

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
"РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА"  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Лобастов Кирилл Викторович

**ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ РИСКА И  
ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНОЗНЫХ  
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

д.м.н., профессор Лаберко Л.А.

Москва 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |            |
|--|------------|
| <b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>  | <b>4</b>   |
| <b>ГЛАВА 1. ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РИСКА И ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ.....</b>                                   | <b>18</b>  |
| 1. Эпидемиология ВТЭО в общей популяции и стационаре .....   | 18         |
| 2. Современные представления о патогенезе послеоперационных ВТЭО .....   | 25         |
| 3. Стратификация пациентов по группам риска развития послеоперационных ВТЭО .....  | 43         |
| 4. Шкала Каприни и ее эволюция.....  | 50         |
| 5. Лабораторные возможности прогнозирования послеоперационных ВТЭО .....   | 57         |
| 6. Способы профилактики послеоперационных ВТЭО.....  | 69         |
| 6.1. Ранняя активизация .....  | 70         |
| 6.2. Эластичная компрессия.....  | 71         |
| 6.3. Активные методы ускорения кровотока .....   | 75         |
| 6.4. Фармакологическая профилактика.....   | 86         |
| 7. Особенности оценки риска и профилактики ВТЭО при современных вмешательствах на поверхностных венах .....  | 92         |
| <b>ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>   | <b>103</b> |
| <b>ГЛАВА 3. ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ БАЛЛОВ КАПРИНИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ВТЭО СРЕДИ РАЗЛИЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ .....</b> | <b>120</b> |
| <b>ГЛАВА 4. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ШКАЛЫ КАПРИНИ... </b>  | <b>144</b> |
| <b>ГЛАВА 5. ВАЛИДАЦИЯ ПАЦИЕНТ-ОРИЕНТИРОВАННОГО ОПРОСНИКА ПО ШКАЛЕ КАПРИНИ .....</b>  | <b>153</b> |
| <b>ГЛАВА 6. ВАЛИДНОСТЬ ШКАЛЫ КАПРИНИ ПРИ СОВРЕМЕННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ПОВЕРХНОСТНЫХ ВЕНАХ.....</b>  | <b>169</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b>ГЛАВА 7. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЯМЫХ<br/>ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОЙ<br/>ОБЛИТЕРАЦИИ ПОВЕРХНОСТНЫХ ВЕН У ПАЦИЕНТОВ С<br/>ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ ВТЭО .....</b>       | <b>207</b> |
| <b>ГЛАВА 8. УВЕЛИЧЕНИЕ ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ<br/>ШКАЛЫ КАПРИНИ С ПОМОЩЬЮ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ<br/>.....</b>  | <b>230</b> |
| <b>ГЛАВА 9. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕЙ<br/>ПНЕВМАТИЧЕСКОЙ КОМПРЕССИИ В СОСТАВЕ<br/>КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ<br/>ВТЭО У ПАЦИЕНТОВ С ЧРЕЗВЫЧАЙНО ВЫСОКИМ РИСКОМ</b> | <b>249</b> |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>   | <b>292</b> |
| <b>ВЫВОДЫ.....</b>  | <b>311</b> |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>  | <b>314</b> |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>  | <b>317</b> |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>   | <b>319</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ .....</b>   | <b>402</b> |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных вен (ТПВ) и тромбоемболию легочной артерии (ТЭЛА), на протяжении многих десятков лет не теряют статус важной медико-социальной проблемы [4,10,15,16,17,18,19,25,26,27,40,48,51,52,53,54,64,65,66]. Известные эпидемиологические исследования определяют заболеваемость ВТЭО в западноевропейской и североамериканской популяциях на уровне 1,0-1,9 случаев на 1000 населения в год, среди которых 0,5-0,7 случаев составляет ТЭЛА и 0,5-1,2 приходится на ТГВ [172,254,255,265,411,425,430,518,557,581]. Менее изученной является заболеваемость ТПВ, которая по отдельным сведениям может достигать 0,6-1,3 случаев на 1000 населения в год [165,209,223], что существенным образом ухудшает общую статистику ВТЭО, увеличивая показатель до 3,0 случаев на 1000 пациентов в год. Официальные статистические отчеты Российской Федерации по нозологии «флебит и тромбофлебит» в течение нескольких лет демонстрируют заболеваемость на уровне 1,5-1,6 случаев на 1000 населения в год [1,2,3], что несколько превышает мировую статистику по ТГВ, но укладывается в общую частоту развития тромбоза поверхностных и глубоких вен. Важным и сильным фактором риска возникновения тромботических осложнений является недавнее стационарное лечение, в особенности сопровождаемое выполнением большой хирургической операции [75,78,184,255,350,499,501,525,530,531,538,598]. В связи с этим вопрос индивидуальной оценки вероятности возникновения госпитальных ВТЭО и назначения адекватных мер по их предотвращению является критически важным с медицинской и социальной точки зрения [12,241,420]. Такие простые меры, как ранняя активизация, эластичная компрессия, введение



профилактических доз антикоагулянтов, ассоциируется со значительным снижением частоты возникновения послеоперационного венозного тромбоза и легочной эмболии в большинстве случаев [51,52,53,54]. Между тем, остаются отдельные клинические ситуации, в которых не до конца разработаны подходы к профилактике ВТЭО или традиционные меры оказываются недостаточно эффективными.

### **Степень разработанности темы исследования**

Краеугольным камнем эффективной профилактики ВТЭО в стационаре является точная оценка угрозы их развития, для чего наиболее валидным инструментом является шкала Каприни [38,85,250,363,433,444]. Она не только включает большинство доказанных факторов риска ВТЭО, но учитывает силу индивидуального влияния каждого из них, а также эффект кумуляции. Шкала позволяет разделить пациентов на традиционные группы риска (низкий, умеренный, высокий), предлагая наиболее эффективный профилактический алгоритм для каждой из них [12,85,231]. При этом границы между группами являются весьма условными, часто размытыми и накладывающимися друг на друга [250]. Более того, стандартная группа высокого риска, объединяющая пациентов с наличием  $\geq 5$  баллов, оказывается неоднородной и внутри нее можно идентифицировать самостоятельные подгруппы с дальнейшим увеличением частоты регистрации ВТЭО [250,433]. В частности, в популяции общехирургических пациентов наличие  $\geq 11$  баллов ассоциируется с драматическим увеличением числа венозных тромбозов, даже на фоне использования стандартных методов профилактики [363]. Выявление причин недостаточной эффективности стандартных превентивных подходов и разработка алгоритмов предотвращения ВТЭО для данной подгруппы пациентов может существенным образом улучшить результаты хирургического лечения. Одной из возможных причин повышенной склонности к тромбообразованию служит гиперкоагуляция,

ассоциированная, как с фоновым заболеванием, так и с объемом и характером хирургического повреждения тканей [151,186,214,349,450,467,576,577,578], для коррекции которой было предложено использовать введение увеличенных доз нефракционированного гепарина [5]. Другой значимой причиной является венозный стаз, сопряженный с нарушением функции мышечно-венозной помпы и опорожнением вен голени в период хирургического вмешательства, действия наркоза или регионарной анестезии с моторным блоком нижних конечностей, а также в течение последующего периода ограниченной активности [128,156,391,422,503]. Для борьбы с ним при высоком риске ВТЭО было предложено использование эластичной компрессии с повышенным уровнем давления [8] и сочетания антикоагулянтов и электрической стимуляции мышц голени [7].

Открытым остается вопрос о роли индивидуального подбора дозы НМГ и о возможности лабораторной оценки индивидуального ответа на его введение. Опубликованные ранее исследования по изучению анти-Ха активности демонстрируют высокую вариабельность субъективной реакции на введение стандартного количества НМГ [103,167,200,318,347,441,442,489,567,568]. Показано, что недостижение показателем своего целевого диапазона ассоциируется с увеличенным риском развития послеоперационных ВТЭО, а индивидуальный подбор дозы повышает эффективность фармакологической профилактики [103,189,200,327,441,567,568].

Помимо анти-Ха активности, представляющей собой тест для оценки одного из нескольких механизмов антитромботического действия НМГ, интерес представляет возможность применения глобальных тестов для изучения системы гемостаза, в частности теста Тромбодинамика. Предшествующие исследования показали его высокую чувствительность к гиперкоагуляции, а также возможности для индивидуального подбора

лечебных доз антикоагулянтов [28,29,30,31,43,57,87,523]. Самостоятельный интерес представляет возможность использования теста для оценки состояния системы гемостаза до и после оперативного вмешательства, а также для прогнозирования послеоперационных ВТЭО в комплексе со шкалой Каприни.

Альтернативным способом повышения эффективности мер по профилактике ВТЭО в группе чрезвычайно высокого риска является комбинация фармакологических и механических методов. Известно, что ИПК по своей эффективности не уступает фармакологической профилактике [268], а ее комбинация с медикаментозными средствами позволяет дополнительно снизить угрозу развития осложнений [296]. Между тем, подобный подход никогда не изучался в контексте индивидуальной оценки пользы и риска в соответствии с баллами Каприни, что может скомпенсировать его недостатки в виде высокой стоимости и недостаточной комплаентности.

Помимо группы чрезвычайно высокого риска существует категория пациентов, у которой частота развития симптоматических ВТЭО невелика, что придает максимальную драматичность каждому состоявшемуся эпизоду [90,252,382,414,443]. До сих пор шкала Каприни не была должным образом валидирована у пациентов, подвергающихся современным вмешательствам на поверхностных венах, поэтому вопрос оценки риска и назначения фармакологической профилактики у них носит субъективный характер и остается прерогативой лечащего врача со всей вытекающей персональной ответственностью в случае развития осложнений [23,297].

Таким образом, дальнейшая валидация шкалы Каприни среди отдельных медицинских, в том числе хирургических, специальностей создает предпосылки для улучшения ситуации с первичной профилактикой ВТЭО в стационаре, что положительным образом должно сказаться на

общей частоте развития осложнений в популяции и качестве оказания хирургической помощи населению.

**Цель исследования:** разработать индивидуальный подход к оценке риска и профилактике послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений с помощью шкалы Каприни.

**Задачи исследования:**

1. Определить индивидуальные пороговые значения баллов по шкале Каприни, ассоциированные с повышенным риском развития ВТЭО, у пациентов различного медицинского профиля.
2. Оценить приверженность отечественных врачей к применению шкалы Каприни в реальной клинической практике.
3. Адаптировать и валидировать пациент-ориентированный опросник по шкале Каприни для оценки риска развития послеоперационных ВТЭО.
4. Оценить частоту развития ВТЭО, валидность шкалы Каприни и необходимость целенаправленной специфической профилактики у пациентов, подвергающихся современным малоинвазивным вмешательствам на поверхностных венах.
5. Оценить эффективность и безопасность использования профилактических доз прямых оральных антикоагулянтов при термической облитерации поверхностных вен у пациентов с повышенным риском ВТЭО, оцененным по шкале Каприни.
6. Оценить возможности улучшения предсказательной способности шкалы Каприни путем интеграции в ее состав результатов теста Тромбодинамика.
7. Оценить эффективность и безопасность использования интермиттирующей пневматической компрессии в составе комплексной профилактики ВТЭО у пациентов с чрезвычайно высоким риском, оцененным по шкале Каприни.

8. Разработать алгоритм индивидуальной оценки риска ВТЭО и назначения адекватных профилактических мероприятий на основании шкалы Каприни.

### **Научная новизна:**

1. Изучена степень валидированности шкалы Каприни среди различных медицинских специальностей; определены пороговые значения, ассоциирующиеся со значительным увеличением индивидуального риска развития ВТЭО; предложены обновленные подходы для стратификации пациентов общехирургического профиля, включая онкохирургию, по опасности развития послеоперационного венозного тромбоза и легочной эмболии.
2. Определена приверженность российских врачей, интересующихся вопросами профилактики и лечения ВТЭО, к применению шкалы Каприни в реальной клинической практике, степень интегрированности инструмента в бумажную и электронную медицинскую документацию, потенциальные возможности применения методов профилактики ВТЭО в лечебных учреждениях.
3. Локализована, адаптирована и валидирована русскоязычная версия пациент-ориентированного опросника по шкале Каприни при плановых хирургических вмешательствах.
4. Оценена корреляция между баллом по шкале Каприни и риском развития симптоматических и бессимптомных ВТЭО, включая субклиническую окклюзию вен голени и термически-индуцированный тромбоз, при современных малоинвазивных вмешательствах на поверхностных венах; выявлены пограничные значения, ассоциированные с достоверным увеличением вероятности возникновения осложнений; разработана модель стратификации пациентов флебологического профиля по риску развития ВТЭО.

5. Изучена эффективность и безопасность применения профилактических доз антикоагулянтов, включая низкомолекулярные гепарины и прямые оральные антикоагулянты, при современных вмешательствах на поверхностных венах; предложены показания для рационального применения фармакологической профилактики.
6. Установлена предсказательная способность параметров теста Тромбодинамика в отношении развития послеоперационных ВТЭО у пациентов с колоректальным раком; разработана система интеграции результатов теста в состав шкалы Каприни, повышающая общую предиктивную ценность модели.
7. Определена эффективность и безопасность применения интермиттирующей пневматической компрессии совместно с эластичной компрессией и введением стандартных профилактических доз антикоагулянтов у пациентов с  $\geq 11$  баллами Каприни; разработаны показания к рациональному применению фармако-механического подхода для получения максимальной клинической выгоды.
8. Предложен основанный на баллах Каприни алгоритм выбора оптимальных средств для профилактики ВТЭО у пациентов общехирургического, включая онкохирургию, и флебологического профиля.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Шкала Каприни обладает высокой валидностью для большинства медицинских специальностей, включая терапию, интенсивную терапию, новую коронавирусную инфекцию, онкологию, комбустиологию, травматологию и ортопедию, урологию и гинекологию, общую, сосудистую, торакальную и пластическую

хирургию, а также хирургию органов головы и шеи. Баллы, ассоциированные со значительным увеличением индивидуального риска ВТЭО зависят от медицинского профиля пациента, объема стандартной профилактики и лежат в пределах  $\geq 7-11$ . Группа высокого риска, определяемая порогом в  $\geq 5$  баллов, требует дальнейшего деления на подгруппы очень высокого и чрезвычайно высокого риска в связи со значительным увеличением числа ВТЭО среди отдельных медицинских специальностей.

2. Российские врачи, интересующиеся проблемами венозного тромбоза, обладают высокой осведомленностью в отношении инструментов для индивидуальной оценки риска ВТЭО, хорошо знакомы со шкалой Каприни, часто применяют ее в клинической практике с целью стратификации пациентов по группам риска и рационального выбора средств для первичной профилактики осложнений.
3. Наблюдается сильная достоверная согласованность ( $\kappa=0,84$ ; 95% ДИ, 0,76-0,91) в оценке индивидуального риска ВТЭО между локализованной версией пациент-ориентированного опросника по шкале Каприни и оригинальной шкалой у пациентов перед плановыми хирургическими вмешательствами.
4. Имеется достоверная ассоциация между баллом Каприни и риском развития симптоматических и бессимптомных ВТЭО, включая субклиническую окклюзию глубоких вен и термически индуцированный тромбоз, при современных малоинвазивных вмешательствах на поверхностных венах ( $V=0,102$ ;  $p=0,001$ ). В соответствии с баллами Каприни пациенты флебологического профиля могут быть разделены на группы низкого (0-6 баллов), умеренного (7-10 баллов) и высокого ( $\geq 11$  баллов) риска. Частота развития симптоматических ВТЭО в течение 28 дней наблюдения составляет 0,5% (95% ДИ, 0,3-1,0%) при отсутствии

фармакопрофилактики. Назначение профилактических доз антикоагулянтов может быть рассмотрено при умеренном и высоком риске ВТЭО, а также при наличии тромботического эпизода в анамнезе.

5. Профилактическая доза ривароксабана может служить альтернативой введению парентеральных антикоагулянтов при термической облитерации поверхностных вен у пациентов с индивидуально повышенным риском развития ВТЭО, оцененным по шкале Каприни, при условии соблюдения правил использования препарата не в соответствии с официальной инструкцией (офф-лейбл).
6. Модификация шкалы Каприни путем интеграции в нее результатов теста Тромбодинамика позволяет улучшить прогнозирование послеоперационных ВТЭО у пациентов с колоректальным раком и высоким риском развития осложнений за счет снижения количества не предсказанных венозных тромбозов и выявления лиц с чрезвычайно высоким риском ВТЭО, требующих разработки индивидуальных превентивных программ.
7. Применение интермиттирующей пневматической компрессии в дополнение к эластичной компрессии и введению стандартных профилактических доз антикоагулянтов характеризуется высокой эффективностью и безопасностью у пациентов хирургического профиля с наличием  $\geq 11$  баллов Каприни. Количество больных, которых необходимо пролечить для предотвращения одного эпизода бессимптомного тромбоза составляет 6 человек, а чтобы вызвать одно повреждение кожи нижних конечностей – 20 человек.
8. Предложенный алгоритм стратификации пациентов хирургического профиля по пересмотренным пороговым значениям шкалы Каприни позволяет оптимизировать индивидуальный подход к профилактике послеоперационных ВТЭО.



## **Теоретическая и практическая значимость**

Оптимизация алгоритма для индивидуальной оценки риска развития послеоперационных ВТЭО с помощью шкалы Каприни на основании выявления пограничного числа баллов, ассоциированного со значительным увеличением вероятности возникновения тромботических событий, а также путем интеграции в ее состав новых лабораторных показателей, в частности результатов теста Тромбодинамика, является основой программы по повышению эффективности первичной профилактики внутрибольничных ВТЭО. Возможность более точного определения вероятности развития осложнений позволяет использовать обновленные протоколы для их профилактики, в том числе активное применение фармако-механического подхода, включающего сочетание интермиттирующей пневматической компрессии и введения антикоагулянтов, у пациентов с чрезвычайно высоким риском. Обновленные пороговые значения баллов Каприни для отдельных хирургических специальностей позволяют целенаправленно применять более сложные и дорогостоящие подходы к профилактике ВТЭО, в частности индивидуальный подбор доз антикоагулянтов на основании лабораторного контроля за их активностью, интермиттирующую пневматическую компрессию, ультразвуковой скрининг на предмет бессимптомных тромбозов. Также они предоставляют возможность избегать необоснованного и избыточного назначения антикоагулянтов у пациентов с низким риском развития ВТЭО, в частности при выполнении современных вмешательств на поверхностных венах. Все вместе это должно способствовать уменьшению числа госпитальных ТГВ и ТЭЛА и связанных с ними долгосрочных социально значимых последствий таких, как ПТБ и ХТЭЛГ. Положительный социально-экономический эффект от снижения числа тромботических осложнений может быть обусловлен экономией и перераспределением ресурсов здравоохранения, необходимых для их лечения, сохранением трудоспособности, а также улучшением

качества жизни оперированных больных. Широкое внедрение разработанных методов для точной оценки риска и эффективной первичной профилактики послеоперационных ВТЭО должно оказать влияние на общую распространенность осложнений в популяции, обеспечивая ее глобальное оздоровление. Предложенные подходы и алгоритмы отличаются простотой исполнения, низкой требовательностью к ресурсам и материально-техническому обеспечению, поэтому могут быть внедрены в практику разнообразных лечебных учреждений вне зависимости от формы собственности и путей финансирования.

### **Степень достоверности результатов работы**

Достоверность полученных данных и сделанных на их основе выводов подтверждается заблаговременным планированием всех этапов исследования, включая определение релевантного дизайна работы в соответствии с поставленными задачами с учетом рекомендаций CONSORT, STROBE, PRISMA и расчет объема выборки, необходимого для подтверждения научной гипотезы, предварительную регистрацию протоколов исследований в общедоступных базах данных, четкое следование заранее разработанному протоколу исследования и плану статистического анализа, включение необходимого количества пациентов для достижения заданной статистической мощности, использование современных методов лабораторного и инструментального обследования с целью объективного подтверждения искомых клинических исходов, применение соответствующих методов статистической обработки данных, анализ данных и формулировка выводов в соответствии с принципами доказательной медицины.

### **Соответствие паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует пунктам 1, 2 и 3 паспорта научной специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки): (1) изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических

заболеваний; (2) разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний; (3) обобщение интернационального опыта в отдельных странах, разных хирургических школ и отдельных хирургов.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты работы были внедрены в практику отделений хирургического профиля стационарного и амбулаторного звена ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 ДЗМ», ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова ДЗМ», ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», сети частных клиник «MedSwiss» (г. Москва), «Первый флебологический центр» (г. Москва) и «Клиника флебологии и лазерной хирургии» (г. Челябинск), в педагогическую работу кафедры общей хирургии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Основные положения работы нашли отражение в проекте Национальных клинических рекомендаций по нозологии «Тромбоз глубоких вен» раздел «Первичная профилактика ВТЭО (профилактика первого эпизода)» от 2022 года.

### **Апробация диссертации**

Основные положения диссертации доложены на совместной научно-практической конференции коллектива сотрудников кафедры общей хирургии лечебного факультета ФGAOY BO РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ и сотрудников хирургических отделений ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» от 15 марта 2023 года. Результаты исследований докладывались на конференциях: 7-й Санкт-Петербургский Венозный форум (Санкт-Петербург, Россия, 2014 год), 22<sup>nd</sup> IUA European Chapter Congress (Будапешт, Венгрия, 2015 год), 57<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition (Орландо, США, 2015 год), 16<sup>th</sup> Meeting of European Venous Forum (Санкт-Петербург, Россия, 2015 год), 59<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (Дюссельдорф, Германия, 2015 год),

Славянский Венозный Форум (Витебск, Республика Беларусь, 2015 год), Всероссийский Форум Антикоагулянтной терапии ФАКТ (Москва, Россия, 2016 год), XI-Я Научно-практическая конференция Ассоциации Флебологов России (Новосибирск, Россия, 2016 год), 9-й Санкт-Петербургский Венозный форум (Санкт-Петербург, Россия, 2016 год), 2-й Международный Форум антикоагулянтной терапии ФАКТ -2017 (Москва, Россия, 2017 год), 18<sup>th</sup> Meeting of European Venous Forum (Порту, Португалия, 2017 год), 31<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Society for Vascular Surgery (Лион, Франция, 2017), 59<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition (Атланта, США, 2017 год), 30<sup>th</sup> Annual Meeting of American Venous Forum (США, Ранчо Мираж, 2019 год), 14-й Санкт-Петербургский Венозный форум (Санкт-Петербург, Россия, 2021 год), 21<sup>th</sup> Meeting of European Venous Forum (виртуально, 2021 год), 33<sup>rd</sup> Annual Meeting of American Venous Forum (виртуально, 2021 год), vWINter meeting (Дубай, ОАЭ, 2022), 22<sup>th</sup> Meeting of European Venous Forum (виртуально, 2022 год), 34<sup>th</sup> Annual Meeting of American Venous Forum (виртуально, 2022год), 35<sup>th</sup> Annual Meeting of American Venous Forum (виртуально, 2023 год).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликованы 22 научные статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов научных исследований, включая 6 статей в иностранных научных журналах.

### **Личное участие автора**

Автор принимал активное участие во всех этапах оригинальных исследований от момента формулировки гипотезы до статистической обработки результатов и написания статей. Автором были созданы протоколы всех исследований, разработаны регистрационные карты больных и связанные с ними базы для сбора и хранения данных, проведены все статистические расчеты и написан текст основных публикаций. В ряде исследований автор принимал участие непосредственно в сборе

клинического материала, выполняя оперативные вмешательства и ультразвуковые исследования у включенных больных.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из Введения, Обзора литературы, семи Глав оригинальных исследований, Заключение, Выводов, Практических рекомендаций, Списка литературы и Приложения. Библиография состоит из 66 отечественных и 539 зарубежных источников. Диссертация изложена на 435 страницах машинописного текста, иллюстрирована 46 таблицами и 22 рисунками.

# ГЛАВА 1. ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РИСКА И ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

## Обзор литературы

### 1. Эпидемиология ВТЭО в общей популяции и стационаре

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) – это группа полиэтиологических состояний, провоцируемых клиническими триггерами на фоне наследственной предрасположенности и приобретенных факторов риска. Тромб чаще всего возникает в глубоких венах нижних конечностей, а отдельные его фрагменты, включая активированные тромбоциты, лейкоциты и микрочастицы могут мигрировать через правые отделы сердца в легочную артерию, вызывая обструкцию ее основного ствола и ветвей, что в отдельных случаях может приводить к летальному исходу. При этом понятие ВТЭО включает как тромбоз поверхностных вен (ТПВ), так и тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), не теряя статус важной медико-социальной проблемы на протяжении многих лет [4,10,15,16,17,18,19,25,26,27,40,47,48,51,52,53,54,64,65,66].

ВТЭО часто протекают бессимптомно, неправильно диагностируются и не распознаются в момент смерти, в особенности при отсутствии рутинных патологоанатомических исследований с тщательной оценкой вен голени. Считается, что эти факторы приводят к заметной недооценке распространенности осложнений. Известные эпидемиологические исследования определяют заболеваемость ВТЭО в западноевропейской и североамериканской популяциях на уровне 1,0-1,9 случаев на 1000 населения в год, среди которых 0,5-0,7 случаев составляет ТЭЛА и 0,5-1,2 приходится на ТГВ [172,254,255,265,411,425,430,518,557,581]. Менее изученной является заболеваемость ТПВ, которая по отдельным сведениям может достигать 0,6-1,3 случаев на 1000 населения в год [165,209,223], что существенным образом ухудшает общую статистику ВТЭО, увеличивая

суммарный показатель до 3,0 случаев на 1000 пациентов в год. Официальные статистические отчеты Российской Федерации по нозологии «флебит и тромбофлебит» в течение нескольких лет демонстрируют заболеваемость на уровне 1,5-1,6 случаев на 1000 населения в год [1,2,3], что несколько превышает мировую статистику по ТГВ, но укладывается в общую частоту развития тромбоза поверхностных и глубоких вен.

Венозные тромбоэмболические осложнения являются распространенным заболеванием с частотой 104–183 случая на 100 000 человеко-лет у пациентов европеоидной расы, представляя в западных странах третье по частоте сердечно-сосудистое осложнение (после острого коронарного синдрома и острого нарушения мозгового кровообращения) и третью по частоте причину внутрибольничной смерти [477]. Эпидемиологические модели насчитывают более 300 тысяч смертей в год от ВТЭО в Европейском союзе, что выше суммарной летальности от рака молочной железы и простаты, автокатастроф и ВИЧ-инфекции. Из этих смертей только в 7% случаев ВТЭО диагностируются прижизненно, 34% представляют собой первично фатальную легочную эмболию, а 59% являются следствием недиагностированной ТЭЛА. При этом до трех четвертей всех летальных исходов относится к внутрибольничным случаям [153]. В США ТЭЛА поражает от 300 000 до 600 000 человек в год, что провоцирует от 200 000 до 300 000 ежегодных смертей [98]. По данным США и Канады смертность от ТЭЛА в популяции снижалась в период с 2000 по 2008 годы, но затем снова начала возрастать вплоть до 2017 года [89].

Острая тромбоэмболия легочной артерии является наиболее серьезным клиническим проявлением ВТЭО. При этом фатальная ТЭЛА с признаками обструктивного шока, обычно возникающая в результате прогрессирования проксимального ТГВ, относится к частым причинам внезапной смерти. По статистике, впервые манифестировавшая ТЭЛА в 10-25% случаев

заканчивается моментальной гибелью, а у выживших пациентов риск скончаться в течение первого месяца наблюдения в среднем составляет около 10%, значительно увеличиваясь при наличии фонового онкологического заболевания [254,411,488]. В течение последующих нескольких месяцев ВТЭО-ассоциированная летальность достигает 20% с повторной эмболией в качестве основной причины [172,229,581]. В случае если первые развившееся ВТЭО проявляется тромбозом глубоких вен, то в остром периоде смертность составляет 4%, достигая 6% к концу первого месяца наблюдения [411,524,581]. Основная причина относительно высокой летальности при ТГВ заключается в том, что он осложняется симптоматической ТЭЛА не более, чем в 10% случаев. Но при активном инструментальном скрининге, который на данный момент не рекомендуется при отсутствии клинических подозрений, признаки обструкции русла легочной артерии могут быть выявлены в 20-50% случаев венозного тромбоза [226,227,271,277,323,401,431,449,462,555]. Интересно, что наличие бессимптомной легочной эмболии на момент диагностики ТГВ несколько ухудшает краткосрочный прогноз заболевания, увеличивая риск повторной симптоматической ТЭЛА в 4,5 раза в течение последующих двух недель наблюдения, но не влияет на долгосрочный прогноз заболевания [227,555].

В последние годы тромбоз поверхностных вен также был причислен к категории ВТЭО. Это аргументируется частой его ассоциацией с ТГВ и ТЭЛА, достигающей по данным мета-анализов 18% и 7% соответственно [183]. Важно, что после перенесенного тромбоза поверхностных вен риск рецидива ВТЭО, включая повторный ТПВ, новые ТГВ и ТЭЛА, достигает 3-10% в течение 3 месяцев [95,179,215]. При более долгосрочном наблюдении индивидуальный анамнез ТПВ ассоциируется с увлечением угрозы последующих ВТЭО в 6,9-8,6 раз [131,559]. Интересно, что вероятность повторных венозных тромбозэмболических осложнений после



перенесенного тромбоза поверхностных вен не отличается от таковой при проксимальном ТГВ [217]. Не менее важным представляется тот факт, что поражение глубоких вен не всегда является следствием прямого распространения тромба из поверхностных сосудов через соустья и перфорантные вены. Было показано, что до 42% всех случаев симультанного ТГВ не имеют прямой связи с ТПВ, в том числе локализуясь на контралатеральной конечности в 17% наблюдений [179].

Одной из серьезных проблем после перенесенной ТЭЛА в отдаленные сроки является развитие хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) с частотой 1-4%, летальность при которой которой достигает 20% в год [181,305,547]. Механизм развития ХТЭЛГ многофакторный. Он включает не только персистирующие организованные тромбы в проксимальных отделах легочной артерии (главных, долевого и сегментарных), но и поражение мелких сосудов, которое играет важную роль в формировании и прогрессировании заболевания. Данное осложнение негативно влияет на качество жизни, существенно ограничивает физическую активность и снижает работоспособность вплоть до полной ее утраты.

Посттромботическая болезнь (ПТБ) имеет наибольшее клиническое значение в отдаленном периоде ТГВ. Она характеризуется появлением неспецифических субъективных симптомов и объективных признаков хронического заболевания вен (ХЗВ) в течение первых 1–2 лет после ТГВ, ассоциированных с венозной гипертензией, рефлюксом и обструкцией [49]. Важными факторами риска ПТБ являются проксимальный и рецидивирующий ТГВ, ожирение, пожилой возраст, воспалительные изменения в самом тромбе и прилегающей стенке сосуда, наличие резидуальной венозной обструкции, а также предшествующее первичное ХЗВ [291]. ПТБ может быть обнаружена у 19-42% пациентов через 10-15

лет, из них в 3-4% случаев регистрируются тяжелые формы болезни с наличием трофических язв [106,208,399,469].

Другим отдаленным последствием перенесенного ТГВ и ТЭЛА является рецидив заболевания. Считается, что после завершения антикоагулянтной терапии рецидивы ВТЭО в течение первого года насчитывают 10%, в течение следующих 5 лет частота их развития увеличивается до 20%, а через 10 лет достигает 30% [351,469,470,471,595]. При этом каждый повторный эпизод может повышать риск возникновения или усугублять течение ПТБ и ХТЭЛГ, а также нести угрозу летального исхода.

Отдельную проблему представляет сниженная продолжительность жизни пациентов после перенесенных ВТЭО, что объясняется относительно высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений, в частности инсультов, инфарктов, острой сердечной недостаточности [107,119,468]. Необнаруженный онкологический процесс, выявляемый при последующем обследовании у 5-10% больных, может являться еще одной причиной снижения продолжительности жизни [138,558]. ВТЭО может быть первым проявлением скрытого злокачественного новообразования и чаще развивается в течение 1 года до или после установления диагноза рака. Однако формальная ассоциация между тромбозом и онкологическим заболеванием может прослеживаться в период до 10 лет, что подчеркивает общность генетических и патофизиологических (в частности, системное воспаление) механизмов их развития [109,386].

Значительный вклад в популяционную заболеваемость ВТЭО вносят госпитальные тромбозы, нередко осложняющие стационарное лечение хирургических и терапевтических больных. Среди всех внутрибольничных осложнений они занимают второе место в странах с высоким доходом и лидируют в странах с низким и средним доходом [285]. У больных

хирургических специальностей ТГВ и ТЭЛА являются вторым по частоте послеоперационным осложнением и причиной задержки в стационаре, третьей по частоте причиной послеоперационной летальности и увеличения затрат на лечение [598]. Заболеваемость госпитальными ВТЭО в десять раз превышает общепопуляционные показатели и достигает 9,6 случаев на 1000 пролеченных за год пациентов [255]. Частота их развития насчитывает 1,3% для ТГВ и 0,4% - для ТЭЛА [530]. По другим данным, нефатальная ТЭЛА регистрируется у 1,5-2,0% всех стационарных больных, а ТЭЛА с летальным исходом - в 0,3-0,5% [501]. До начала широкого использования методов первичной профилактики у 10-35% больных, скончавшихся в стационаре, на вскрытии обнаруживалась массивная и субмассивная легочная эмболия, трактованная в качестве основной причины смерти [184,350,499].

После выписки из стационара риск развития ВТЭО остается повышенным на протяжении длительного времени. Так, в первые 6 недель после стационарной хирургии он превышает общепопуляционные показатели в 70 раз и сохраняется на высоком уровне до 12 недель, а более, чем 2-кратное повышение риска может держаться до 13-18 недель после отдельных операций [136,538]. Из всех диагностированных вне стен стационара ВТЭО до 60% связаны с предыдущей госпитализацией: в 23,1% по поводу хирургического лечения и в 36,8% по поводу терапевтического заболевания [525]. У онкологических пациентов после больших хирургических вмешательств до 40% симптоматических эпизодов ВТЭО регистрируется на амбулаторном этапе через 21 день и позднее [70]. У терапевтических больных до 57% всех ТГВ и ТЭЛА обнаруживаются после выписки из стационара [78]. Эти факты подчеркивают необходимость использования продленной профилактики на амбулаторном этапе долечивания и реабилитации у отдельной группы хирургических и терапевтических пациентов.

До начала широкого внедрения методов профилактики частота развития симптоматических и бессимптомных форм ВТЭО достигала 80% [224,420]. Разработка современных эффективных протоколов и алгоритмов позволила существенным образом снизить риск возникновения осложнений. Так, в рамках проекта «Территория безопасности», объединившего хирургические и терапевтические клиники по всей стране, была подтверждена абсолютная польза от рутинной механической и фармакологической профилактики, что нашло отражение в колоссальном уменьшении общего числа стационарных ВТЭО [52,53]. До того момента адекватная оценка риска ВТЭО и назначение соответствующей профилактики в российских стационарах осуществлялась не более, чем в 26% случаев, что значительно уступало странам Европы и соответствовало уровню Африки, Индии, Южной Америки и Ближнего Востока [155]. Однако, под чутким руководством академика Савельева В.С. Ассоциации Флебологов России удалось существенно увеличить охват профилактическими мероприятиями пациентов по всей стране, а также повысить качество превентивных программ.

Социально-экономическое значение ВТЭО включает прямые затраты на лечение заболевания (например, в США они достигают \$10000 для инициальной терапии одного случая ТГВ, \$17000 - ТЭЛА, \$20000 - онкоассоциированного тромбоза и могут увеличиваться до \$23000 при развитии отдаленных осложнений), а также непрямые убытки, связанные с временной и стойкой утратой трудоспособности [185,238]. Известно, что у больных с ВТЭО риск временной утраты трудоспособности повышен на 52% в сравнении с общепопуляционными показателями [122]. По данным крупного анализа 421 миллионов госпитализаций по всем у миру, частота регистрации ВТЭО в странах с высоким доходом достигала 3,3 (95% ДИ, 1,9-4,8), а в странах с низким и умеренным доходом – 3,0 (95% ДИ, 1,0-4,8) случаев на 100 госпитализаций в год, что ассоциировалось с краткосрочной

и долгосрочной утратой трудоспособности в 27,3% и 7,1% случаев и соответствовало потере 7,7 миллионов трудодней в год [285].

## **2. Современные представления о патогенезе послеоперационных ВТЭО**

Стационар, в особенности хирургический, не зря считается источником ВТЭО. Именно в нем максимально реализует себя патогенетическая триада тромбообразования, описанная австрийским патологом Рудольфом Вирховым в 1856 году [564]. Согласно этой концепции, венозные тромбы образуются в условиях замедленного кровотока и низкого (нулевого) напряжения сдвига, в основном состоят из нитей фибрина, эритроцитов и небольшого количества тромбоцитов. Вирхов стремился объяснить причину легочной тромбоэмболии и предположил, что она возникает в результате отдаленной миграции сгустка. Он попытался объяснить механизм или определить конкретные условия, необходимые для инициации периферического свертывания крови, и то, каким образом тромб может сместиться из отдаленной вены, попасть в правые отделы сердца и в систему легочной артерии. Три фактора триады Вирхова включают повреждение стенки сосуда, замедление кровотока и наличие текучести кров, что отражает повышенную свертываемость (гиперкоагуляцию). Одновременное воздействие всех трех компонентов с наибольшей вероятностью приводит к инициации тромботического процесса, но гиперэкспозиция двух и даже одного компонента патогенетической триады также может привести к запуску патологического тромбообразования.

Сосудистый эндотелий является самостоятельным эндокринным органом, который определяет постоянство реологических свойств крови, участвует в регуляции тонуса и структуры сосудистой стенки [9,44,58,60,62,63,475,585]. Здоровый эндотелий обеспечивает

антикоагулянтную и антитромбоцитарную выстилку с определенными гликопротеидами клеточной поверхности и высвобождением отдельных молекул, некоторые из которых предварительно сформированы в специализированных и уникальных везикулах, тельцах Вейбеля-Паладе [273,585]. В соответствии с внешними и внутренними стимулами эндотелий может реализовывать протромботические или антитромботические свойства [585]. Главными растворимыми веществами с антитромботической активностью являются простагландин I<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, эндотелий-релаксирующий фактор (оксид азота, NO), тканевой активатор плазминогена (tPA) и ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ). Основные секретируемые протромботические субстанции представлены фактором фон Виллебранда (vWF) и ингибитором активатора плазминогена-1 (PAI-1). К мембранным антикоагулянтами относятся тромбомодулин (ТМ), протеин S, гепарансульфат и экто-АДФаза. Мембранные прокоагулянты включают тканевой фактор (ТФ) и фактор Va.

Основные эффекты PGI<sub>2</sub> и NO включают нарушение агрегации тромбоцитов и вазодилатацию (холинергическое расслабление гладкомышечных клеток стенки сосуда невозможно в отсутствие NO); tPA представляет собой основной фермент, превращающий неактивный плазминоген в активный плазмин и запускающий расщепление фибриновых нитей, а ИПТФ, в свою очередь, блокирует процесс свертывания крови на стадии инициации путем блокады комплекса ТФ/VIIa/Ха.

Эндотелиальные поверхностные антикоагулянты играют критически важную роль в поддержании текучести крови. ТМ представляет собой интегральный трансмембранный гликопротеин, выполняющий функцию рецептора и ко-фактора для активного тромбина (фактор IIa). Комплекс ТМ/IIa является уникальным ферментом, активирующим протеин С, который вместе со своим ко-фактором протеином S (также частично

продуцируемым эндотелием) блокирует усиление коагуляционного каскада за счет инактивации факторов Va и VIIIa. К тому же, тромбин, связанный с ТМ, теряет свою активность и может быть поглощен и расщеплен эндотелиоцитами. Важную функцию мембранного антикоагулянта выполняет основной компонент гликокаликса - гепарансульфат. Он наряду с плазменным гепарином связывает антитромбин-3 (АТ-3), вызывая изменения конформации его молекулы, что значительным образом повышает сродство АТ-3 ко всем факторам свертывания, включая центральные компоненты плазменного гемостаза - факторы IIa и Xa. Предполагают, что небольшая часть растворенного в плазме крови АТ-3 находится в постоянной связи с гепарансульфатом, что определяет возможность моментального антикоагулянтного ответа в период инициации тромбообразования. Дерматансульфат также является компонентом эндотелиального гликокаликса. Он способен усиливать эффект ко-фактора гепарина-2. Высокомолекулярный гепарин, имеющий в своем составе не менее 24 олигомеров и вне зависимости от наличия специфической пентасахаридной последовательности, в комплексе с ко-фактором-2 способен инактивировать тромбин в обход классического антитромбинового пути. Таким образом при участии дерматансульфата реализуется АТ-3 независимый антикоагулянтный эффект гепарина. Экзогенные нуклеотидазы представляют собой мембранные ферменты, обеспечивающие расщепление экзогенных нуклеотидов. Частным примером является экто-АДФаза, способная разрушать мощный стимулятор агрегации тромбоцитов – АДФ. Последняя способствует вовлечению в тромботический процесс новых кровяных пластинок и прогрессированию патологического процесса [585].

Уникальным свойством эндотелия является регулирование тромбоцитарной и лейкоцитарной адгезии путем контроля за экспрессией молекул клеточной адгезии (в первую очередь, Р-селектин) и фактора фон

Виллебранда (vWF) [475]. В норме тельца Вайбеля-Паладе, представляющие собой специфические крупные везикулы в цитоплазме эндотелиальных клеток, содержат оба вещества и могут высвободить их под воздействием повреждающих стимулов. Р-селектин представляет собой универсальный фактор первичной лейкоцитарной адгезии, запускающий роллинг последних и способствующий воспалительному ответу. Дальнейшее взаимодействие белых кровяных телец с эндотелием приводит к стабильной адгезии, активации и миграции лейкоцитов за пределы сосудистого русла, что приводит к формированию классической тромбо-воспалительной реакции. В свою очередь, vWF способствует адгезии и активации тромбоцитов, инициируя первичный ответ на повреждение стенки сосуда. Таким образом, отсутствие на поверхности эндотелия селектинов и vWF является условием физиологической текучести крови, а вовлечение описанных механизмов в процесс тромбообразования хорошо укладывается в концепцию тромбовоспаления или иммунного тромбоза, в рамках которой эндотелиальная дисфункция служит ключевым пусковым механизмом [114].

Ведущими причинами возникновения эндотелиальной дисфункции считаются гипоксия, оксидативный стресс, воздействие медиаторов воспаления и иммунного ответа, микробных токсинов, а также механических факторов, что приводит к полярной смене профиля секретлируемых эндотелиоцитами веществ [60,140,446,475,585]. Вазодилататоры сменяются вазоконстрикторами, прокоагулянты и ингибиторы фибринолиза вытесняют антикоагулянты и фибринолитики, начинается продукция медиаторов воспаления, а на клеточной мембране появляются адгезивные молекулы. Нетрудно представить, что нахождение в стационаре по поводу острого или обострения хронического заболевания, в особенности при выполнении оперативного пособия, может ассоциироваться с воздействием на эндотелий повреждающих факторов,



приводя к его дисфункции. Подобное молекулярное и микроструктурное повреждение стенки сосуда на сегодняшний день рассматривается в контексте вирховской триады даже в отсутствие прямого макроскопического повреждения.

Скорость, направление и характер потока крови является одним из факторов, регулирующих функцию эндотелия через напряжение сдвига. Последнее представляет собой разновидность силы трения, воздействующей на мембраны эндотелиоцитов на границе раздела сред и воспринимаемой с помощью специальных механорецепторов в составе гликокаликса [446]. Относительно высокое и постоянное по направлению напряжение сдвига, характеризующее ламинарный поток крови достаточной скорости, положительным образом влияет на функцию эндотелия, стимулируя сохранение антитромботического и противовоспалительного фенотипа. Наоборот, низкое (нулевое) напряжение сдвига в условиях венозного стаза или напряжение сдвига с постоянно меняющимся вектором (нулевое по модулю) в условиях турбулентного кровотока стимулирует смену функционального статуса клеток с преимущественным синтезом прокоагулянтных и провоспалительных субстанций и экспрессией молекул клеточной адгезии. Таким образом венозный стаз, описываемый в терминах замедления кровотока и депонирования крови в отдельных сегментах, может приводить к молекулярному повреждению стенки сосуда и провоцировать тромбоз [120,346,446].

Венозный стаз считается важным и часто встречающимся при хирургических вмешательствах фактором риска ВТЭО. С точки зрения физики и гемодинамики он может определяться в виде уменьшения скоростных показателей венозного потока и связанного с ними напряжения сдвига, скопления дополнительных объемов крови в отдельных резервуарах (собственно, венозный стаз или стагнация) или расширения сосудов,

которое может быть причиной и следствием стагнации. Например, расслабление мышц голени под действием миорелаксантов или в условиях нейро-аксиальной анестезии способствует расширению суральных вен и синусов, которые по принципу сифона присасывают кровь из соседних сосудов и переполняются ею. Наоборот, в случае повышения сопротивления венозному оттоку в проксимальных венозных сегментах (ИВЛ с повышенным давлением в конце выдоха, пневмоперитонеум, пережатие сосуда и пр.) расширение дистальных сосудов со депонированием крови в них является проявлением флебогипертензии.

Признаки венозного застоя интраоперационно, а также при длительной неподвижности были подтверждены объективно с помощью определения скорости циркуляции внутривенно введенных радиоактивных веществ [188,309], измерения объема венозного русла при воздушной плетизмографии [548], изучения клиренса контрастного вещества при флебографии [391,417], а также при измерении скорости кровотока с помощью доплерографии [128,381].

При этом наиболее частыми зонами застоя крови в нижних конечностях оказались собственные вены икроножной и камбаловидной мышц, а также надклапанные синусы бедренной вены [33]. Важно, что опорожнение названных зон зависит от сокращения мышц голени (активации мышечно-венозной помпы) и существенным образом замедляется во время операции [391,417,419].

Было показано, что под действием наркоза максимальным образом расширяются сосуды голени, в особенности суральные вены, диаметр которых может увеличиваться на треть [156]. Экспериментальные работы с участием животных предполагают, что выявляемая дилатация может способствовать появлению микроскопических повреждений эндотелия, служащих очагом для первичного тромбообразования [503].

Подтверждением значимости стаза крови в патогенезе послеоперационных ВТЭО является тот факт, что венозные тромбы чаще возникают в области замедленного кровотока, к которым относятся клапаны, синусы и мышечные вены голени [129,168,371,391,509,510,528,545]. При этом собственные вены икроножной и камбаловидной мышц голени чаще всего поражаются при развитии тромбоза в системе нижней полой вены: до 40-60% всех симптоматических и бессимптомных тромбозов ограничивается суральными венами, а их общая вовлеченность в тромботический процесс достигает 50-85% [6,33,124,216,332,337,431,569,594].

Надклапанные пространства (синусы) представляют собой известные зоны венозного застоя, в которых может начинаться процесс тромбообразования. Их значение подтверждается флебографическими исследованиями, заявляющими положительную корреляцию между числом венозных клапанов на бедре и риском развития ТГВ [359]. Также интересен тот факт, что с возрастом наблюдаются дегенеративно-дистрофические изменения венозных клапанов, что может служить одним из объяснений увеличенного риска тромбоза [148,500,560]. В рамках одного исследования типа случай-контроль было продемонстрировано достоверное увеличение риска ТГВ в 2,9 раз на фоне утолщения створки клапана подколенной вены >90 перцентиля по сравнению со здоровыми добровольцами, а также повышение риска в 2,8 раз на фоне увеличения времени закрытия створки клапана >1 секунды [302].

Традиционно предрасположенность названных зон к тромбозу объясняется гипоксическим повреждением эндотелия [120]. Между тем, только одно экспериментальное исследование на собаках достоверно продемонстрировало наличие прогрессирующей гипоксии в глубине клапанного синуса при отсутствии активных мышечных сокращений [246]. Результаты данной работы хорошо коррелируют с морфологическими

описаниями тромбов клапанного синуса, сделанными еще в 1974 году [509]. Simon Sevitt при изучении 50 образцов малых тромбов на клапанах бедренной вены обнаружил морфологические отличия между частью сгустка, расположенного в глубине синуса и представленного преимущественно фибрином и эритроцитами (красные зоны) и более проксимальными фрагментами, содержащими большое количество тромбоцитов (белые зоны). Он предположил, что красные зоны являются местом инициации тромбоза, где сгусток плотно фиксирован к стенке сосуда, а белые отражают процесс его прогрессивного роста в просвет сосуда. Подобное чередование скопления эритроцитов и фибриново-тромбоцитарных отложений известных, как линии Зана, считается убедительным признаком прижизненного тромбоза [333]. Таким образом, несмотря на наличие убедительных доказательств инициации тромботического процесса в клапанных синусах, данные о влиянии гипоксии на этот процесс весьма ограничены. Нельзя исключать влияние измененной скорости кровотока и напряжения сдвига в условиях венозного стаза на этот патологический процесс.

Современные представления о физиологии венозного клапана предполагают наличие осевого и вихревого потока крови, которые обеспечивают не только смыкание створок, но и воздействуют на эндотелий через напряжение сдвига, а также обеспечивают его кислородом и питательными веществами [303,304,372]. При этом важно понимать, что скорость вихревого потока, омывающего створки клапана, зависит от скорости осевого и имеет минимальное значение в отсутствие мышечного сокращения. Это обуславливает длительное существование медленных вихревых потоков в глубине клапанного синуса с явлением сладжа и агрегации форменных элементов [304]. Подобные гемодинамические параметры могут определять, как гипоксию, так и опосредованную низким напряжением сдвига дисфункцию эндотелия. С другой стороны, эндотелий

створки венозного клапана имеет повышенную тромборезистентность, проявляющуюся избыточной экспрессией эндотелиального рецептора к протеину С, ТМ, ИПТФ и tPA, что, возможно, является проявлением эволюционной адаптации к неблагоприятным гемодинамическим условиям [304].

Другим проявлением венозного стаза может служить нетромботическая венозная обструкция, заключающаяся в снижении пропускной способности проксимальных вен в результате их компрессии извне. Наиболее ярким и часто встречающимся примером является синдром Мея-Тернера, представляющий собой преимущественно компрессию левой общей подвздошной вены перекидывающейся через нее правой общей подвздошной артерией [108,388]. Интересно, что Рудольф Вирхов, описывая венозный стаз, имел ввиду, в первую очередь, названный артерио-венозный конфликт, объясняющий более частую встречаемость левостороннего ТГВ [564]. На сегодняшний день появляются ограниченные сведения, подтверждающие влияние нетромботической венозной обструкции на риск развития венозного тромбоза [137,141,142,586].

Другим фактором патогенеза венозного тромбоза является гиперкоагуляция, которая может быть обусловлена физиологическими или патологическими причинами. Состояние гиперкоагуляции, обычно означающее повышенную склонность крови к свертыванию, может быть вызвано многочисленными молекулярными механизмами, перечисленными ниже.

Хирургическая операция является одним из наиболее важных факторов риска развития внутрибольничных ВТЭО и тесно ассоциируется с активацией свертывающей системы крови, что подтверждается повышением концентрации активных факторов свертывания (IX, X, XI, XII), маркеров тромбообразования (тромбин-антитромбиновые, плазмин-антиплазминовые комплексы, Д-димер, фрагменты протромбина 1+2) и

снижением активности компонентов фибринолитической системы (антитромбин-3, альфа-2-антиплазмин, тканевой активатор плазминогена) [214,349,576,577,578].

Нормальная беременность связана с увеличением уровня фибриногена, факторов VII, VIII, X и vWF. Свободный протеин S снижается вторично по отношению к повышенным уровням связывающего его белка, компонента комплемента C4b. Также отмечается формирование приобретенной резистентности фактора V к активированному протеину C. Уровни PAI-1 увеличиваются в 5 раз, а PAI-2, вырабатываемого плацентой, резко возрастают в течение третьего триместра. При некоторых осложнениях беременности сообщалось о повышении концентрации эндотелиальных и TF-позитивных микрочастиц [257].

Гормональные контрацептивы повышают концентрацию фибриногена, протромбина (фактор II) и факторов VII, VIII и X, а также снижают уровень ингибиторов свертывания крови, таких как АТ-3, протеин S, ИПТФ. С другой стороны, фибринолиз также стимулируется: увеличивается активность tPA наряду со снижением активности PAI-1 [192,310,394,465].

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) относится к известным факторам риска первичных и повторных ВТЭО, в особенности у пациентов молодого возраста. Гомоцистеин (промежуточный продукт метаболизма аминокислот цистеина и метионина) оказывает токсическое влияние на эндотелий и обладает прокоагулянтной активностью. Он накапливается в плазме при алиментарном дефиците фолиевой кислоты и витаминов B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, а также на фоне наличия полиморфизмов генов, участвующих в аминокислотном обмене. В частности, замена C667T приводит к синтезу термолabileйной формы фермента метилентетрагидрофлатредуктазы, которая отвечает за превращение гомоцистеина в метионин. Гомоцистеин в избыточном количестве может активировать воспалительный профиль

эндотелия, ингибировать фибринолиз, активировать коагуляцию, а также угнетать естественные антикоагулянтные системы [266].

Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет собой одну из самых сильных приобретенных тромбофилий. Его наличие драматическим образом повышает угрозу развития венозных, артериальных и микроциркуляторных тромбозов, в том числе повторных на фоне введения терапевтических доз антикоагулянтов [249]. Основная роль в развитии тромбоза при АФС отводится антифосфолипидным антителам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и к  $\beta_2$ -гликопротеину-1), способным реагировать с фосфолипид-связанными белками на поверхности клеток, в первую очередь, моноцитов, эндотелиоцитов и тромбоцитов, что приводит к существенным протромботическим сдвигам в системе гемостаза. В частности, описано их негативное влияние на систему естественных антикоагулянтов и фибринолиза. Также накоплены сведения о воздействии антифосфолипидных антител на клеточные элементы гемостаза: для моноцитов - увеличение экспрессии ТФ, для эндотелиоцитов - усиление экспрессии ТФ и молекул межклеточной адгезии, снижение фибринолитической и противовоспалительной активности, для тромбоцитов - увеличение продукции тромбоксана и повышение склонности к агрегации [195,249,378].

Вопреки сложившемуся заблуждению, злокачественное новообразование оказывает лишь умеренное влияние на риск развития ВТЭО. Сообщается, что у онкологических больных вероятность возникновения ТГВ и ТЭЛА по сравнению с общей популяцией увеличена в 3-7 раз, при этом абсолютная частота регистрации осложнений находится на уровне 10-20%, но ТЭЛА все же является одной из главных причин смерти [70,100,109,110,187,256]. Установлено, что возникновение онкоассоциированного тромбоза часто свидетельствует о прогрессивной стадии

заболевания с явлениями отдаленного метастазирования, что самым неблагоприятным образом сказывается на продолжительности жизни таких пациентов [343,522].

Точные механизмы формирования онкогенной тромбофилии до конца не изучены, но уже сейчас предполагается наличие отдельных факторов, обуславливающих наличие тромботического потенциала у злокачественных опухолей. К ним относят активацию лейкоцитов с последующим формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), продукцию ТФ несущих микрочастиц, синтез цитокинов и медиаторов воспаления, а также экспрессию непосредственно на собственной мембране ТФ и сериновых протеаз, запускающих плазменную коагуляцию [187,198,406,504].

Микрочастицы ранее воспринимались в качестве межклеточного «мусора», но в последние годы они привлекают все большее внимание исследователей [566]. Вместе с экзосомами и апоптотическими тельцами, они представляют собой мембранные структуры, синтезируемые клетками под влиянием воспалительных и апоптотических стимулов. Диаметр около 1 мкм их мембрана представляет собой фрагменты оболочки родительской клетки, содержащей характерный рецепторный аппарат, а внутри - цитоплазма с растворенными в ней медиаторами воспаления, микро-РНК, компонентами системы гемостаза (РАI-1). Для развития и прогрессирования венозного тромбоза наибольшее значение имеют микрочастицы, несущие на своей поверхности ТФ и фосфатидилсерин (ТФ-микрочастицы), продуцируемые преимущественно моноцитами, а также тромбоцитами и эндотелиоцитами. ТФ-микрочастицы лейкоцитарного и тромбоцитарного происхождения имеют на своей мембране рецепторы к Р-селектину, что определяет их возможность взаимодействия с поврежденным и дисфункционалирующим эндотелием. Это обеспечивает высвобождение из микрочастиц ТФ, медиаторов воспаления, ингибиторов



фибринолиза и прочих биологически активных субстанций, что способствует усилению и распространению процесса тромбообразования, а также вовлечению в него новых клеток, в том числе путем стимуляции выработки ими новых ТФ-микрочастиц [353,566]. Интересно, что эксперименты на животных подтверждают роль ТФ-микрочастиц в прогрессировании тромбоза, но указывают на их недостаточность для инициации тромбообразования, придавая ведущее значение в этом процессе тканевому фактору сосудистой стенки [175,476]. У пациентов с верифицированным ВТЭО проведенные исследования также демонстрируют повышенный уровень ТФ-микрочастиц [146,225,479].

При онкологических заболеваниях могут встречаться патологические микрочастицы, производимые раковыми клетками, которые помимо стандартного набора из ТФ, фосфатидилсерина и адгезивных молекул могут нести на своей поверхности маркеры родительской опухоли [222]. Их присутствие в плазме может являться как маркером свершившегося тромбоза, так и предвестником его скорого развития. Систематический обзор 15 работ установил, что в рамках 5 ретроспективных исследований было выявлено достоверное повышение уровня микрочастиц при онкоассоциированном тромбозе. Другие 5 проспективных исследований доказали предиктивную ценность повышенного уровня микрочастиц в отношении развития ВТЭО в течение 2-х лет наблюдения. Но подобные находки не были подтверждены в еще 2 проспективных работах, одна из которых включала пациентов со множественной миеломой [222]. Было выявлено, что повышенный уровень ТФ-микрочастиц наиболее характерен для рака желудка и опухолей гепато-панкреато-билиарной зоны и практически не встречается при опухолях головного мозга без оперативного лечения (при неповрежденном гемато-энцефалическом барьере), а также они не экспрессируются клетками миеломы [139,222]. С

этой точки зрения интерес представляет ассоциация между уровнем микрочастиц и клинической тромбогенностью опухоли.

Наиболее тромбогенными локализациями онкологического заболевания считаются рак поджелудочной железы, мозга, желудка, лимфопролиферативные заболевания и множественная миелома [529]. Предсказательной модель Хорана (Khorana) вместе со своими модификациями традиционно относит к группе высокого риска ВТЭО рак желудка, поджелудочной железы и мозга, а к группе умеренного риска – рак легкого, женских половых органов, мочевого пузыря, яичка, почки, лимфому и множественную миелому [83,92]. На основании данных проспективных регистров CATS и MICA в группу умеренного риска также был добавлен колоректальный рак, при котором частота развития симптоматических ВТЭО достигла 8% за 6 месяцев [432]. На основании этого можно заключить, что наиболее тромбогенные опухоли ассоциируются с высокой (рак поджелудочной железы и желудка) или низкой (рак мозга, множественная миелома) продукцией микрочастиц, что подтверждает их значение в патогенезе осложнений.

Особый интерес представляют сведения, позволяющие заподозрить различные механизмы развития ВТЭО в зависимости от характеристик первичной опухоли. Например, рак легких, толстой и прямой кишки характеризуется высокой вовлеченностью лейкоцитов и продуцируемых ими НВЛ, рак яичника – тромбоцитов, раке поджелудочной железы – микрочастиц. Напротив, при злокачественных новообразованиях головного мозга большое значение имеет специфический трансмембранный гликопротеин подопланин, который экспрессируется на опухолевых клетках и дочерних микрочастицах и характеризуется способностью активировать тромбоциты [267].

Врожденные генетические особенности (наследственные тромбофилии), а также их влияние на риск развития ВТЭО, приковывают

внимание исследователей уже не первое десятилетие [206,384]. Среди множества известных полиморфизмов доказанное клиническое значение на сегодняшний день имеют лишь врожденный дефицит АТ-3, протеинов С и S, мутация фактора свертывания V типа Лейден (врожденная резистентность к активированному протеину С) и мутация гена протромбина G20210A (избыточный синтез структурно нормального протромбина за счет изменений в промоторной области гена) [534]. Носительство названных генетических аномалий увеличивает риск возникновения первичного эпизода ВТЭО, преимущественно клинически неспровоцированного или спровоцированного эстроген-зависимыми состояниями (беременность, прием половых стероидов), но не оказывает существенного влияния на вероятность развития повторного тромбоза после завершения антикоагулянтной терапии [534]. Важно отметить, что риск рецидива ВТЭО при носительстве большинства полиморфизмов увеличен не более, чем в 2 раза, что не отличается от носительства не-0-группы крови [130,384]. Именно поэтому актуальные клинические рекомендации не поддерживают генетическое тестирование и принятие терапевтических решений на основании их результатов даже при клинически неспровоцированном тромбозе [164,306,534]. В особенности это касается ВТЭО, спровоцированных большими транзиторными триггерами, как большая операция и травма с переломом и иммобилизацией, при наличии которых генетические тесты категорически не поддерживаются. В подобных случаях положительные результаты исследований могут приводить к неоправданному увеличению длительности антикоагулянтной терапии и сопряженному увеличению опасности кровотечений.

Неожиданным кажется тот факт, что наследственная тромбофилия не оказывает влияния на фоновое состояние свертывающей системы крови. Так, например, носительство мутации гена протромбина G20210A и

фактора свертывания V типа Лейден в гетеро- и гомозиготной форме, наряду с их комбинацией не повышает уровень тромбин-антитромбиновых комплексов, фрагментов протромбина 1+2 и Д-димера у бессимптомных носителей и пациентов с тромботическими событиями. Это свидетельствует об отсутствии фонового напряжения системы гемостаза и избыточной генерации тромбина без воздействия клинически значимых триггеров [191,335,519]. При попытке обнаружения гиперкоагуляции с помощью тромбоэластографии (ТЭГ) только половина носителей врожденных и приобретенных тромбофилий имела соответствующие изменения гемостаза. Напротив, у другой половины наблюдалась гиперкоагуляция в отсутствие тромбофилии [427]. В то же время при использовании теста генерация тромбина (ТГТ) носители генетических полиморфизмов демонстрировали более высокие показатели [263,519]. На основании этого можно сделать вывод, что наследственная тромбофилия не приводит к возникновению базальной гиперкоагуляции, но усиливает ответ системы гемостаза даже на незначительную провокацию. Это может способствовать развитию клинически значимого тромбоза при неблагоприятном стечении обстоятельств.

Альтернативным проявлением гиперкоагуляции в контексте теории иммунного тромбоза являются НВЛ, которые можно определить в периферической крови с помощью иммуногистохимических тестов или даже световой микроскопии [94,126,127]. Нейтрофильные внеклеточные ловушки представляют собой сети из ядерного материала нейтрофилов (ДНК и гистоны), высвобождаемого в результате запрограммированной гибели клеток. Компоненты НВЛ обладают высоким сродством к нейтрофильным протеазам (эластаза, катепсин G), обеспечивая накопления их высокой концентрации в зоне активации, а также препятствуя широкой диффузии. С эволюционной точки зрения этот механизм обеспечивает противомикробную защиту, т.к. способствует иммобилизации и

инактивации бактерий под действием нейтрофильных энзимов, а также создавая механический барьер против дальнейшего распространения инфекции. Между тем, учитывая возможность неспецифической активации нейтрофилов в результате экспрессии поврежденным эндотелием молекул клеточной адгезии, нейтрофилы и продуцируемые ими НВЛ оказываются втянуты в патогенез венозного тромбоза [46,212,415]. Было показано, что НВЛ способны активировать тромбоциты, обеспечивая рекрутинг новых клеток и прогрессирование тромбоза [212]. Также считается, что сети из ядерного материала нейтрофилов задают трехмерную структуру тромба, обеспечивая его механическую прочность и стабильность, а также являются своеобразным субстратом, на котором впоследствии формируются коллагеновые волокна, определяющие фиброз сгустка [415]. Изучение предсказательных возможностей НВЛ, а также терапевтических возможностей по коррекции их образования представляет интерес для прогнозирования, профилактики и лечения венозного тромбоза [20,45,46].

Появление свежих экспериментальных и клинических данных позволяет вдохнуть новую жизнь в хорошо известную прошедшую сквозь века триаду Вирхова. Но эти же научные сведения постепенно стирают границы между известными ее компонентами. Так, представления о напряжении сдвига связывают венозный стаз и эндотелиальную дисфункцию, микрочастицы и НВЛ становятся физическим проявлением гиперкоагуляции, объясняют инициацию и прогрессирование тромботического процесса, а воспалительная теория тромбоза объединяет все описанные изменения.

Общую теорию патогенеза послеоперационного венозного тромбоза на сегодняшний день можно описать следующим образом. Венозный стаз наряду с системной воспалительной реакцией на хирургическую агрессию провоцируют нарушение функции эндотелия вен нижних конечностей, преимущественно в зонах, опорожнение которых критическим образом

зависит от мышечного сокращения. Интересно, что в эксперименте на животных изолированного венозного стаза, даже в форме полной перевязки бедренной и/или яремной вены с двух сторон, оказывается недостаточно для быстрой инициации тромбоза [575]. Через 1 час после подобного вмешательства в сосудах обнаруживаются лишь мелкие и хрупкие сгустки, а формирование полноценного окклюзирующего тромба занимает до 8 часов. Между тем, предварительное введение животным сыворотки, которая самостоятельно не способна вызвать тромбоз, укорачивает период формирования стазисного сгустка до 1 минуты за счет провокации эндотелиальной дисфункции. Таким образом, в условиях стаза и спровоцированной дисфункции эндотелиоциты начинают секрецию телец Вайбеля-Палади, экспрессируют Р-селектин, запускают синтез медиаторов воспаления, теряют свой антикоагулянтный и фибринолитический потенциал. В рамках другой экспериментальной модели стазисного тромбоза была продемонстрирована роль экспрессии vWF и агрегации тромбоцитов в инициации тромботического процесса, индуцированного неполным лигированием нижней полой вены у крысы [125]. Уже через 6 часов после вмешательства электронная микроскопия демонстрировала адгезию нейтрофилов и активированных тромбоцитов на эндотелии. Еще один эксперимент на крысах показал активную экспрессию эндотелиоцитами тканевого фактора уже через 15 минут после полной перевязки нижней полой вены, что сопровождалось адгезией нейтрофилов, тромбоцитов, отложением нитей фибрина и формированием мелких сгустков [603]. Дополнительным механизмом инициального тромбообразования может служить роллинг и адгезия нейтрофилов в результате взаимодействия с эндотелиальным Р-селектином, что приводит к продукции НВЛ, активации тромбоцитов и рекрутингу новых клеток в процесс тромбообразования. Вовлеченные в патологический процесс лейкоциты (преимущественно моноциты), тромбоциты и поврежденные

эндотелиоциты становятся источником ТФ-микрочастиц. Как было указано ранее, тканевого фактора микрочастиц обычно недостаточно для инициации тромботического процесса, но он может служить субстратом для дальнейшего прогрессирования и роста сгустка, а также вызывать фокусы гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции на удалении от первичного тромботического очага.

Таким образом, современное представление об инициации тромботического процесса соответствует актуальной «клеточной» теории гемостаза [270]. Скопление лейкоцитов, тромбоцитов, факторов свертывания и микрочастиц в зоне венозного стаза и функционально повреждённых эндотелиальных клеток, на мембране которых возможна правильная пространственная ориентация протеазных комплексов, обеспечивающих высокоэффективную генерацию тромбина, появление большого количества тканевого фактора из повреждённого эндотелия и микрочастиц (в том числе онкогенного происхождения), рекрутинг новых клеток воспаления и кровяных пластинок, запуск продукции свежих микрочастиц, «взрывная» генерация тромбина на поверхности тромбоцитов – все это в комплексе приводит к формированию нитей фибрина, замуровывающих заинтересованные клетки, физиологические антикоагулянты и факторы фибринолиза внутри сгустка, что задает основу для будущей реканализации сосуда.

### **3. Стратификация пациентов по группам риска развития послеоперационных ВТЭО**

В основе эффективной профилактики внутрибольничных, в частности послеоперационных, венозных тромбоэмболических осложнений лежит точная оценка вероятности их возникновения. Компоненты патогенетической триады Вирхова сложно оценить с клинической точки зрения, но они реализуют свое воздействие через ясные индивидуальные

факторы риска. Известно, что венозный тромбоз и легочная эмболия – это полиэтиологическое и многофакторное заболевание, возникновение которого связано с воздействием разнообразных триггеров в различной комбинации. На сегодняшний день все индивидуальные факторы риска принято делить на группы в зависимости от их влияния на интегральную вероятность возникновения ВТЭО [79]:

- сильные факторы риска (повышают вероятность осложнений в  $\geq 10$  раз и способны самостоятельно провоцировать тромбоз): большая операция, в частности, тотальное эндопротезирование коленного сустава (КС) и тазобедренного сустава (ТБС), переломы костей бедра и голени, сочетанная травма, повреждение позвоночника;
- умеренные факторы риска (повышают вероятность осложнений в 2-10 раз и обычно неспособны спровоцировать тромбоз самостоятельно, но реализуют патологический эффект в комплексе с другими факторами): артроскопия КС, центральный венозный катетер, активное онкологическое заболевание, системная химиотерапия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), прием половых стероидов (КОК, ГЗТ), беременность и послеродовый период, ОНМК с парезом или параличом нижних конечностей, индивидуальная история ВТЭО, наследственная и приобретенная тромбофилия;
- слабые факторы риска (повышают вероятность осложнений в  $\leq 2$  раз, неспособны самостоятельно спровоцировать тромбоз, реализуют патологический эффект в комплексе с другими факторами): длительный постельный режим ( $>3$  дней), ограничение подвижности (иммобилизация сидя или лежа), ожирение, варикозные вены, пожилой и старческий возраст.



Все известные факторы риска в той или иной степени можно уложить в концепцию патогенетической триады. В частности, преимущественно с венозным стазом ассоциируются иммобилизация, паралич, ожирение, сердечная недостаточность, варикозное расширение вен. С гиперкоагуляцией – врожденная и приобретенная тромбофилия, онкологическое заболевание, беременность, послеродовой период и прием эстроген-содержащих препаратов, травма, хирургическое вмешательство. С повреждением сосудистой стенки связаны катетеризация вен, инфекция и сепсис. В то же время, это деление весьма условно, т.к. действие многих индивидуальных факторов не ограничивается одним механизмом. Как было указано выше, хирургическая агрессия приводит не только к гиперкоагуляции, но и к стазу и повреждению сосудистой стенки по типу эндотелиальной дисфункции.

Комбинация известных предрасполагающих к тромбозу состояний и триггеров легла в основу стратификации пациентов по риску развития послеоперационных ВТЭО. При этом на сегодняшний день существуют две модели: «групповая» и «индивидуальная». С исторической точки зрения была предложена позже, но заслужила признание раньше, «групповая» модель, разработка которой связана с именем французского профессора Samama MM. Она была представлена на двух конференциях в 1999 году и опубликована в виде тезисов [494]. Несмотря на отсутствие в периодических научных изданиях полноценной статьи с ее описанием, она нашла широкий отклик у медицинского сообщества и в оригинальном или адаптированном варианте попала в различные рекомендации и гайдлайны [12,56,224,420]. В оригинальном виде модель подразумевает разделение больных на группы низкого, умеренного и высокого риска развития ВТЭО в зависимости от объема операции и присутствия дополнительных индивидуальных предрасполагающих к тромбозу состояний. При этом все операции делятся на три группы (малые, большие и расширенные) с

указанием конкретных примеров, а пациенты – на три категории (А, В и С) в зависимости от отсутствия или наличия слабых и сильных индивидуальных факторов риска.

Концепция «групповой» модели стратификации пациентов по риску развития ВТЭО строится на информации о частоте возникновения осложнений в отдельных хирургических субпопуляциях, а также на изученности конкретных методов профилактики внутри тех же когорт больных. При этом на первом месте стоит объем и характер оперативного вмешательства. Хорошо известно, что операции на головном и спинном мозге, а также протезирование крупных суставов ассоциируются с максимальным риском развития послеоперационных ВТЭО, стандартные вмешательства на органах груди, живота и малого таза – умеренным риском возникновения осложнений, а «малые» и амбулаторные операции под местной анестезией считаются относительно безопасными [12,56,241,420]. Между тем, амбулаторная хирургия не является настолько безобидной, как ее принято представлять: 30-дневная частота развития симптоматических ВТЭО после таких вмешательств может достигать 0,15%, что сопоставимо с 0,96% после стационарной большой хирургии [320,443].

Объем оперативного пособия находит отражение в продолжительности анестезии и самой операции, которая тесно ассоциируется с риском развития послеоперационных ВТЭО. На смешанной группе хирургических вмешательств, включившей полостные, сосудистые и ортопедические операции, было показано, что в отсутствие профилактики частота развития симптоматических и бессимптомных венозных тромбозов увеличивается от 20% при длительности вмешательства в пределах 1-2 часов до 46,7% при продолжительности операции от 2-х до 3-х часов и достигает 62,5% при пособиях, длящихся 3 часа и более [116]. В рамках крупного ретроспективного анализа было показано, что увеличение длительности любого оперативного пособия на

величину 1 стандартного отклонения повышает опасность возникновения симптоматического ВТЭО в 1,12 раз на протяжении последующих 30 дней наблюдения [320]. Иначе говоря, каждый дополнительный час операции увеличивает риск развития венозных тромбоэмболических осложнений в 1,2 раза после лапароскопической холецистэктомии или аппендэктомии. При выполнении операции в амбулаторных условиях или в стационаре дневного пребывания достоверным предиктором развития симптоматических ВТЭО а течение последующих 30 дней наблюдения стала длительность вмешательства более 120 минут, что увеличивало опасность возникновения осложнений в 1,7 раз [443].

В связи с вышесказанными возникает вопрос о том, какие операции считать «малыми», а какие «большими». Первый задокументированный ответ на этот вопрос был дан редактором американского журнала «Annals of Surgery» Pilcher LS в 1917 году [190]. По словам автора, «большая» операция подразумевает любое вмешательство под общим обезболиванием; все вмешательства на полостях тела; все вмешательства, несущие угрозу тяжелой кровопотери; все вмешательства, при которых жизнь пациента «поставлена на карту»; все патологические состояния, которые подразумевают выполнение манипуляций, требующих в обязательном порядке специальных знаний анатомии и особых мануальных навыков для их успешного проведения. Таким образом, последний пункт цитируемого определения подводит под описание «большой» операции практически любое хирургическое вмешательство. Как бы то ни было, но пионер стратификации пациентов по риску развития ВТЭО профессор Samata MM дал более прозрачное определение «небольшим» операциям: неосложненные вмешательства длительностью до 45 минут, например, аппендэктомия, грыжесечение, роды, аборт, трансуретральная аденомэктомия и пр. [494]. В то же время авторы одного из самых авторитетных гайдлайнов Американского общества торакальных врачей

(АССР) 8-го пересмотра от 2008 года, приводя групповую модель стратификации пациентов по риску развития ВТЭО, принципиально отказались от однозначной трактовки терминов «большая» и «малая» операция: «описательные термины намеренно оставлены неопределенными, чтобы допустить индивидуальную интерпретацию врача» (таблица 5, секция 1.3) [224]. Последующие редакции названного гайдлайна не привнесли ясность в понимание вопроса [241,307]. Однако в документе от 2012 года (редакция 9) приведены две модели для индивидуальной оценки риска развития ВТЭО, о которых речь пойдет ниже [231]. Шкала Rogers не обращается к длительности вмешательства, но оперирует специфическим показателем «Relative value unit» (RVU), который отражает трудозатраты медицинского персонала на выполнение вмешательства и позволяет косвенным образом судить о длительности операции. В то же время шкала Каприни версии 2005 года, приведенная в гайдлайнах, ясно указывает на то, что длительность большого открытого и лапароскопического вмешательства должна превышать 45 минут, не уточняя при этом, следует ли менее продолжительные пособия относить к категории «малых». Интересно, что модификация шкалы Каприни от 2010 года была дополнена разделением большого вмешательства по длительности (<1 часа, 2-3 часа и >3 часов), которым было присуждено различное количество баллов [435]. В противоположность прочим, Международные рекомендации, аффилированные с Европейским венозным форумом (EVF), Международным союзом ангиологов (IUA) и Международным союзом флебологов (UIP) дали расшифровку искомым понятиям [420]. По мнению авторов документа, к «большим» операциям относятся все вмешательства на органах брюшной полости, а также все другие операции длительностью более 45 минут, а к «малым» - все другие операции (неабдоминальные) длительностью менее 45 минут. Российские клинические рекомендации в обеих редакциях (от 2010 и 2015 годов) пошли

другим путем и предоставили перечень типичных оперативных пособий по разным хирургическим направлениям, относящихся к группе «больших» и «малых», оставив на откуп клиницисту классификацию всех прочих вмешательств, не попавших в список [12,56]. Таким образом, на сегодняшний день не существует однозначного определения для «больших» и «малых» вмешательств, но большинство документов сходятся на том, что полостные операции под наркозом длительностью более 45 минут следует относить к категории «больших».

Несмотря на сложность разделения «больших» и «малых» операций, «групповая» модель стратификации пациентов по риску развития ВТЭО оказалась наиболее популярной в связи с простотой использования и универсальностью. Хирургический профиль больного сам по себе уже определяет опасность развития ВТЭО и диктует необходимость применения тех или иных профилактических мероприятий. Но в то же время эти простота и универсальность являются основными недостатками модели. Грубое деление пациентов на группы в соответствии с характером предполагаемой операции исключает учет их индивидуальных факторов риска, которые могут оказать решающее значение в развитии послеоперационного венозного тромбоза. Проведенные исследования показывают, что частота выявления ВТЭО прямо коррелирует с суммарным количеством индивидуальных предрасполагающих состояний [6,79,205,248,495,511], поэтому больной из группы низкого риска, определяемой видом хирургического вмешательства, может без труда попасть в категорию высокого и даже крайне высокого риска за счет наличия сопутствующей патологии.

Названных недостатков лишены «индивидуальные» модели стратификации пациентов по вероятности развития ВТЭО, которые учитывают совокупность всех факторов риска, связанных, как с состоянием пациента, так и с видом проводимого лечения, включая хирургическое

вмешательство. С исторической точки зрения «индивидуальные» модели появились задолго до групповых (первые публикации датируются 1960-70 годами) [416,551], однако отсутствие должной валидации, громоздкость и сложность использования ограничивали их широкое клиническое применение. К сегодняшнему дню насчитывается более десятка подобных систем для пациентов терапевтического и хирургического профиля [85,88,135,147,154,282,334,416,435,436,440,443,487,497,511,551]. Все модели сформированы по единому принципу. На основании ретроспективного анализа большой когорты пациентов на предмет предикторов развития ВТЭО или изучения эпидемиологических данных литературы формируется список из наиболее важных факторов риска, которым присваивается от одного до нескольких баллов в зависимости от их влияния на интегральную опасность развития осложнений. Общая сумма таких баллов позволяет приобщить больного к известной группе риска и назначить адекватную профилактику. К сожалению, большинство названных моделей либо не прошли вообще никакой валидации, либо были валидированы внутри той же группы, в которой разработаны (внутренняя валидация), что резко снижает их достоверность. Исключение составляет лишь шкала Каприни.

#### **4. Шкала Каприни и ее эволюция**

Первая версия шкалы Каприни была разработана и опубликована в 1991 году [135]. Она прошла внутреннюю валидацию у 538 пациентов хирургического профиля, включая общую хирургию, урологию, гинекологию, ортопедию, оториноларингологию, доказав при этом свою высокую предсказательную способность [105].

Следующее большое обновление с добавлением новых факторов риска и переоценкой значимости уже включенных было выполнено в 2005 году [133]. Эта наиболее популярная версия была включена в гайдлайны АССР

(9 редакция от 2012 года) [231], переведена на русский язык и проспективно валидирована в 2014 году [38] и попала в отечественные Клинические рекомендации (редакция от 2015 года) [12]. Она представляет собой набор из 38 индивидуальных факторов риска, распределенных в 4 блока, которым присвоено 1, 2, 3 и 5 баллов в соответствии с их вкладом в интегральную вероятность возникновения ВТЭО.

В 2010 году шкала претерпела небольшое обновление в виде деления рака на активный и анамнестический [134]. Но в 2013 году ее ждала большая трансформация с дальнейшим включением новых факторов риска и разделением старых по подкатегориям [170,330,514]. В частности, в список были включены иммобилизация нижних конечностей, гемотрансфузия давностью до 1 месяца и анамнез ТПВ [435]. Большая операция была разделена на три категории по длительности (до 60 минут – 2 балла, 2-3 часа – 3 балла, >3 часов – 5 баллов), а ожирение - по величине ИМТ (>30 кг/м<sup>2</sup> – 1 балл, >40 кг/м<sup>2</sup> – 2 балла, >50 кг/м<sup>2</sup> – 3 балла). Также сохранилось деление онкологического заболевания на активный и анамнестический рак (3 и 2 балла, соответственно). В то же время вклад центрального венозного катетера был уменьшен с 3 до 1 балла. Несмотря на значительные изменения новая версия шкалы Каприни в рамках ретроспективного сравнительного анализа не продемонстрировала преимуществ перед классической версией 2005 года [435]. Оказалось, что расширенная модификация за счет увеличения среднего числа баллов и суммарного количества пациентов в группе высокого риска теряет свою корреляционную взаимосвязь с частотой развития ВТЭО. Важно отметить, что несмотря на увеличение общего клинических предикторов тромбоза, в том числе оцененных большим количеством баллов, авторы не стали искать новые пограничные значения и разрабатывать альтернативный подход к классификации пациентов, что, вероятнее всего, является основой отрицательных результатов сравнения.

Закономерной вехой развития шкалы Каприни стало ее включение в электронную медицинскую документацию и создание программного обеспечения для автоматизированного подсчета баллов. Проведенные исследования показали, что ретроспективная оценка медицинских записей с помощью специально разработанных программ позволяет более надежно выявлять факторы риска и рассчитывать сумму баллов. По результатам электронной ревизии оказалось, что 55% пациентов, прошедших очную оценку врачами, имеют заниженный балл, а недооценка на  $\geq 2$  балла ассоциируется с повышением риска ВТТЭО в 2,5 раза [439]. Между тем, в другом исследовании было показано, что заочная оценка риска на основании анализа электронных медицинских уступает очному контакту с пациентом медицинского персонала, имеющего опыт работы со шкалой Каприни. Средний балл оказался выше при заполнении шкалы непосредственно у постели больного, а самыми часто упускаемыми при рутинном обследовании факторами риска стали личный и семейный анамнез ВТЭО, а также отягощенный акушерский анамнез [438].

Для повышения эффективности сбора информации по индивидуальным факторам риска развития ВТЭО и снижения нагрузки на медицинский персонал в 2017 году был предложен пациент-ориентированный опросник на основании шкалы Каприни 2005 года. Исходно он был разработан на английском языке и прошел лингвистическую, пилотную и конкурентную валидацию [213]. Он содержит аналогичный оригинальной шкале набор факторов риска, но в виде вопросов, адаптированных для восприятия пациентами. В процессе разработки первичной версии выяснилось, что респонденты имеют трудности с расчетом индекса массы тела, поэтому названный фактор был вынесен за пределы опросника для заполнения врачом. Позднее документ был переведен на испанский, польский, арабский и китайский языки



[143,453]. Все версии продемонстрировали высокую степень согласованности с оригинальной шкалой (каппа Коэна – 0,97-0,76).

Суммарный балл по шкале Каприни позволяет определить пациента в известную группу риска для назначения соответствующих профилактических мероприятий. Первая версия шкалы 1991 года делила больных на 3 группы: низкий риск (0-1 балл), умеренный риск (2-4 балла) и высокий риск ( $\geq 5$  баллов) [135]. В версии 2010 года была добавлена группа очень низкого риска (0 баллов), поменялся балл для групп умеренного (2 балла) и высокого (3-4 балла) риска, а также введена группа очень высокого риска ( $\geq 5$  баллов) [85]. Для пациентов после пластических и реконструктивных вмешательств в гайдлайнах АССР 9, наряду с опирающимися на них Российскими клиническими рекомендациями (от 2015 года), было предложено альтернативное разделение на группы очень низкого, низкого, умеренного и высокого риска, характеризующиеся завышенными пороговыми значениями [231]. При этом сам профессор Caprini JA на индивидуальном вебсайте предлагает выделение группы низкого (0-2 балла), умеренного (3-4 балла), высокого (5-6 баллов), очень высокого (7-8 баллов) и самого высокого ( $\geq 9$  баллов) риска [132].

Таким образом, на протяжении всего периода существования шкалы Каприни прослеживается тенденция не только к изменению ее структуры по числу и удельному весу факторов риска, но и по характеру интерпретации суммы баллов и соотнесения пациента с конкретной группой риска ВТЭО. Недавно опубликованный систематический обзор продемонстрировал это явление, о чем сказано ниже [250].

Как бы то ни было, шкала Каприни версии 2005 года на сегодняшний день считается наиболее валидной, несмотря на присутствующие разногласия трактовки. Она была изучена более чем у 5 миллионов пациентов хирургического и терапевтического профиля по всему миру [169,234,247,444], что существенным образом превышает аналогичные

показатели для прочих моделей прогнозирования риска госпитальных ВТЭО [433].

В клинической практике отмечается высокая эффективность рутинной стратификации пациентов по риску развития ВТЭО с помощью шкалы Каприни и назначения адекватных превентивных подходов. В общей выборке хирургических больных частота развития симптоматических ВТЭО в течение 30-60 дней после операции не превышает 1% [18,51,52,53,54,85,320,434,436,443]. Однако при смещении фокуса на пациентов с традиционно высоким риском развития тромбоза (вмешательства на головном и спинном мозге, инсульты, параличи, сепсис, реанимационные больные) можно обнаружить среднюю частоту регистрации осложнений на уровне 12% даже на фоне активного использования профилактики [36]. При этом особое внимание привлекает чрезвычайно высокий разброс показателей. Так, у пациентов общехирургического профиля частота ВТЭО колеблется в пределах от 0% до 27%, после нейрохирургических вмешательств - 1,5-32%, при хирургическом лечении злокачественных новообразований - 0-56%, на фоне инсульта с парезами и параличами нижних конечностей - 4-49%, а в отделениях ОРИТ - 1-21%. Вероятнее всего, это связано с неоднородностью группы высокого риска, и наличием внутри нее подгруппы «чрезвычайно» высокого риска, у которой стандартные превентивные протоколы оказываются недостаточно эффективными. Преимуществом шкалы Каприни является возможность ее выявления.

В рамках проведенных валидационных исследований была продемонстрирована достоверная корреляция между баллами Каприни и частотой выявления бессимптомных и симптоматических ВТЭО. При этом был обнаружен дальнейший рост числа тромбозов по мере увеличения баллов после преодоления порога для группы высокого риска. У пациентов с 8-11 баллами этот показатель достигал 4-26%, наличие 7-8 баллов

ассоциировалось с 9,5-кратным, а  $\geq 9$  баллов – с 25-кратным увеличением риска развития ВТЭО [85,363,428,434,437,439,516,592,602]. Проспективное валидационное исследование, объединившее общехирургических и нейрохирургических пациентов, показало, что наличие  $\geq 11$  баллов с чувствительностью 95% и специфичностью 74% предсказывает возникновение симптоматических и бессимптомных ВТЭО на фоне проведения стандартной комбинированной профилактики [363]. При этом абсолютная частота развития осложнений достигала 59% у лиц с  $\geq 11$  баллами.

В рамках опубликованного в 2021 году систематического обзора, оценившего предсказательную точность разнообразных моделей по индивидуальной оценке риска развития госпитальных ВТЭО, было показано, что шкала Каприни является наиболее валидированной (22 исследования) в сравнении с шкалами Padua (16 работ), IMPROVE (8 работ), Geneva (4 работы), Kucher (4 работы) и др. (1-2 исследования) [433]. Авторы отметили высокую гетерогенность в отношении предсказательной способности всех инструментов, которая в целом была относительно невысокой (С-статистика  $< 0,7$  в большинстве случаев). В то же время было выявлено использование различных пограничных значений (отсечки, cut-off), ассоциированных с повышенным риском ВТЭО:  $\geq 3-9$  баллов в терапевтических популяциях и  $> 5-15$  для хирургических пациентов, что лишний раз подчеркивает неоднородность группы высокого риска.

Опубликованный годом позже другой систематический обзор включил в свой состав 57 исследований с использованием шкалы Каприни [250]. Авторы определили, что только в 25% оригинальных работ пациенты распределялись на группы риска в соответствии с оригинальной версией шкалы, а в остальных случаях использовались модификации групп риска и/или пограничного значения баллов. Также была отмечена высокая гетерогенность по числу баллов и частоте развития ВТЭО в каждой группе.

Но важно, что в группах высокого, очень высокого и чрезвычайно высокого риска средний балл существенно превышал границу  $>5$  и варьировал в пределах 10-15.

Таким образом, существование подгруппы «чрезвычайно» высокого в составе группы стандартно высокого риска находит все больше подтверждений в медицинской литературе. Однако, до сих пор точно неизвестно, где находится истинная граница между этими категориями и какие отсечки баллов Каприни наиболее целесообразно использовать для дальнейшей классификации пациентов с высоким риском ВТЭО. Пограничные значения могут зависеть от медицинского профиля (специальности), определяющей фоновый риск развития ВТЭО, ассоциированный с основным и сопутствующими заболеваниями, от характера, вида и объема оперативного пособия, от вида и продолжительности профилактических мероприятий, а также от активности выявления осложнений. Целесообразно идентифицировать границы группы «чрезвычайно» высокого риска среди разных медицинских специальностей, т.к. подобные пациенты требуют разработки индивидуального превентивного подхода ввиду недостаточной эффективности стандартных профилактических мероприятий. К сегодняшнему дню для общехирургических пациентов было предложено несколько способов увеличения эффективности профилактики путем использования эластичной компрессии с повышенным уровнем давления [8], индивидуально подобранных доз антикоагулянтов [5] и активных методов ускорения венозного оттока на фоне фармакопрофилактики [7]. Названные методы демонстрируют максимальное преимущество именно в группе «чрезвычайно» высокого риска.

Исходя из вышеизложенного, шкала Каприни является универсальным, гибким и наиболее валидированным инструментом для индивидуальной оценки риска ВТЭО у хирургических пациентов. Между тем отсутствует

однозначная определенность в отношении пограничных значений баллов, позволяющих причислить больных к той или иной группе риска. Более того, группа стандартного риска является неоднородной и в рамках нее необходимо выделение подгрупп очень высокого и чрезвычайно высокого риска. Так же неясно, как зависят эти пограничные баллы и медицинского профиля пациента и насколько шкала является валидированной в различных медицинских специальностях. Выделение подгруппы чрезвычайно высокого риска ВТЭО, в свою очередь, требует разработки более эффективных профилактических подходов.

## **5. Лабораторные возможности прогнозирования послеоперационных ВТЭО**

Одной из возможных причин низкой эффективности привычных превентивных программ у пациентов с высоким и чрезвычайно высоким риском ВТЭО может служить индивидуальная недостаточность стандартных профилактических доз антикоагулянтов. В настоящее время антикоагулянтная терапия является золотым стандартом профилактики ВТЭО. Однако пропуск или отсрочка начала введения или приема препаратов остается распространенным явлением, часто из-за беспокойства клиницистов по поводу риска кровотечения, особенно у пациентов с нарушенными параметрами свертывания крови (например, при циррозе печени, тяжелых нарушениях функции почек, тромбоцитопении и пр.) или у лиц после расширенных оперативных вмешательств и при сочетанной травме. Необходимой является индивидуализация фармакологической профилактики для пациентов с различным риском тромбообразования, а также оптимизация подходов по выявлению гипер- и гипокоагуляции, несущих угрозу тромбозов и кровотечений, соответственно.

Известно, что на эффект подкожного введения гепарина оказывает влияние множество факторов от момента инъекции до выведения его из

организма [442]. Так, на биодоступность препарата может влиять состояние микроциркуляции в подкожной клетчатке, на объем распределения – масса тела, на скорость метаболизма – наличие системного воспаления, на антикоагулянтную активность – уровень АТ-3 и величина тромбинемии, на экскрецию – скорость клубочковой фильтрации. Причем названные факторы редко усиливают (снижение почечной экскреции НМГ), но часто ослабляют (дефицит АТ-3, критическое состояние, системное воспаление, сепсис, термическая травма, отек подкожной клетчатки, обширное повреждение тканей, избыточная масса тела) индивидуальный эффект [442]. Например, была показана обратная зависимость между массой тела и уровнем анти-Ха активности после введения стандартной профилактической дозы эноксапарина [441]. В подобных ситуациях особое значение приобретает возможность оценить индивидуальную эффективность антикоагулянта с помощью лабораторных тестов.

Широко известно, что стандартные тесты для оценки системы гемостаза, такие как активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ) и международное нормализованное отношение (МНО), будучи достаточно информативными для определения состояния гипокоагуляции, являются малоинформативными в отношении риска развития ВТЭО. Они не позволяют оценить индивидуальную эффективность профилактических доз НМГ и наличие гиперкоагуляции [354,424,445,553]. Такие показатели, как аЧТВ, протромбиновое время (ПВ) и тромбиновое время (ТВ), зачастую не выходят за пределы референсных интервалов даже при уже случившемся тромбозе [258]. Это обусловлено тем, что стандартные коагулогические тесты не учитывают вклад тромбоцитов и эндотелия. Они проводятся путем смешивания в пробирке плазмы, содержащей факторы свертывания, и активатора тромбообразования, тканевого тромбопластина при определении МНО или коалина при оценке аЧТВ. Данная реакция существенно отличается от реализации каскада коагуляции в естественных

условиях, что не позволяет провести своевременную оценку угрозы кровотечения или тромбоза [269,270,315,402,485]. Следует отметить, что более 95% генерации тромбина происходит по завершению начальной стадии формирования фибринового сгустка, поэтому традиционные коагуляционные тесты (ТВ, ПВ, аЧТВ), конечной точкой которых является выпадение фибрина, менее чем на 5% отражают тромбиновый потенциал [259]. Исключением является лишь укорочение значений аЧТВ, которое может быть ассоциировано с повышенным риском тромбообразования [355]. В то же время названный показатель является основным способом контроля за эффективностью терапии НФГ [219]. В ранних исследованиях было показано, что на фоне введения лечебных доз НФГ рецидив ВТЭО достоверно ассоциируется с несоответствием аЧТВ целевых значений в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы [93]. Более поздний объединенный анализ результатов трех рандомизированных клинических исследований подтвердил, что пациенты с рецидивом ВТЭО чаще имеют субтерапевтические значения аЧТВ в течение первых 24 часов после начала подкожного или внутривенного введения препарата: 23% против 6% [93]. Также он может быть использован для индивидуального подбора повышенных профилактических доз НФГ у пациентов с «чрезвычайно» высоким риском развития ВТЭО. Было показано, что достижение или небольшое превышение верхней границы референсных значений показателя ассоциируется с достоверным снижением риска развития ВТЭО [5,272,344]

Наиболее чувствительным тестом для определения индивидуального ответа на введение НМГ является измерение анти-Ха активности. Метод основан на лабораторной оценке способности плазмы пациента инактивировать Ха фактор без дополнительного добавления антитромбина. Для измерения анти-Ха активности используются различные методики – хромогенные, амидолитические, клоттинговые [14]. Особенностью

выполнения теста является необходимость строго регламентированного по времени взятия образца крови пациента: при однократном введении НМГ для определения пиковой активности препарата – через 4 часа после инъекции, а для определения остаточной активности (хвост, плато) – через 12 часов, при двукратном – в середине между двумя инъекциями. Целевым диапазоном значений пиковой активности профилактических доз НМГ являются 0,2-0,5 МЕ/мл при однократном режиме введения, 0,2-0,4 МЕ/мл при двукратном режиме введения и 0,1-0,2 МЕ/мл для активности в фазе плато [442]. Проведенные исследования демонстрируют, что у пациентов из группы высокого риска (обширные ожоги, сочетанная травма, бариатрическая, пластическая, реконструктивная и общая хирургия) частота достижения целевого диапазона анти-Ха активности на фоне введения стандартных доз НМГ (эноксапарин 40 мг 1 р/сут. или 30 мг 2 р/сут.) варьирует в широких пределах от 8% до 66%, но в среднем составляет менее 50%, на фоне чего частота регистрации симптоматических и бессимптомных ВТЭО колеблется от 0,1% до 22% (в среднем около 8%) [103,167,200,318,347,441,442,489,567,568]. При этом невозможность достичь целевого уровня ассоциируется с повышенным риском развития ВТЭО, а индивидуальный подбор количества препарата на основании учета показателя позволяет увеличить эффективность профилактики [103,189,200,327,441,567,568]. Как бы то ни было, но даже при условии индивидуального подбора дозы НМГ под контролем анти-Ха активности частота достижения целевого диапазона повышается до 60-75%, но не достигает 100% [103,189,200,441,567,568].

Интересно, что у пациентов с ожирением, включая выполнение бариатрических хирургических вмешательств, коррекция дозы НФГ и НМГ по актуальной массе тела не приводит к снижению риска ВТЭО или повышению угрозы кровотечения, но достоверно увеличивает анти-Ха активность (величина эффекта, 2,04; 95% ДИ, 1,16-2,92) [93]. В то же время



у пациентов с травмой недавно опубликованный мета-анализ демонстрирует снижение риска ВТЭО (ОШ, 0,52; 95% ДИ, 0,28-0,95) в случае достижения целевого диапазона анти-Ха активности на фоне введения профилактических доз НМГ, а также увеличенный шанс на его достижение (ОШ, 4,05; 95% ДИ, 1,80-9,13) в случае индивидуального подбора дозы препарата, что, как это ни парадоксально, не оказывает достоверного влияния на риск ВТЭО (ОШ, 0,72; 95% ДИ, 0,45-1,13) [562]. Другое рандомизированное клиническое исследование с участием пациентов, перенесших пластические и реконструктивные хирургические вмешательства, показало, что индивидуальный подбор дозы НМГ по массе тела (0,5 мг/кг 2 р/сут. против 40 мг 2 р/сут.) позволяет чаще достигать целевого диапазона анти-Ха активности без признаков избыточной антикоагуляции, что, однако, не влияет на риск развития ВТЭО и большого кровотечения в течение 90 дней наблюдения [562]. Отсюда можно сделать вывод, что либо разработанные целевые диапазоны не являются оптимальными, либо уровень анти-Ха активности не отражает весь спектр фармакологической активности антикоагулянтов. Более того, названный тест не является рутинным для реальной клинической практики и, как правило, находит ограниченное применение в специализированных лечебных учреждениях. В связи с этим, определенный интерес могут представить глобальные тесты оценки системы гемостаза. К ним относятся: тест тромбодинамика (ТД), тест генерации тромбина (ТГТ) и тромбоэластографию (ТЭГ).

Тест генерации тромбина является лабораторным методом определения *in vitro* динамики образования и дезактивации тромбина – одного из ключевых ферментов гемостаза. Он основан на флуориметрии инкубированной смеси исследуемой плазмы со специфическим активатором, в качестве которого выступает рекомбинантный человеческий ТФ и отрицательно заряженные фосфолипиды [260]. По данным

литературы, наиболее значимыми показателями ТГТ для выявления гиперкоагуляционных состояний являются эндогенный тромбиновый потенциал (площадь под кривой, ЭТП) и пик тромбина (высшая точка кривой, ПТ), которые характеризуют генерацию тромбина [72,544]. В отличие от других методов исследования гемостаза ТГТ характеризует динамику образования тромбина, которая, как известно, зависит от целого ряда составляющих, в том числе от наличия кровяных пластинок, естественных антикоагулянтов, плазменных факторов, и отражает состояние системы свертывания крови в целом, что характеризует ТГТ как глобальный тест для оценки системы гемостаза [41]. ТГТ был использован для контроля за индивидуальной активностью НМГ в открытом рандомизированном перекрестном исследовании, которое показало, что результаты измерения анти-Ха активности и ТГТ достоверно коррелируют друг с другом при контроле за ответом на введение профилактических доз НМГ здоровым добровольцам [76]. Это находит подтверждение в другой работе, проведенной на обедненной тромбоцитами плазме здоровых мужчин-волонтеров, которая продемонстрировала возможности ТГТ для оценки фармакокинетики и фармакодинамики НМГ [484]. Очередное исследование, в которое было включено 50 пациентов с подтвержденной наследственной тромбофилией, имевших один эпизод ВТЭО в анамнезе и принимавших различную терапию (АВК, НМГ, дезагреганты), показало, что ЭТП в отличие от МНО, способен предсказывать возникновение как рецидива ВТЭО, так и кровотечения на фоне приема разнообразных препаратов, в особенности АВК [370]. Существует ряд работ, демонстрирующих возможности ТГТ по обнаружению гиперкоагуляции и определению риска рецидива ВТЭО. Так, результаты теста в сочетании с определением волчаночного антикоагулянта и концентрации фосфолипидов в плазме крови позволяют улучшить прогнозирование ВТЭО у пациентов с АФС [113]. Тест позволяет определять наличие

исходной гиперкоагуляции у лиц с раком предстательной железы перед операцией и выявлять избыточное свертывание крови в послеоперационном периоде у больных, перенесших лапароскопическую радикальную простатэктомия и получающих стандартную профилактику ВТЭО [99]. У пациенток, принимающих половые стероиды, ТГТ позволяет зарегистрировать и количественно оценить степень резистентности к активированному протеину С [42,542]. Между тем, проспективное исследование, включавшее 24 онкологических больных с начальной стадией сепсиса, показало, что ТГТ не позволяет обнаружить прокоагулянтные сдвиги гемостаза, но, наоборот демонстрирует подавление генерации тромбина, что противоречит общепризнанной концепции о роли ДВС-синдрома в генезе полиорганной недостаточности [461]. Более того, у пациентов с последующим развитием септического шока было выявлено более глубокое угнетение генерации тромбина по сравнению с больными без шока.

Тесты вязкоупругости цельной крови *in vitro*, включая тромбоэластографию или ротационную тромбоэластометрию, широко используются во многих учреждениях для определения механизмов кровотечения и целесообразного распределения гемострансфузионных препаратов. В основе метода ТЭГ лежит измерение вязко-эластичных свойств тромба, на основании которого осуществляется оценка системы гемостаза. В камеру, которая совершает медленные вращательные колебания, помещается кровь и специальный стержень-датчик, который начинает вращаться вместе с камерой по мере формирования сгустка. Движения стержня передаются на регистратор, который строит кривую – функцию отклонения датчика от времени. Кривая отражает все три этапа свертывания крови (инициацию, усиление и распространение), а также фибринолиз, которые оцениваются с помощью специально разработанных параметров [480]. Тест имеет давнюю историю и находит широкое

применение в хирургии печени (трансплантация печени исторически является первым вмешательством, при котором была применена ТЭГ) и сердечной хирургии, позволяя проводить адекватный контроль за состоянием системы гемостаза, уменьшать риск тяжелой кровопотери и потребность в гемострансфузии, при диагностике и контроле эффективности лечения кровотечений, в особенности на фоне врожденных гемофилических состояний и при множественной травме [480]. Новые данные свидетельствуют о том, что увеличение прочности сгустка *in vitro*, продемонстрированное в вязкоупругом тесте, отражает состояние гиперкоагуляции и может быть полезным для выявления пациентов с повышенным риском тромбоза [42,389,542].

В последние годы ТЭГ находит все большее применение в рамках диагностики гиперкоагуляционных состояний. При изучении выборки из 87 пациентов с наличием личного (26 больных) или семейного (61 пациент) анамнеза ВТЭО известные тромбофилические состояния (генетические полиморфизмы, маркеры АФС и повышенный уровень фактора VIII) были выявлены в 35% случаев: 54% лиц с личным анамнезом ВТЭО и 26% участников с семейным анамнезом [427]. В то же время ТЭГ выявила состояние базальной гиперкоагуляции вне зависимости от присутствия тромбофилии в 45% случаев (у 46% лиц с индивидуальным анамнезом и 44% участников с семейным анамнезом ВТЭО). Важно, что гиперкоагуляция по ТЭГ чаще регистрировалась у пациентов, не имеющих идентифицированных тромбофилических состояний. Одновременное присутствие известной тромбофилии и гиперкоагуляции было выявлено лишь в 19% случаев (10% у лиц с личным анамнезом и 9% у лиц с семейным анамнезом ВТЭО). Также ТЭГ позволила доказать, что дети с муковисцидозом в сравнении со здоровыми имеют повышенные базальные показатели свертываемости крови, что может увеличивать у них риск развития ВТЭО [80]. В другом исследовании было показано, что у больных

старше 60 лет с переломом костей плеча и бедра ТЭГ в отличие от рутинной коагулограммы позволяет обнаружить состояние гиперкоагуляции, но без связи с клиническими исходами [356]. В то же время, по результатам ретроспективного анализа результатов лечения пострадавших с сочетанной травмой было заключено, что лица с повреждением конечностей имеют более выраженную гиперкоагуляцию, оцененную по параметрам ТЭГ, которая, в свою очередь, достоверно предсказывает возникновение симптоматических ВТЭО [221]. На выборке из больных ортопедического профиля, получающих эноксапарин в дозе 30 мг 2 р/сут. после тотального эндопротезирования КС, была установлена сильная корреляция между показателями ТЭГ и анти-Ха активностью, но без связи с клиническими исходами [543]. Более того, показатели ТЭГ продемонстрировали сильную корреляцию с концентрацией далтепарина, добавляемого в пробирку к образцам крови беременных женщин [150]. В рамках одного исследования, изучавшего взаимосвязь величины показателей ТЭГ перед эндопротезированием крупных суставов и риском развития симптоматического и/или бессимптомного (рутинный УЗАС скрининг) венозного тромбоза, у пациентов без фармакопрофилактики не удалось обнаружить какой-либо предсказательной ценности лабораторных критериев, несмотря на достаточно высокую частоту развития осложнений, достигавшую 7% [447]. При пересадке печени, наоборот, ТЭГ продемонстрировала хорошие возможности в предсказании развития послеоперационного тромбоза печеночной артерии [596], а также всех тромботических событий, включая острый инфаркт миокарда, у достаточно крупной выборки хирургических пациентов после разнообразных оперативных вмешательств [389]. Более того, в рамках ретроспективного анализа было показано, что параметры ТЭГ являются достоверными предикторами развития послеоперационных ВТЭО у японских женщин со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы [360].

Попытка индивидуального подбора дозы НМГ под контролем ТЭГ была предпринята в рамках одного многоцентрового рандомизированного клинического исследования, включившего 185 больных хирургического и травматологического профиля [163]. Участники были разделены на две группы: все контрольные пациенты получали стандартную фиксированную дозу НМГ – 30 мг 2 р/сут., в основной же группе использовался индивидуальный подбор режима введения антикоагулянта, и доза препарата увеличивалась до 35 мг 2 р/сут. при обнаружении признаков гиперкоагуляции на ТЭГ. Оказалось, по данным ТЭГ только 12% имели гиперкоагуляцию и требовали введения повышенной дозы НМГ, что, однако, не приводило к снижению риска ВТЭО (6,7% против 6,3%), но повышало опасность кровотечения (13,5% против 5,6%)[447].

Процесс свертывания крови *in vivo* развивается не только во времени, но и в пространстве, начинаясь на поверхности поврежденного сосуда и распространяясь в его просвет. Тромбодинамика отличается от всех прочих глобальных тестов тем, что моделирует пространственно-временной характер коагуляции и оценивает динамику роста тромба в условиях, максимально имитирующих естественный процесс тромбообразования. Путем видеофиксации в темном поле определяются размер и плотность сгустка в течение периода наблюдения, на основании чего оцениваются его динамические и морфологические характеристики.

Для проведения теста берется обедненная тромбоцитами плазма и помещается в специальную кювету, в которой производится активация процесса коагуляции путем контакта с ТФ. Последующий рост фибринового сгустка оценивается с помощью специальной видеокамеры, и определяются скоростные параметры, которые отражают состояние системы свертывания крови [174]. Возможности ТД для оценки гемостаза были продемонстрированы в ряде исследований. Так, пациентам с множественной миеломой, отнесенным к группе высокого риска развития

ВТЭО, для контроля за состоянием свертывания крови при проведении стандартной антикоагулянтной профилактики выполняли ТГТ, ТД, ТЭГ и определяли аЧТВ. Полученные результаты показали, что глобальные тесты обладают приблизительно одинаковой информативностью в отношении гиперкоагуляции с возможностью дальнейшей индивидуализации фармакопрофилактики [233]. Другое исследование показало, что в группе больных со злокачественными новообразованиями ротовой полости и ротоглотки в том числе с метастазами в головной мозг, состояние гиперкоагуляции по параметрам теста ТД выявляется намного чаще, чем по значению МНО: 86% против 43%, что позволило сделать вывод о более высокой чувствительности ТД [561]. Это подтверждает другое проспективное пилотное наблюдательное исследование, в которое были включены 16 пациентов с гемобластомами, осложненными сепсисом [523]. Работа продемонстрировала, что ТД позволяет достоверно выявлять гиперкоагуляционный сдвиг в системе гемостаза и может использоваться для увеличения предсказательной возможности Д-димера в отношении возникновения ДВС-синдрома. При этом стандартные коагуляционные тесты и ТЭГ оказались неспособными к выявлению аналогичных изменений. Возможности теста ТД в контроле за эффективностью терапии НФГ с последующим переходом на варфарин были продемонстрированы в рамках еще одной работы, включившей пациентов с острым ТГВ [31]. Исследование показало, что ТД позволяет выявить лиц с недостаточным индивидуальным ответом на антикоагулянты даже в тех случаях, когда показатели аЧТВ и МНО находятся в целевом диапазоне, что позволяет проводить своевременную коррекцию лечения. Следует, однако, отметить, что названное исследование не имело твердых клинических исходов, а основным критерием неэффективности терапии, наряду с отсутствием улучшения клинико-ультразвуковой картины, служило сохранение повышенного уровня Д-димера. Особый интерес в хирургической практике

представляют пациенты с циррозом печени. Было показано, что несмотря на кажущуюся гипокоагуляцию, отраженную в удлиненных показателях ПВ и аЧТВ, параметры ТД и ТГТ одновременно указывают на сохраняющуюся возможность образования фибринового сгустка [466].

Способность к выявлению послеоперационной гиперкоагуляции, а также специфического ответа на введение НМГ у 21 пациента с высоким риском ВТЭО продемонстрировали ТД и ТЭГ [463]. После инъекции антикоагулянта все показатели, за исключением ПТ, возвращались к состоянию нормокоагуляции или переходили в легкую гипокоагуляцию, что позволило сделать вывод о возможностях использования тестов для индивидуальной оценки эффективности фармакопрофилактики. К сожалению, взаимосвязи с клиническими исходами в названном исследовании продемонстрировано не было. Другое исследование оценило способность теста ТД к выявлению послеоперационных изменений системы гемостаза и индивидуального ответа на введение НМГ после хирургического лечения злокачественных новообразования пищеварительного тракта у 64 пациентов [24]. Авторы продемонстрировали, что несмотря на введение стандартной дозы НМГ (эноксапарин 40 мг) явления гиперкоагуляции в первые сутки послеоперационного периода наблюдались в 27% случаев (в том числе образование спонтанных сгустков у 6% больных). Увеличение дозы эноксапарина до 60 мг/сут. позволило купировать явления гиперкоагуляции у большинства пациентов, однако в 9% случаев наблюдали сохранение признаков напряжения системы гемостаза на 7-10 день после вмешательства (в том числе наличие спонтанных сгустков в 1,6% случаев). Как бы то ни было, но частота развития ВТЭО в изучаемой выборке составила всего лишь 6,3%, при этом наличие спонтанных сгустков в первые сутки послеоперационного периода служило достоверным предиктором развития осложнений.



Тест ТД позволяет оценить не только ранние процессы образования, но и поздние эффекты ремоделирования сгустка, в частности, его контракцию и ретракцию [34]. Исследование по изучению контракции сгустка у 55 пациентов с ВТЭО показало не только снижение показателя по сравнению со здоровыми добровольцами, но также выявило достоверные различия между больными с ТГВ и ТЭЛА, среди которых последние демонстрировали максимальное угнетение контракции [459]. Эти находки позволяют предполагать наличие детерминированных особенностей биологии тромба, определяющих их склонность к фрагментации и миграции, которые могут быть обнаружены с помощью теста ТД. В свою очередь, это открывает широкие возможности для прогнозирования индивидуального сценария течения ВТЭО.

Таким образом, применение глобальных тестов для оценки системы гемостаза представляется перспективным и актуальным направлением в рамках осуществления комплексной профилактики послеоперационных ВТЭО, а также имеет потенциал стать инструментом для индивидуального подбора доз НМГ в группе высокого и «чрезвычайно» высокого риска. Несмотря на наличие предпосылок (категория «Другая врожденная или приобретенная тромбофилия» в блоке 3-балльных факторов риска) современные тесты для оценки системы гемостаза до сих пор не были оценены в составе шкалы Каприни, что потенциально может улучшить ее предсказательную способность.

## **6. Способы профилактики послеоперационных ВТЭО**

Основные методы профилактики послеоперационных ВТЭО включают в себя: ранее восстановление полной активности пациента (активизация, мобилизация), использование эластичной компрессии (ЭК), введение профилактических доз антикоагулянтов (фармакопрофилактика, химическая профилактика), а также применение методов активного

ускорения венозного оттока из нижних конечностей (электрическая стимуляция мышц голени (ЭМС), интермиттирующая пневматическая компрессия (ИПК)). В соответствии с оцененным риском ВТЭО перечисленные методы могут применяться по отдельности или в комбинации друг с другом [12,231,420].

Ранняя активизация и эластичная компрессия считаются базовыми методами профилактики ВТЭО и рекомендуется к использованию при любом уровне риска. Ими рекомендуется ограничиваться в группе низкого риска. Дополнительное введение профилактических доз антикоагулянтов представляется целесообразным, начиная с группы умеренного риска. При высоком риске ВТЭО рекомендуется использование комбинированной фармако-механической профилактики. При для большинства парентеральных антикоагулянтов (кроме фондапаринукса) предусмотрена коррекция дозы в зависимости от оцененного риска. Так, известный НМГ эноксапарин следует вводить в дозе 20 мг 1 раз в сутки при умеренном риске и 40 мг 1 раз в сутки или 30 мг 2 раза в сутки при высоком риске. При высоком риске геморрагических осложнений традиционно рекомендуется начинать профилактику с механических методов (предпочтительно ИПК, альтернативно, ЭМС, в крайнем случае ЭК), которые при появлении первой возможности (достижение стабильного гемостаза) следует дополнить введением антикоагулянтов.

### **6.1. Ранняя активизация**

Ранняя активизация является самым простым и доступным методом профилактики ВТЭО при отсутствии достоверных данных о ее эффективности. Представления о целесообразности максимально быстрого восстановления двигательной активности пациента после хирургического вмешательства основываются на вирховском представлении о венозном стазе, как ведущем патогенетическом механизме развития

послеоперационного венозного тромбоза, а также на экспериментальных данных о возможностях ускорения дренирования крови из вен нижних конечностей. На примере клиренса контраста при флебографии было показано, что максимально быстрое опорожнение суральных и берцовых вен наблюдается при активном и активном с сопротивлением сгибании стопы в голеностопном суставе, что имитирует активную ходьбу [419]. Между тем в доступной литературе отсутствует однозначное мнение по поводу того, что следует понимать под ранней и полной активизацией пациента. Косвенные сведения могут быть получены из исследования MEDENOX, изучавшего эффективности и безопасность применения эноксапарина 40 мг для профилактики ВТЭО у пациентов терапевтического стационара. Одним из критериев оценки служило время до полной активизации пациентов, под которым понимали возможность самостоятельно пройти расстояние >10 метров. Вторичный анализ результатов показал, что в контрольной группе, получавшей плацебо, риск развития ВТЭО был достоверно выше у не активизированных пациентов по сравнению с активизированными: 19,7% против 10,6% [77]. Таким образом, названный критерий является единственной объективной характеристикой полной активизации, но относится к больным терапевтического профиля. Как бы то ни было, раннюю активизацию рекомендуется применять у всех хирургических пациентов независимо от индивидуального риска ВТЭО.

## **6.2. Эластичная компрессия**

Эластичная компрессия относится к механическим методам предотвращения ВТЭО, которые направлены на борьбу с таким компонентом вирховской триады, как венозный стаз. Она представляет собой широкодоступный и универсальный способ профилактики, рекомендованный при любом риске ВТЭО. Считается, что ЭК реализует свой профилактический потенциал преимущественно за счет ограничения

дилатации вен в период оперативного вмешательства под наркозом или регионарной анестезией, но существенным образом не ускоряет венозный отток [36,420].

Градуированный компрессионный профиль с давлением 18-21 мм рт.ст. на уровне лодыжки и постепенным его уменьшением до 6-10 мм рт.ст. на бедре был предложен для профилактики ВТЭО в 80-х годах XX века на основании экспериментальных данных, продемонстрировавших увеличение скорости венозного оттока в 2,5 раза [517]. Также к сведению были приняты результаты исследований, показавших значительное угнетение кожной микроциркуляции в горизонтальном положении тела в случае увеличения давления более 30 мм рт.ст. [244]. Следует иметь в виду, что в ранних работах измерение скорости кровотока проводили при слегка опущенном (на 15 градусов) ножном конце кушетки (обратное положение Тренделенбурга), что приводит к относительной дилатации вен за счет увеличения гидростатического давления. Таким образом, выявленное ускорение кровотока может быть связано с компенсацией дилатации под действием ЭК, что подчеркивает основной механизм ее действия. Важно отметить, что последующие работы с измерением скорости кровотока в строго горизонтальном положении тела не подтвердили ускорение [39,308,377] или демонстрировали незначительную его степень [540]. Также не было обнаружено увеличение скорости венозного оттока на фоне ЭК при переходе из горизонтального положения в вертикальное [291], а также в положении сидя и стоя [374,400,532]. Вероятнее всего, это связано с отсутствием влияния заявленного компрессионного профиля на диаметр глубоких вен на фоне повышения гидростатического давления [21]. С этой точки зрения особый интерес представляет эксперимент с прямой инвазивной флоуметрией на бедренной вене, выполненной во флебэктомии [527]. В строго горизонтальном положении тела авторы зарегистрировали показательную кривую: скорость кровотока постепенно увеличивалась на

фоне компрессии от 0 до 10 мм рт. ст., ускорение исчезало при давлении 15 мм рт. ст., а при дальнейшем его повышении до 40 мм рт. ст. скорость кровотока прогрессивно уменьшалась. Это можно объяснить снижением общего объема венозного русла на фоне компрессии поверхностных и глубоких вен, а также уменьшением артериального притока. Таким образом следует признать, что увеличение скорости венозного оттока не является основным гемодинамическим показателем эффективности используемого компрессионного профиля, а ЭК с более высоким давлением может быть полезна при повышенном риске ВТЭО. Эта гипотеза была подтверждена клинически в исследовании, продемонстрировавшем увеличенную эффективность компрессионного профиля с повышенным уровнем давления (20-40 мм рт. ст.) у пациентов с очень высоким риском послеоперационного тромбоза [8].

Послеоперационная ЭК может быть обеспечена с помощью эластичных бинтов или компрессионного трикотажа. Компрессионный бандаж из эластичных бинтов не считается оптимальным средством, т.к. его правильное наложение с созданием заданного уровня и равномерного распределения давления требует навыка и специального обучения [37,502]. Было показано, что повышенная частота развития послеоперационного тромбоза может быть связана с неправильным градиентом давления под компрессионным изделием [104]. В то же время, при использовании портативных манометров для контроля за достижением целевого уровня и правильным распределением давления, хорошо наложенный компрессионный бандаж может служить эффективным средством профилактики ВТЭО [8,37]. Основным недостатком такого подхода заключается в необходимости длительного обучения и высокой трудоемкости процесса создания правильного бандажа, который, кроме того, требует регулярной коррекции и замены.

В отличие от биндажа из эластичных бинтов, компрессионный трикотаж имеет заданный при вязке уровень и профиль распределения давления, что существенным образом облегчает процесс проведения ЭК и повышает ее эффективность. В зоне ответственности медицинского персонала остается лишь вопрос правильного подбора размера изделия и контроль за адекватностью его использования. Не секрет, что неправильный подбор размера, а также сползание и смятие чулка в процессе его эксплуатации может приводить к развитию повреждений кожи и мягких тканей с частотой до 3-16% [157,158,159].

По данным мета-анализов, эффективность ЭК в качестве механического метода профилактики ВТЭО оценивается в виде снижения риска развития осложнений на 67% [490]. При этом изолированное использование ЭК у пациентов с высоким и очень высоким риском оказывается недостаточно эффективным, поэтому рекомендуется ее комбинировать с введением профилактических доз антикоагулянтов [276,342,410,426]. Между тем, в группах умеренного и стандартного высокого риска использование компрессионного трикотажа в дополнение к введению профилактических доз антикоагулянтов не оказывает дополнительного влияния на и без того невысокий риск развития симптоматических и бессимптомных ВТЭО, о чем свидетельствуют результаты исследования GAPS [513]. В рамках последнего 190 пациентов после планового хирургического лечения и получавшие стандартную фармакопрофилактику были случайным образом разделены на две группы, в одной из которых использовался противоэмболический трикотаж. Первичной конечной точкой была частота регистрации симптоматических и бессимптомных, выявленных при плановом УЗАС в период 14-21 дней после операции, ВТЭО в течение 90 дней наблюдения. При первичной оценке мощности исследования, запланированного по дизайну не меньшей эффективности, авторы планировали зарегистрировать осложнения в 6%

случаев. Но в итоге ВТЭО были обнаружены в 1,4% случаев в группе компрессии и 1,7% случаев в группе без компрессии ( $p < 0,001$  для меньшей эффективности). Несмотря на то, что 68% участников имели балл Каприни  $\geq 5$  и формально относились к группе высокого риска, пациенты с потенциально очень высоким и чрезвычайно высоким риском (тромбофилия, перенесенные ВТЭО, имплантированный кава-фильтр, показания к продленной фармакопрофилактике, использование ИПК за пределами ОРИТ, иммобилизация после операции и пр.) исключались из исследования. По факту, из 11679 больных прошедших скрининг только 1905 (16%) были включены в исследование. Таким образом, результаты работы могут быть применены только к достаточно узкой категории больных со стандартным умеренным и высоким риском ВТЭО, перенесших плановое хирургическое вмешательство.

Традиционным является вопрос о наличии преимуществ компрессионного чулка (компрессия до паха) перед гольфом (компрессия до колена). По данным мета-анализа оба изделия демонстрируют эквивалентную эффективность [491], но трудности при использовании гольфа испытывает меньшее число пациентов [245]. Несмотря на наличие сильной доказательной базы, в нашей стране сложилась устойчивая традиция применения противоэмболических чулок для профилактики послеоперационных ВТЭО.

### **6.3. Активные методы ускорения кровотока**

В сравнении с ЭК более эффективными методами механической профилактики ВТЭО считаются ЭМС и ИПК, которые обеспечивают активное опорожнение венозного русла и ускорение кровотока за счет стимуляции произвольного мышечного сокращения или кратковременного воздействия высокого давления на кожу и мягкие ткани нижних конечностей, соответственно.

Считается, что ЭМС имитирует естественное и полноценное опорожнение венозного резервуара нижних конечностей путем активизации мышечно-венозной помпы голени и является наиболее физиологическим способом борьбы с венозным стазом [419]. С исторической точки зрения ЭМС является первым способом нефармакологической профилактики послеоперационных ВТЭО, который активно разрабатывался в 1960-70 годах [188,417]. Главной особенностью и относительным недостатком методики является отсутствие единого технического решения, поэтому на протяжении десятков лет предлагались разнообразные устройства, генерирующие электрический ток с неодинаковыми характеристиками. Так, в одних исследованиях была показана высокая эффективность ЭМС в виде снижения риска развития послеоперационного тромбоза на 60-80% [412,417], но другие работы не подтверждали подобную тенденцию [180]. По сравнению с внутривенным введением декстрана (один из первых вариантов фармакологической профилактики) рассматриваемая методика демонстрировала аналогичную эффективность [352], но существенно уступала введению НФГ и применению ИПК, в особенности у пациентов онкологического профиля [418]. Сочетание ЭМС с введением декстрана в нейрохирургии оказалось не менее эффективным по сравнению с двухкратным введением гепарина [118]. При спинальной травме использование ЭМС на фоне введения антикоагулянтов позволило добиться относительно низкого уровня венозного тромбоза (6,7%) [393]. Глобальная оценка ЭМС в рамках мета-анализа гетерогенных исследований с использованием различных технических решений свидетельствует об эффективности метода только в сравнении с отсутствием профилактики, в то время как стандартная фармакопрофилактика намного превосходит ее [243].

В работах по изучению гемодинамического ответа на электрическую стимуляцию мышц голени также наблюдается высокая неоднородность. На



фоне применения разнообразных устройств с отличными параметрами электрического тока степень увеличения скорости венозного оттока варьирует от 1,4 до 7,5 раз [39,128,236,283,374,400,574,582].

К сегодняшнему дню на рынке появились унифицированные приборы для проведения ЭМС, среди которых наиболее изученными являются аппараты «Veinoplus» и «Geko». Устройство «Veinoplus» представляет собой чрескожный нейро-мышечный стимулятор, вызывающий сокращение икроножной мышцы в зоне непосредственного расположения самоклеящегося электрода, что обеспечивает ускорение венозного оттока, сопоставимое с активным мышечным сокращением [39]. Применение методики на фоне ЭК и фармакопрофилактики у пациентов из группы высокого риска ВТЭО позволило добиться 10-кратного снижения частоты развития симптоматических и бессимптомных тромбозов [362]. При этом было установлено, что проводить сеансы миостимуляции следует в течение  $\geq 100$  минут в сутки ( $\geq 5$  сеансов по 20 минут с применением первой генерации устройства) [32]. У больных травматологического и ортопедического профиля применение аппарата «Veinoplus» в рамках комплексной профилактики ВТЭО не оказало достоверного влияния на риск развития ВТЭО, но ассоциировалось невысокой частотой их обнаружения на уровне 0-2% [232,429]. Также было отмечено ускорение процесса реабилитации пациентов с переломом костей голени, преимущественно за счет более быстрого купирования посттравматического отека, что позволяло раньше выполнять реконструктивные вмешательства [429]. Дальнейшее развитие технологии «Veinoplus» привело к появлению нескольких модификаций устройств, включая «Veinoplus DVT», у которого длительность одного непрерывного сеанса была увеличена до 3 часов. Подобная модификация может положительным образом повлиять на комплаентность медицинского

персонала ввиду отсутствия необходимости регулярного включения устройства.

Прибор «GeKo» представляет собой накожный стимулятор малоберцового нерва, вызывающий сокращение латеральной группы мышц голени, что обеспечивает тыльное сгибание стопы и компрессию венозных сплетений [552]. Метод показал неплохие результаты в рамках гемодинамических исследованиях [91,574,582]. В клинической практике его использование в составе комплексной профилактики после эндопротезирования коленного сустава ассоциировалось с отсутствием ВТЭО [593].

Как бы то ни было, на сегодняшний день ЭМС считается слабоизученной методикой с отсутствием серьезной доказательной базы. Гетерогенность технических решений препятствует адекватному объединению результатов исследований [243]. Также к недостаткам ЭМС можно отнести неприятные, а зачастую болезненные, ощущения во время произвольных мышечных сокращений, индивидуальную и непредсказуемую силу мышечного ответа на электрический стимул, быструю изнашиваемость самоклеящихся электродов, а также необходимость постоянного включения прибора медицинским персоналом или самим пациентом.

В сравнении с ЭМС метод ИПК считается хорошо изученным и высокоэффективным средством для борьбы с венозным стазом. В рамках профилактики послеоперационных ВТЭО он хорошо себя зарекомендовал в качестве альтернативы фармакологической профилактике для больных с повышенным риском геморрагических осложнений, а также в качестве дополнения к антикоагулянтам у лиц с очень высоким риском тромбоза [56,241]. По данным мета-анализа, в сравнении с отсутствием профилактики применение ИПК позволяет на 57% снизить риск развития ТГВ и на 52% уменьшить вероятность развития ТЭЛА [268]. Комбинация

ИПК и введения профилактических доз антикоагулянтов (фармако-механический подход) значительным образом увеличивает эффективность превентивного протокола: в сравнении с механической профилактикой на 48% снижается риск развития ТГВ, но в 5 раз увеличивается опасность кровотечения; в сравнении с фармакопрофилактикой на 61% снижается риск возникновения ТЭЛА без увеличения опасности кровотечений [296].

Как и в случае с ЭМС, клиническая и гемодинамическая эффективность ИПК в определённой степени зависит от технических параметров используемых приборов, которые отличаются у разных производителей. Различия включают длину пневматического чулка (манжеты), число камер в нем (одна, две, три и более), максимальное давление в каждой камере, динамику наполнения камер воздухом (одновременное или последовательное), распределение давления между камерами (одинаковое давление при равномерной компрессии или последовательное уменьшение в проксимальном направлении при градуированной компрессии), скорость подачи воздуха (инсуффляции), длительность циклов компрессии и декомпрессии, а также промежутка между ними и пр. [472]. Большой популярностью пользуются приборы, обеспечивающие последовательную градуированную компрессию стопы, голени и бедра. В таких аппаратах камеры манжет наполняются воздухом последовательно одна за другой, но декомпрессия осуществляется одновременно. Таким образом в цикле работы устройства присутствует период максимальной компрессии конечности на всем протяжении. При этом уровень давления в камерах уменьшается в проксимальном направлении от 120-130 мм рт. ст. на стопе, через 40-50 мм рт. ст. - на лодыжке, до 20-30 мм рт. ст. - на бедре. Подобный режим обеспечивает постепенное опорожнение вен нижних конечностей снизу вверх, когда кровь как бы «выдаивается» из сосудов. По типу манжет компрессию делят на симметричную, когда воздушная камера охватывает конечность по всей

окружности и равномерно сдавливает со всех сторон, и ассиметричную, когда воздушная камера находится сзади, а остальную окружность конечности покрывает нерастяжимый материал чулка, обеспечивающий эффект сдавления в период наполнения камеры воздухом [405].

Гемодинамический ответ при использовании ИПК характеризуется значительным увеличением пиковой скорости кровотока на подколенной (в 1,8-15, в среднем в 5 раз) и бедренной (в 1,1-12,5, в среднем в 3,7 раз) венах. При этом среднее значение показателя для ПкВ достигает 54,5 см/сек, а для ОБВ – 49,8 см/сек [182,203,235,308,319,383,407,421,482,579,580]. Использование приборов с ускоренной инсuffляцией (быстрое опорожнение вен) может ассоциироваться с максимальным приростом линейной скорости венозного оттока на фоне невысоких показателей объемного кровотока [235], а также с повышенным риском возникновения ТГВ [472].

Одним из гемодинамических показателей эффективности ИПК является объем крови, изгнанный из конечности за единицу времени, рассчитываемый на основании измерения объемной скорости кровотока при УЗАС за время компрессионных циклов [383]. Считается, что он отражает совокупную эффективность сразу нескольких положительных эффектов ИПК: опорожнение вен и снижение давления в них, увеличение притока артериальной крови, степень наполнения венозного русла между циклами сжатия. По отдельным сведениям устройства, работающие в режиме последовательной градуированной компрессии, характеризуются максимальной величиной показателя (до 7800 мл в час), что может иметь особенное значение при лечении ХЗВ [235]. Между тем, влияние названного показателя на эффективность профилактики ВТЭО не доказано.

Высокая эффективность ИПК в рамках профилактики тромбоза может быть обусловлена не только выраженным гемодинамическим ответом, но и увеличением фибринолитической активности крови в ответ на ускорение

кровотока (вероятнее всего, опосредуемое напряжением сдвига) и сжатие мягких тканей. Ранние исследования продемонстрировали положительное влияние ИПК на время спонтанного эуглобулинового лизиса, а также на индекс фибринолитической активности крови [492,541]. В более поздних работах было зарегистрировано снижение уровня и РАІ-1 и ТФ параллельно с увеличением tРА и ИПТФ, что отражает снижение прокоагулянтного потенциала и активацию системы фибринолиза [149,161].

В связи с наличием большого количества коммерческих аппаратов ИПК на мировом рынке (многие из которых недоступны в России) возникает закономерный вопрос выбора оптимального прибора. К сожалению, прямое сравнение устройств в большинстве случаев не проводилось, а не прямое сопоставление их характеристик ограничено наличием различий сразу по множеству параметров. Чаще всего дискуссии возникают относительно необходимости компрессии бедра (манжета до или выше колена), различий между градуированной и равномерной компрессией, эффективности устройств для изолированной ИПК стопы и возможности полного опорожнения основных зон венозного застоя на голени [405].

При сравнении компрессионных манжет до и выше колена одни исследования не находят достоверных различий между ними по гемодинамическому ответу [308], когда другие утверждают о наличии большего ускорения кровотока при изолированной компрессии голени [203]. С клинической точки зрения компрессия бедра также не обеспечивает достоверных преимуществ в отношении общего риска развития ТГВ, но может ассоциироваться со сниженной частотой возникновения проксимального тромбоза [421,472]. С учетом того, что подавляющее большинство послеоперационных тромбозов начинается в венах голени, отсутствие различий между подходами выглядит вполне закономерно и

хорошо согласуется с аналогичным сравнением эластичных чулок и гольфов.

Гемодинамический ответ на равномерную и последовательную градуированную компрессию также не имеет достоверных различий за исключением более длительного эффекта от последней [308,405,579]. Вероятнее всего, это связано с отличиями в циклах работы аппаратов: последовательная градуированная компрессия голени и бедра требует больше времени, что определяет продленный гемодинамический ответ. Между тем, клиническая эффективность обоих подходов достоверно не отличается [472,492]. Из этого следует, что равномерная компрессия голени является минимально необходимой для эффективного предотвращения венозного застоя в нижних конечностях [405,492].

Средства для изолированной компрессии стопы привлекают особое внимание исследователей и клиницистов в связи с возможностью применения у самых разнообразных групп пациентов, в том числе имеющих травмы и операции на нижних конечностях, ограничивающие доступ к бедру и голени, что не позволяет использовать стандартные варианты ЭК и ИПК. Изолированная компрессия стопы по своей гемодинамической эффективности уступает классическому подходу, обеспечивая только 2-кратное увеличение скорости кровотока на бедренной вене и 3-кратное – на подколенной вене при меньшей продолжительности прироста и скромных объемных показателях, что объясняется относительно небольшим венозным резервуаром стопы (в 5-10 раз меньше по сравнению с голенью) [182,204,220,319,368,482,496,573,579]. Более того, клиническая эффективность названных устройств до сих пор не оценена должным образом, поэтому они не рекомендуются к широкому применению.

При сравнении степени физиологичности опорожнения венозного русла с помощью ЭМС и ИПК, последней приписывается негативный феномен «дистальной ловушки», наблюдающийся преимущественно при

униформной, но также встречающийся и при последовательной градуированной компрессии [301,405,421]. Он связан с вытеснением части крови из вен голени в сосуды стопы, где она депонируется в период активного сжатия конечности и впоследствии самостоятельно дренируется в проксимальном направлении. Феномен можно наблюдать при доплерографии в виде сохранения кровотока или даже его усиления сразу после декомпрессии в период паузы между очередными циклами [421]. Клиническое значение данного эффекта однозначно не определено. Одни авторы отмечают его сходство с кратковременным физиологическим стазом крови в периоды повышенного внутрибрюшного давления при натуживании, кашле, смехе, чихании, в то время как другие, наоборот, считают недостатком ИПК, препятствующим эффективному дренированию крови [128,197,339,405]. В любом случае, эти рассуждения носят исключительно умозрительный характер, т.к. достоверных сведений, подтверждающих влияние «дистальной ловушки» на эффективность профилактики ВТЭО, до сих пор не представлено.

Несмотря на высокую эффективность и наличие сильной доказательной базы, методика ИПК имеет ряд существенных недостатков и ограничений. Во-первых, это большое разнообразие трудно сопоставимых по своим характеристикам приборов, клиническая изученность которых варьирует в широких пределах. На сегодняшний день отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, напрямую сравнивающие устройства между собой. В тоже время, в рамках одного когортного исследования произведено сравнение пяти коммерческих приборов ИПК по частоте регистрации ВТЭО, комплаентности и удовлетворенности, как пациента, так и медицинского персонала [472]. В результате был обнаружен широкий разброс частоты регистрации ТГВ: от 2,0% до 9,8%. При этом, наибольшей эффективностью характеризовались устройства последовательной градуированной компрессии голени и бедра,

а максимальной комплаентностью и удовлетворенностью – аппараты с равномерной компрессией голени.

Во-вторых, серьезной проблемой при использовании ИПК является недостаточно высокая приверженность пациентов, варьирующая в среднем от 48 до 53% в профильных отделениях и достигающая 80% в отделениях интенсивной терапии [112,162,166,210]. К традиционным недостаткам, приписываемым системам ИПК, относятся: большой размер и громоздкость, необходимость подключения к сети электропитания, шум во время работы, в особенности в ночные часы, невозможность выбраться из постели в период проведения компрессии, нарушение терморегуляции и повышенное потоотделение под пневматическими чулками [128,379]. Все это заставляет пациентов избегать использования метода. Не меньшее значение имеет недостаточная комплаентность медицинского персонала, который вынужден регулярно надевать и снимать манжеты, включать и выключать устройства [112]. Порой, нецеленаправленное отключение прибора неопытным персоналом может приводить к невозможности возобновить ИПК. Важно, что оценка приверженности к ИПК должна включать не только визуальную оценку наличия манжеты на конечности, но и факт функционирования помпы. Так в одной работе было установлено, что в заявленный период применения ИПК аппараты работали только 16% случаев [162].

В-третьих, режим оптимального использования ИПК до сих пор остается предметом дискуссий. Проведенные исследования отличаются высокой гетерогенностью в отношении длительности применения ИПК в течение суток (от 6 до 24 часов), которая часто зависит от типа прибора [452]. Между тем, существует экспертное мнение о необходимости активной компрессии на протяжении  $\geq 18$  часов в сутки [199]. К сожалению, оно не имеет под собой какой бы то ни было серьезной доказательной базы.



Среди наиболее изученных коммерческих помп выделяется «SCD Kendall 700», представляющая собой устройство последовательной градуированной компрессии голени и бедра. Ее манжеты имеют три камеры: нижняя половина голени, верхняя половина голени и бедро, которые наполняются воздухом последовательно с достижением давления 45 мм рт. ст. в дистальной камере и постепенным его снижением в проксимальном направлении (степень снижения не регламентирован и не прописана в инструкции). Особенностью устройства является наличие запатентованной системы «Vascular Refill Detection», которая по принципу воздушной плетизмографии позволяет определять время возвратного кровенаполнения, что в свою очередь, обеспечивает адаптацию паузы между циклами к индивидуальным особенностям кровообращения. Перерыв оптимальной длительности между компрессиями обеспечивает полноценное наполнение венозных резервуаров нижних конечностей и более выраженный гемодинамический ответ на последующее сжатие. Было показано, что заявленная технология позволяет на 76% увеличить часовой объем изгнания крови в горизонтальном положении тела [298,299].

Ввиду высокой клинической эффективности, сопоставимой с фармакопрофилактикой [268], применение ИПК в большинстве случаев рассматривается в качестве альтернативы антикоагулянтам у пациентов с высоким риском кровотечений [231,420]. Несмотря на то, что сочетанное применение ИПК и профилактических доз антикоагулянтов обладает повышенной эффективностью [295], широкому применению данного подхода препятствует относительно высокая его стоимость и недостаточная комплаентность среди пациентов и медицинского персонала. Таким образом, встает вопрос о наиболее целесообразном применении фармако-механического подхода с позиции баланса пользы и риска. Например, в исследовании PREVENT использование ИПК в дополнение к введению профилактических доз НМГ или НФГ не повлияло на частоту

возникновения бессимптомного проксимального ТГВ у пациентов, поступивших в ОРИТ [81]. Это может быть связано, как с недостаточной оценкой дистального русла, в том числе при включении в исследование (УЗАС вен голени не являлось обязательным компонентом протокола, поэтому пациенты с уже имеющимся бессимптомным тромбозом вен голени могли быть рандомизированы), так и с отсутствием индивидуальной оценки риска ВТЭО. Так, полученная авторами частота проксимального ТГВ на уровне 3,9% при использовании ИПК и 3,8% без ИПК не отличается от таковой у пациентов с  $\leq 10$  баллами Каприни, получавшими ЭК и гепарины (2,6%) [363]. Учитывая вышеизложенное, максимальную пользу от применения сочетания ИПК и профилактических доз антикоагулянтов могут получить больные с чрезвычайно высоким риском ВТЭО, в частности имеющие  $\geq 11$  баллов Каприни.

#### **6.4. Фармакологическая профилактика**

Наиболее распространённым и эффективным методом профилактики ВТЭО является введение антикоагулянтов, направленное на купирование другого компонента вирховской триады – гиперкоагуляции. Первым антикоагулянтом, получившим широкое распространение для предотвращения послеоперационного венозного тромбоза у неортопедических хирургических пациентов стал нефракционированный гепарин, идея о возможностях периоперационного введения которого зародилась в 1970-х годах параллельно с развитием представлений о каскадности реакций в системе гемостаза [36]. Было показано, что для блокады процесса коагуляции на ранних стадиях требуется в десятки раз меньшее количество препарата, что легло в основу периоперационного применения мини-доз гепарина. В ранних работах были показаны многообещающие результаты подкожного введения НФГ в дозе 5000 ЕД 2 или 3 раза в день [292,294,417], что было подтверждено последующим мета-

анализом [160]. Частота развития симптоматического и бессимптомного ТГВ у пациентов общехирургического, ортопедического и урологического профиля оказалась снижена на 68%, частота регистрации ТЭЛА – уменьшена на 47%, фатальной ТЭЛА – на 64%, а также отмечено достоверное снижение общей смертности с 4,2% до 3,3% [160]. Что касается кровотечений, то их частота закономерно увеличилась на 50-60% на фоне введения гепарина, при этом абсолютное повышение риска составляло около 2%. Интересно, что достоверных различий между двукратным и трехкратным введением НФГ выявлено не было, как с позиции эффективности, так и по профилю безопасности.

Появление низкомолекулярных гепаринов, которые характеризуются более избирательной инактивацией Ха фактора, являющегося самой привлекательной мишенью для периоперационной фармакопрофилактики, потребовало выполнения новых сравнительных исследований. Выполненные по их результатам мета-анализы продемонстрировали противоречивые результаты. Одни утверждали, что введение НМГ ассоциируется с более низкой частотой развития ТЭЛА [286], другие, что в общехирургической популяции НМГ демонстрируют сходную эффективность, но повышенную безопасность, а при ортопедических вмешательствах наоборот, имеют тренд к большей эффективности при сопоставимой безопасности [325], третьи же выявили преимущество НМГ только в отношении симптоматических форм ВТЭО при отсутствии влияния на бессимптомный ТГВ, симптоматическую ТЭЛА, летальный исход и риск кровотечений [395]. Интересно, что последний мета-анализ показал исчезновение достоверных различий при исключении из обработки открытых сравнительных и когортных исследований и сохранении только двойных-слепых рандомизированных контролируемых исследований. Отдельный мета-анализ, включивший результаты хирургического лечения злокачественных новообразований, подтвердил преимущества НМГ только

в отношении риска развития раневых гематом [71], а другой отметил снижение опасности гепарин-индуцированной тромбоцитопении [287]. Обобщая приведенные данные, можно заключить, что преимущества НМГ перед НФГ с точки зрения эффективности и безопасности периоперационной профилактики ВТЭО остаются недостаточно доказанными. Нельзя отрицать лишь более удобный режим использования НМГ.

Синтетический пентасахарид фондапаринукс явился конечным продуктом фармакологической эволюции гепаринов. В общехирургической популяции препарат не показал преимуществ перед НМГ с точки зрения эффективности и безопасности, но в группе хирургического лечения злокачественных новообразований его введение ассоциировалось с абсолютным снижением риска симптоматических и бессимптомных ВТЭО на 3% [69]. При отсутствии существенных отличий по эффективности и безопасности главной отличительной особенностью фондапаринукса становится режим дозирования, который подразумевает введение единой фиксированной дозы 2,5 мг всем пациентам вне зависимости от риска ВТЭО.

Прямые оральные антикоагулянты, завоевавшие особое признание во вторую декаду XXI века, были изучены в рамках профилактики ВТЭО только у пациентов ортопедического профиля, продемонстрировав при сравнении с НМГ не меньшую, а иногда и большую, эффективность при сопоставимом профиле безопасности [423]. Несмотря на отсутствие официальных показаний и благодаря удобной форме использования, они также нашли свое применение в рамках профилактики ВТЭО после современных вмешательств на венах [230,312,314,556], в пластической хирургии [281], онкогинекологии [240] и хирургии колоректального рака [97].

На сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнений необходимость использования фармакопрофилактики в послеоперационном периоде, но открытым остается вопрос о необходимости предоперационного введения первой дозы антикоагулянта. Большинство проведенных исследований с применением НФГ и НМГ предполагали первую инъекцию препарата до начала хирургического вмешательства, что нашло отражение в официальных инструкциях и клинических рекомендациях. Между тем, на сегодняшний день отсутствуют убедительные сведения, подтверждающие повышенную эффективность предоперационного начала фармакопрофилактики. Так, у пациентов ортопедического профиля при эндотпротезировании тазобедренного сустава (традиционно высокий риск ВТЭО) проведенные мета-анализы демонстрируют противоречивые результаты, утверждая, как наличие [278], так и отсутствие [535] дополнительной пользы от предоперационного начала введения НМГ. Так или иначе, но ранее начало фармакопрофилактики в течение 4-6 часов после вмешательства оказалось максимально эффективным [280]. Что касается общехирургических пациентов, то мета-анализы по этому вопросу не обнаруживаются в доступных источниках. Существуют отдельные ретроспективные исследования, утверждающие отсутствие дополнительной пользы на фоне увеличения риска кровотечений при начале фармакопрофилактики перед плановой холецистэктомией [358] и прочими вмешательствами на органах брюшной полости [357]. Что касается онкохирургических вмешательств, то на основании мета-анализа, проведенного экспертами из Американского общества гематологов (ASH) в рамках подготовки клинических рекомендаций по лечению онкоассоциированных ВТЭО, также не выявлено пользы от предоперационного начала введения гепаринов, поэтому оно не поддерживается [373].

При использовании фармакопрофилактики немаловажное значение имеет длительность применения препарата. В соответствии с

современными рекомендациями у больных умеренного и высокого риска она должна соответствовать периоду стационарного лечения (но не менее 7-10 суток) с возможным продлением до 3-5 недель у отдельной категории лиц [12]. Исследования показывают, что у общехирургических пациентов из группы высокого риска продление профилактики до 4 недель против стандартной 1 недели позволяет дополнительно снизить риск развития ВТЭО на 55% [478]; у пациентов, подвергающихся хирургическому лечению по поводу злокачественных новообразований, продление фармакопрофилактики до 3-4 недель дополнительно снижает опасность возникновения ВТЭО на 60-82% [101,293], а после эндопротезирования крупных суставов применение антикоагулянтов на протяжении 4-5 недель дополнительно уменьшает риск осложнений на 64% [279].

Таким образом, введение профилактических доз антикоагулянтов снижает риск развития симптоматических, бессимптомных, а также (что особенно важно) фатальных венозных тромбоэмболических осложнений ценой увеличения опасности возникновения больших кровотечений, которые также могут приводить к летальному исходу или значительным образом отягощать течение послеоперационного периода. Это требует соблюдения индивидуального баланса пользы и риска при планировании фармакопрофилактики. Мета-анализы показывают, что использование НМГ в сравнении с плацебо обеспечивает достоверное снижение риска бессимптомного ТГВ на 72%, симптоматической ТЭЛА на 75%, всех симптоматических форм ВТЭО на 71% ценой двукратного увеличения опасности развития кровотечений, в том числе больших и требующих гемотрансфузии [395]. При этом абсолютная частота возникновения больших геморрагических осложнений на фоне применения НМГ достигает 2,8%, поэтому польза от их введения превышает риск только у пациентов с прогнозируемой частотой возникновения ВТЭО более 3,0% [231]. Если учитывать все, симптоматические и бессимптомные ВТЭО, то польза от

фармакопрофилактики будет сбалансирована у больных с наличием умеренного и высокого риска. Между тем, если сфокусироваться только на частоте развития симптоматической ТЭЛА, то число больных, которых нужно пролечить для того, чтобы предотвратить один эпизод легочной эмболии (NNT) достигает 147, а число больных, которых нужно пролечить, чтобы вызвать одно большое или требующее гемотрансфузию кровотечение (NNH) составляет 67 и 26 соответственно [328]. Таким образом, в общей популяции хирургических пациентов одна предотвращенная путём введения НМГ симптоматическая ТЭЛА стоит двух больших кровотечений и семи гемотрансфузий. На основании этого возникают сомнения в необходимости столь либерального и широкого использования фармакопрофилактики [328].

Одним из способов достижения оптимального баланса пользы и риска является использование шкалы Каприни. Проведенный мета-анализ исследований, в рамках которых использовалась и не использовалась фармакопрофилактика (преимущественно пластическая хирургия и оториноларингология), показал, что только при наличии 7 и более баллов применение НМГ ассоциируется с достоверным снижением риска развития симптоматических ВТЭО (на 40% при 7-8 баллах и на 59% при  $\geq 8$  баллах) ценой недостоверной тенденции к повышению опасности больших кровотечений в 2-3 раза [444]. На основании проведенного анализа был сделан вывод, что фармакопрофилактика имеет максимальные преимущества только у пациентов с наличием  $\geq 7$  баллов Каприни. Как бы то ни было, но приведенные данные до сих пор не нашли отражение в клинических рекомендациях.

## **7. Особенности оценки риска и профилактики ВТЭО при современных вмешательствах на поверхностных венах**

Венозные тромбоэмболические осложнения, включая ТГВ, ТЭЛА и эндовенозный термически-индуцированный тромбоз (ЭТИТ), являются нечастыми, но регулярно встречающимися последствиями современных малоинвазивных вмешательств на поверхностных венах. По данным мета-анализа от 2010 года, частота развития соответственно ТГВ и ТЭЛА после эндовенозной лазерной коагуляции (ЭВЛК) составляет 0,2% и 0,001%, а после радиочастотной абляции (РЧА) – 1,3% и 0,006% в сравнении с 1,8% и 0% после открытой хирургии [123]. При анализе базы данных «Manufacturer and User Facility Device Experience» за период с 2000 до 2012 год было выявлено 349 осложнений, связанных с применением методик ЭВЛК и РЧА, из которых 203 представляли собой нанесение вреда здоровью пациентам, а 146 относились к категории технических проблем [382]. При этом сообщалось о 7 случаях фатальной ТЭЛА, 30 эпизодах нефатальной легочной эмболии и 123 случаях ТГВ. С учётом количества выполняемых вмешательств была рассчитана частота развития осложнений на уровне <1 случая на 2500 процедур для ТГВ, <1 случая на 10 000 процедур для ТЭЛА и <1 случая на 50 000 процедур для летального исхода. Согласно другому мета-анализу от 2018 года, риск ВТЭО после термической облитерации может колебаться в пределах от 0% до 14% при среднем значении на уровне 1,7% (95% ДИ, 0,9-2,7%), из которых на долю ТГВ и ТЭЛА приходится только 0,3% и 0,1% соответственно, а подавляющее большинство эпизодов представляет собой ЭТИТ 2-4 типа [252]. Клиническое значение последнего в контексте необходимости активного выявления, учета и лечения вызывает много вопросов [117].

Что касается симптоматических эпизодов ВТЭО, связанных с повторной госпитализацией в стационар, то согласно ретроспективному анализу базы данных «Hospital Episode Statistics» в Великобритании за



период 2003-2013 гг. эта цифра не превышала 0,5% и оставляла: 0,26% в течение 30 дней, 0,34% в течение 90 дней и 0,48% в течение 1 года после вмешательств на венах вне зависимости от их вида [90]. По данным проспективного американского регистра «American college of surgeons National Surgical Quality Improvement Program» частота регистрации симптоматических ВТЭО в течение 30 дней после амбулаторных хирургических вмешательств, выполненных в период 2005-2009 гг., составила 0,15% [443]. Интересно, что наиболее опасными, повышающими индивидуальный риск развития осложнений в 13-16 раз, оказались операции на поверхностных венах, классифицированные в регистре, как «хирургия сафено-фemorального соустья» (ОШ, 13,2; 95% ДИ, 9,3-18,7) и «хирургия не ствола большой подкожной вены» (ОШ, 15,6; 95% ДИ, 10,2-23,8). По данным японского общенационального исследования частота развития любого ВТЭО после ЭВЛК в период 2011-2013 гг. составила 0,9%, из которых на долю ТГВ пришлось 0,056% и ТЭЛА – 0,007%, а все оставшиеся эпизоды представляли собой бессимптомные ЭТИТ 2-4 типа [414].

В отношении прочих субклинических ТГВ отдельные исследования демонстрируют частоту их выявления на уровне 18-19% после открытой хирургии вен [13,22] и 20-23% после склеротерапии [366,448]. Важно отметить, что для бессимптомных окклюзий вен голени при пенной склеротерапии было показано доброкачественное течение с полной спонтанной реканализацией даже при отсутствии специфического лечения [366]. Интересно, что два самостоятельных исследования продемонстрировали 3-3,5-кратное увеличение риска развития ЭТИТ после РЧА стволых вен в тех случаях, когда термическая облитерация дополнялась минифлебэктомией [264,537].

Совокупность данных позволяет предположить, что наибольший вклад в суммарный риск развития ВТЭО после термической облитерации вносит

вмешательство на варикозных притоках. При этом частота развития симптоматических осложнений не превышает 0,5%, поэтому каждое свершившееся событие приобретает особый драматизм и требует разработки эффективных инструментов для его прогнозирования и предотвращения.

На сегодняшний день отсутствуют валидные подходы для оценки риска развития тромботических осложнений при вмешательствах на поверхностных венах. В соответствии с «Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО» от 2015 года [12] при использовании групповой модели стратификации пациент после термической облитерации мог быть отнесен к группе низкого (малая операция длительностью до 60 минут у пациента до 40 лет при отсутствии дополнительных факторов риска) или умеренного (малая операция у пациента 40-60 лет с факторами риска или малая операция у пациента старше 60 лет) риска ВТЭО. Примечательно, что документ помещает флебэктомию в список «малых операций» без указаний на ее длительность. Между тем известно, что при хирургическом лечении варикозной болезни увеличение продолжительности вмешательства на каждый час повышает риск тромботических осложнений в 1,8 раз [457]. Другим неоднозначным вопросом является учет подлежащих удалению варикозных вен в качестве индивидуального фактора риска ВТЭО. С одной стороны, их наличие повышает вероятность возникновения ТГВ в популяции в 2,1-5,3 раз [311], что может быть связано с генетической общностью заболеваний [96]. С другой, их оперативное удаление является одним из наиболее сильно ассоциированных с тромбозом амбулаторных вмешательств [443], а риск развития симптоматической ТЭЛА после флебэктомии сохраняется повышенным на протяжении 18 недель [136]. Таким образом, в соответствии с групповой моделью, изложенной в Клинических рекомендациях, каждый пациент при выполнении термической

облитерации должен быть отнесен к группе умеренного риска ВТЭО, для которой предписывается обязательная фармакопрофилактика. Справедливости ради следует отметить, что из документа не очевидно, как следует стратифицировать лиц в возрасте до 40 лет при наличии дополнительных факторов риска, а также в возрасте 40-60 лет при их отсутствии. Но, исходя из общей логики, следует предположить, что они должны относиться к группе умеренного риска и получать антикоагулянты.

Шкала Каприни может использоваться для индивидуальной оценки риска развития ВТЭО, однако степень ее изученности при венозной хирургии остается невысокой. На сегодняшний день известно одно ретроспективное и два проспективных исследований по этому вопросу. Так, Rhee SJ и соавт. продемонстрировали ассоциацию между баллами Каприни и риском развития ЭТИТ у 519 пациентов после термической облитерации [481]. Позже Wołkowski K и соавт. обнаружили, что все 5 случаев симптоматического и бессимптомного ТГВ после флебэктомии у 141 больного были выявлены при наличии 5 баллов Каприни, что соответствует частоте 0% при  $<5$  и 9,6% при  $\geq 5$  баллов [584]. С целью упрощения заполнения шкалы была произведена оценка наиболее распространенных факторов риска у 227 лиц с варикозной болезнью, среди которых оказались: возраст 41-60 и 61-74 лет, избыточная масса тела, отек нижних конечностей, малое или большое хирургическое вмешательство, прием половых стероидов, семейная история ВТЭО, отягощенный акушерский анамнез, рак, ТГВ, инфекционное заболевание [237].

В то же время открытым остается вопрос о назначении специфических профилактических мероприятий в соответствии с баллами Каприни. Российские клинические рекомендации 2015 года, ссылаясь на гайдлайн АССР 2012 года [231], предлагают относить в группе низкого риска лиц с наличием 0-2 баллов, умеренного риска – 3-4 баллов и высокого риска -  $\geq 5$  баллов. Таким образом, любой пациент с варикозной болезнью при

планировании оперативного лечения имеет уже минимум 2 балла за счет варикозных вен (1 балл) и малой операции (1 балл) и относительно легко может набрать третий балл (отеки, возраст старше 40 лет, избыточная масса тела и прочее), что автоматически определяет его в группу умеренного риска, требующую обязательной фармакопрофилактики.

Между тем, в соответствии с теми же гайдлайнами АССР потребность в профилактических дозах антикоагулянтов определяется балансом пользы и риска, основанном на соотношении числа предотвращенных эпизодов ВТЭО и количества спровоцированных больших кровотечений. По мнению авторов документа несомненная польза от фармакопрофилактики наблюдается при сочетании умеренного риска ВТЭО и низкого риска кровотечения, а также при высоком риске ВТЭО вне зависимости от риска кровотечения. При этом все расчетные величины приведены для больших хирургических вмешательств, при которых базальная вероятность геморрагических осложнений принимается за 3%, а степень ее увеличения на фоне введения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) – за 1,5%, на основании которых авторы заключают об убедительной пользе фармакопрофилактики при риске развития ВТЭО не менее 3%. Между тем, для современных малоинвазивных методов термической облитерации риск развития симптоматических ВТЭО и геморрагических осложнений не превышает 0,5% [123], в то время, как влияние фармакопрофилактики на эти показатели окончательно не установлено.

С появлением в 2018 году новых «Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ХЗВ» ситуация изменилась в сторону индивидуальной оценки риска, в том числе с помощью шкалы Каприни, и назначения фармакопрофилактики на усмотрение лечащего врача [59]. Аналогичная тенденция сохранилась в новых рекомендациях по «Варикозному расширению вен» [23] и гайдлайнах Европейского общества сосудистых хирургов (ESVS) [297].

Между тем, до сих пор отсутствуют ясные положения о том, при каком балле Каприни и/или наличии каких факторов риска целесообразно использовать профилактические дозы антикоагулянтов, что может угрожать клиницистам необоснованными претензиями со стороны надзорных органов в случае развития осложнений [11].

Первичная фармакопрофилактика при вмешательствах на поверхностных венах не только не является обязательной, но и целесообразность ее применения до сих пор достоверно не продемонстрирована. Недавний систематический обзор объединил данные 10 исследований с участием 6929 пациентов, которые в большинстве своем были оперированы открытым способом (70,4%) и реже эндоваскулярным (20,9%) с использованием фармакопрофилактики в 76,3% случаев [404]. Частота регистрации ТГВ и ТЭЛА после открытой хирургии колебалась в пределах 0-6,25% и 0-0,07% соответственно. После эндоваскулярных операций не сообщалось ни об одном случае возникновения ТЭЛА, а ТГВ и ЭТИТ были зарегистрированы в 0-0,9% и 0-2,5% случаях соответственно.

Три рандомизированных клинических исследования оценили эффективность и безопасность применения профилактических доз гепаринов при выполнении флебэктомии. Wang H и соавт. продемонстрировали достоверное снижение частоты возникновения ТГВ с 5,2% до 0,35-0,56% и ТЭЛА с 1,5% до 0% на фоне введения профилактических доз НФГ или НМГ в течение 3 дней после операции в сравнении с отсутствием фармакопрофилактики при минимальной частоте геморрагических осложнений (<1%) [570]. В исследовании Warot M и коллег не было выявлено достоверных различий по числу ТГВ при введении эноксапарина 40 мг в течение 2 или 7 дней после открытых вмешательств на венах: 6,3% против 4,4% [572]. San Norberto García EM и соавт. не удалось продемонстрировать преимуществ от введения профилактической дозы бемипарина (2500 МЕ или 3500 МЕ) в течение 10

дней после открытой операции в связи с отсутствием эпизодов ТГВ, как на фоне фармакопрофилактики, так и без нее [498]. В рамках другого отечественного проспективного нерандомизированного исследования, не попавшего в упомянутый систематический обзор, было продемонстрировано снижение частоты регистрации послеоперационного ТГВ с 19% до 6% на фоне рутинного использования профилактических доз НМГ в течение не менее 7 дней [22].

Что касается эндовенозной термической облитерации, одно исследование было посвящено сравнению фармакопрофилактики с помощью ривароксабана 10 мг с ее отсутствием в отношении вероятности развития ЭТИТ после РЧА стволовых вен [230]. Авторы показали 8,5-кратное увеличение риска возникновения осложнений (ОР, 8,5; 95% ДИ, 2,1-39,9) при отказе от применения антикоагулянта преимущественно за счет ЭТИТ 1 типа, который в отечественной практике считается не осложнением, а техническим успехом («лазерная кроссэктомия») [23]. Однако, при анализе только ЭТИТ 2-4 типа эти различия оказались незначимыми (ОР, 4,7; 95% ДИ, 0,7-359,2).

Интересно, что большинство исследований с применением ЭВЛК и РЧА посвящено оценке возможности использования прямых оральных антикоагулянтов, в частности ривароксабана 10 мг, в рамках первичной профилактики ВТЭО. Несмотря на отсутствие показаний в официальной инструкции к препарату, подобный подход кажется весьма привлекательным в связи с удобным режимом использования, особенно в амбулаторных условиях. Более того, в отличие от прочих ПОАК, ривароксабан продемонстрировал превосходство над эноксапарином после больших и малых ортопедических операций [423,493].

На сегодняшний день известно 4 работы по данному вопросу, включая упомянутую ранее статью [230]. Одно ретроспективное наблюдательное исследование оценивало влияние приема препарата в течение 5-10 дней на

риск развития ЭТИТ [556], в то время, как два других (по видимости, являющиеся вариантами анализа одной базы данных) ретроспективным образом сравнили использование ривароксабана 10 мг на протяжении 3 и 10 дней с подкожным введением фондапаринукса 2,5 мг в течение 3 дней [312,314]. Все изученные подходы обладали сопоставимой эффективностью без значительных отличий по риску развития ВТЭО и кровотечения.

В рамках другого мета-анализа 8 исследований (подавляющее большинство которых является упомянутыми выше) с участием 6479 пациентов, сравнивающих наличие и отсутствие фармакопрофилактики, а также использование антикоагулянтов в различных режимах также не выявлено достоверных преимуществ с точки зрения влияния на все формы ВТЭО (ОР, 0,63; 95% ДИ, 0,04-10,43), на ТГВ (ОР, 0,59; 0,08-4,60) и на кровотечения (ОР, 0,66; 95% ДИ, 0,06-7,21) [73].

Отличным путем пошли авторы очередного мета-анализа, в котором объединены данные 221 исследований с участием 476266 пациентов, напрямую не сравнивающих режимы тромбопрофилактики после всех возможных эндовазальных вмешательств, но сообщающих о частоте развития ВТЭО на фоне использования механической или комбинированной фармако-механической профилактики [554]. Важно отметить, что режим назначения антикоагулянтов варьировал от одной инъекции НМГ (12 из 43 исследований), до продленного использования в течение 3-14 дней (29 из 43 исследований) или комбинации режимов (оставшиеся 2 исследования). Была отмечена более низкая частота регистрации ТГВ, ТЭЛА и ЭТИТ на фоне введения антикоагулянтов, преимущественно при анализе рандомизированных клинических исследований. Так, ТГВ регистрировался в 0,52% (95% ДИ, 0,23-1,19%) случаев на фоне фармакопрофилактики против 2,26% (95% ДИ, 1,81-2,83%) при ее отсутствии при изолированном анализе РКИ и в 0,73% (95% ДИ,

0,62-1,02%) против 1,31% (95% ДИ, 1,16-1,48%) при анализе проспективных исследований; ТЭЛА: 0,45% (95% ДИ, 0,09-2,35%) против 0,23% (95% ДИ, 0,1-0,52%) при анализе РКИ и 0,14% (95% ДИ, 0,07-0,28%) против 0,16% (95% ДИ 0,15-0,18%) при анализе смешанной группы исследований; ЭТИТ 2-4 типа: 0,35% (95% ДИ, 0,09-1,40) против 0,88% (95% ДИ, 0,28-2,70%). Также было обнаружено только одно сообщение о ТЭЛА-ассоциированной смерти и о развитии одного случая большого кровотечения. Таким образом, единственные достоверные различия (доверительные интервалы не пересекаются) были обнаружены по частоте регистрации ТГВ, но не ТЭЛА и ЭТИТ. Однако следует иметь в виду, что прямое сравнение несопоставимых выборок из разных исследований ассоциируется с высокой вероятностью систематической ошибки, поэтому к выводам последнего мета-анализа следует относиться с осторожностью.

Несмотря на отсутствие убедительных сведений о целесообразности фармакопрофилактики после малоинвазивных вмешательств на поверхностных венах, около 70-73% хирургов поддерживают рутинное назначение профилактических доз антикоагулянтов по данным электронных опросов, проведенных в Ирландии и Швейцарии [121,313]. Важно подчеркнуть, что среди опрошенных ирландских хирургов 71% практикует введение единственной дозы НМГ сразу после оперативного вмешательства. Целесообразность и эффективность такого подхода требует отдельного изучения, т.к. по рекомендациям для общехирургической популяции длительность фармакологической профилактики должна составлять не менее 5-7 дней [12]. Интересно, что при подобном опыте применения антикоагулянтов респонденты наблюдают развитие ВТЭО не более, чем в 1% случаев, выполняя рутинное ультразвуковое ангиосканирование менее, чем у четверти пациентов после термической облитерации [121]. Можно предположить, что однократная инъекция НМГ является в большей степени фактором психологического успокоения врача,



чем эффективным методом предотвращения ВТЭО. Швейцарские хирурги, в свою очередь, в большинстве случаев назначают фармакопрофилактику на 3-5 (44,5%) или 7-10 (47,1%) дней и применяют ПОАК в 77,3% случаев [313]. При этом наиболее важными факторами, влияющими на решение о назначении антикоагулянта, являются: личный и семейный анамнез ТГВ или ТЭЛА, история перенесенного тромбоза поверхностных вен, известная тромбофилия, активный рак, ограниченная подвижность, ожирение. Интересно, что прием гормональных контрацептивов и старший возраст считают важными для выбора фармакопрофилактики только 21% и 14% респондентов.

Таким образом, риск развития симптоматических ВТЭО после современных малоинвазивных вмешательств на поверхностных венах не превышает 0,5%. Открытым остается вопрос о клиническом значении, необходимости выявления, лечения и профилактики таких бессимптомных тромботических состояний, как ЭТИТ и окклюзия мышечных вен голени. Фармакологическая профилактика после термической облитерации поверхностных вен используется довольно часто, хотя польза от нее достоверно не доказана. Требуются дополнительные исследования для идентификации пациентов с индивидуально повышенным риском ВТЭО, у которых применение профилактических доз антикоагулянтов может дать максимальное преимущество. Вопреки официальным показаниям, отраженным в инструкции к препарату, ПОАК в частности ривароксабан 10 мг, широко используются после современных вмешательств на поверхностных венах, демонстрируя при этом высокую эффективность и безопасность.

Подводя итог вышеизложенному, следует отметить, что точная оценка индивидуального риска развития послеоперационных ВТЭО является краеугольным камнем успешной профилактики осложнений. Шкала Каприни содержит в себе наиболее важные и актуальные факторы риска ВТЭО, которые хорошо соотносятся с традиционной патогенетической триадой Вирхова и современными представлениями о механизмах развития венозного тромбоза. В то же время она отличается универсальностью и гибкостью, позволяя включать в свой состав дополнительные, исходно неучтенные факторы риска, в том числе результаты современных методов лабораторной оценки системы гемостаза. Шкала Каприни на сегодняшний день является наиболее валидированным инструментом для индивидуального прогнозирования риска развития внутрибольничных ТГВ и ТЭЛА. В то же время существует определенная неоднозначность в интерпертации баллов шкалы, в частности для идентификации подгруппы чрезвычайно высокого риска, у которой использование стандартных превентивных подходов оказывается недостаточно эффективным. Назрела необходимость систематического анализа проведенных исследований по валидации шкалы среди различных медицинских специальностей с целью обнаружения пограничного значения баллов, ассоциированных со значительным повышением индивидуального риска ВТЭО. Также остаются отдельные области хирургии, в которых шкала Каприни до сих пор не была должным образом валидирована, в частности, при вмешательствах на поверхностных венах у пациентов с варикозной болезнью. Нельзя обойти вниманием и пациент-ориентированный опросник на основе шкалы Каприни, использование которого может облегчить работу клинициста с медицинской документацией и способствовать активному вовлечению больного в процесс профилактики послеоперационных ВТЭО. На решение обозначенных вопросов направлена данная работа.

## ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной главе представлены основные характеристики использованных методов исследования, более подробную информацию о непосредственном применении которых можно найти в соответствующих разделах.

**Клинический материал** был собран в период 2015-2022 годов на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» ДЗМ (г. Москва), ФГБУ «Клиническая больница №1» (г. Волынская) УДП РФ (г. Москва), клиники «MedSwiss» (г. Москва), АО «МСЧ «Нефтяник» (г. Тюмень), ООО «Васкулаб» Клиника флебологии и лазерной хирургии (г. Челябинск, г. Екатеринбург) в период 2015-2022 годов. Также использованы данные электронного анкетирования врачей и материалы «Регистра лечения хронических заболеваний вен» (NCT03035747). Неоценимую помощь в сборе материала оказали Саутина Е.В. (г. Москва), Аленчева Э.В. (г. Москва), Дементьева Г.И. (г. Москва), Матвеева А.В. (г. Москва), Ковальчук А.Н. (г. Москва), Степанов Е.А. (г. Москва), Барганджия А.Б. (г. Москва), Баринов В.Е. (г. Москва), Счастливец И.В. (г. Москва), Грицкова И.В. (г. Москва), Скопинцев И.В. (г. Москва), Мурзина Е.Л. (г. Тюмень), Шалдина М.В. (г. Челябинск), Борсук Д.А. (г. Челябинск), Urbanek T. (г. Катовице, Польша), Carpinì J.A. (г. Чикаго, США). Автор сердечно благодарит всех со-исследователей, а также средний медицинский персонал и пациентов, любезно согласившихся на участие в работе.

Всего в клинический материал были включены данные о 2722 пациентах, полученные в результате ретроспективного изучения записей регистра (n=1878), ретроспективного анализа историй болезни (n=297), поперечного исследования (n=62), проспективного наблюдательного исследования (n=80) и рандомизированного контролируемого (n=405) исследования. Подробная клинико-демографическая характеристика

больных представлена в соответствующих разделах. Также были оценены результаты электронного анкетирования 260 врачей. В рамках систематического обзора литературы было изучено 4562 ссылки на литературные источники и 202 полнотекстовые публикации.

**Дизайн.** Настоящая работа объединяет в себе несколько оригинальных исследований различного дизайна. Для оценки изученности шкалы Каприни у пациентов различных медицинских специальностей, а также для определения индивидуальных пороговых значений, ассоциирующихся со значительным повышением индивидуального риска ВТЭО, был проведен систематический обзор литературы в соответствии с требованиями PRISMA [398]. Для изучения степени осведомленности российских врачей о возможностях применения шкалы Каприни для индивидуальной оценки риска ВТЭО осуществлялось электронное анкетирование на базе платформы «Google Формы», приглашение для участия в котором распространялось через социальные сети и базу данных образовательного проекта «Школа Тромбоза». Конкурентная валидация пациент-ориентированного опросника по шкале Каприни проводилась в рамках поперечного исследования. Для валидации шкалы Каприни при современных вмешательствах на поверхностных венах был разработан протокол исследования «CAPSIVS» на базе «Регистра лечения хронических заболеваний вен». Оценка эффективности и безопасности применения ПОАК при венозной хирургии у пациентов с индивидуально высоким риском ВТЭО проводилась на основании ретроспективной оценки проспективно собранных данных, отраженных в медицинской документации. Для изучения возможности интеграции результатов теста Тромбодинамика в шкалу Каприни было проведено проспективное наблюдательное исследование. С целью изучения эффективности и безопасности применения ИПК в дополнение к стандартной профилактике ВТЭО у пациентов с чрезвычайно высоким риском было проведено

рандомизированное контролируемое исследование. Протоколы и результаты наблюдательных исследований разработаны и представлены в соответствии с требованиями STROBE [565], для РКИ использовались требования CONSORT [397].

**Физикальные методы** обследования пациентов определялись задачами каждого конкретного исследования и варьировали в широких пределах. Общей чертой всех работ была оценка риска развития послеоперационных ВТЭО по шкале Каприни. Наиболее контролируемо это процесс происходил в рамках проспективного и рандомизированного клинических исследований.

**Оценка риска ВТЭО** проводилась с помощью групповой модели на основании «Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО» от 2015 года [12] и русскоязычной адаптации шкалы Каприни версии 2005 года (Таблица 2.1) [38]. Первый инструмент использовался для идентификации стандартной группы высокого риска, которая далее разделялась на подгруппы высокого (5-8 баллов), очень высокого (9-10 баллов) и чрезвычайно высокого ( $\geq 11$  баллов) риска.

Для точного определения балла Каприни проводился опрос и физикальное обследование пациентов с целью целенаправленного выявления индивидуальных факторов риска ВТЭО. В частности, собирались сведения о наличии личной или семейной истории венозного тромбоза и легочной эмболии, в т.ч. факта верифицированной наследственной тромбофилии, о приеме половых стероидов, модуляторов эстрогеновых рецепторов, препаратов, влияющих на свертывающую систему крови, выяснялся факт выполнения большой операции или травмы с ограничением подвижности в течение предшествующего месяца до поступления в стационар. У женщин уточнялся акушерско-гинекологический анамнез с фокусом на мертворождения, выкидыши,

задержки внутриутробного развития. Для верификации хронических заболеваний, повышающих риск тромбоза (ОНМК, парезы и параличи нижних конечностей, ХСН, ХОБЛ, ВЗК), прибегали к консультации смежных специалистов.

**Таблица 2.1 Шкала Каприни версии 2005 в русскоязычной адаптации**

|  |   |
|--|---|
| <p><b>1 балл</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Возраст 41-60 лет</li> <li><input type="checkbox"/> Отек нижних конечностей</li> <li><input type="checkbox"/> Варикозные вены</li> <li><input type="checkbox"/> Индекс массы тела <math>&gt;25 \text{ кг/м}^2</math></li> <li><input type="checkbox"/> Малое хирургическое вмешательство</li> <li><input type="checkbox"/> Сепсис (<math>&lt;1</math> мес.)</li> <li><input type="checkbox"/> Серьезное заболевание легких (в т.ч. пневмония давностью <math>&lt;1</math> мес.)</li> </ul>  | <p><b>2 балла</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Возраст 61-74 года</li> <li><input type="checkbox"/> Артроскопическая хирургия</li> <li><input type="checkbox"/> Злокачественное новообразование</li> <li><input type="checkbox"/> Лапароскопическое вмешательство (<math>&gt;45</math> мин.)</li> <li><input type="checkbox"/> Постельный режим <math>&gt;72</math> часов</li> <li><input type="checkbox"/> Иммобилизация конечности (<math>&lt;1</math> мес.)</li> <li><input type="checkbox"/> Катетеризация центральных вен</li> <li><input type="checkbox"/> Большая хирургия (<math>&gt;45</math> мин)</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Прием оральных контрацептивов, гормонозаместительная терапия</li> <li><input type="checkbox"/> Беременность и послеродовый период (<math>&lt;1</math> мес.)</li> <li><input type="checkbox"/> В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (<math>\geq 3</math>), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития</li> <li><input type="checkbox"/> Острый инфаркт миокарда</li> <li><input type="checkbox"/> Хроническая сердечная недостаточность (<math>&lt;1</math> мес.)</li> <li><input type="checkbox"/> Постельный режим у нехирургического пациента</li> <li><input type="checkbox"/> Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе</li> <li><input type="checkbox"/> Большое хирургическое вмешательство в анамнезе <math>&lt;1</math> мес.</li> <li><input type="checkbox"/> Хроническая обструктивная болезнь легких</li> </ul> | <p><b>3 балла</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Возраст старше 75 лет</li> <li><input type="checkbox"/> Личный анамнез ВТЭО</li> <li><input type="checkbox"/> Семейный анамнез ВТЭО</li> <li><input type="checkbox"/> Мутация типа Лейден</li> <li><input type="checkbox"/> Мутация протромбина 20210А</li> <li><input type="checkbox"/> Гипергомоцистеинемия</li> <li><input type="checkbox"/> Гепарин-индуцированная тромбоцитопения</li> <li><input type="checkbox"/> Повышенный уровень антител к кардиолипину</li> <li><input type="checkbox"/> Волчаночный антикоагулянт</li> <li><input type="checkbox"/> Другая врожденная или приобретенная тромбофилия</li> </ul> |
|  | <p><b>5 баллов</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Инсульт (<math>&lt;1</math> мес.)</li> <li><input type="checkbox"/> Множественная травма (<math>&lt;1</math> мес.)</li> <li><input type="checkbox"/> Эндопротезирование крупных суставов</li> <li><input type="checkbox"/> Перелом костей бедра и голени (<math>&lt;1</math> мес.)</li> <li><input type="checkbox"/> Травма спинного мозга/паралич (<math>&lt;1</math> мес.)</li> </ul>  |

Физикальное обследование могло включать измерение роста и веса с последующим расчетом ИМТ, если достоверные сведения не удавалось получить от самого пациента. Обязательно выполняли осмотр и пальпацию нижних конечностей на предмет наличия отека и варикозных вен. Под варикозным расширением понимали наличие подкожных вен диаметром  $\geq 3$  мм с характерной узловой или мешковидной трансформацией [55]. Под отеком подразумевали наличие симптома вдавления (ямки), возникающей при надавливании на мягкие ткани голени [340].

В процессе послеоперационного динамического наблюдения дополнительно оценивали и фиксировали длительность постельного режима, факт установки центрального венозного катетера, возникновение серьезного заболевания легких, острого инфаркта миокарда, сепсиса. Для верификации подобных состояний привлекали смежных специалистов.

В рамках проспективных исследований балл Каприни пересчитывался перед выпиской или в случае смерти пациента с учетом всех новых факторов риска, возникших в период стационарного лечения.

**Ультразвуковое ангиосканирование** выполнялось для обнаружения бессимптомных форм венозного тромбоза, а также для верификации симптоматических. В рамках проспективных исследований чаще всего использовали аппараты «MyLab30» (Esaote, Италия) с линейным датчиком 5–13 МГц и «Voluson I» (General Electric, США) с линейным датчиком 5–13 МГц. Во время каждого обследования обязательно осматривали все сосуды бедра и голени с фокусом на мышечных венах. Вены таза и брюшной полости оценивали с помощью абдоминального конвексного датчика 2,5-5 МГц при наличии клинических подозрений на их поражение.

Стандартный осмотр на предмет венозного тромбоза проводился в горизонтальном положении тела. Общая бедренная, бедренная и большая подкожная вены с ее притоками изучались лежа на спине со слегка согнутой в коленном суставе и отведенной (супинированной) ногой. Подколенная и

малая подкожная вены с ее притоками оценивались лежа на животе с легким упором на пальцы стопы. При невозможности перевернуться на живот (бессознательное или тяжелое состояние) ПкВ и МПВ осматривались при максимальной супинации и сгибании конечности в колене на 45 градусов медиальным доступом к подколенной ямке и задней поверхности голени. Задние большеберцовые и медиальные мышечные вены голени оценивались лежа на спине при супинации и легком сгибании конечности в колене доступом по медиальной поверхности голени. Малоберцовые и латеральные мышечные вены голени изучались на спине с пронацией и сгибанием конечности в колене под углом 45-90 градусов по латеральной поверхности голени. Передние большеберцовые вены осматривались на спине при разогнутой и расслабленной конечности. В случае затруднительной визуализации сосудов голени исследование могло быть повторено в положении сидя, что увеличивало кровенаполнение соответствующих вен и повышало их видимость.

Полная сжимаемость сосудов на бедре и голени при компрессии датчиком в В-режиме являлась основным критерием их проходимости. Главными признаками тромботической окклюзии считались частичная или полная несжимаемость ранее интактного сосуда или полная несжимаемость сосуда с ранее выявленными посттромботическими изменениями. Увеличение диаметра вены в сравнении с прилежащей артерией, наличие внутрипросветных включений различной степени эхогенности, отсутствие кровотока в режиме цветового картирования, обнаружение ранее не задокументированных посттромботических изменений при выполнении исследования в отдаленном периоде (через  $\geq 30$  дней после операции) служили дополнительными ультразвуковыми признаками тромбоза.

Цветовое картирование кровотока на голени применялось в случае сомнительных результатов стандартного исследования в В-режиме, в качестве дополнительного метода при изучении сосудов на бедре и служило



основным способом оценки проходимости вен таза и брюшной полости. Дистальная мануальная компрессионная проба и активные сгибания в голеностопном суставе применились в качестве методов стимуляции кровотока. Отсутствие кровотока в режиме цветового картирования считалось дополнительным (для сосудов бедра и голени) или основным (для сосудов таза и брюшной полости) критерием тромбоза.

В рамках первичного УЗАС перед операцией оценивали и тщательным образом документировали любые посттромботические изменения в виде отсутствия вены в типичном месте, утолщенной стенки сосуда, резидуальной венозной обструкции или стеноза и клапанной недостаточности. При повторном УЗАС в период стационарного лечения признаками нового тромбоза считалась только тотальная повторная окклюзия ранее пораженного венозного сегмента или любая окклюзия ранее интактного сосуда. При этом не принимались в расчет любые изменения степени резидуальной венозной обструкции. При исследовании в отдаленном периоде ( $\geq 30$  дней после операции) обнаружение любых ранее не задокументированных посттромботических изменений считалось признаком перенесенного нового тромбоза.

Состоятельность клапанного аппарата поверхностных и глубоких вен оценивалась в вертикальном положении тела в режиме цветового картирования кровотока с выведением доплеровской кривой и измерением ее параметров, в частности длительности ретроградного потока крови при его обнаружении. Рефлюкс по стволам БПВ и МПВ определялся в области средней трети бедра и голени соответственно и провоцировался с помощью мануальной дистальной компрессионной пробы. Патологическим считалась его длительность  $>0,5$  секунд [336]. Состояние вен голени (ЗББВ, МБВ, ПББВ, мышечные вены и синусы) изучалось в положении сидя со слегка согнутой в коленном суставе конечностью. Рефлюкс считался патологическим при его длительности  $>0,5$  секунд на фоне провокации

дистальной мануальной компрессией [336]. Вены бедра (ОБВ, БВ, ПкВ) изучались в положении стоя. Состояние клапанов на ОБВ и БВ оценивалось на высоте пробы Вальсальвы, а на ПкВ – при имитации ходьбы (приподнимание носка при фиксированной пятке). Патологическим считался рефлюкс продолжительностью  $>1,0$  секунды [336]. Любые посттромботические изменения, выявленные при первичном УЗАС, тщательным образом документировались с указанием точной локализации и протяженности. Вновь выявленный рефлюкс в отдаленном периоде наблюдения мог быть расценен, как признак перенесенного тромбоза после тщательной оценки и экспертизы.

При оценке результатов термической облитерации на поверхностных венах использовались известные стандарты проведения и регистрации результатов УЗАС [177]. Эндовенозный термически индуцированный тромбоз, в случае его обнаружения, соотносили с известной классификацией Kavnick: степень 1 – распространение тромба до уровня соустья; степень 2 - распространение тромба в прилежащую глубокую вену, занимающее  $<50\%$  просвета сосуда; степень 3 - распространение тромба в прилежащую глубокую вену, занимающее  $>50\%$ , но не весь просвет сосуда; степень 4 - окклюзивный тромбоз глубокой вены, являющийся непосредственным продолжением облитерированной поверхностной вены [289,290].

**КТ-ангиопульмонография** выполнялась для верификации симптоматической ТЭЛА при наличии подозрений на основании известных клинических критериев [326]. Она проводилась на 6-срезовом компьютерном томографе Somatom Emotion (Siemens, Германия). Для этого в периферическую вену устанавливался катетер 18-20G, через который вводился изосомолярный раствор йодсодержащего контрастного вещества с концентрацией йода 300-350 мг/мл. Объем раствора при использовании одноколбового инжектора составлял 100 мл, а при двухколбовом

инжекторе – 100 мл с наличием 30 мл физиологического раствора во второй колбе. Скорость инфузии составляла 4 мл/с. Компьютерная томография проводилась в режиме: коллимация – 1 мм, напряжение на трубке 120 кВ при силе тока 100-750 мА.

На время исследования пациент укладывался на спину с поднятыми руками. Сканирование проводилось на фоне задержки дыхания (после гипервентиляции посредством нескольких циклов вдох-выдох) или при поверхностном дыхании. Использовался диапазон рамки сканирования от верхней апертуры грудной клетки до синусов. Задержка начала сканирования от момента поступления болюса в лёгочный ствол (по достижении плотности в просвете сосуда 120 HU) составляла 6-7 секунд. После исследования опционально выполнялись мультипланарные реконструкции полученных аксиальных томограмм во фронтальной плоскости.

Критериями диагноза при КТ-ангиопульмонографии служили: дефект контрастирования дистального русла легочной артерии с возможным увеличением диаметра проксимальных сосудов, частичный дефект заполнения, окруженный контрастом, по типу «мятной конфеты» (polo mint sign) в аксиальном срезе или по типу «железной дороги» в продольном срезе, пристеночный дефект наполнения, образующий острый угол с артериальной стенкой [583].

**Однофотонная эмиссионная компьютерная томография** проводилась на гибридной системе ОФЭКТ/КТ «Symbia T16» (Siemens, Германия), совмещающей в себе двухдетекторную гамма-камеру и 16-срезовой спиральный компьютерный томограф. После внутривенной инфузии 185 МБк макроагрегатов альбумина, меченого Tc-99m, производили ОФЭКТ с коррекцией поглощения излучения окружающими тканями в матрицу 128x128 пикселей по 64 кадра на каждый детектор длительностью по 10 секунд на кадр. Окно дифференциального

дискриминатора было настроено на фотопик Tc-99m –  $140 \pm 10\%$  кэВ. В процессе сбора данных также использовались низкоэнергетические коллиматоры высокого разрешения. Компьютерная томография легких проводилась в спиральном режиме с шагом 5 мм и питчем 1,5 с последующей реконструкцией срезов толщиной 0,75 мм. Обработка полученных результатов осуществлялась при помощи пакета прикладных программ с последующим совмещением изображений от двух модальностей и построением мультипланарных реконструкций в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях.

Критериями легочной эмболии служили: снижение или отсутствие накопления радиофармпрепарата размером от одного и более сегмента или от двух и более субсегментов, соответствующих по форме легочному сосудистому руслу при отсутствии других возможных причин гипоперфузии в соответствующей зоне по данным КТ.

**Секционное исследование** по стандартной методике выполнялось у всех скончавшихся в стационаре пациентов вне зависимости от наличия верифицированного венозного тромбоза или легочной эмболии. В процессе аутопсии в обязательном порядке осматривались ствол, главные, долевыи и сегментарные ветви легочной артерии на предмет тромбов, легочная паренхима на предмет инфарктной пневмонии, а также нижняя полая вена и магистральные вены нижних конечностей на предмет прижизненных сгустков.

**Лабораторные исследования** включали в себя стандартные показатели, определяемые характером основной патологии и тяжестью состояния пациента, а также глобальную оценку системы гемостаза с помощью теста Тромбодинамика. Последний выполнялся в специфические точки времени, синхронизированные с временем введения НМГ, что было направлено на оценку базального состояния системы гемостаза и ответа на

хирургическую агрессию и введение антикоагулянта. Более подробно режим забора крови и тестирования описан в Главе 8.

Для постановки теста использовались свежие образцы свободной от тромбоцитов плазмы. Кровь участников забиралась в вакуумные пробирки для коагулологических исследований (цитрат натрия 3,8% в соотношении с кровью 1:9), центрифугировалась при 1600g в течение 15 мин, после чего отбирался надосажок, бедная тромбоцитами плазма, которую еще раз центрифугировали в течение 5 минут при 10000g для удаления кровяных пластинок. Готовый образец подлежал анализу в течение 2 часов после забора.

Тест ТД проводили на диагностическом комплексе «Анализатор Тромбодинамики Т-2» (Гемакор, Москва, Россия) с использованием диагностического набора, содержащего ингибитор контактной активации (реагент 1), кальция хлорид (реагент 2), активатор с иммобилизованным тромбопластином (специально разработанный как вставка в кювету) и экспериментальную кювету. Перед анализом испытуемый образец, пробирки с реагентами и экспериментальную кювету нагревали до 37 °С. Непосредственно перед тестом 120 мкл плазмы помещали в пробирку с реагентом 1 и тщательно перемешивали, после чего переносили в пробирку с реагентом 2, где хорошо перемешивали и переносили в кювету. Сразу после этого в кювету медленно помещали активатор, что способствовало образованию фибринового сгустка и прорастанию активатора вглубь плазмы. Сгусток регистрировали с помощью видеомикроскопии по светорассеянию в темном поле через равные промежутки времени. Анализ длился 45 минут, серия фотографий сгустков автоматически обрабатывалась с помощью специального программного обеспечения и рассчитывались основные параметры роста фибринового сгустка.

Основными параметрами теста ТД являются (Таблица 2.2):

- время задержки роста сгустка (ВЗРС) - временной промежуток между первым контактом плазмы с активатором и началом образования сгустка;
- начальная скорость роста сгустка (НСРС) - скорость роста сгустка непосредственно вблизи активатора, отражающая фазу инициации тромбообразования;
- стационарная скорость роста сгустка (ССРС) – скорость роста сгустка вдали от активатора, отражающая фазы усиления и распространения тромбообразования;
- размер сгустка (РС) на 30-й минуте;
- плотность сгустка (ПС) на 30-й минуте;
- наличие спонтанных сгустков (СС), возникающих вдали от активатора в объеме плазмы, и время их появления (в норме отсутствуют).

**Таблица 2.2 Референсные интервалы параметров теста**

**Тромбодинамика**

| <b>Параметр</b>                                     | <b>Интервал</b> |
|---|-----------------|
| Время задержки роста сгустка (ВЗРС), мин            | 0,6-1,5         |
| Начальная скорость роста сгустка (НСРС), мкм/мин    | 38-56           |
| Стационарная скорость роста сгустка (ССРС), мкм/мин | 20-29           |
| Размер сгустка на 30-й мин (РС), мкм                | 800-1200        |
| Плотность сгустка (ПС), у.е.                        | 15000-32000     |
| Время возникновения спонтанных сгустков (СС)        | отсутствие      |

Увеличенное время задержки роста сгустка, сниженные скорости роста и уменьшенный размер сгустка свидетельствуют о гипокоагуляции.

Увеличенные скорости и размер сгустка – о гиперкоагуляции. В норме сгусток растет только от активатора, появление сгустков в объеме плазмы также дополнительно свидетельствует о гиперкоагуляции. Было показано, что появление спонтанных сгустков отражает повторное инициирование тромботического процесса компонентами собственной системы гемостаза, в частности факторами IXa, XIa и ТФ-микрочастицами [353].

**Методы профилактики ВТЭО** назначались в соответствии с актуальными на тот момент Клиническими рекомендациями для хирургических пациентов и больных с ХЗВ [12,59]. Применялась ранняя активизация, эластичная компрессия, профилактические дозы антикоагулянтов, а также интермиттирующая пневматическая компрессия, режим использования которых подробно описан в соответствующих главах.

Госпитальный противоэмболический трикотаж (уровень давления на лодыжке 18-21 мм рт. ст.) в рамках проспективных исследований подбирался индивидуально по размеру конечности пациента и использовался интраоперационно (в случае плановых и срочных вмешательств), круглосуточно в течение всего стационарного этапа лечения, а также на протяжении 1 месяца после выписки из клиники по ночам и во время дневного отдыха в постели. При экстренных хирургических вмешательствах допускалось наложение компрессионных биндажей на срок до 24 часов с последующей заменой на чулки. Во всех случаях применялся только трикотаж длиной до паха, использование противоэмболических гольфов не допускалось.

Лечебный компрессионный трикотаж 2 класса (уровень давления 23-32 мм рт. ст. на лодыжке) применялся после хирургических вмешательств на поверхностных венах. Режим и длительность использования определялись предпочтениями лечащего врача. В среднем дневная послеоперационная компрессия продолжалась на протяжении 4 недель после вмешательства.

Интермиттирующая пневматическая компрессия использовалась только в одном РКИ в режиме, регламентированном Протоколом исследования (Глава 9). Аппликация производилась непосредственно до или в течение 12 часов после операции, компрессия продолжалась круглосуточно во время нахождения пациента в ОРИТ, а после перевода в профильное хирургическое отделение целевое время работы устройства сокращалось до 18 часов в сутки с созданием 6-часового ночного интервала без компрессии (с 0 до 6 часов). Применение ИПК продолжалось ежедневно вплоть до выписки из стационара или констатации летального исхода.

Дозы и режим введения НМГ соответствовали актуальным Клиническим рекомендациям [12]. В рамках проспективных исследований применялись инъекции эноксапарина 40 мг 1 раз в сутки, что соответствует регламенту для группы высокого риска. В зависимости от дизайна работы применение антикоагулянта начиналось до или в течение 12 часов после хирургического вмешательства, но в ряде случаев могло быть отложено до 5 дней при очень высоком риске кровотечения. В одном исследовании режим введения эноксапарина был синхронизирован с забором крови для оценки системы гемостаза с помощью теста Тромбодинамика. У общехирургических и онкологических пациентов длительность фармакопрофилактики составляла не менее 7 дней и продолжалась до выписки из стационара или наступления летального исхода. В ряде случаев предлагали продленное до 30 дней введение антикоагулянта на амбулаторном этапе. При выполнении вмешательств на поверхностной венозной системе продолжительность применения НМГ варьировала в широких пределах и зависела от предпочтений оперирующего хирурга. В отдельных ситуациях практиковалась однократная инъекция в день операции.

Профилактические дозы ПОАК, в частности ривароксабан 10 мг, после хирургических вмешательств на поверхностных венах применялись в



различных режимах, зависящих от предпочтений лечащего врача. Во всех случаях это назначение происходило в условиях реальной клинической практики в соответствии с регламентом по использованию препарата офф-лейбл (не в соответствии с официальной инструкцией).

В рамках проспективных исследований перед началом введения антикоагулянтов оценивали функцию почек путем расчета скорости клубочковой фильтрации по Кокрофту-Голту [152].

**Кровотечения**, выявленные на фоне использования антикоагулянтов классифицировались в соответствии с определениями Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH). Под большим кровотечением у хирургических пациентов поднималось [506]:

- фатальное кровотечение, и/или
- симптоматическое кровотечение в критическую анатомическую область (внутричерепное, интраспинальное, внутриглазное, забрюшинное, перикардальное, в неоперированный сустав или внутримышечное с развитием компартмент-синдрома), и/или
- кровотечение вне области хирургического вмешательства, вызывающее падение уровня гемоглобина  $\geq 20$  г/л или приводящее к переливанию  $\geq 2$  доз цельной крови или эритроцит-содержащих сред, и/или
- кровотечение в области хирургического вмешательства, которое требует повторного вмешательства достаточного объема для задержки активизации пациента или заживления раны, для продления госпитализации или вызывающее глубокую раневую инфекцию и/или кровотечение из области хирургического вмешательства, которое является неожиданным и продолжительным и/или достаточно большим, чтобы вызвать гемодинамическую нестабильность.

Небольшое, но клинически значимое кровотечение определялось следующим образом [288]:

- требующее медицинского вмешательства, и/или
- приводящее к госпитализации или повышению уровня медицинской помощи (перевод в отделение с усиленным уходом и наблюдением, например, в ОРИТ), и/или
- способствующее очному обращению к врачу.

**Статистический анализ данных** выполнялся в программах IBM SPSS Statistics версия 26 (IBM, США), MedCalc Statistical Software версия 20.009 (MedCalc Software Ltd, Бельгия) и свободно распространяемой программе для мета-анализа OpenMeta[Analyst] (Brown University, США). Дополнительно использовались онлайн калькуляторы для оценки риска (<https://www.neoweb.org.uk/Additions/compare.htm>) и расчета объема выборки (<https://wnarifin.github.io/ssc/sskappa.html>). Подробное описание методики расчета объема выборки и статической обработки данных представлено в каждом разделе. Проверка распределения осуществлялась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Все абсолютные величины представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm \sigma$ ) при нормальном распределении или медианы с ИКР 25-75 перцентиль при распределении, отличном от нормального. Относительные величины приведены в виде процентов с 95% ДИ, рассчитанным по методу Вильсона. Сравнение средних производилось с помощью t-теста для независимых и связанных выборок, однофакторного дисперсионного анализа (нормальное распределение), тестов Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса (независимые выборки при ненормальном распределении) или Уилкоксона и Фридмана (зависимые выборки при ненормальном распределении). Для сравнения относительных показателей применялся тест хи-квадрат и точный критерий Фишера. Динамика изменения показателей во времени оценивалась с помощью общей линейной модели для повторных измерений.

Однофакторная и многофакторная логистические регрессии использовались для отбора значимых предикторов и построения предсказательных моделей. Количественная оценка предиктивной способности проводилась с помощью построения кривых ROC, анализа площади под ними и их координат. Для оценки различий по времени до наступления события использовалось построение кривых Каплана-Мейера и проведение лог-рангового теста. Отношение угроз рассчитывалось с помощью регрессии Кокса. Корреляция между абсолютными и относительными величинами определялась путем расчета V Крамера, между абсолютными величинами – коэффициента Пирсона. Согласованность данных оценивалась по величине каппа Коэна и по результатам анализа диаграммы Бленда-Альтмана. Анализ по предрасположенности выполнялся в автоматизированном режиме с помощью пакета расширений «PSM» для программы SPSS Statistics. Мета-анализ пропорций производился с использованием модели случайного эффекта Дер-Симонян-Лэрд. Все диаграммы построены в программах MS Office Excel, SPSS Statistics или MedCalc. Во всех случаях статистически значимым было принято значение  $p < 0,05$ .

### **ГЛАВА 3. ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ БАЛЛОВ КАПРИНИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ВТЭО СРЕДИ РАЗЛИЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ**

Шкала Каприни является наиболее валидированным и широко изученным инструментом для оценки индивидуального риска развития ВТЭО [247,444]. Между тем, проведенные исследования демонстрируют высокую степень неоднородности данных, как с позиции объединения пациентов в группы риска, так и с точки зрения наблюдаемой частоты возникновения осложнений [250]. Ранее было показано, что стандартная группа высокого риска ( $\geq 5$  баллов) не является однородной, а дальнейшее увеличение количества баллов ассоциируется с драматическим ростом числа наблюдаемых ВТЭО у хирургических пациентов даже на фоне выполнения стандартных профилактических мероприятий [363]. С целью систематизации имеющейся информации и определения индивидуальных пороговых значений баллов Каприни, ассоциирующихся со значительным увеличением риска развития ВТЭО среди различных медицинских специальностей, был проведен систематический обзор литературы, результаты которого опубликованы в 2023 году в журнале *Annals of Surgery* [Lobastov K, Urbanek T, Stepanov E, Lal BK, Marangoni J, Krauss ES, Cronin M, Dengler N, Segal A, Welch H, Giancesini S, Chen X, Caprini J. The Thresholds of Caprini Score Associated With Increased Risk of Venous Thromboembolism Across Different Specialties: A Systematic Review. *Ann Surg.* 2023 Mar 13. doi: 10.1097/SLA.000000000000584]. Работа выполнялась в составе международной группы исследователей при содействии профессора Caprini J.A. (США): Лобастов К.В., Степанов Е.А. (Россия), Urbanek Т. (Польша), Lal В.К. (США) и др.

**Целью исследования** являлось определение индивидуальных пороговых значений баллов Каприни, ассоциирующихся со значительным повышением риска развития ВТЭО, у пациентов различного медицинского профиля. В соответствии с правилом PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) результаты заявленного систематического обзора должны ответить на вопрос: «Какова величина индивидуальных пороговых значений баллов Каприни, ассоциирующихся со значительным увеличением риска ВТЭО у пациентов хирургического и терапевтического профиля?».

**Материал и методы.** Протокол систематического обзора был разработан в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and Meta-Analysis) [67] и предварительно зарегистрирован в международной базе данных PROSPERO (CRD42022311755).

Поиск литературных источников по ресурсам Medline (Pubmed) и Cochrane Library был завершён 1 марта 2022 года. Ключевыми запросами служили: «(("caprini"[All Fields] AND ("score"[All Fields] OR "score s"[All Fields] OR "scored"[All Fields] OR "scores"[All Fields] OR "scoring"[All Fields] OR "scorings"[All Fields])) OR ("risk assessment"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "assessment"[All Fields]) OR "risk assessment"[All Fields])) AND ("venous thromboembolism"[MeSH Terms] OR ("venous"[All Fields] AND "thromboembolism"[All Fields]) OR "venous thromboembolism"[All Fields])» для Pubmed и «(Caprini score):ti,ab,kw OR (Risk assessment model):ti,ab,kw AND (Venous thromboembolism):ti,ab,kw» для Cochrane Library. С целью обнаружения дополнительных источников изучались списки литературы анализируемых полнотекстовых работ и персональные архивы авторов. Поиск был ограничен по языку (только англоязычные публикации), но не по дате публикации. Дополнительный

поиск неопубликованных статей (версии препринт, тезисы конференций, и пр.) не производился.

Скрининг ссылок и заголовков статей осуществлялся ручным способом без использования дополнительного программного обеспечения. Два исследователя (Лобастов К.В., Urbanek Т.) независимым образом просматривали заголовки и аннотации публикаций, отбирая подходящие в соответствии с критериями включения и исключения. Два исследователя (Лобастов К.В., Степанов Е.А.) независимо друг от друга извлекали данные из отобранных статей, а третий (Urbanek Т.) проверял достоверность выполненной экстракции. Риск систематической ошибки оценивался двумя авторами (Лобастов К.В., Urbanek Т.) независимо друг от друга. Разногласия, возникающие на любом этапе работы решались путем коллективного обсуждения полным составом авторской группы. Вся анализируемая информация в соответствии с заранее разработанным протоколом фиксировалась в таблицах Excel.

*Критериями включения публикации в анализ служили:*

- Участие пациентов, госпитализированных в хирургическое или терапевтическое отделение;
- Использование шкалы Каприни для оценки индивидуального риска ВТЭО;
- Указание частоты развития ВТЭО в изучаемой популяции;
- Наличие положительной связи между баллами Каприни и риском ВТЭО, представленной в виде:
  - различий по среднему баллу (медиане баллов) между пациентами с наличием и отсутствием осложнений;
  - числа, частоты, или риска (ОШ, ОУ) ВТЭО в зависимости от суммы баллов;
  - корреляции между числом (частотой) эпизодов ВТЭО и баллами;

- предсказательной ценности шкалы Каприни в виде ОШ или ППК.

Критериями исключения служили:

- Отсутствие связи между риском ВТЭО и баллами Каприни (исследования с негативным результатом);
- Отсутствие указаний на число (частоту) ВТЭО;
- Отсутствие данных о величине и характере связи между риском развития ВТЭО и баллом Каприни;
- Неоригинальный характер работы (обзорная статья);
- Язык публикации, отличный от английского.

*Первичной конечной точкой*, подвергавшейся анализу, был любой симптоматический или бессимптомный эпизод ВТЭО (ТЭЛА, ТГВ, ТПВ), подтвержденный соответствующим образом в соответствии с дизайном оригинального исследования.

По данному исходу был запланирован анализ среди отдельных подгрупп пациентов в соответствии с медицинской специальностью: терапия, COVID-19; акушерство, онкология, бариатрическая хирургия, комбустиология, травматология и ортопедия, трансплантология, урология и гинекология, сосудистая хирургия, общая и смешанная хирургия, хирургия головы и шеи (оториноларингология, щитовидная железа), торакальная хирургия, пластическая хирургия, нейрохирургия, большие отделения реанимации и интенсивной терапии.

*Вторичные конечные точки* включали осложнения методов профилактики ВТЭО, в частности большое, небольшое, но клинически значимое, любое кровотечение, повреждение кожных покровов нижних конечностей. Данные по этим исходам были извлечены из публикаций, однако ввиду крайне высокой гетерогенности их анализ оказался невозможным.

*Оценка качества работ и риска систематической ошибки проводилась с помощью шкалы Newcastle–Ottawa (ШНО) [460] для когортных исследований и исследований типа случай-контроль, и с помощью инструмента «RoB 2 Cochrane Risk of Bias assessment tool» [533] для рандомизированных контролируемых исследований. Оценку публикационного смещения планировалось выполнить с помощью построения воронкообразной диаграммы и теста Эггера, но ввиду невозможности объединения данных эта задача не была выполнена.*

*Методология объединения данных.* Отдельные эпизоды ВТЭО были извлечены предпочтительно в виде абсолютного числа или преобразованы из соответствующих процентов, представленных в тексте статьи и таблицах. В случае сравнительного или рандомизированного контролируемого исследования пациенты из обеих групп объединялись по баллу Каприни с расчетом общего числа эпизодов ВТЭО. В отдельных случаях при отсутствии в статье абсолютных цифр и соответствующих процентов, приблизительные значения извлекались из диаграмм.

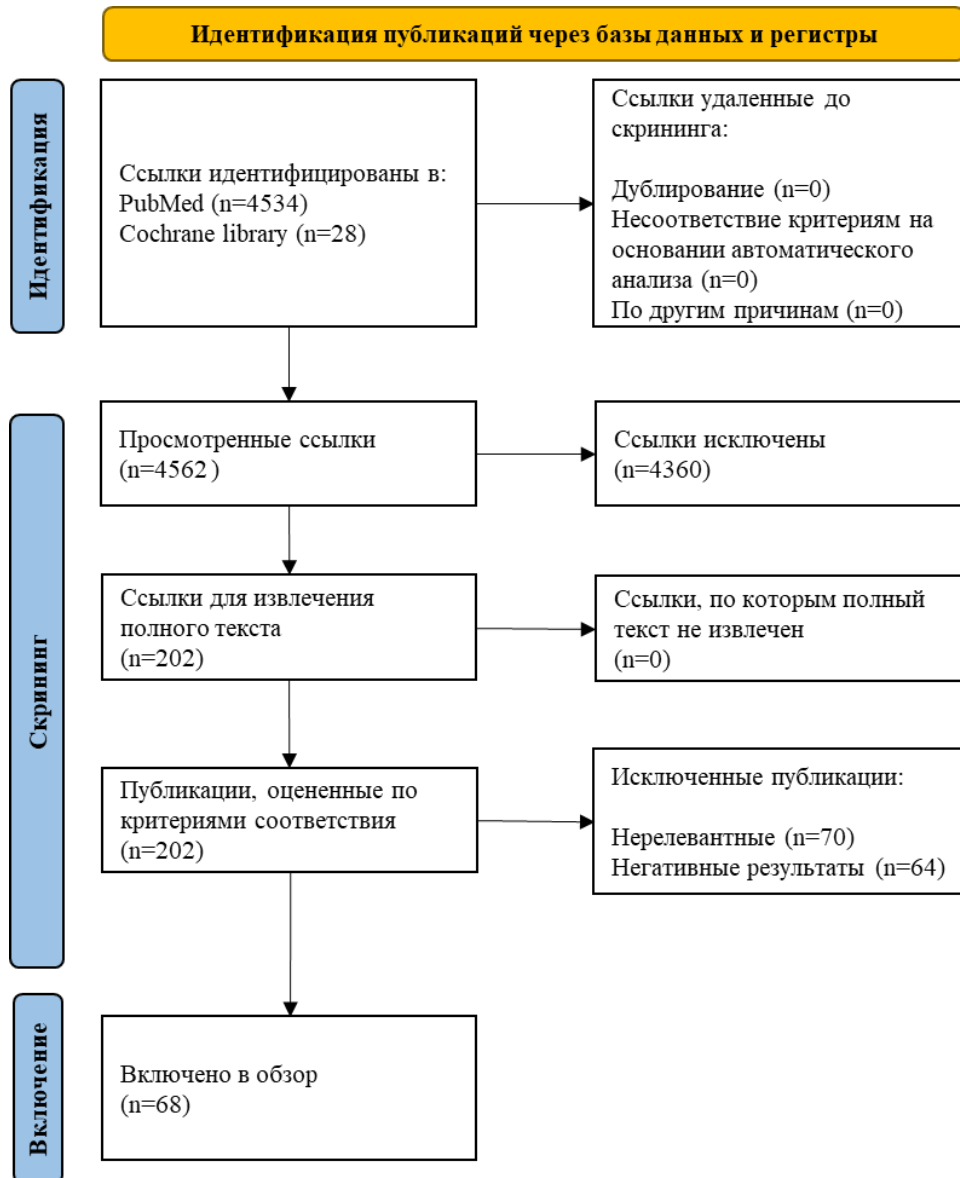
Разработанный протокол систематического обзора включал в себя мета-аналитический компонент с объединением событий из отдельных исследований в виде пропорций и расчетом 95% ДИ с помощью модели случайного или фиксированного эффекта в зависимости от степени гетерогенности. Планировалось сгруппировать события ВТЭО по подгруппам пациентов с различным числом баллов Каприни и проанализировать достоверность различий между такими подгруппами по величине 95% ДИ. Однако, после извлечения данных обнаружилась очень высокая гетерогенность, которая препятствовала объединению. В отдельных исследованиях пациенты группировались по баллам Каприни различным образом, поэтому группы одной работы часто наслаивались и пересекались с группами других. По этой причине от проведения мета-аналитического компонента было решено отказаться. По отдельным



специальностям данные были объединены из исследований с максимально сходными группами риска, в то время как события ВТЭО из других исследований с неэквивалентными подгруппами игнорировались. В одном случае была предпринята попытка объединить данные разных исследований с неэквивалентной стратификацией пациентов. Работы со схожими подгруппами пациентов были объединены разными способами, что позволило выделить несколько объединенных подгрупп, из которых для анализа использовалась наиболее репрезентативная.

**Результаты.** В соответствии с разработанным алгоритмом поиска было идентифицировано 4562 ссылки, из которых 4360 были исключены из анализа на этапе скрининга по названиям и аннотациям. Полнотекстовые версии оставшихся 202 статей были изучены на предмет соответствия критериям включения и исключения. Из них 64 статьи оказались нерелевантными (не содержали данных о частоте ВТЭО, не демонстрировали корреляцию с баллами Каприни, носили обзорный характер или были опубликованы на языке, отличном от английского) и 70 публикаций демонстрировали отрицательный результат исследования в виде отсутствия достоверной связи между баллом Каприни и риском развития ВТЭО. Таким образом, в анализ было включено 68 статей с положительными результатами исследования. Диаграмма литературного поиска отражена на Рисунке 3.1. Общая доля исследований с положительными результатами среди всех проанализированных работ составила 34% и варьировала от 0% до 100% среди различных медицинских специальностей (Таблица 3.1). Отношение работ с позитивными и негативными результатами колебалось от 0:6 до 6:0 и в среднем составляло 1:1. Следует отметить, что в материалы данного анализа были включены две собственные статьи [364,365], отражающие результаты диссертационной работы, которые были опубликованы до начала

литературного поиска. Это связано с особенностями хронологии проведения диссертационного исследования.



**Рисунок 3.1** Диаграмма литературного поиска

Результаты оценки качества исследований и риска систематической ошибки приведены в Таблицах П1 и П2 раздела «Приложение». Среди 55 когортных исследований только 10 работ продемонстрировали среднее или низкое качество (5-6 баллов по ШНО), в то время как остальные характеризовались высоким показателем ( $\geq 7$  баллов по ШНО).

**Таблица 3.1 Число позитивных, негативных и нерелевантных исследований в зависимости от медицинской специальности**

| Специальность              | Позитивные | Негативные | Нерелевантные | Процент позитивных | Отношение позитивных и негативных |
|----------------------------|------------|------------|---------------|--------------------|-----------------------------------|
| Терапия и хирургия         | 4          | 4          | 7             | 27%                | 1:1                               |
| Терапия                    | 3          | 16         | 6             | 12%                | 1:5                               |
| COVID 19                   | 2          | 0          | 1             | 67%                | 2:0                               |
| Акушерство                 | 0          | 6          | 1             | 0                  | 0:6                               |
| Онкология                  | 17         | 6          | 2             | 68%                | 3:1                               |
| Бариатрическая хирургия    | 0          | 2          | 1             | 0                  | 0:2                               |
| Ожоги                      | 2          | 0          | 0             | 100%               | 2:0                               |
| Травматология и ортопедия  | 5          | 9          | 7             | 24%                | 1:2                               |
| Трансплантология           | 0          | 1          | 0             | 0                  | 0:1                               |
| Урология и гинекология     | 3          | 3          | 0             | 50%                | 1:1                               |
| Сосудистая хирургия        | 3          | 1          | 1             | 60%                | 3:1                               |
| Общая и смешанная хирургия | 7*         | 8          | 13            | 25%                | 1:1                               |
| Хирургия головы и шеи      | 7*         | 4          | 4             | 47%                | 2:1                               |
| Торакальная хирургия       | 2          | 3          | 6             | 18%                | 2:3                               |
| Пластическая хирургия      | 9*         | 6          | 12            | 33%                | 3:2                               |
| Нейрохирургия              | 0          | 1          | 2             | 0                  | 0:1                               |
| ОРИТ                       | 6          | 0          | 1             | 86%                | 6:0                               |
| Всего                      | 68*        | 70         | 64            | 34%                | 1:1                               |

\*в одном исследовании объединены пациенты профиля общей, пластической хирургии и хирургии головы и шеи с отдельной оценкой по специальностям, поэтому общая сумма работ по специальностям превышает их реальное количество.

Среди 11 исследований по типу случай-контроль только одна работа была классифицирована, как имеющая невысокое качество (5 баллов по ШНО). Оба РКИ, включенных в анализ, характеризовались средним риском

систематической ошибки. Таким образом, общее качество включенных исследований было оценено, как среднее и высокое. Положительная корреляция между баллами Каприни и индивидуальным риском ВТЭО была выявлена в 68 исследованиях, объединивших 4207895 пациентов. Общая характеристика работ, сгруппированных по разным медицинским специальностям, представлена в Таблице ПЗ раздела «Приложение».

Четыре исследования с общим числом 37003 участников оценивали шкалу Каприни в смешанной популяции пациентов терапевтических и хирургических стационаров [111,145,176,601]. Симптоматические ВТЭО были обнаружены в 0,3-0,9% случаев. Баллы Каприни варьировались от 0 до  $\geq 9$  и сильно коррелировали с частотой наблюдаемых осложнений. Число ВТЭО достигало 3,3% в подгруппе больных с наличием  $\geq 9$  баллов. По мнению авторов анализируемых работ порог в  $\geq 5$  баллов может ассоциироваться с повышенным риском развития осложнений в искомой популяции, однако, наибольшего внимания заслуживают пациенты с наличием  $\geq 9$  баллов.

Положительная корреляция между баллами Каприни и риском ВТЭО в терапевтическом стационаре наблюдалась в трех исследованиях с участием 6268 пациентов [361,600,604]. Только в одном ретроспективном анализе эффективности механической и фармакологической профилактики ВТЭО при инсульте сообщалась частота развития симптоматических тромботических осложнений на уровне 0,55%, которая увеличивалась до 2,17% у лиц с баллом Каприни  $\geq 9$  [604]. Авторы другого исследования по типу случай-контроль пришли к выводу, что риск ВТЭО повышен в 4 раза у пациентов с  $\geq 5$  баллов [600].

Два ретроспективных обсервационных исследования были сосредоточены на популяции из 352 пациентов с COVID-19 [454,550]. Балл Каприни варьировался от 2 до 12, а частота ВТЭО колебалась от 6,5% до 15%. Максимальная распространенность осложнений наблюдалась у

пациентов с 7-8 (17,6%) и  $\geq 9$  (28%) баллами. Авторы заключили, что лица с  $\geq 7$  баллами Каприни имеют повышенный риск развития ВТЭО, несмотря на введение профилактических или промежуточных доз НМГ.

В семнадцати исследованиях оценивали риск развития ВТЭО в зависимости от балла Каприни у 9516 онкологических пациентов. Из них 669 больных имели периферически установленный центральный венозный катетер (ПУЦВК) [202,348], 3320 пациентов были госпитализированы в стационар по поводу острого терапевтического заболевания [274,514], 5527 больных перенесли оперативное вмешательство по поводу рака, включая операции на органах брюшной полости и малого таза [316,508], онкоколопроктологию [364,367], онкогинекологию [515,536], онкоурологию (преимущественно рак простаты) [207,451], торакальную хирургию [321,341], хирургию пищевода [262] и хирургию легких [242], хирургию головы и шеи [546]. По шкале Каприни пациенты имели от 2 до 15 баллов, а частота регистрации ВТЭО составляла 0,2-53,7% случаев, среди которых число симптоматических форм варьировало от 0,2% до 14,3%. Наибольшая встречаемость симптоматических и бессимптомных ВТЭО наблюдалась у онкологических больных с ПУЦВК и баллом Каприни  $\geq 8$  (33-50%), после абдоминальных вмешательств при балле Каприни  $\geq 10$  (10%), после операций на толстой и прямой кишке при балле Каприни  $\geq 11$  (41%) и  $\geq 12$  (52%), после гинекологических операций при балле Каприни  $\geq 8$  (50%), а также после вмешательств на легких при балле Каприни  $\geq 9$  (10%). Для онкологических пациентов авторы предложили различные пороговые значения, ассоциированные со значительным увеличением индивидуального риска развития ВТЭО, в пределах от  $\geq 5$  до  $\geq 15$  баллов.

Два исследования подтвердили связь между вероятностью развития ВТЭО и баллами Каприни у 2784 пациентов с ожогами [345,458]. Число баллов варьировало от 0 до  $\geq 9$ , а частота симптоматических ВТЭО составляла 0,7-1,8%. Только в одной работе сообщалось о числе

тромботических эпизодов в зависимости от балла Каприни. Вероятность регистрации осложнений значительно увеличивалась у лиц с наличием  $\geq 8$  баллов: 3,7% при 7-8 баллах и 8,8% при  $\geq 9$  баллах.

В области травматологии и ортопедии было найдено пять положительных исследований, в которых приняло участие 5076 пациентов: 1843 имели переломы костей конечностей или травму [173,251,369] и 3233 подверглись тотальному эндопротезированию коленного и тазобедренного суставов [228,330]. Балл Каприни варьировался от 1 до 22, а частота развития ВТЭО составляла 0,74–21,4%, из которых симптоматические формы осложнений наблюдались в 0,74–3,8% случаев. Одно исследование, сосредоточенное на предоперационном выявлении ТГВ у пациентов с переломами шейки бедра, показало, что пороговое значение  $\geq 12$  баллов значительным образом увеличивает шанс на обнаружение тромбоза [369]. В других работах, оценивающих вероятность развития симптоматических и бессимптомных послеоперационных ВТЭО на фоне применения механической и фармакологической профилактики, сообщалось о пороговых значениях от  $\geq 10$  до  $\geq 12$  баллов. Максимальная распространенность осложнений была отмечена у пострадавших с травмой при баллах Каприни 7–8 (14,6%), 9–10 (15,5%) и  $\geq 11$  (47,1%).

В трех исследованиях изучали вероятность развития ВТЭО в зависимости от балла Каприни у 3132 пациентов после хирургического лечения урологических и гинекологических незлокачественных заболеваний [253,588,597]. Баллы варьировали от 1 до 10, а частота регистрации осложнений составляла 0,26-2,8%. Максимальная распространенность ВТЭО достигала 4,2% у пациентов с баллом  $\geq 5$  при отсутствии специфической профилактики. Авторы заключили, что пороги в  $\geq 3$  и  $\geq 5$  баллов ассоциируются со значительным увеличением индивидуального риска ВТЭО.

В сфере сосудистой хирургии были идентифицированы три исследования, в которых приняли участие 2109 пациентов с варикозным расширением вен после эндовенозной термической облитерации или стриппинга (n=660) [481,584], а также с заболеваниями артерий, после открытых или эндоваскулярных реконструкций (n=1449) [387]. Баллы по шкале Каприни варьировали от 2 до 8 при венозных интервенциях (при артериальных вмешательствах верхняя граница не была указана), а случаи ВТЭО были зарегистрированы у 3,4-4,0% пациентов, включая 4,0% эндовенозных термически индуцированных тромбозов. Максимальная распространенность осложнений наблюдалась после артериальных реконструкций при баллах Каприни  $\geq 10$  (14,7%). Авторы предложили порог  $\geq 7$  баллов для артериальной хирургии без каких-либо конкретных значений для венозных вмешательств.

В семи работах оценивали шкалу Каприни у 4051233 пациентов после абдоминальной, тазовой и других видов общей хирургии [85,169,247,363,365,539,571]. Баллы варьировали от 0 до 23, а частота регистрации ВТЭО колебалась от 0,1% до 28%, включая симптоматические формы осложнений в 0,1-1,44% случаях. Максимальная распространенность симптоматических ВТЭО на уровне 6,5% была обнаружена у пациентов с  $\geq 9$  баллами. Бессимптомные тромбозы преобладали у больных с  $\geq 11$  (8,6%) и  $\geq 12$  (65%) баллами. Авторы предложили различные пороговые значения, ассоциирующиеся со значительным увеличением индивидуального риска развития ВТЭО: от  $\geq 5$  до  $\geq 11$  баллов по шкале Каприни.

В семи исследованиях оценивался риск развития ВТЭО у 39866 пациентов после операций на голове и шее, преимущественно отоларингологических вмешательств (n=39866) [86,169,516,592], а также операций на щитовидной и паращитовидных железах (n=1012) [376], эндоскопических операций на околоносовых пазухах (n=2396) [105] и

отонейрохирургии ( $n = 387$ ) [74]. Балл Каприни варьировала от 0 до 16, а симптоматические ВТЭО выявлялись у 0,1-2,13% больных на фоне механической и реже фармакологической профилактики. Максимальная частота осложнений на уровне 13-18% была обнаружена у лиц с  $\geq 9$  баллами. Авторы предложили пороги от  $\geq 7$  до  $\geq 9$  баллов по шкале Каприни, которые ассоциировались со значительным увеличением индивидуального риска ВТЭО.

В сфере торакальной хирургии было выявлено только два положительных исследования, объединивших данные о 454 пациентах с доброкачественными и злокачественными заболеваниями легких и тимуса [521,591]. Авторы не сообщили о диапазоне баллов Каприни. Частота симптоматических и бессимптомных ВТЭО при отсутствии профилактики составила 8,9-11,5% с максимальной распространенностью у лиц с  $\geq 9$  баллами (38-40%). Авторы не предложили каких-либо однозначных пороговых значений, связанных со значительным повышением индивидуального риска осложнений.

В рамках девяти исследований был изучен риск развития ВТЭО у 36990 пациентов после пластической и реконструктивной хирургии [169,171,284,329,396,434,437,512,590]. Баллы Каприни варьировали от 1 до 17, а распространенность ВТЭО составляла 0,7-8%, из которых симптоматические формы осложнений составляли 0,7-3,1% случаев. Максимальная распространенность ВТЭО была выявлена у пациентов с  $\geq 9$  баллами (3,6-67%). Авторы предложили разные индивидуальные пороги баллов Каприни, ассоциирующиеся со значительным повышением индивидуального риска развития ВТЭО: от  $\geq 5$  до  $\geq 9$ .

Шесть исследований объединили данные о 10112 пациентах терапевтического или хирургического профиля, госпитализированных в ОРИТ, у которых была изучена вероятность развития ВТЭО в зависимости от балла Каприни [144,211,428,439,589,599]. Показатели варьировали от 0



до 21 баллов, а частота выявления осложнений колебалась от 3,1% до 8,9%, из которых симптоматические формы ВТЭО составляли 3,1-7,9%. Максимальная распространенность венозных тромбозов и эмболий на фоне комбинированной профилактики наблюдалась у пациентов с  $\geq 9$  (11,5%) и  $\geq 11$  (6,4%) баллами. Авторами предложены аналогичные индивидуальные пороги в  $\geq 9$ -11 баллов, которые связаны со значительным повышением индивидуального риска ВТЭО.

Среди проанализированных работ были сведения о применении шкалы Каприни в области акушерства, бариатрической хирургии, нейрохирургии и трансплантологии. Однако эти и исследования не имели положительных результатов или оказались нерелевантными (Таблица 3.1)

Для анализа данных по онкологическим больным был использован оригинальный подход, заключающийся в объединении исследований с аналогичным распределением пациентов по группам риска, в то время как результаты прочих исследований с неэквивалентным распределением участников игнорировались. Таким образом, были получены три разных результата, из которых второй подход оказался наиболее репрезентативным (Таблица П4 раздела «Приложение»). По профилям общей и смешанной хирургии, хирургии головы и шеи, торакальной хирургии, пластической и реконструктивной хирургии и ОРИТ было выполнено ограниченное объединение данных исследований, сходным образом распределявших пациентов по группам (Таблица П5 раздела «Приложение»). По другим специальностям синтез данных был недоступен, поэтому для сравнения использовались результаты наиболее репрезентативных исследований. Финальный анализ данных с учетом объединенных результатов представлен в Таблице 3.2.

**Таблица 3.2 Распространенность ВТЭО в зависимости от числа баллов Каприни в различных медицинских**

**специальностях**

|                            | 0    | 1    | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7    | 8    | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | ≥15 |
|----------------------------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|---|----|----|----|----|----|-----|
| Терапия и хирургия*        | 0,2% | 0,4% | 0,4%  | 0,7%  | 0,7%  | 1,4%  | 2,0%  | 2,0% | 3,3% |   |    |    |    |    |    |     |
| Терапия*                   | 0,7% | 0%   | 0%    | 0%    | 0,5%  | 0,4%  | 0,4%  | 1,6% |      |   |    |    |    |    |    |     |
| COVID 19*                  | 0%   | 0%   | 0%    | 4,5%  | 7,4%  | 17,6% | 28,0% |      |      |   |    |    |    |    |    |     |
| Онкология                  |      |      | 0%    |       | 6,2%  | 12,9% | 40,5% |      |      |   |    |    |    |    |    |     |
| Ожоги*                     | 0,2% | 0,7% | 0,7%  | 0,7%  | 0,8%  | 3,7%  | 8,8%  |      |      |   |    |    |    |    |    |     |
| Травма и ортопедия*        | 1,5% | 5,3% | 7,2%  | 14,6% | 15,5% | 47,1% |       |      |      |   |    |    |    |    |    |     |
| Урология и гинекология*    | 0,9% |      |       |       |       | 4,2%  |       |      |      |   |    |    |    |    |    |     |
| Сосудистая хирургия*       | x    | 1,6% | 5,6%  | 14,7% |       |       |       |      |      |   |    |    |    |    |    |     |
| Общая и смешанная хирургия | 0%   | 0,7% | 1,0%  | 1,6%  | 15,9% |       |       |      |      |   |    |    |    |    |    |     |
| Хирургия головы и шеи      | 0%   | 0,4% | 0,1%  | 0,7%  | 2,6%  | 15,6% |       |      |      |   |    |    |    |    |    |     |
| Торакальная хирургия       |      | 0%   | 10,5% | 38,6% |       |       |       |      |      |   |    |    |    |    |    |     |
| Пластическая хирургия      | 0,4% | 0,7% | 1,4%  | 2,3%  | 5,6%  |       |       |      |      |   |    |    |    |    |    |     |
| ОРИТ                       | 3,5% | 5,5% | 6,1%  | 6,1%  | 6,9%  |       |       |      |      |   |    |    |    |    |    |     |

\*специальности, в которых синтез данных оказался невозможным, поэтому цифры представляют собой результаты наиболее репрезентативного исследования; цвет заливки ячейки соответствует риску развития ВТЭО: зеленый - <1,0%; желтый - ≥1,0% и <5,0%; оранжевый - ≥5% и <10%; красный - ≥10% и <25%; бордовый - ≥25%

Среди всех специальностей значительное увеличение частоты развития ВТЭО наблюдалось у пациентов с наличием  $\geq 5$  баллов, которых традиционно относят к группе высокого риска. В группе промежуточного риска (3-4 балла) высокая частота венозных тромбозов и эмболий была выявлена только при COVID-19 (4,5%), травме (5,3%) и в ОРИТ (5,5%). Следующими пороговыми значениями, резко повышающими индивидуальный риск возникновения ВТЭО, стали баллы  $\geq 7$ ,  $\geq 9$  и  $\geq 11-12$  по большинству медицинских профилей. У пациентов с COVID-19, онкологическими заболеваниями, травмами, сосудистыми, торакальными, общехирургическими вмешательствами, операциями на голове и шее при баллах Каприни  $\geq 9$  и  $\geq 11-12$  распространенность ВТЭО была чрезвычайно высокой и достигала от 13% до 47%.

Чтобы определить конкретные пороговые значения шкалы Каприни, ассоциированные со значительным повышением индивидуального риска развития ВТЭО в разных специальностях, результаты ограниченного синтеза данных были сопоставлены и объединены с необработанными данными о оригинальных исследований (Таблица 3.3).

**Обсуждение.** С момента публикации первой версии шкалы Каприни [135] прошло более 30 лет, в течение которых инструмент продемонстрировал клиническую валидность у четырех миллионов двухсот с лишним тысяч пациентов, как показывают результаты выполненного систематического обзора. Таким образом можно однозначно утверждать, что шкала Каприни в различных ее вариантах и модификациях является наиболее валидированным инструментом для индивидуальной оценки риска развития ВТЭО у госпитализированных пациентов. Между тем, открытым остается вопрос о правильной интерпретации посчитанных баллов и разделении больных на соответствующие группы риска.

**Таблица 3.3 Предполагаемые пороговые значения баллов Каприни, ассоциированные со значительным повышением индивидуального риска ВТЭО, в различных медицинских специальностях**

| Специальность      | Число статей (пациентов) | Общая частота ВТЭО | Профилактика ВТЭО | Риск ВТЭО в зависимости от балла Каприни  | Оригинальное пороговое значение* | Предложенное пороговое значение* |
|--------------------|--------------------------|--------------------|-------------------|---|----------------------------------|----------------------------------|
| Терапия и хирургия | 4 (37003)                | 0,3-0,9%           | Ф и/или М         | 0-1: 0,1-0,2%<br>2-4: 0,4-0,7%<br>5-6: 1,4-1,7%<br>7-8: 2,0%<br>≥9: 3,3%                | ≥3-4                             | ≥9 на фоне профилактики          |
| Терапия            | 3 (9268)                 | 0,55%              | Ф и/или М         | 0-2: 0,68%<br>3-4: 0%<br>5-6: 0,18%<br>7-8: 0,41%<br>>8: 2,17%                          | ≥3-5                             | ≥9 на фоне профилактики          |
| COVID 19           | 2 (352)                  | 6,5-14,7%          | Ф                 | 0-2: 0%<br>3-4: 4,5%<br>5-6: 7,4%<br>7-8: 17,6%<br>≥9: 28%                              | ≥7                               | ≥7 на фоне фармако-профилактики  |
| Онкология          | 17 (9516)                | 0,2-53,7%          | Ф и/или М         | 0-4: 0-1,6%<br>5-8: 1,0-50%<br>≥9: 0-33%<br>9-11: 9,7-20,4%<br>≥11: 51,6%<br>≥12: 40,5% | ≥5-15                            | ≥9 на фоне профилактики          |
| Ожоги              | 2 (2784)                 | 0,7-1,8%           | Ф или нет         | 0-2: 0,18%<br>3-4: 0,69%<br>5-6: 0,78%<br>7-8: 3,66%<br>≥9: 8,82%                       | ≥8                               | ≥9 на фоне фармако-профилактики  |

|                            |                    |                |                            |  |            |                                      |
|----------------------------|--------------------|----------------|----------------------------|--|------------|--------------------------------------|
| Травматология и ортопедия  | 5<br>(5076)        | 0,74-<br>21,4% | Ф и М                      | 1-2: 1,5%<br>3-4: 5,3%<br>5-6: 7,2%<br>7-8: 14,6%<br>9-10: 1,8-15,5%<br>≥11: 1,3-47,1%   | ≥10-<br>12 | ≥11 на фоне профилактики             |
| Урология и гинекология     | 3<br>(3132)        | 0,26-<br>2,8%  | Ф<br>и/или<br>М или<br>нет | 1-2: 0%<br>3-4: 0,2%<br>≥5: 0,4-4,2%   | ≥3-5       | ≥5 без фармако-профилактики          |
| Сосудистая хирургия        | 3<br>(2109)        | 3,4-<br>4,0%   | Ф<br>и/или<br>М            | 2-6: 1,6%<br>≥5: 9,6%<br>7-9: 5,6%<br>≥10: 14,7%   | ≥7         | ≥7 на фоне профилактики              |
| Общая и смешанная хирургия | 7<br>(40512<br>33) | 0,11-<br>28%   | Ф<br>и/или<br>М            | 0-2: 0-0,7%<br>3-4: 0,02-0,97%<br>≥5: 0,2%<br>5-6: 0,19-1,33%<br>≥7: 2,9%<br>7-8: 0,35-2,58%<br>≥9: 0,45-6,51%<br>9-11: 26%<br>≥11: 8,6%<br>12-15: 65% | ≥5-11      | ≥11 на фоне профилактики             |
| Хирургия головы и шеи      | 7<br>(39866)       | 0,1-<br>2,13%  | М<br>с/без<br>Ф            | 0-2: 0-0,5%<br>3-4: 0,2-0,5%<br>5-6: 0,9-1,1%<br>7-8: 2,15-3,01%<br>≥8: 2,2%<br>≥9: 5,8-18,3%  | ≥7-9       | ≥9 на фоне механической профилактики |
| Торакальная хирургия       | 2 (454)            | 8,9-<br>11,5%  | Нет                        | 0-4: 0%<br>5-8: 10,3-12,3%<br>≥9: 37,5-40%   | по         | ≥5 без профилактики                  |

|                       |              |              |                 |  |       |                         |
|-----------------------|--------------|--------------|-----------------|--|-------|-------------------------|
| Пластическая хирургия | 9<br>(36990) | 0,7-<br>8,0% | М<br>с/без<br>Ф | 0-2: 0-5%<br>3-4: 0-1,2%<br>5-6: 0,9-16%<br>≥7: 1,6%<br>7-8: 1,67-50%<br>≥9: 3,64-67%                | ≥5-9  | ≥9 на фоне профилактики |
| ОРИТ                  | 6<br>(10112) | 3,1-<br>8,9% | Ф<br>и/или<br>М | 0-2: 0-3,5%<br>3-4: 0-5,5%<br>5-6: 1,2-6,6%<br>7-8: 2,8-8,6%<br>9-10: 2,9%<br>≥9: 11,5%<br>≥11: 6,4% | ≥9-11 | ≥9 на фоне профилактики |

Ф – фармакологическая профилактика (НФГ, НМГ, ПОАК); М – механическая профилактика (эластичная компрессия, ИПК, ЭМС); \*оригинальное пороговое значение баллов Каприни, ассоциированной со значительным увеличением индивидуального риска развития ВТЭО по мнению авторов оригинальных исследований, предложенное пороговое значение определено авторами данного систематического обзора на основании анализа источников и объединения данных

Недавно опубликованный похожий систематический обзор 57 работ продемонстрировал высокую гетерогенность интерпретации баллов Каприни [250]. Оказалось, что только в 25% исследований авторы стратифицировали пациентов по группам риска с использованием пограничных значений баллов из оригинальных версий шкалы 1991, 2005 или 2010 года. В остальных случаях процесс категоризации нарушался, авторы изобретали собственные группы риска и пороговые значения показателей. Именно эта искусственно сгенерированная гетерогенность привела к невозможности формального обобщения данных в рамках текущего систематического обзора. В то же время оба исследования демонстрируют дальнейшее увеличение частоты регистрации ВТЭО в группах очень высокого и чрезвычайно высокого риска, которые можно идентифицировать после преодоления порога в 5 баллов.

Оригинальная версия шкалы Каприни 1991 года предлагала разделять пациентов на три группы: низкий риск (0-1 балл), умеренный риск (2-4 балла) и высокий риск ( $\geq 5$  баллов) [135]. Модификация 2005 года расширила этот список до четырех групп: низкий риск (0-1 балл), умеренный риск (2 балла), высокий риск (3-4 балла) и очень высокий риск ( $\geq 5$  баллов). Но уже в рамках рекомендаций АССР 9-го пересмотра эта стратификация была модифицирована следующим образом: очень низкий риск (0 баллов), низкий риск (1-2 балла), умеренный риск (3-4 балла) и высокий риск ( $\geq 5$  баллов) [231]. Именно в таком виде она была перенесена в «Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО» от 2015 года [12]. Дальнейшие исследования, обобщённые в данном систематическом обзоре, показали, что первый порог в 5 баллов не является единственным, определяющим повышенную вероятность развития ВТЭО, а группа высокого риска является весьма неоднородной. В ее составе можно выявить еще, один-два пороговых значения, которые определяют дальнейшее увеличение вероятности развития венозного тромбоза и легочной эмболии и могут определять недостаточную эффективность стандартных профилактических мероприятий. Эти пороги являются относительно специфичными для разных медицинских специальностей и лежат в диапазоне 7-11 баллов. Подобные пациенты требуют особого внимания и разработки более эффективных протоколов профилактики ВТЭО.

На основании выполненного анализа была предложена следующая интерпретация шкалы Каприни для общехирургических пациентов, включая онкохирургию, объединяющая пороговые значения из оригинальных версий и последующие модификации: низкий риск (0-2 балла), умеренный риск (3-4 балла), высокий риск (5-8 баллов), очень высокий риск (9-10 баллов), чрезвычайно высокий риск ( $\geq 11$  баллов). Данная модель была предложена для включения в обновленные Российские

клинические рекомендации по нозологии «Тромбоз глубоких вен конечностей» (на момент написания текста документ находится на ревью в Министерстве Здравоохранения). Обобщение различных вариантов интерпретации шкалы Каприни представлено в Таблице 3.4.

**Таблица 3.4 Варианты интерпретации шкалы Каприни у хирургических пациентов**

|                             | Очень низкий риск | Низкий риск | Умеренный риск | Высокий риск | Очень высокий риск | Чрезвычайно высокий риск |
|-----------------------------|-------------------|-------------|----------------|--------------|--------------------|--------------------------|
| Версия 1991 года [135]      | -                 | 0-1         | 2-4            | $\geq 5$     | -                  | -                        |
| Версия 2005 года [133]      | -                 | 0-1         | 2              | 3-4          | $\geq 5$           | -                        |
| Версия АССР 2012 года [231] | 0                 | 1-2         | 3-4            | $\geq 5$     | -                  | -                        |
| Актуальное предложение      | -                 | 0-2         | 3-4            | 5-8          | 9-10               | $\geq 11$                |
| Предполагаемая частота ВТЭО | <1%               |             | 1%             | 1,6%         | >15%               |                          |

Пороговые значения шкалы Каприни определяются не только медицинским профилем. Важное значение имеет характер анализируемого эпизода ВТЭО (симптоматические или бессимптомные ТГВ и ТЭЛА, включение в анализ ТПВ), тип и объем оперативного вмешательства (объединение в рамках одной специальности больших и малых операций способствует дополнительному увеличению гетерогенности), срок наблюдения, а также объем и длительность профилактики.

В проанализированных работах использовались разнообразные подходы к предотвращению ВТЭО, включая введение НФГ, НМГ, фондапаринукса в различных дозах, применение ЭК, ИПК в течение неодинакового периода времени. Общая длительность профилактики колебалась от нескольких дней (срок пребывания в стационаре) до 180 суток. С учетом чрезвычайно высокой гетерогенности использованных



профилактических подходов формальное объединение исследований по этому признаку не представляется возможным. В то же время, была выявлена очевидная эффективность привычных превентивных мер (объем и характер которых широко варьировал даже в рамках в рамках одной специальности) у пациентов стандартных групп риска, что нашло отражение в невысокой частоте регистрации ВТЭО, а также в смещении пороговых значений в сторону 7-11 баллов. В то же время при отсутствии адекватной профилактики пороговые значения возвращались к 5 баллам, как у пациентов урологического, гинекологического и торакального профиля, что подчеркивает необходимость выполнения стандартных превентивных программ.

Таким образом, характер профилактики оказал решающее влияние на величину пороговых значений, ассоциированных с повышенным риском ВТЭО. Заявленный интервал от 7 до 11 баллов для большинства медицинских специальностей ассоциировался с увеличением индивидуального риска тромбоза на фоне проведения стандартной профилактики, объем которой определялся профилем пациента, варьируя в широких пределах от исследования к исследованию. Несмотря на отсутствие точных оценок, объединение большого количества работ с участием миллионов пациентов позволяет подтвердить наличие однозначного тренда к дальнейшему повышению индивидуального риска ВТЭО у лиц с наличием  $\geq 7-11$  баллов, даже при выполнении стандартного превентивного протокола.

С другой стороны, проведенный анализ не позволяет идентифицировать пациентов с невысоким риском ВТЭО, у которых можно было бы использовать более либеральный подход к назначению фармакологической или механической профилактики. Пороговые значения для низкого риска ( $<1,0\%$ ) также зависели от медицинского профиля пациента и объема стандартной профилактики. При этом число больных с

низким риском колебалось в пределах 0-20% в популяции ОРИТ, сосудистой, общей, смешанной и онкологической хирургии и достигало 80-95% среди пациентов терапевтических и ожоговых отделений, а также при операциях на голове и шее. Важно, что низкая частота развития ВТЭО была зафиксирован на фоне проведения стандартной профилактики, которая отличалась в индивидуальных исследованиях и могла включать, как полное отсутствие специфических воздействий, так и фармако-механический подход.

Важно отметить, что по ряду специальностей отсутствуют убедительные данные о валидности шкалы Каприни, не рассчитаны пороговые значения, ассоциированные со значительные увеличением индивидуального риска развития ВТЭО, а также не разработаны методы эффективной профилактики осложнений в подгруппах повышенного риска. Это требует проведения дополнительных исследований.

Главное ограничение данного систематического обзора заключается в том, что негативные исследования были исключены из анализа без установки точных причин получения отрицательных результатов. Данная задача была поставлена другой исследовательской группе в рамках международного комитета по пересмотру шкалы Каприни под эгидой Американского венозного форума. Между тем, поверхностный анализ негативных публикаций позволяет сделать предварительное заключение о том, что в основе получения отрицательных результатов может лежать неправильная интерпретация и недоучет стандартных факторов риска (занижение балла), игнорирование необходимости пересчета баллов, которые могут меняться в процессе пребывания пациента в стационаре по мере появления новых факторов риска, связанных с особенностями течения заболевания, развитием осложнений или выполнением новых лечебных манипуляций, а также неадекватная стратификация больных по группам риска. Так, объединение большого числа лиц  $\geq 5$  баллами в группу высокого

риска закономерным образом снижет частоту регистрации ВТЭО на фоне проведения стандартной профилактики ввиду ее достаточной эффективности. Между тем, дальнейшее разделение этой выборки на отдельные подгруппы позволяет выявить повышенную частоту осложнений у больных с высокими баллами, когда стандартной профилактики оказывается недостаточно.

**Выводы.** Пороговые значения баллов Каприни, ассоциирующиеся со значительным повышением индивидуального риска развития ВТЭО, лежат в диапазоне от 7 до 11 и зависят от медицинского профиля пациента и объема профилактических мероприятий. Для больных общехирургического профиля, включая онкохирургию, пороговыми значениями баллов Каприни следует считать 9-10 (очень высокий риск),  $\geq 11$  (чрезвычайно высокий риск).

## ГЛАВА 4. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ШКАЛЫ КАПРИНИ

Шкала Каприни была переведена на русский язык, адаптирована и проспективным образом валидирована в популяции пациентов с высоким риском развития ВТЭО в 2014 году [38], а в 2015 году она была включена в состав «Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО» [12], очередной пересмотр которых состоялся в 2022 году. По состоянию на август 2022 года в электронной библиотеке Elibrary.ru было проиндексировано 9 публикаций по ключевому слову «Каприни» и 139 ссылок по ключевому слову «Caprini». Из общего числа лишь 35 (24%) ссылок относились к публикациям на русском языке, что создает впечатление о недостаточном интересе к проблеме первичной профилактики ВТЭО и низкой востребованности шкалы Каприни. Для того, чтобы прояснить этот вопрос было решено провести исследование в виде электронного опроса практикующих клиницистов. Результаты работы были опубликованы в журнале «Хирург» в 2022 году [Лобастов К.В., Ковальчук А.В., Барганжия А.Б., Счастливец И.В., Лаберко Л.А. Приверженность к использованию шкалы Каприни среди отечественных специалистов: результаты электронного анкетирования. Хирург, 2022; 192(11-12): 54-62].

**Целью исследования** явилась оценка приверженности отечественных врачей к применению шкалы Каприни в реальной клинической практике.

**Материал и методы.** Для решения поставленной задачи был разработан опросник из 10 вопросов с вариантами ответов, размещенный на платформе «Google Формы» (Таблица Пб раздела «Приложение»). Ссылка на документ была сформирована с помощью генератора коротких ссылок bitly.com, который позволяет отследить количество кликов. Приглашение для участия в опросе со ссылкой на анкету были распространены через электронные ресурсы образовательного проекта «Школа Тромбоза»,

включающие рассылку по базе данных (5182 адресата), специализированную группу в сети Facebook (2228 участников), страницу в сети Instagram (3085 подписчиков) и канал в сети Telegram (1091 подписчик) (компания Meta, владелец сетей Facebook и Instagram, признана экстремистской организацией уже после сбора данных). Рассылка выполнялась несколько раз в период с 20 по 30 октября 2021 года, в течение которого анкета была открыта для заполнения. По истечению указанного периода прием ответов был завершен.

Собранные данные были выгружены в формате таблицы Microsoft Excel, а анализ производился в программном пакете IBM SPSS Statistics v.26. В процессе обработки данных использованы методы описательной статистики. При анализе взаимосвязи ответов между собой принимались во внимание только категории, имеющие 10 ответов и более.

**Результаты.** Всего по короткой ссылке было совершено 542 клика, а число ответов на вопросы анкеты составило 270, что соответствует общему отклику на уровне 49,8%. К сожалению, точно рассчитать отклик респондентов на первичную рассылку не представляется возможным, т.к. многие пользователи образовательного проекта «Школа Тромбоза» подписаны сразу на несколько ресурсов и могли получить приглашение из разных источников. С учетом того, что активное количество пользователей по всем сетям варьирует от в пределах 1000-3000 человек, истинный отклик на первичное приглашение может находиться в интервале от 9% до 27%. При анализе ответов было обнаружено, что 10 респондентов отметили свое расположение в городах за пределами Российской Федерации (страны СНГ), что вступало в противоречие с задачами опроса. Таким образом в финальный анализ вошло 260 ответов от респондентов из 73 городов России (Рисунок 4.1). Среди всех городов и регионов преобладали ответы из Москвы и Московской области (38%), а также Санкт-Петербурга и Ленинградской области (10%). Распределение респондентов по типу

лечебного учреждения и врачебной специальности представлено в Таблице 4.1. Преобладали врачи из частных клиник и городских клинических больниц по специальностям сосудистая хирургия, включая флебологию, и общая хирургия.



**Рисунок 4.1** Распределение респондентов опроса по городам и регионам Российской Федерации (число обозначает количество ответов из соответствующего города или области)

Подавляющее число респондентов (76,5%; 95% ДИ, 71,0-81,2%) ответило, что активно использует шкалу Каприни в своей практической деятельности (Таблица 4.2). При этом 44,2% специалистов заявили об обязательном заполнении документа, который является частью локального протокола профилактики ВТЭО, а 32,2% опрошенных используют шкалу ситуационно по собственному желанию. Таким образом общее число специалистов, так или иначе знакомых со шкалой Каприни, достигло 90% (95% ДИ, 85,8-93,1%).

Чаще всего обязательное использование шкалы наблюдалось среди сосудистых хирургов (62%), флебологов (50%), общих хирургов (48%), работающих в частных клиниках (54%) или областных больницах (53%).

**Таблица 4.1 Общая характеристика респондентов**

| Вариант ответа  | n  | %    |
|---|----|------|
| <b>Характеристика учреждения</b>                              |    |      |
| Частная клиника с амбулаторной и/или стационарной помощью     | 85 | 32,7 |
| Городская клиническая больница                                | 62 | 23,8 |
| Областная клиническая больница                                | 38 | 14,6 |
| Федеральный научный, научно-исследовательский, лечебный центр | 30 | 11,5 |
| Ведомственное учреждение                                      | 21 | 8,1  |
| Поликлиника, амбулаторный центр                               | 17 | 6,5  |
| Районная клиническая больница                                 | 7  | 2,7  |
| <b>Врачебная специальность</b>                                |    |      |
| Общая хирургия  | 61 | 23,5 |
| Флебология  | 59 | 22,7 |
| Сосудистая хирургия   | 58 | 22,3 |
| Терапия (любая специальность)                                 | 29 | 11,2 |
| ОРИТ  | 14 | 5,4  |
| Рентгенэндоваскулярная хирургия                               | 10 | 3,8  |
| Кардиохирургия  | 8  | 3,1  |
| Диагностическое подразделение (любое)                         | 4  | 1,5  |
| Акушерство и гинекология                                      | 4  | 1,5  |
| Колопроктология   | 2  | 0,8  |
| Онкохирургия  | 2  | 0,8  |
| Торакальная хирургия  | 2  | 0,8  |
| Онкология (включая химиотерапию и лучевую терапию)            | 2  | 0,8  |
| Гнойная хирургия  | 1  | 0,4  |
| Комбустиология  | 1  | 0,4  |
| Нейрохирургия   | 1  | 0,4  |
| Травматология и ортопедия                                     | 1  | 0,4  |
| Пластическая и реконструктивная хирургия                      | 1  | 0,4  |

**Таблица 4.2 Использование шкалы Каприни в реальной клинической практике**

| Вариант ответа  | n   | % (95% ДИ)       |
|---|-----|------------------|
| <b>Вопрос: «Используете ли Вы в своей практике шкалу Каприни?»</b>  |     |                  |
| Да, всегда (является обязательной в соответствии с локальными протоколами)  | 115 | 44,2 (38,3-50,3) |
| Да, иногда (не является обязательной, используется на усмотрение врача)   | 84  | 32,3 (26,9-38,2) |
| Нет, но осведомлён (шкалу знаю, но использовать не приходилось)   | 35  | 13,5 (9,9-18,2)  |
| Нет, никогда (шкалу не знаю, никогда не видел)  | 26  | 10,0 (6,9-14,2)  |
| <b>Вопрос: «Если вы знакомы со шкалой Каприни, то как долго?»</b>   |     |                  |
| Менее 1 года  | 27  | 10,4 (7,3-14,7)  |
| 1-3 года  | 67  | 25,8 (20,9-31,4) |
| 3-5 лет   | 74  | 28,5 (23,4-34,3) |
| 5-10 лет  | 52  | 20,0 (15,6-25,3) |
| Более 10 лет  | 13  | 5,0 (2,9-8,4)    |
| Не знаком   | 27  | 10,4 (7,3-14,7)  |
| <b>Вопрос: «Выберите наиболее подходящую характеристику той версии шкалы Каприни, которую Вы используете в своей практике?»</b>                                 |     |                  |
| Электронный вариант вне медицинской документации  | 94  | 36,2 (30,6-42,2) |
| Бумажный вариант вне медицинской документации   | 54  | 20,8 (16,3-26,1) |
| Бумажный вариант, интегрированный в медицинскую документацию  | 42  | 16,2 (12,2-21,2) |
| Электронный вариант, интегрированный в медицинскую документацию   | 31  | 11,9 (8,5-16,4)  |
| Не использую  | 39  | 15,0 (11,2-19,9) |
| <b>Вопрос: «Используете ли Вы шкалу Каприни для принятия решений по первичной профилактике ВТЭО (объём и длительность использования методов профилактики)?»</b> |     |                  |
| Да  | 191 | 73,5 (67,8-78,5) |
| Нет   | 69  | 26,5 (21,5-32,2) |
| <b>Вопрос: «Считаете ли Вы целесообразным применение пациент-ориентированного опросника на основе шкалы Каприни, заполняемого самим пациентом?»</b>             |     |                  |
| Да  | 177 | 68,1 (62,2-73,5) |
| Нет   | 83  | 31,9 (26,5-37,8) |



Интересно, что в городских клинических больницах обязательное использование шкалы Каприни было указано только в 39% случаев. Не более 10% врачей признались, что никогда не слышали про шкалу. Преимущественно это были общие хирурги (26%), врачи терапевтических специальностей (23%), и сотрудники ОРИТ (17%).

Большинство респондентов указало, что знакомо со шкалой Каприни на протяжении от 3 до 5 лет (28,5%; 95% ДИ, 23,4-34,3%), а количество участников опроса, имеющих опыт использования инструмента более 1 года составило 79% (95% ДИ, 73,6-83,5; Таблица 4.2). Интересно, что 5% (95% ДИ, 2,9-8,4%) специалистов утверждало свою осведомленность о шкале на протяжении более 10 лет, что превышает временной период с момента публикации русскоязычной адаптации и позволяет предположить первичное знакомство с англоязычной версией.

Интеграцию шкалы Каприни в медицинскую документацию в виде бумажной или электронной формы отметило 28,1% (95% ДИ, 23,0-33,9%) респондентов (Таблица 4.2). Чаще всего об электронной интеграции сообщали флебологи (26%), сосудистые (26%) и общие (23%) хирурги, а интеграцию бумажной версии упоминали сосудистые (33%) и общие (26%) хирурги. Электронная интеграция чаще всего наблюдалась в частных клиниках (42%), а бумажная – в городских (29%) и областных (27%) больницах. В то же время большинство участников опроса высказало предпочтение по использованию электронного или бумажного варианта шкалы вне медицинской документации.

Подавляющее большинство в количестве 73,5% (95% ДИ, 67,8-78,5%) респондентов отметило, что использует результаты оценки по шкале Каприни для принятия решений по вопросам первичной профилактики ВТЭО. Также 68,1% (95% ДИ, 62,2-73,5%) участников опроса высказались положительно в отношении перспективы использования пациент-ориентированного опросника.

Из альтернативных инструментов для оценки риска развития ВТЭО респонденты упоминали использование шкал Padua – в 15%, Khorana – в 13%, IMPROVE (DD) в 12%, Samama – в 3%, а также Rogers и RCOG менее, чем в 1% случаев.

Отдельный интерес представляют результаты опроса по доступности различных методов профилактики ВТЭО в клинической практике специалистов (Таблица 4.3). Отрадно, что большая часть респондентов отметила доступность современных средств фармакологической профилактики, в частности НМГ и ПОАК в своих лечебных учреждениях. Что касается механической профилактики, то эластичные бинты и компрессионный трикотаж оказались практически одинаково доступны, а вот методы активного ускорения кровотока, в частности ИПК и ЭМС, могли себе позволить не более 15% респондентов. Оба метода чаще всего были доступны в условиях частных клиник: ИПК – 49%, ЭМС – 54%.

**Таблица 4.3 Доступность методов первичной профилактики ВТЭО**

| <b>Средство профилактики</b>               | <b>n</b> | <b>% (95% ДИ)</b> |
|--|----------|-------------------|
| Нефракционированный гепарин                | 153      | 58,8 (52,7-64,6)  |
| Низкомолекулярные гепарины                 | 238      | 91,5 (87,5-94,3)  |
| Фондапаринукс                              | 62       | 23,8 (19,0-29,3)  |
| Прямые оральные антикоагулянты             | 178      | 68,5 (62,6-73,8)  |
| Эластичные бинты                           | 184      | 70,8 (65,0-76,0)  |
| Госпитальный противоземболический трикотаж | 157      | 60,4 (54,4-66,1)  |
| Интермиттирующая пневматическая компрессия | 39       | 15,0 (11,2-19,9)  |
| Электрическая стимуляция мышц голени       | 13       | 5,0 (2,9-8,4)     |

**Обсуждение.** Полученные результаты демонстрируют высокую осведомленность отечественных клиницистов о методах оценки риска и первичной профилактики ВТЭО. Отрадно, что большинство лечебных учреждений, в которых трудятся респонденты, имеют широкие возможности по использованию различных способов профилактики венозного тромбоза. Между тем, недостаточным остается охват клиник

методами активного ускорения венозного оттока, в частности ЭМС и ИПК, которые могут служить альтернативой фармакологической профилактике или существенным образом усиливать ее у пациентов с индивидуально высоким риском ВТЭО [295,362]. Другим слабым организационным моментом является невысокая интеграция шкалы Каприни в электронную медицинскую документацию. Известно, что внедрение в клиническую практику электронных систем для оценки риска ВТЭО и оповещения о необходимости назначения профилактических мероприятий позволяет не только достоверно увеличить выполнение превентивных программ, но и снизить риск развития осложнений [115]. Альтернативным подходом к увеличению охвата пациентов профилактическими мероприятиями и вовлечению их в процесс предотвращения ВТЭО является использование пациент-ориентированных опросников на основании шкалы Каприни, появление которых на русском языке ожидает более половины респондентов [143,145,213]. Это может дополнительно улучшить состояние проблемы первичной профилактики послеоперационных ВТЭО.

Основным ограничением исследования является особенность выборки, которая представляет собой аудиторию образовательного проекта «Школа Тромбоза», проявляющую особый интерес к проблемам профилактики и лечения ВТЭО. В связи с этим полученные данные могут существенно отличаться от результатов опроса общей популяции медицинских работников. С другой стороны, высокие показатели, полученные среди слушателей отдельного образовательного проекта, подчеркивают значимость системы непрерывного медицинского образования и возможность поддержания высокого уровня знаний среди практикующих клиницистов. Полученные сведения могут служить аргументом в пользу дальнейшего развития образовательных проектов по социально-значимым медицинским тематикам с вовлечением большего числа специалистов, что

положительным образом должно сказаться на качестве оказания медицинской помощи населению.

**Выводы.** Среди российских врачей различных медицинских специальностей, интересующихся проблемами профилактики и лечения ВТЭО, 90,0% (95% ДИ, 85,8-93,1%) осведомлены о наличии шкалы Каприни, 76,5% (95% ДИ, 71,0-81,2%) активно применяют ее в клинической практике, 73,5% (95% ДИ, 67,8-78,5%) используют результаты балльной оценки для принятия решения по тактике первичной профилактики ВТЭО и 28,1% (95% ДИ, 23,0-33,9%) взаимодействуют со шкалой, интегрированной в медицинскую документацию в бумажном или электронном формате.

## ГЛАВА 5. ВАЛИДАЦИЯ ПАЦИЕНТ-ОРИЕНТИРОВАННОГО ОПРОСНИКА ПО ШКАЛЕ КАПРИНИ

Одним из способов повышения эффективности первичной профилактики ВТЭО в стационаре и увеличения охвата пациентов превентивными мероприятиями может служить использование пациент-ориентированных опросников. Они позволяют частично или полностью освободить клинициста от заполнения дополнительной документации и вовлечь пациента в процесс оценки риска и профилактики ВТЭО. В 2017 году был впервые разработан англоязычный пациент-ориентированный опросник на основе шкалы Каприни, который содержит адаптированные для больного вопросы о наличии стандартных индивидуальных факторов риска [213]. Впоследствии документ был переведен на испанский, польский, арабский и китайский языки, продемонстрировав высокую воспроизводимость [143,453]. В рамках данного исследования была выполнена конкурентная валидация переведенного на русский язык и адаптированного пациент-ориентированного опросника по шкале Каприни. Результаты были опубликованы в журнале «Флебология» в 2022 году [Лобастов К.В., Саутина Е.В., Ковальчук А.В., Грицкова И.В., Счастливец И.В., Лаберко Л.А. Конкурентная валидация русскоязычной версии пациент-ориентированного опросника на основе шкалы Каприни у хирургических пациентов. Флебология. 2022;16(1):6-15].

**Целью исследования** была адаптация и валидация пациент-ориентированного опросника по шкале Каприни для оценки риска развития послеоперационных ВТЭО.

**Материал и методы.** Англоязычная версия пациент-ориентированного опросника была переведена на русский язык (Таблица 5.1) [213]. Он содержит 30 утверждений, каждому из которых присваивается от 0 до 5 баллов, объединённых в 8 блоков. От пациента

требуется выбрать формулировки, относящиеся к состоянию его здоровья, и определить соответствующее количество баллов в каждом блоке. Разработка первичной анкеты показала, что расчет ИМТ вызывает наибольшие трудности у больных и сопряжен с повышенной вероятностью ошибки, поэтому данный показатель был вынесен за пределы основных вопросов для заполнения врачом. Таким образом, пациент подсчитывает предварительное число баллов по каждому блоку, а финальную сумму определяет врач после расчета ИМТ. В соответствии с оригинальной версией шкалы Каприни, значение показателя  $>25 \text{ кг/м}^2$  оценивается в 1 балл, который прибавляется к предварительной сумме.

С целью конкурентной валидации новой анкеты и оригинальной шкалы Каприни версии 2005 года [38], заполненной хирургами, имеющими соответствующий опыт стратификации пациентов по риску развития ВТЭО, было проведено поперечное исследование, в которое включались пациенты старше 18 лет, поступившие в Городскую клиническую больницу №24 г. Москвы с целью планового оперативного вмешательства, подписавшие информированное согласие.

Критериями исключения служили: тяжелые нарушения зрения и слуха, врожденные и приобретенные когнитивные расстройства, затрудняющие восприятие и анализ письменного текста.

Анкетирование проходило в день накануне операции. Средний медицинский персонал хирургического отделения выдавал пациентам индивидуальную бумажную версию опросника. По любым вопросам, возникшим в процессе заполнения анкеты, участник мог получить консультацию у лечащего врача, который не имел прямого отношения к исследованию. После завершения анкетирования, хирурги-исследователи, ослепленные в отношении результатов заполнения опросников, проводили независимый подсчет баллов по оригинальной шкале Каприни.

**Таблица 5.1 Пациент-ориентированный опросник на основе шкалы Каприни**

|  |
|--|
| <p>1. Отметьте свой <b><u>ВОЗРАСТ</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 0-40 лет (0 БАЛЛОВ)</li> <li><input type="checkbox"/> 41-60 лет (1 БАЛЛ)</li> <li><input type="checkbox"/> 61-74 лет (2 БАЛЛА)</li> <li><input type="checkbox"/> 75 и более лет (3 БАЛЛА)</li> </ul> <p style="text-align: right;">Число баллов _____</p>  |
| <p>2. Добавьте по <b><u>1 БАЛЛУ</u></b> при наличии у Вас каждого из перечисленных состояний</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> В течение последнего месяца мне выполнялась операция под наркозом или регионарной анестезией (например, спинальной или эпидуральной) продолжительностью более 45 минут</li> <li><input type="checkbox"/> В течение последнего месяца у меня были или сейчас имеются варикозные вены на ногах</li> <li><input type="checkbox"/> В течение последнего месяца у меня были или сейчас имеются отеки на ногах</li> <li><input type="checkbox"/> В течение последнего месяца у меня был сердечный приступ (острый инфаркт миокарда)</li> <li><input type="checkbox"/> В течение последнего месяца у меня было или сейчас имеется серьезное инфекционное заболевание (пневмония, флегмона и пр.)</li> <li><input type="checkbox"/> Мне когда-либо ставился диагноз воспалительного заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит)</li> <li><input type="checkbox"/> Я страдаю или страдал застойной сердечной недостаточностью</li> <li><input type="checkbox"/> Я страдаю хроническим заболеванием легких (эмфизема, хронический обструктивный бронхит), за исключением бронхиальной астмы</li> </ul> <p style="text-align: right;">Число баллов _____</p> |
| <p>3. Только для <b><u>ЖЕНЩИН</u></b>. Добавьте по <b><u>1 БАЛЛУ</u></b> при наличии у Вас каждого из перечисленных состояний</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Я в данный момент использую гормональную контрацепцию (комбинированный оральные контрацептивы, подкожные противозачаточные импланты, контрацептивные пластыри, внутриматочные устройства с гормонами) или получаю гормон-заместительную терапию</li> <li><input type="checkbox"/> Я сейчас беременна или родила в течение предшествующего месяца</li> <li><input type="checkbox"/> Ранее у меня случалось необъяснимое мертворождение, более ТРЕХ самопроизвольных абортов (выкидышей), преждевременные</li> </ul>   |

роды с преэклампсией, или рождение ребенка с низким весом (задержка внутриутробного развития)

Число баллов \_\_\_\_\_

4. Добавьте по **2 БАЛЛА** при наличии у Вас каждого из перечисленных состояний

- У меня злокачественное новообразование (рак), лейкомия (рак крови), лимфома или меланома
- В течение последнего месяца у меня на ноге был неснимаемый гипс или ортез, который не давал ноге полностью сгибаться
- В течение последнего месяца мне устанавливали или сейчас я имею центральный венозный катетер или порт системы доставки лекарственных препаратов непосредственно в сердце через шею, грудь или руку

Число баллов \_\_\_\_\_

5. Добавьте по **3 БАЛЛА** при наличии у Вас каждого из перечисленных состояний

- Мне раньше ставили диагноз тромбоза вен на ногах, руках, животе или в легких (тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболия легочной артерии)
- Кому-то из членов моей семьи (братья и сестры, мамы и папы, бабушки и дедушки, дяди и тети, кузены) ставился диагноз венозного тромбоза или легочной эмболии
- Я имею положительный тест на наследственную тромбофилию (уточнить какую: \_\_\_\_\_)

Число баллов \_\_\_\_\_

6. Выберите заключения, которые относятся к Вашему текущему состоянию

- Я лежу в постели, не вставая из нее или не отходя от нее далее, чем на 10 метров, в течение ДВУХ и МЕНЕЕ дней (1 БАЛЛ)
- Я лежу в постели, не вставая из нее или не отходя от нее далее, чем на 10 метров, в течение ТРЕХ и БОЛЕЕ дней (2 БАЛЛА)

Число баллов \_\_\_\_\_

7. Добавьте по **5 БАЛЛОВ** при наличии у Вас каждого из перечисленных состояний

- В течение последнего месяца мне выполнялась операция по замене коленного или тазобедренного сустава (эндопротезирование)



|   |
|---|
| <input type="checkbox"/> В течение последнего месяца у меня был или сейчас есть перелом костей таза, бедра или голени<br><input type="checkbox"/> В течение последнего месяца у меня была или сейчас есть серьезная травма (например, множественные переломы в результате падения или автокатастрофы)<br><input type="checkbox"/> В течение последнего месяца у меня было или сейчас есть повреждение позвоночника с параличом части тела<br><input type="checkbox"/> В течение последнего месяца у меня был или сейчас есть инсульт (тромб или кровоизлияние в мозг, транзиторная ишемическая атака) |
| Число баллов _____  |
| <p>8. Если Вам планируется выполнение <b><u>ОПЕРАЦИИ</u></b>, то выберите наиболее подходящую ее характеристику (уточните у своего врача)</p> <input type="checkbox"/> Мне планируется выполнение операции под наркозом или регионарной анестезией (например, спинальной или эпидуральной) продолжительностью МЕНЕЕ 45 минут (1 БАЛЛ)<br><input type="checkbox"/> Мне планируется выполнение операции под наркозом или регионарной анестезией (например, спинальной или эпидуральной) продолжительностью БОЛЕЕ 45 минут, включая лапароскопию и артроскопию (2 БАЛЛА)                                 |
| Число баллов _____  |
| Рост:            см    Вес:            кг    ИМТ:            кг/м <sup>2</sup> (заполняется врачом)   |
| Суммарное число баллов: _____   |

Сравнительный анализ результатов проводился авторами, не вовлеченными в процесс сбора информации.

Стратификация пациентов на группы риска развития ВТЭО проводилась в соответствии с актуальными рекомендациями и локальными стандартами учреждения: низкий риск – 0-2 балла, умеренный риск – 3-4 балла, высокий риск – 5-8 баллов, очень высокий риск – 9-10 баллов, чрезвычайно высокий риск –  $\geq 11$  баллов [12,231].

Первичным результатом исследования была согласованность баллов по пациент-ориентированному опроснику и оригинальной шкале Каприни на основании оценки коэффициента каппа ( $\kappa$ ) Коэна. Дополнительно изучалась степень корреляции между баллами по критерию Пирсона,

распределение на диаграмме Бленда-Альтмана, различия по среднему значению баллов, количество разногласий по числу баллов и стратификации пациентов на соответствующие группы риска.

*Статистический анализ.* Анализ согласованности пациент-ориентированного опросника и оригинальной шкалы Каприни показал высокие результаты для всех языков ( $\kappa=0,9-0,97$ ) [143,213,453]. Для расчета объема выборки был использован ожидаемый показатель  $\kappa_1=0,96$  и минимально допустимый показатель  $\kappa_0=0,7$  при двусторонней вероятности ошибки I рода 5% и вероятности ошибки II рода 20%. Объем выборки, рассчитанный с помощью онлайн калькулятора в свободном доступе (<https://wnarifin.github.io/ssc/sskappa.html>), составил 60 пациентов. В связи с небольшим объемом выборки пилотное исследование в меньшей группе не планировалось, но допускалось, что текущее исследование может стать пилотным при получении низкой согласованности. В последнем случае предполагался анализ причин слабой корреляции, коррекция формулировок и повторное исследование до достижения удовлетворительного результата.

Абсолютные величины представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm \sigma$ ), относительные – в виде пропорций и процентов. Сравнение абсолютных величин производилось с помощью t-критерия для независимых выборок. Для оценки корреляционных связей рассчитывались каппа Коэна и коэффициент Пирсона. Интерпретация результатов производилась в соответствии с общепринятыми правилами. Каппа Коэна: 0-0,20 – отсутствие согласованности, 0,21-0,39 – минимальная согласованность, 0,40-0,59 – слабая согласованность, 0,60-0,79 – умеренная согласованность, 0,80-0,90 – сильная согласованность, более 0,90 – прекрасная согласованность [390]. Коэффициент корреляции Пирсона: 0-0,3 – незначительная корреляция, 0,3-0,5 – слабая корреляция, 0,5-0,7 – умеренной силы корреляция, 0,7-0,9 – сильная корреляция, 0,9-1,0 – очень

сильная корреляция [408]. Диаграмма Бленда-Альтмана строилась путем откладывания по горизонтальной оси среднего значения между двумя измерениями и по вертикальной оси – разницы между ними. Под хорошей согласованностью и взаимной заменимостью методов понималось расположение 95% всех расхождений в пределах 95% доверительного интервала (ДИ) различий. Дополнительно оценивалась клиническая приемлемость ширины доверительного интервала различий и величина  $p$  для нулевой гипотезы равнозначности методов оценки. Все вычисления и построение диаграмм были выполнены в статистическом пакете MedCalc. Статистически значимым было принято значение  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Исследование проводилось в период с 17 по 27 мая 2021 года, когда 62 специально не отобранным последовательно поступающим для планового оперативного вмешательства пациентам из 3 хирургических отделений по профилю общая хирургия, колопроктология и флебология было предложено участие. Все больные соответствовали критериям, подписали информированное согласие, успешно заполнили анкеты и прошли оценку по оригинальной шкале Каприни. Неопределимых трудностей при заполнении пациент-ориентированного опросника не наблюдалось. Пропущенных значений, препятствующих анализу результатов, не обнаружено.

Демографические характеристики включенных больных представлены в Таблице 5.2. Возраст пациентов варьировал от 19 до 74 лет (в среднем  $46,3 \pm 14,2$ ), в выборке преобладали женщины (61,3%), имевшие преимущественно высшее (69,4%) образование. По 20 участников было включено из отделений общей хирургии и флебологии и 22 участника – из отделения колопроктологии. Характер предстоящих операций не нашёл отражение в заполняемых анкетах по причине отсутствия в оригинальной шкале подобного критерия и отдельно не анализировался. Все флебологические больные поступили в стационар для выполнения

эндовенозной термической облитерации. Пациентам колопроктологического профиля планировались, как малые оперативные вмешательства по поводу геморроя, свищей и эпителиального копчикового хода, так и большие открытые или лапароскопические вмешательства по поводу колоректального рака. Больные отделения общей хирургии имели стандартные нозологии (грыжа, желчнокаменная болезнь, липома).

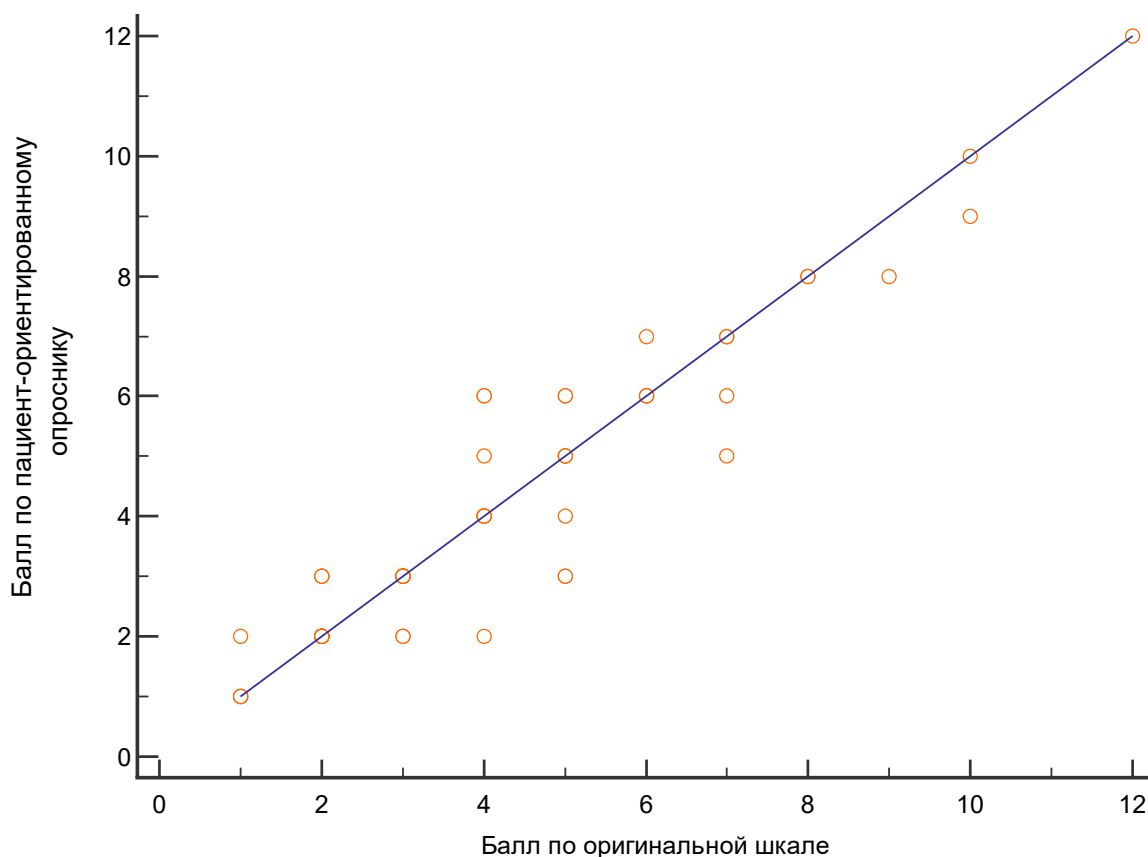
**Таблица 5.2 Общая характеристика включенных пациентов**

| Характеристика                                       | Значение  |
|--|-----------|
| Возраст, годы  | 46,3±14,2 |
| Пол, n (%)   |           |
| Женщины  | 38 (61,3) |
| Мужчины  | 24 (38,7) |
| Образование, n (%)                                   |           |
| Среднее  | 17 (27,4) |
| Высшее   | 43 (69,4) |
| Ученая степень                                       | 2 (3,2)   |
| Оценка по пациент-ориентированному опроснику, балл   | 4,06±2,39 |
| Оценка по классической шкале Caprini 2005 года, балл | 4,10±2,45 |

Балл по пациент-ориентированному опроснику на основании шкалы Каприни варьировал от 1 до 12 (в среднем, 4,06±2,39) и достоверно не отличался от такового, оцененного хирургом по классической шкале (разброс: 1–12, среднее – 4,10±2,45,  $p=0,941$ ). Расхождение результатов оценки на  $\geq 1$  балл между пациент-ориентированным опросником и классической шкалой наблюдалось в 20 (32,3%) случаях. Различия составляли от 1 ( $n=14$ ; 22,6%) до 2 ( $n=6$ ; 9,7%) баллов (в среднем, 1,3±0,5 баллов).

Анализ первичного результата исследования продемонстрировал сильную согласованность между баллами пациент-ориентированного опросника и оригинальной шкалы Каприни:  $\kappa=0,84$  (95% ДИ, 0,76-0,91).

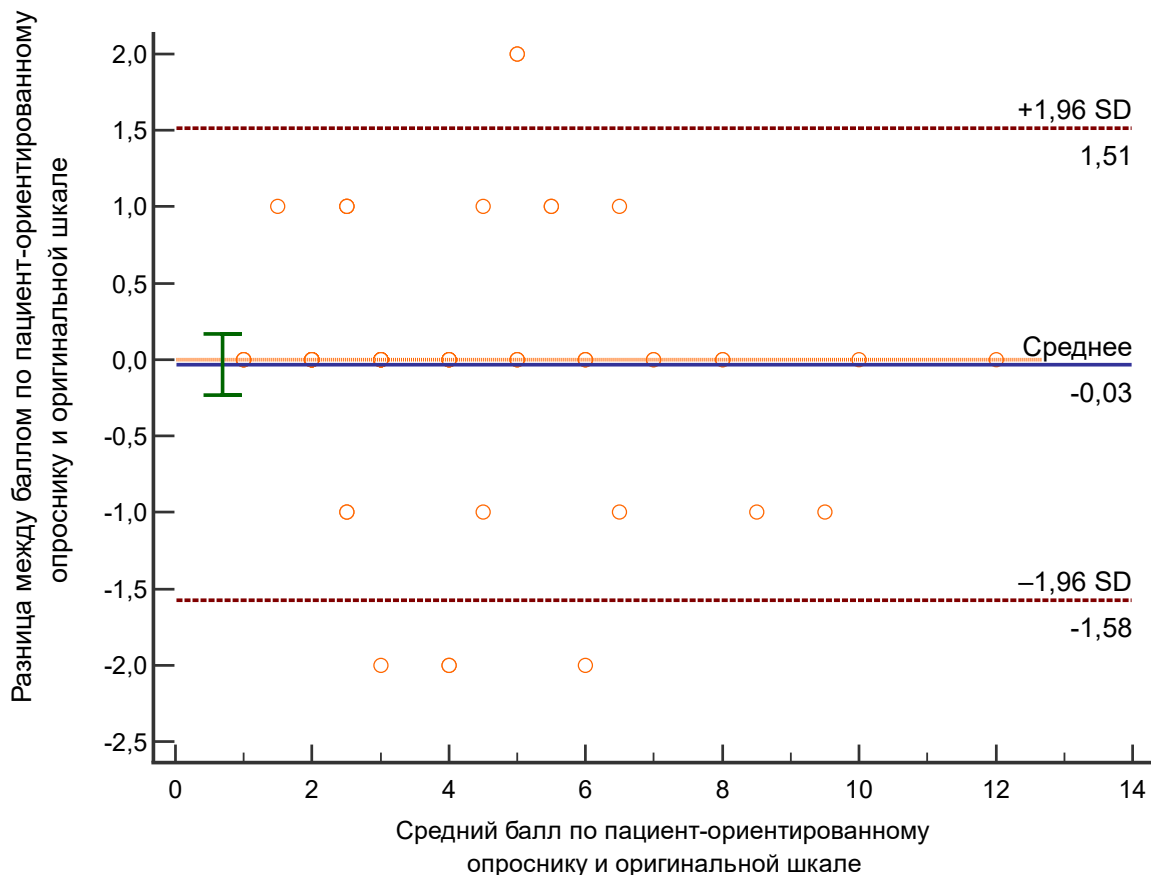
Была обнаружена сильная достоверная корреляция ( $r=0,95$ ; 95% ДИ, 0,91-0,97;  $p<0,01$ ), характер которой изображен на Рисунке 5.1.



**Рисунок 5.1 Корреляция между баллами оригинальной шкалы Каприни и основанного на ней пациент-ориентированного опросника (выявлена прямая сильная линейная зависимость ( $r=0,95$ , 95% ДИ, 0,91-0,97,  $p<0,01$ ))**

Диаграмма Бленда-Альтмана изображена на Рисунке 5.2. Большая часть различий оказалась расположена в пределах 95% ДИ, нижний предел которого составил 1,58 балла, а верхний – 1,51 балла. Таким образом, максимальное несоответствие большинства измерений укладывалось в пределы 3-балльного интервала при среднем различии между пациент-ориентированным опросником и оригинальной шкалой на уровне -0,03 (95% ДИ, от -0,23 до 0,17) баллов. Полученный доверительный интервал различий был расценен, как клинически приемлемый, при отсутствии

достоверной разницы между двумя методами оценки риска ВТЭО ( $p=0,749$ ).



**Рисунок 5.2** Диаграмма Бленда-Альтмана отражает разброс различий между баллами, полученными с помощью пациент-ориентированного опросника и оригинальной шкалы (большая часть различий располагается в пределах 95% ДИ от -1,58 до 1,51 со средним значением различий на уровне -0,03)

Результат стратификации пациентов на группы риска приведен в Таблице 5.3. Расхождения были выявлены в 9 (14,5%) случаях. Таким образом, из 20 расхождений по сумме баллов только 9 оказали влияние на определение больного в ту или иную группу.

**Таблица 5.3 Результат стратификации пациентов на группы риска развития ВТЭО**

| Пациент-ориентированный опросник | Классическая версия шкалы Каприни |                |              |                    |                          |              |
|----------------------------------|-----------------------------------|----------------|--------------|--------------------|--------------------------|--------------|
|                                  | Низкий риск                       | Умеренный риск | Высокий риск | Очень высокий риск | Чрезвычайно высокий риск | Всего        |
| Низкий риск                      | 16<br>(27,4)                      | 1<br>(1,6)     | 0            | 0                  | 0                        | 17<br>(27,4) |
| Умеренный риск                   | 1 (1,6)                           | 19<br>(30,6)   | 3<br>(4,8)   | 0                  | 0                        | 23<br>(37,1) |
| Высокий риск                     | 0                                 | 3<br>(4,8)     | 14<br>(22,6) | 1<br>(1,6)         | 0                        | 18<br>(29,0) |
| Очень высокий риск               | 0                                 | 0              | 0            | 3<br>(4,8)         | 0                        | 3<br>(4,8)   |
| Чрезвычайно высокий риск         | 0                                 | 0              | 0            | 0                  | 1<br>(1,6)               | 1<br>(1,6)   |
| Всего                            | 17<br>(27,4)                      | 23<br>(37,1)   | 17<br>(27,4) | 4<br>(6,5)         | 1<br>(1,6)               | 62<br>(100)  |

Значения представлены в виде абсолютных чисел и процентов (в скобках). Серой заливкой обозначены совпадения, черной – занижение риска, светло-серой – завышение риска.

При использовании оригинальной шкалы Каприни 27,4%, 37,1%, 27,4%, 6,5% и 1,6% от общего числа пациентов были определены в группу низкого, умеренного, высокого, очень высокого и чрезвычайно высокого риска соответственно. Оценка на основании пациент-ориентированного опросника привела к занижению угрозы у 1 больного из группы умеренного риска, у 3 пациентов из группы высокого риска и у 1 больного из группы очень высокого риска. Опасность была завышена у 1 и 3 пациентов из групп низкого и умеренного риска соответственно. Таким образом, учет баллов пациент-ориентированного опросника чаще приводил к занижению индивидуального риска развития ВТЭО (5 из 9 случаев, 8% от общей

выборки) в сравнении с избыточной оценкой угрозы (4 из 9 случаев, 6,5% от общей выборки).

Распространенность выявленных факторов риска на основании анализа классической шкалы Каприни представлена на Рисунке 5.3.



**Рисунок 5.3 Распределение выявленных факторов риска в соответствии с оценкой по оригинальной шкале Каприни**

\*наследственная тромбофилия обобщает все релевантные факторы риска из оригинальной шкалы Каприни

Основными ошибками при указании баллов в опросниках служили: неправильная оценка пациентом характера предполагаемого оперативного вмешательства (n=20; 32,3%), отека нижних конечностей (n=5; 8,1%), постельного режима (n=4; 6,5%), хронической сердечной недостаточности (n=1; 1,6%) и катетеризации центральных вен (n=1; 1,6%). В ряде случаев



ошибки компенсировали друг друга (указание малой операции вместо большой одновременно с отметкой постельного режима), что не приводило к возникновению разногласий между методами оценки риска ВТЭО. Поэтому число выявленных ошибок превышает количество разногласий по сумме баллов и результатам стратификации.

**Обсуждение.** Современные способы периоперационной профилактики ВТЭО позволяют избежать осложнений у большинства пациентов в том случае, когда применяются в соответствии с установленным риском в адекватном объеме и на протяжении необходимого промежутка времени [53,261]. При этом краеугольным камнем успеха является тщательная оценка индивидуальной вероятности развития осложнений с помощью шкалы Каприни. Между тем, необходимость ручного заполнения шкал и опросников обуславливает дополнительную нагрузку для хирурга в рамках работы с медицинской документацией. Это может приводить к погрешностям в процессе выявления факторов риска, что ассоциируется с повышенной частотой развития осложнений [439]. Разработанный пациент-ориентированный опросник на основе шкалы Каприни версии 2005 года оказался простым в эксплуатации инструментом, который удачно смогли использовать все участники исследования. Полученные цифры согласованности соответствуют ранее проведенным работам по валидации опросника на других языках [143,213,453]. Основные разногласия относились к недостаточному пониманию респондентами объема предстоящего оперативного вмешательства, наличия отека и длительности постельного режима. На этих пунктах следует акцентировать внимание пациента при заполнении анкеты. Полученные результаты касаются только предоперационной оценки вероятности развития ВТЭО в плановой хирургии. Послеоперационный период может ассоциироваться с появлением новых факторов риска, которые требуют отдельного учета и пересчета баллов по оригинальной шкале.

Изучение длительности заполнения опросника не входило в задачи данного исследования. Ранее опубликованная работа по валидации оригинальной англоязычной версии документа продемонстрировала, что пациенты тратят в среднем около 5 минут (от 3 до 7 минут) на его заполнение [19].

Следует отметить, что проведенная работа не является полноценной валидацией русскоязычного опросника в отношении англоязычного оригинала. В подобном случае рекомендуется создание специального комитета, прямой и обратный перевод с участием носителей языка, предварительная оценка ясности формулировок и окончательное определение воспроизводимости и валидности [549]. Последняя включает в себя содержательную валидность (степень соответствия компонентов опросника тому вопросу, для изучения которого он разработан), конструктивную валидность (способность опросника измерять именно то, что задумано), а также конкурентную валидность (корреляция показателей опросника с общепринятыми стандартами). Содержательная и конструктивная валидность имеют максимальное значение при разработке опросника *de novo*, в особенности при отсутствии общепринятых критериев для объективной оценки изучаемого показателя. В случае выполненной работы в распоряжении имелся хорошо изученный и валидный референсный метод для оценки риска развития послеоперационных ВТЭО в виде русскоязычной версии шкалы Каприни. Это позволило ограничиться проведением конкурентной валидации переведенного опросника в отношении оригинальной шкалы. Следует отметить, что русскоязычная адаптация шкалы Каприни 2005 года также не подвергалась многоступенчатой валидации, а сразу была оценена в отношении частоты развития послеоперационных ВТЭО, продемонстрировав сильную корреляцию [38]. Таким образом, по итогам проведенной работы можно утверждать валидность русскоязычного пациент-ориентированного

опросника в отношении русскоязычной оригинальной шкалы, но нельзя утверждать о валидности адаптированного документа в отношении англоязычного оригинала.

После успешной проспективной валидации использование опросника имеет потенциал стать альтернативой заполнению врачом оригинальной шкалы Каприни, что может снизить нагрузку на клинициста в рамках работы с медицинской документацией. До тех пор анкета может служить дополнением к оригинальной шкале. Основным преимуществом опросника в таком случае является активное вовлечение пациента в процесс профилактики ВТЭО, что должно положительным образом сказаться на приверженности превентивной программе, в том числе на этапе амбулаторной реабилитации. Пациент, самостоятельно оценивший свой риск развития послеоперационных осложнений, должен стать более мотивированным и лучше придерживаться рекомендаций врача. Также преимуществом опросника перед традиционной шкалой может служить более полный и точный учет факторов риска, в частности индивидуального и семейного анамнеза ВТЭО, отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, которые часто недооцениваются клиницистами. В сравнении с кратким опросом хирургом, пациент в процессе заполнения анкеты имеет больше времени для того, чтобы оценить личную и семейную историю заболеваний, в том числе запросить информацию у родственников. Также женщины не должны иметь дополнительного стеснения при обсуждении истории беременностей и родов с непрофильным специалистом.

Ограничением данного исследования является относительно небольшой объем выборки, малое разнообразие пациентов по возрастному составу, уровню образования, хирургическому профилю, а также идентифицированным факторам риска. Изученная группа характеризовалась относительно молодым возрастом, преобладанием высшего образования, распространенностью малых оперативных

вмешательств, плановым характером лечения. Эти факторы могут оказать влияние на воспроизводимость результатов в более сложных и отягощенных популяциях. В задачи данного исследования не входила демонстрация преимуществ пациент-ориентированного опросника над классической версией шкалы Каприни с точки зрения трудозатрат, влияния на комплаентность или каких-либо других показателей. Следует также отметить, что ни один пациент-ориентированный опросник до сих пор не прошел внешнюю проспективную валидацию. На решение этих задач должны быть направлены дальнейшие исследования.

**Выводы.** Адаптированная русскоязычная версия пациент-ориентированного опросника на основе шкалы Каприни версии 2005 года характеризуется высокой степенью согласованности ( $\kappa=0,84$ ; 95% ДИ, 0,76-0,91) с традиционной оценкой по классической версии шкалы перед плановым хирургическим вмешательством.

## ГЛАВА 6. ВАЛИДНОСТЬ ШКАЛЫ КАПРИНИ ПРИ СОВРЕМЕННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ПОВЕРХНОСТНЫХ ВЕНАХ

Риск развития симптоматических и клинически значимых ВТЭО при современных малоинвазивных вмешательствах на поверхностных венах не превышает 0,5%, однако их частота с учетом бессимптомных форм, включая ЭТИТ, может достигать 1-2% [90,252,382,414,443]. Отдельные исследования демонстрируют, что число бессимптомных окклюзий глубоких вен после открытого хирургического вмешательства при отсутствии профилактики может достигать 18-19% [13,22], а при выполнении пенной склеротерапии – 20-23% [366,448]. Таким образом, развитие каждого симптоматического, а тем более фатального, эпизода ВТЭО после современных венозных интервенций приобретает особенно драматический и непредсказуемый характер. Более того, на сегодняшний день не выработано единых критериев для назначения специфической фармакологической профилактики после названных вмешательств. Актуальные отечественные и иностранные клинические рекомендации предлагают индивидуальный подход к оценке риска ВТЭО, в том числе с помощью шкалы Каприни, и назначению профилактических доз антикоагулянтов у отдельных пациентов [23,297]. При этом неясно, какой балл Каприни считать ассоциированным с повышенным риском и требующим специфической профилактики. По результатам систематического обзора литературы, представленного в Главе 3, шкала Каприни до сих пор не была достаточным образом валидирована при современной венозной хирургии.

Задачей данного исследования была оценка частоты распространения симптоматических и бессимптомных форм ВТЭО после малоинвазивных вмешательств на поверхностных венах, изучение корреляции между числом событий и баллом Каприни, а также определение влияния

фармакопрофилактики на исходы вмешательств. Основные результаты исследования были доложены на «UIP XIX World Congress of Phlebology», проходившем в период 12-16 сентября 2022 года в Стамбуле, Турция [Lobastov K., Shaldina M., Matveeva A., Kovalchuk A., Borsuk D., Schstlivtsev I., Laberko L., Fokin A. Interim results of the ongoing prospective registry study CAPSIVS. *Phlebology*, 2022, 37(2S): 49]

**Цель исследования** являлась оценка частоты развития ВТЭО, определение валидности шкалы Каприни и необходимости целенаправленной специфической профилактики у пациентов, подвергающихся современным малоинвазивным вмешательствам на поверхностных венах.

**Методы.** Для достижения поставленной цели был разработан дизайн проспективного наблюдательного исследования «CAPrini Score In Venous Surgery» (CAPSIVS), проводимого на базе «Регистра лечения хронических заболеваний вен» (NCT03035747). Протокол был зарегистрирован на портале [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT03041805) и в «Регистре лечения хронических заболеваний вен» (RRT\_CVD 3.002). Исследование носило открытый характер, и к участию в нем мог присоединиться любой специалист при условии следования разработанному протоколу. Анонс исследования и приглашение для участия в нем распространялись через информационные ресурсы Ассоциации флебологов России, Национальной коллегии флебологов и образовательного проекта «Школа Тромбоза».

*Критериями включения служили:* возраст старше 18 лет; выполненное малоинвазивное вмешательство по поводу варикозной болезни нижних конечностей; возможность наблюдения за пациентом в течение первых 4 недель после интервенции; проведенное обследование на предмет наличия послеоперационных ВТЭО в период от 2 до 4 недель после вмешательства с обязательным выполнением УЗАС и оценкой мышечных вен голени.

Критерии исключения не были predeterminedены, однако при анализе извлечённых данных могли быть исключены, неполноценные, недостоверные и противоречащие друг другу сведения.

В рамках сбора материала регистрировались демографические характеристики пациентов, формулировка диагноза по классификации СЕАР, результаты оценки риска ВТЭО по шкале Каприни с отдельным указанием всех известных факторов риска, технические аспекты вмешательства на стволовых, притоковых и перфорантных венах, характер мероприятий по профилактике ВТЭО и виды осложнений.

Подсчет баллов осуществлялся перед оперативным вмешательством, для чего использовалась интегрированная в Регистр русскоязычная адаптация шкалы Каприни 2005 года [38]. Важно отметить, что в отличие от оригинальной англоязычной версии в русской шкале присутствует такой фактор риска, как «Индивидуальный анамнез ВТЭО» (в оригинале, «Individual history of DVT and/or PE»), в рамках которого решено было учитывать не только перенесенный ТГВ и ТЭЛА, но и ТПВ. К сожалению, возможности Регистра не позволяют проводить отдельный анализ истории тромботических событий, поэтому оценить индивидуальное влияние ТЭЛА, ТГВ и ТПВ на вероятность развития послеоперационного тромбоза не представляется возможным.

*Первичной конечной точкой* исследования служила комбинация любого симптоматического и бессимптомного эпизода ВТЭО, включая бессимптомный ТГВ, симптоматические ТГВ и ТЭЛА, ЭТИТ 2-4 типа, зарегистрированные в течение 28 дней после вмешательства и подтверждённые соответствующими методами визуализации.

Любой ТГВ должен был быть подтвержден при УЗАС в соответствии с общеизвестными критериями (несжимаемость вены, отсутствие кровотока в режиме цветового картирования) [177]. При этом в Регистр заносилась информация о его симптоматичности и локализации (мышечные

вены голени, проксимальна или дистальная локализация) без дополнительного уточнения протяженности. Для определения типа ЭТИТ использовали широко известную классификацию Kavnick L. [289,290], в соответствии с которой обязательному учету подлежали только 2 тип (распространение тромба в прилежащую глубокую вену, занимающее <50% просвета сосуда), 3 тип (распространение тромба в прилежащую глубокую вену, занимающее >50%, но не весь просвет сосуда) и 4 тип (окклюзивный тромбоз глубокой вены, являющийся непосредственным продолжением облитерированной поверхностной вены). Тип 1 (распространение тромба непосредственно до уровня соустья) не подлежал обязательной регистрации, т.к. во многих случаях он расценивается в качестве благоприятного исхода термической облитерации («лазерная кроссэктомия»). Ранее было продемонстрировано, что подобный подход отличается безопасностью и не увеличивает риск развития ВТЭО [483,526].

Вторичные конечные точки включали отдельный анализ компонентов первичной точки (бессимптомный и симптоматический ТГВ, симптоматические ТГВ и ТЭЛА, ЭТИТ 2-4 типа), а также большое и НБКЗ кровотечение, определяемые по критериям ISTH [288,506].

*Срок наблюдения* за больными составлял 28 дней. Это обусловлено тем, что оригинальная версия шкалы Каприни 2005 года была разработана для прогнозирования ВТЭО в течение 30 дней после хирургического вмешательства [250], а также тем, что большинство работ по фармакопрофилактике после венозных интервенций оценивали исходы в течение 1 месяца [404].

Исследование носило наблюдательный характер, все вмешательства, в том числе назначение фармакологической профилактики, выполнялись в рамках рутинной клинической практики, что не требовало подписания дополнительного информированного согласия. Анализ полученных данных носил ретроспективный характер и осуществлялся в обезличенной базе



данных, выгруженной из Регистра, что не требовало проведения дополнительной этической экспертизы.

*План статистического анализа и расчет объема выборки.* Основной единицей анализа является конечность пациента (случай), что связано с особенностями занесения данных в Регистр. При выполнении одномоментных или последовательных вмешательств на обеих конечностях требуется создание двух самостоятельных записей с исходами, которые после выгрузки невозможно соотнести с конкретными пациентами ввиду их обезличенного характера. Абсолютные величины представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением или медианы с ИКР 25-75 перцентиль в зависимости от правильности распределения, оцененного тестом Колмогорова-Смирнова. Относительные величины представлены в виде процентов с 95% ДИ, рассчитанным по методу Вильсона. Для сравнения абсолютных величин применялся t-тест и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) при нормальном распределении или тест Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса при ненормальном распределении, для относительных – тест хи-квадрат или точный критерий Фишера. Корреляция между баллом Каприни и частотой регистрации ВТЭО оценена с помощью V Крамера. Для определения предсказательной способности каждого из возможных факторов риска ВТЭО выполнена однофакторная и многофакторная бинарная логистическая регрессия. В последнюю включались только предикторы, продемонстрировавшие достоверные показатели в рамках однофакторного анализа. Количественная оценка предсказательной способности осуществлялась с помощью построения ROC-кривых, оценки ППК и координат. Анализ по предрасположенности проводился в автоматизированном режиме с помощью расширения «PSM» для программы IBM SPSS Statistics v.26. При этом предикторами служили

ранее отобранные с помощью однофакторной логистической регрессии показатели, а допуск соответствия составлял 0,5.

Для проведения однофакторного регрессионного анализа необходимо достижение конечной точки, как минимум, в 10 случаях, что может соответствовать величине выборки от 1000 (при частоте 1%) до 25 000 (при частоте 0,0004%). Был запланирован последовательный анализ данных при наборе каждые 1000 случаев.

**Результаты.** Исследование было начато в январе 2017 года и к июлю 2020 года включало 1035 записей, из которых валидными оказалось 700. По результатам первичной проверки было выяснено, что некоторые записи не содержат необходимой информации, после чего ответственных исследователей попросили произвести ревизию. Текущий анализ был произведен в феврале 2022 года, когда в регистре имелось 1878 записей, что формально соответствует веке в 2000 случаев. Наиболее активными центрами, внесшими вклад в сбор данных, стали клиники ООО «Васкулаб» Клиника флебологии и лазерной хирургии (г. Челябинск, г. Екатеринбург), клиники «MedSwiss» (г. Москва) и АО «МСЧ «Нефтяник» (г. Тюмень). Первые два клинические центра включали последовательно всех пациентов, которым выполнялись вмешательства. В последнем центре рекрутировались все больные только после цианоакрилатной облитерации поверхностных вен.

Сразу после выгрузки была проверена релевантность базы данных, в частности соответствие возраста, ИМТ, клинического класса ХЗВ по СЕАР и выполненного вмешательства баллу Каприни. По итогу в 352 случаях был произведен пересчет баллов, которые изначально не соответствовали клиническим характеристикам пациентов. Все 1878 случаев были признаны релевантными и включены в анализ.

Основные характеристики венозной патологии и выполненных вмешательств представлены в Таблице 6.1.

**Таблица 6.1 Общая характеристика включенных случаев и  
выполненных вмешательств (n=1878)**

| <b>Характеристика</b>   |                                | <b>n</b> | <b>%</b> |
|---|--------------------------------|----------|----------|
| Максимальный<br>клинический класс ХЗВ<br>по CEAP              | C1                             | 7        | 0,3      |
|   | C2                             | 1361     | 72,5     |
|   | C3                             | 280      | 14,9     |
|   | C4                             | 165      | 8,8      |
|   | C5                             | 16       | 0,9      |
|   | C6                             | 15       | 0,8      |
|   | Не указано                     | 34       | 1,8      |
| Целевая вена*   | БПВ                            | 1594     | 84,9     |
|   | МПВ                            | 164      | 8,7      |
|   | ПДПВ                           | 55       | 2,9      |
|   | Перфорантная вена              | 24       | 1,3      |
|   | Варикозный приток              | 10       | 0,5      |
|   | Другая                         | 5        | 0,3      |
|   | Не указано                     | 26       | 1,4      |
| Вид вмешательства на<br>целевой вене                          | ЭВЛК                           | 1652     | 88,0     |
|   | РЧА                            | 127      | 6,8      |
|   | Цианоакрилатная облитерация    | 61       | 3,2      |
|   | Кроссэктомия и стриппинг       | 5        | 0,2      |
|   | Другое**                       | 33       | 1,8      |
| Вмешательство на<br>притоках                                  | Всего выполнено***             | 754      | 40,1     |
|   | Флебэктомия                    | 423      | 22,5     |
|   | Склеротерапия                  | 414      | 22,0     |
| Вмешательство на<br>перфорантах                               | Всего                          | 73       | 3,9      |
|   | Склеротерапия                  | 16       | 0,9      |
|   | ЭВЛК                           | 27       | 1,4      |
|   | РЧА                            | 28       | 1,5      |
|   | Лигирование                    | 2        | 0,1      |
| Обезболивание   | Местная тумесцентная анестезия | 1821     | 97,0     |
|   | Регионарная анестезия          | 13       | 0,7      |
|   | Общее обезболивание            | 15       | 0,8      |
|   | Не указано                     | 29       | 1,5      |
| Условия выполнения<br>вмешательства                           | Амбулатория                    | 1347     | 71,7     |
|   | Стационар одного дня           | 297      | 15,8     |
|   | Стационар                      | 197      | 10,5     |
|   | Не указано                     | 37       | 2,0      |
| Использование<br>эластичной компрессии<br>после вмешательства | Всего                          | 1824     | 97,1     |
|   | Медицинский трикотаж           | 1658     | 88,3     |
|   | Компрессионный бандаж          | 166      | 8,8      |

|  |       |     |      |
|--|-------|-----|------|
| Фармакопрофилактика<br>после вмешательства | Всего | 386 | 20,4 |
|  | НМГ   | 247 | 13,2 |
|  | ПОАК  | 133 | 7,1  |

\*целевая вена – сосуд, определенный в качестве основного источника рефлюкса и подвергавшийся ликвидации в первую (единственную) очередь; \*\*другое включает пенную склеротерапию, флебэктомия притоков, в т.ч. по принципам гемодинамической хирургии, лигирование перфорантов; \*\*\*сумма выполненных флебэктомий и склеротерапий превышает общее число вмешательств на притока, т.к. на одной конечности могли выполняться сразу оба вмешательства

Возраст пациентов варьировал от 18 до 85 лет (в среднем,  $46,9 \pm 13,3$  лет), 635 (34%) были мужчинами и 1243 (66%) женщинами. Преобладали формы ХЗВ, соответствующие клиническим классам С2 и С3 (суммарно 87,4%), целевой веной (основным источником рефлюкса на оперируемой конечности) в большинстве случаев являлся несостоятельный ствол БПВ (84,9%), вмешательства чаще всего представляли собой ЭВЛК (88%) и не дополнялись параллельным устранением варикозных притоков (59,9%). О проведении минифлебэктомии сообщалось в 22,5%, склеротерапии – в 22% наблюдений. При этом на одной конечности могли быть одновременно выполнены обе процедуры, поэтому их сумма превышает общее число вмешательств на притоках.

Ликвидацию рефлюкса по перфорантным венам производили только в 3,9% случаев, из которых в 1,3% наблюдений они являлись целевой веной, а в остальных случаях дополняли другое вмешательство. Симультанная интервенция на двух и более венах на той же конечности выполнялась в 5,2% случаев. В большинстве наблюдений все манипуляции проводились под местной тумесцентной анестезией (97%) в амбулаторных условиях или стационаре одного дня (суммарно 87,5%).

Диаметр ствола БПВ варьировал от 3 до 45 (в среднем,  $6,8 \pm 2,8$ ) мм, МПВ – от 2,9 до 11 (в среднем,  $5,5 \pm 1,5$ ) мм, ПДПВ – от 3 до 9,7 (в среднем,  $5,7 \pm 1,7$ ) мм, целевых перфорантных вен – от 2 до 5 (в среднем,  $4,3 \pm 1,1$ ) мм.

С учетом того, что ЭВЛК оказалась доминирующим способом ликвидации рефлюкса по подкожным венам, был произведен отдельный анализ ее характеристик. Во всех наблюдениях использовался лазер с длиной волны 1470 нм («водный»), радиальный (94,8%), двухкольцевой радиальный (4,4%) или торцевой (0,8%) световод в режиме автоматической (78,9%) или ручной (21,1%) тракции на мощности от 5 Вт до 12 Вт (в среднем,  $7,0 \pm 0,8$  Вт), что обеспечивало ЛПЭ от 25 Дж/см до 240 Дж/см (в среднем,  $69,9 \pm 9,5$  Дж/см).

Балл Каприни варьировал от 1 до 12 со средним значением на уровне  $4,0 \pm 1,5$ . По 1 баллу за малое хирургическое вмешательство получили две пациентки в возрасте 40 и 28 лет, которым было выполнено ЭВЛК ствола БПВ и РЧА ствола МПВ при клиническом классе ХЗВ С1 и отсутствии дополнительных предрасполагающих к тромбозу состояний (показания к выполнению данных вмешательств не подлежат анализу из-за ограничений по дизайну исследования). Распространенность индивидуальных факторов риска ВТЭО в соответствии со шкалой Каприни представлена в Таблице 6.2. Самыми частыми были варикозные вены (99,6%), малое хирургическое вмешательство (88,7%), избыточная масса тела и ожирение (61,9%), возраст в интервале от 41 до 60 лет (44,9%), отек нижних конечностей (19,1%) и возраст от 61 до 74 лет (16,7%). Количество конечностей с отеком по шкале Каприни превышало таковое при оценке по СЕАР, т.к. в последнем случае указывался максимальный класс, в частности С4-6, который скрывал за собой класс С3. Интересно, что в 11,3% случаев был отмечен такой фактор риска, как «большая операция». Вероятнее всего, исследователи имели в виду вмешательство длительностью  $>45$  минут, которые в 95,8% случаев выполнялись под тумесцентной анестезией. Чаще всего в эту группу попадали открытые операции (40% среди всех больших хирургических вмешательств), вмешательства на  $>1$  вене (30%), а также интервенции с

одновременным удалением варикозных притоков (81%), но вне зависимости от целевой вены и ликвидации перфорантного сброса.

**Таблица 6.2 Распространенность индивидуальных факторов риска ВТЭО в соответствии со шкалой Каприни**

| <b>Фактор риска</b>   | <b>n</b> | <b>%</b> |
|---|----------|----------|
| Возраст 41-60 лет   | 843      | 44,9%    |
| Варикозные вены   | 1871     | 99,6%    |
| ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup>  | 1162     | 61,9%    |
| Малое хирургическое вмешательство   | 1665     | 88,7%    |
| Прием комбинированных оральных контрацептивов, гормон-заместительная терапия  | 37       | 2,0%     |
| В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши ( $\geq 3$ ), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития | 29       | 1,5%     |
| ХСН   | 12       | 0,6%     |
| ВЗК   | 3        | 0,2%     |
| ХОБЛ  | 6        | 0,3%     |
| Отек нижних конечностей   | 358      | 19,1%    |
| Возраст 61-74 года  | 313      | 16,7%    |
| Злокачественное новообразование   | 10       | 0,5%     |
| Катетеризация центральных вен   | 2        | 0,1%     |
| Большая хирургия (длительностью более 45 мин)   | 213      | 11,3%    |
| Возраст старше 75 лет   | 27       | 1,4%     |
| Личный анамнез ВТЭО   | 78       | 4,2%     |
| Семейный анамнез ВТЭО   | 64       | 3,4%     |
| Мутация типа Лейден (FVL) или протромбина (FII G20210A)   | 2        | 0,1%     |
| ГГЦ   | 1        | 0,1%     |

После операции эластичная компрессия назначалась в 97,1% случаев в виде медицинского трикотажа (88,3%) или бандажа (8,8%). Длительность использования компрессионных изделий варьировала от 0,5 до 12 недель (медиана, 4; ИКР, от 4 до 4 недель).

Фармакологическая профилактика назначалась в 20,4% случаев в виде инъекций НМГ (13,2%) или приема ПОАК (7,1%). Ее длительность варьировала от 1 до 35 дней (медиана, 3; ИКР от 2 до 7 дней).

Первичная конечная точка была зарегистрирована в 63 (3,4%; 95% ДИ, 2,7-4,3%) случаях в виде бессимптомного и симптоматического ТГВ (2,0%; 95% ДИ, 1,5-2,7%) и ЭТИТ 2-4 типа (1,6%; 95% ДИ, 1,1-2,3%). В 4 случаях ТГВ и ЭТИТ сочетались на одной конечности, поэтому сумма отдельных тромботических событий превышает общее число конечных точек. Симптоматические ВТЭО были выявлены лишь в 10 (0,5%; 95% ДИ, 0,3-0,9%) случаях, из которых 8 представляли собой тромбоз мышечных вен голени (1 случай в комбинации с ЭТИТ 3 типа), один случай был представлен проксимальным тромбозом и последний – ЭТИТ 4 типа (окклюзивный тромбоз ОБВ с распространением на подвздошные вены). Эпизодов симптоматической ТЭЛА не наблюдали. Общая характеристика первичной и вторичных конечных точек представлена в Таблице 6.3.

Тромбоз глубоких вен ограничивался мышечными венами голени в 33 (84,6%) случаях, дистальными венами голени - в 1 (2,6%) случае и имел проксимальную локализацию в 5 (12,8%) наблюдениях. Более детальная характеристика распространенности тромботического процесса недоступна в связи с особенностями дизайна исследования и Регистра. Среди всех случаев ЭТИТ, входящих в состав первичной конечной точки, преобладал 2 тип (86%), а типы 3 (10,7%) и 4 (3,6%) встречались относительно редко.

**Таблица 6.3 Первичная и вторичные конечные точки исследования  
(n=1878)**

| <b>Характеристика</b>                       | <b>n</b> | <b>% (95% ДИ)</b> |
|---|----------|-------------------|
| Любое симптоматические и бессимптомное ВТЭО | 63       | 3,4 (2,7-4,3)     |
| Симптоматический и бессимптомный ТГВ        | 39       | 2,0 (1,5-2,7)     |
| Бессимптомный ТГВ                           | 29       | 1,5 (1,0-2,2)     |
| Симптоматический ТГВ и ТЭЛА                 | 10       | 0,5 (0,3-0,9)     |
| Симптоматический ТГВ                        | 10       | 0,5 (0,3-0,9)     |
| Симптоматическая ТЭЛА                       | 0        | 0 (0-0,2)         |
| ЭТИТ 2-4 типа                               | 28       | 1,6 (1,1-2,3)     |
| ЭТИТ 2 типа                                 | 24       | 1,3 (0,9-1,9)     |
| ЭТИТ 3 типа                                 | 3        | 0,2 (0,08-0,53)   |
| ЭТИТ 4 типа                                 | 1        | 0,1 (0,03-0,38)   |
| ЭТИТ в сочетании с ТГВ*                     | 4        | 0,2 (0,08-0,53)   |
| Большое и НБКЗ кровотечение                 | 2        | 0,1 (0,03-0,38)   |

\*сочетание ЭТИТ и ТГВ привело к тому, что сумма отдельных тромботических эпизодов превышает общее число ВТЭО

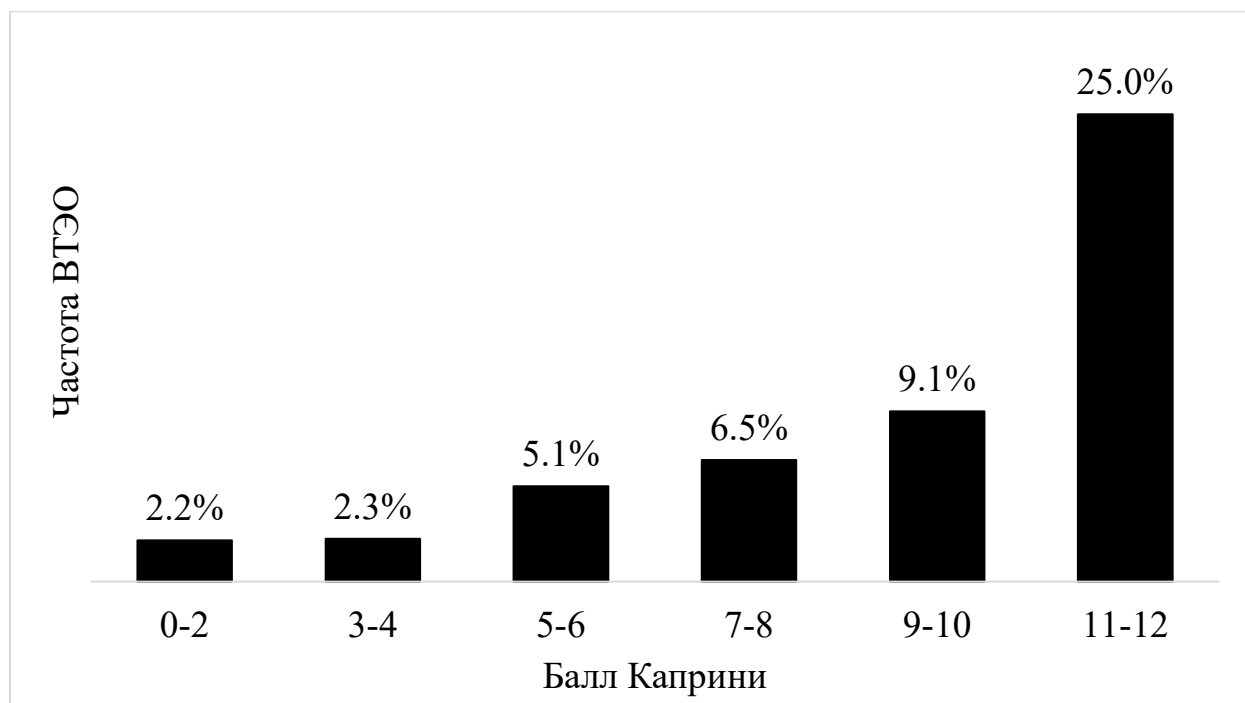
Оценка лечебной тактики при выявленных поражениях не входила в задачи текущего исследования. Однако, принимая во внимание современные клинические рекомендации [23,290], а также привычную практику учреждений-участников исследования [61,366], внесших наибольший вклад в его проведение, можно предположить следующее: при наличии ЭТИТ 2 типа могла использоваться выжидательная тактика (динамическое наблюдение с регулярным проведением контрольного УЗАС) или антикоагулянтная терапия до полного восстановления просвета ОБВ (обычно, 1-2 недели); при ЭТИТ 3 типа назначались лечебные дозы антикоагулянтов до момента рассасывания тромботических масс (3-6 недель); при ЭТИТ 4 типа следовало придерживаться тактики лечения проксимального ТГВ, т.е. использовать терапевтические дозы



антикоагулянтов в течение  $\geq 3$  мес. При выявлении бессимптомной окклюзии вен голени после склеротерапии на базе клиники «MedSwiss» принималась выжидательная тактика. В остальных случаях при ТГВ, в особенности симптоматическом и проксимальном, должны были быть назначены лечебные дозы антикоагулянтов на срок  $\geq 3$  мес.

Всего 2 эпизода кровотечения, в виде метроррагии, потребовавшей прекращения приема антикоагулянта, были выявлены на фоне длительного использования профилактических доз ПОАК (30 и 35 дней). Обе ситуации были расценены, как НБКЗ кровотечения, общая частота развития которых составила 0,1% (95% ДИ, 0,03-0,38%).

Балл Каприни у пациентов с зарегистрированным ВТЭО оказался достоверно выше:  $4,76 \pm 1,87$  против  $4,02 \pm 1,52$  ( $p=0,033$ ). Также была выявлена достоверная корреляция между числом баллов и частотой выявления ВТЭО ( $V=0,102$ ;  $p=0,001$ , Рисунок 6.1).



**Рисунок 6.1 Частота регистрации симптоматических и бессимптомных ВТЭО, включая ЭТИТ, в зависимости от балла Каприни в общей выборке ( $n=1878$ ;  $V=0,102$ ;  $p=0,001$ )**

Анализ площади под кривой ROC подтвердил умеренную предсказательную способность шкалы Каприни:  $\text{ППК}=0,624\pm 0,038$ ;  $p=0,001$ . Однако изучение ее координат не позволило выявить значение, предсказывающее развитие ВТЭО с высоким сочетанием чувствительности и специфичности. Наиболее близким был порог в  $\geq 5$  баллов при чувствительности 54% и специфичности 68%. В то же время значительное увеличение частоты развития ВТЭО наблюдалось в подгруппах пациентов с 7-8, 9-10 и 11-12 баллами, составляя 6,5%, 9,1% и 25% соответственно. Названные значения могут служить пороговыми для идентификации пациентов с индивидуально высоким риском развития ВТЭО после современных вмешательств на поверхностных венах.

Баллы Каприни наряду с прочими индивидуальными факторами риска ВТЭО были оценены с помощью бинарной логистической регрессии, результаты которой приведены в Таблице 6.4. По результатам однофакторного анализа достоверными предикторами развития осложнений стали: возраст, балл Каприни, большая операция, личный анамнез ВТЭО, варикозные притоки в качестве целевой вены, операция в условиях стационара одного дня, регионарная анестезия, дополнительное удаление варикозных притоков после ликвидации целевой вены, в т.ч. с помощью минифлебэктомии и склеротерапии, вмешательство на перфорантных венах, в том числе в виде ЭВЛК и склеротерапии, использование фармакопрофилактики, в частности НМГ, и ее длительность.

Выявленные предикторы были включены в многофакторную регрессию (принудительное включение), по результатам которой предсказательную ценность сохранили только возраст, вмешательство на варикозных притоках и перфорантных венах. В числе прочих баллы Каприни лишились достоверного влияния на риск развития ВТЭО.

**Таблица 6.4 Предикторы развития ВТЭО по результатам бинарной логистической регрессии в общей выборке (n=1878)**

| Предиктор                       | Однофакторный анализ    |                  | Многофакторный анализ   |              |
|---------------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|--------------|
|                                 | ОШ<br>(95% ДИ)          | Р                | ОШ<br>(95% ДИ)          | Р            |
| Возраст                         | 1,025<br>(1,007-1,045)  | <b>0,008</b>     | 1,031<br>(1,002-1,060)  | <b>0,034</b> |
| Пол (мужской)                   | 0,825<br>(0,491-1,384)  | 0,465            |                         |              |
| Балл Каприни                    | 1,293<br>(1,130-1,478)  | <b>&lt;0,001</b> | 0,925<br>(0,689-1,241)  | 0,601        |
| ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup>        | 0,763<br>(0,460-1,266)  | 0,295            |                         |              |
| КОК, ГЗТ                        | 1,255<br>(0,169-9,299)  | 0,824            |                         |              |
| Отягощенный акушерский анамнез  | 1,029<br>(0,138-7,688)  | 0,977            |                         |              |
| ХСН                             | Н/Д*                    |                  |                         |              |
| ВЗК                             | Н/Д*                    |                  |                         |              |
| ХОБЛ                            | Н/Д*                    |                  |                         |              |
| Отек нижних конечностей         | 1,108<br>(0,595-2,062)  | 0,747            |                         |              |
| Злокачественное новообразование | Н/Д*                    |                  |                         |              |
| ЦВК                             | Н/Д*                    |                  |                         |              |
| Большая операция                | 4,227<br>(2,451-7,287)  | <b>&lt;0,001</b> | 1,750<br>(0,759-4,033)  | 0,189        |
| Личный анамнез ВТЭО             | 4,217<br>(2,001-8,889)  | <b>&lt;0,001</b> | 2,362<br>(0,648-8,615)  | 0,193        |
| Семейный анамнез ВТЭО           | 0,927<br>(0,222-3,878)  | 0,917            |                         |              |
| Наследственная тромбофилия      | Н/Д*                    |                  |                         |              |
| ГГЦ                             | Н/Д*                    |                  |                         |              |
| Клинический класс ХЗВ (С2)      | Н/Д**                   | 0,928            |                         |              |
| Целевая вена (притоки)          | 7,564<br>(1,567-36,516) | <b>0,012</b>     | 5,930<br>(1,072-32,816) | <b>0,041</b> |
| Вмешательство на >1 вене        | 0,619<br>(0,243-1,581)  | 0,316            |                         |              |

|  |                         |                  |                         |                  |
|--|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| Условия вмешательства (стационар одного дня) | 3,113<br>(1,832-5,288)  | <b>&lt;0,001</b> | 1,097<br>(0,503-2,391)  | 0,817            |
| Анестезия (регионарная)                      | 5,246<br>(1,138-24,181) | <b>0,034</b>     | 3,022<br>(0,526-17,349) | 0,215            |
| Тип вмешательства (открытая хирургия)        | 6,633<br>(0,730-60,251) | 0,093            |                         |                  |
| Удаление притоков (любой способ)             | 3,900<br>(2,240-6,791)  | <b>&lt;0,001</b> | 3,644<br>(1,936-6,858)  | <b>&lt;0,001</b> |
| Удаление притоков (склеротерапия)            | 1,809<br>(1,059-3,091)  | <b>0,030</b>     | Н/Д***                  |                  |
| Удаление притоков (минифлебэктомия)          | 3,076<br>(1,851-5,112)  | <b>&lt;0,001</b> | Н/Д***                  |                  |
| Устранение перфорантных вен (любой способ)   | 3,916<br>(1,792-8,559)  | <b>0,001</b>     | 6,288<br>(2,370-16,684) | <b>&lt;0,001</b> |
| Устранение перфорантных вен (ЭВЛК)           | 9,091<br>(3,529-23,416) | <b>&lt;0,001</b> | Н/Д***                  |                  |
| Устранение перфорантных вен (склеротерапия)  | 4,545<br>(1,008-20,488) | <b>0,049</b>     | Н/Д***                  |                  |
| Фармако-профилактика (любая)                 | 2,007<br>(1,174-3,431)  | <b>0,011</b>     | 1,513<br>(0,635-3,606)  | 0,350            |
| Фармако-профилактика (НМГ)                   | 2,889<br>(1,651-5,055)  | <b>&lt;0,001</b> | Н/Д***                  |                  |
| Длительность фармако-профилактики            | 1,072<br>(1,037-1,108)  | <b>&lt;0,001</b> | 1,024<br>(0,970-1,081)  | 0,387            |
| Эластичная компрессия                        | 1,865<br>(0,254-13,705) | 0,540            |                         |                  |
| Длительность эластичной компрессии           | 0,852<br>(0,725-1,000)  | 0,051            |                         |                  |

\*значение не рассчитано в связи с отсутствием тромботических эпизодов у носителей фактора риска; \*\*получены экстремальные значения; \*\*\*факторы не включены в модель, т.к. входят в состав других обобщающих категорий; жирным шрифтом выделены достоверные значения

С учетом выявленного влияния фармакопрофилактики на вероятность регистрации первичной конечной точки, было решено глубже изучить этот вопрос. По результатам однофакторного регрессионного анализа достоверными предикторами назначения фармакопрофилактики стали: возраст, мужской пол, балл Каприни, избыточная масса тела и ожирение, ХСН, отек нижних конечностей, злокачественное новообразование, большая операция, личный анамнез ВТЭО, клинический класс ХЗВ, отличный от С2, вмешательство на стволе МПВ, одномоментное вмешательство на >1 вене, лечение в условиях стационара, выполнение операции под наркозом, использование технологии РЧА, одновременное удаление варикозных притоков в дополнение к ликвидации рефлюкса, в том числе с помощью минифлебэктомии и склеротерапии, вмешательство на перфорантных венах, в частности их лазерная коагуляция (Таблица 6.5).

Отобранные предикторы были проверены в рамках многофакторного регрессионного анализа (принудительное включение), и прогностическую ценность сохранили возраст, балл Каприни, избыточная масса тела, отек нижних конечностей, злокачественное новообразование, большая операция, личный анамнез ВТЭО, одновременное вмешательство на нескольких венах, лечение в стационарных условиях и устранение перфорантных вен. Как видно, предикторы развития ВТЭО не всегда и не полностью совпадали с предикторами назначения фармакопрофилактики.

**Таблица 6.5 Предикторы назначения фармакопрофилактики при вмешательствах на поверхностных венах по результатам бинарной логистической регрессии в общей выборке (n=1878)**

| Предиктор                       | Однофакторный анализ     |        | Многофакторный анализ     |        |
|---------------------------------|--------------------------|--------|---------------------------|--------|
|                                 | ОШ (95% ДИ)              | p      | ОШ (95% ДИ)               | p      |
| Возраст                         | 1,016<br>(1,001-1,024)   | <0,001 | 1,045<br>(1,021-1,068)    | <0,001 |
| Пол (мужской)                   | 1,322<br>(1,048-1,667)   | 0,018  | 1,326<br>(0,881-1,997)    | 0,176  |
| Балл Каприни                    | 1,606<br>(1,489-1,733)   | <0,001 | 0,690<br>(0,496-0,958)    | 0,027  |
| ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup>        | 1,615<br>(1,267-2,059)   | <0,001 | 1,890<br>(1,092-3,273)    | 0,023  |
| КОК, ГЗТ                        | 0,909<br>(0,396-2,086)   | 0,822  |                           |        |
| Отягощенный акушерский анамнез  | 1,246<br>(0,529-2,940)   | 0,615  |                           |        |
| ХСН                             | 5,548<br>(1,751-17,577)  | 0,004  | 3,693<br>(0,162-84,187)   | 0,413  |
| ВЗК                             | 7,843<br>(0,709-86,717)  | 0,093  |                           |        |
| ХОБЛ                            | Н/Д*                     |        |                           |        |
| Отек нижних конечностей         | 9,412<br>(7,258-12,206)  | <0,001 | 11,195<br>(3,538-35,426)  | <0,001 |
| Злокачественное новообразование | 35,952<br>(4,541-284,65) | 0,001  | 16,530<br>(1,087-251,34)  | 0,043  |
| ЦВК                             | Н/Д*                     |        |                           |        |
| Большая операция                | 2,168<br>(1,590-2,957)   | <0,001 | 2,720<br>(1,422-5,206)    | 0,03   |
| Личный анамнез ВТЭО             | 8,876<br>(5,462-14,426)  | <0,001 | 73,881<br>(20,274-269,23) | <0,001 |
| Семейный анамнез ВТЭО           | 0,715<br>(0,361-1,418)   | 0,337  |                           |        |
| Наследственная тромбофилия      | 3,911<br>(0,244-62,670)  | 0,335  |                           |        |
| ГГЦ                             | Н/Д**                    |        |                           |        |
| Клинический класс ХЗВ (С2)      | 0,230<br>(0,112-0,475)   | <0,001 | 0,110<br>(0,010-1,218)    | 0,072  |
| Целевая вена (МПВ)              | 1,869                    | 0,001  |                           |        |

|  |                         |                  |                           |                  |
|--|-------------------------|------------------|---------------------------|------------------|
|  | (1,310-2,666)           |                  |                           |                  |
| Вмешательство на >1 вене                   | 1,907<br>(1,225-2,968)  | <b>0,004</b>     | 2,423<br>(1,394-4,213)    | <b>0,002</b>     |
| Условия вмешательства (стационар)          | 948,2<br>(296,9-3027,8) | <b>&lt;0,001</b> | 307,21<br>(57,115-1652,4) | <b>&lt;0,001</b> |
| Обезболивание (общее)                      | 56,04<br>(7,35-427,5)   | <b>&lt;0,001</b> | 0,444<br>(0,023-8,481)    | 0,590            |
| Тип вмешательства (РЧА)                    | 188,9<br>(76,3-468,8)   | <b>&lt;0,001</b> | 5,195<br>(0,985-27,401)   | 0,052            |
| Удаление притоков (любой способ)           | 3,439<br>(2,720-4,348)  | <b>&lt;0,001</b> | 1,387<br>(0,902-2,131)    | 0,136            |
| Удаление притоков (склеротерапия)          | 1,400<br>(1,082-1,813)  | <b>0,011</b>     | Н/Д***                    |                  |
| Удаление притоков (минифлебэктомия)        | 2,546<br>(1,993-3,251)  | <b>&lt;0,001</b> | Н/Д***                    |                  |
| Устранение перфорантных вен (любой способ) | 7,412<br>(4,548-12,11)  | <b>&lt;0,001</b> | 4,916<br>(2,014-11,999)   | <b>&lt;0,001</b> |
| Устранение перфорантных вен (ЭВЛК)         | 3,4485<br>(1,616-7,513) | <b>0,001</b>     | Н/Д***                    |                  |

\*значение не рассчитано, т.к. все случаи фармакопрофилактики наблюдались при наличии индивидуального фактора риска; \*\*значение не рассчитано, т.к. ни одного случая фармакопрофилактики наблюдалось при наличии индивидуального фактора риска; \*\*\*факторы не включены в модель, т.к. входят в состав других обобщающих категорий; жирным шрифтом выделены достоверные значения

Паттерны использования антикоагулянтов, а также их эффективность и безопасность изучены отдельно. Оказалось, что применение НМГ парадоксальным образом ассоциируется с увеличением частоты регистрируемых ВТЭО в сравнении с отсутствием фармакопрофилактики, а также с использованием ПОАК: 7,7% против 2,8% и 1,5% соответственно. При этом максимальный эффект наблюдался у пациентов с 3-4 баллами Каприни: 7,4% на фоне введения НМГ против 0% при использовании ПОАК и 1,9% без фармакопрофилактики. Оба НБКЗ кровотечения произошли на фоне применения ПОАК (Таблица 6.6).

**Таблица 6.6 Паттерны использования фармакопрофилактики после вмешательств на поверхностных венах**

| <b>Риск ВТЭО</b>   | <b>Без АК</b>    | <b>НМГ</b>      | <b>ПОАК</b>    | <b>р</b>         |
|--|------------------|-----------------|----------------|------------------|
| Число случаев  | 1498             | 247             | 133            | -                |
| Балл Каприни, М (σ)  | 3,80<br>(1,38)   | 4,99<br>(1,83)  | 4,96<br>(1,56) | <b>&lt;0,001</b> |
| Длительность применения АК,<br>дни (медиана, ИКР)                | 0                | 3<br>(2-7)      | 3<br>(2-5)     | <b>0,039</b>     |
| Число ВТЭО при любых<br>баллах, n/n всего (%)                    | 42/1498<br>(2,8) | 19/247<br>(7,7) | 2/133<br>(1,5) | <b>&lt;0,001</b> |
| Число ВТЭО при 0-2 баллах,<br>n/n всего (%)                      | 6/254<br>(2,4)   | 0/16<br>(0)     | 0/2<br>(0)     | 0,805            |
| Число ВТЭО при 3-4 баллах,<br>n/n всего (%)                      | 16/849<br>(1,9)  | 7/94<br>(7,4)   | 0/50<br>(0)    | <b>0,002</b>     |
| Число ВТЭО при 5-6 баллах,<br>n/n всего (%)                      | 15/345<br>(4,3)  | 8/87<br>(9,2)   | 2/63<br>(3,2)  | 0,140            |
| Число ВТЭО при 7-8 баллах,<br>n/n всего (%)                      | 4/37<br>(10,8)   | 2/41<br>(4,9)   | 0/14<br>(0)    | 0,321            |
| Число ВТЭО при 9-10 баллах,<br>n/n всего (%)                     | 0/10<br>(0)      | 2/8<br>(25)     | 0/4<br>(0)     | 0,146            |
| Число ВТЭО при 11-12 баллах,<br>n/n всего (%)                    | 1/3<br>(33,3)    | 0/1<br>(0)      | 0/4<br>(0)     | 0,444            |
| Число симптоматических ТГВ<br>при любых баллах, n/n всего<br>(%) | 7/1498<br>(0,5)  | 0/247<br>(0)    | 2/133<br>(1,5) | 0,127            |
| Большое и НБКЗ кровотечение,<br>n/n всего (%)                    | 0/1498<br>(0)    | 0/247<br>(0)    | 2/133<br>(1,5) | <b>&lt;0,001</b> |

жирным шрифтом обозначены достоверные различия

С целью уточнения различий был произведен анализ по предрасположенности (PSM) с включением ранее выявленных предикторов назначения фармакопрофилактики для трех сравнений: (1) НМГ против отсутствия профилактики, (2) ПОАК против отсутствия профилактики, (3)



ПОАК против НМГ. По результатам из общей базы данных было сформировано три выборки наиболее сопоставимых пациентов (Таблица 6.7).

**Таблица 6.7 Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения различных видов фармакопрофилактики после вмешательств на поверхностных венах по результатам анализа предрасположенности**

| Результат   | Сравнение 1<br>(n=448) |                 | Сравнение 2<br>(n=126) |               | Сравнение 3<br>(n=266) |                |
|---|------------------------|-----------------|------------------------|---------------|------------------------|----------------|
|   | Без АК                 | НМГ             | Без АК                 | ПОАК          | НМГ                    | ПОАК           |
| ВТЭО, n/n<br>всего (%)                              | 19/224<br>(8,5)        | 18/224<br>(8,0) | 8/63<br>(12,7)         | 2/63<br>(3,2) | 13/133<br>(9,8)        | 2/133<br>(1,5) |
| p   | 0,442                  |                 | <b>0,048</b>           |               | <b>0,003</b>           |                |
| ОШ (95% ДИ)   | 0,947<br>(0,511-1,757) |                 | 0,250<br>(0,055-1,131) |               | 0,154<br>(0,035-0,669) |                |
| Большое и<br>НБКЗ<br>кровотечение,<br>n/n всего (%) | 0/224<br>(0)           | 0/224<br>(0)    | 0/63<br>(0)            | 2/63<br>(3,2) | 0/133<br>(0)           | 2/133<br>(1,5) |
| p   | Н/Д                    |                 | 0,496                  |               | 0,249                  |                |
| ОШ (95% ДИ)   | Н/Д                    |                 | Н/Д                    |               | Н/Д                    |                |

жирным шрифтом обозначены достоверные различия

Оказалось, что только использование ПОАК ассоциируется со снижением риска развития ВТЭО, как по сравнению с отсутствием фармакопрофилактики (3,2% против 12,7%), так и с введением НМГ (1,5% против 9,8%). При этом достоверного повышения риска кровотечения не обнаружено. Введение НМГ, в свою очередь, не оказывало влияния на частоту регистрации ВТЭО в сравнении с отсутствием фармакопрофилактики (8,0% против 8,5%).

Анализ длительности применения антикоагулянтов представлен в Таблице 6.8.

**Таблица 6.8 Длительность применения фармакопрофилактики после вмешательств на поверхностных венах**

| Длительность | Общее число, n (%) | ВТЭО, %      | Доля ПОАК, n (%) | Балл Каприни, М±σ | ВТЭО в анамнезе, n (%) |
|--------------|--------------------|--------------|------------------|-------------------|------------------------|
| Без АК       | 1498 (79,8)        | 2,8          | Н/Д              | 3,81±1,39         | 27 (1,8)               |
| 1 день       | 34 (1,8)           | 8,8          | 0 (0)            | 4,35±1,72         | 2 (5,9)                |
| 2-7 дней     | 283 (15,1)         | 4,2          | 108 (38,2)       | 4,96±1,66         | 25 (8,8)               |
| 8-21 дней    | 23 (1,2)           | 13,0         | 5 (21,7)         | 5,96±1,72         | 11 (47,8)              |
| 22-35 дней   | 19 (1,0)           | 15,8         | 18 (94,7)        | 6,16±1,98         | 13 (68,4)              |
| Н/Д          | 21 (1,1)           | 0            | 2 (9,5)          | 4,05±1,75         | 0 (0)                  |
| p            | Н/Д                | <b>0,001</b> | <b>&lt;0,001</b> | <b>&lt;0,001</b>  | <b>&lt;0,001</b>       |

жирным шрифтом обозначены достоверные различия

Чаще всего фармакопрофилактика проводилась в течение 2-7 дней, что ассоциировалось с умеренной частотой регистрации ВТЭО на уровне 4,2%. При снижении ее продолжительности до 1 дня число осложнений увеличивалось вдвое и достигало 8,8%. Интересно, что в последнем случае использовались исключительно НМГ, а ПОАК не применялись. Максимальное число ВТЭО было зарегистрировано при длительности профилактики от 8 до 21 и более 21 дней: 13% и 15,8% соответственно. Такие пациенты имели достоверно более высокий балл Каприни, связанный с наличием индивидуального анамнеза ВТЭО в 48-68% случаев. Прямые оральные антикоагулянты в подобных ситуациях применялись преимущественно в рамках длительной профилактики ( $\geq 21$  дней). Была отмечена слабая достоверная парадоксальная корреляция между длительностью использования антикоагулянтов и частотой развития ВТЭО ( $V=0,107$ ;  $p=0,001$ ), а также закономерная ассоциация с баллами Каприни ( $V=0,167$ ;  $p<0,0001$ ). К сожалению, характер имеющихся данных не позволял оценить точное время регистрации эпизода ВТЭО, в частности возник ли он на фоне применения препарата или уже после окончания его использования.

Особый интерес представляет подгруппа пациентов с наличием тромбоза в анамнезе. В сравнении с больным без истории ВТЭО они достоверно чаще (65,4% против 18,3%,  $p < 0,0001$ ) и дольше получали фармакопрофилактику: 7 (ИКР, 5-30) дней против 3 (ИКР 2-5) дней ( $p < 0,0001$ ). При этом НМГ и ПОАК применялись с одинаковой частотой (13% и 14,3%,  $p = 0,753$ ). Следует иметь в виду, что общая длительность использования парентеральных антикоагулянтов не отличалась от таблетированных форм: 3 (ИКР, 2-7) дня против 3 (ИКР, 2-5) дня ( $p = 0,257$ ). Анализ частоты развития ВТЭО в зависимости от длительности фармакопрофилактики не выявил достоверных тенденций у названной категории больных. (Таблица 6.9).

**Таблица 6.9 Характеристика фармакопрофилактики у пациентов с наличием ВТЭО в анамнезе**

| Длительность | Всего, n (%)      | Новый эпизод ВТЭО, n (%) | Доля ПОАК, n (%)  |
|--------------|-------------------|--------------------------|-------------------|
| Без АК       | 27 (34,6)         | 2 (7,4)                  | 0 (0)             |
| 1 день       | 2 (2,5)           | 0 (0)                    | 0 (0)             |
| 2-7 дней     | 25 (32,1)         | 3 (12,0)                 | 5 (20,0)          |
| 8-21 дней    | 11 (14,1)         | 2 (18,2)                 | 1 (9,1)           |
| 21-35 дней   | 13 (16,7)         | 2 (15,4)                 | 13 (100,0)        |
| Н/Д          | 0 (0)             | 0/0 (0)                  | 0 (0)             |
| p            | <b>&lt;0,0001</b> | 0,847                    | <b>&lt;0,0001</b> |

жирным шрифтом обозначены достоверные различия

Одинаково часто пациенты с личной историей ВТЭО получали краткосрочную (<8 дней) и продленную ( $\geq 8$  дней) фармакопрофилактику, что достоверным образом не сказалось на частоте регистрации ВТЭО: 11,1% против 16,7% ( $p = 0,693$ ). Как и в общей выборке, ПОАК чаще применялись в рамках продленной профилактики. Таким образом, проведенный анализ позволяет предположить недостаточную эффективность применения профилактических доз антикоагулянтов у

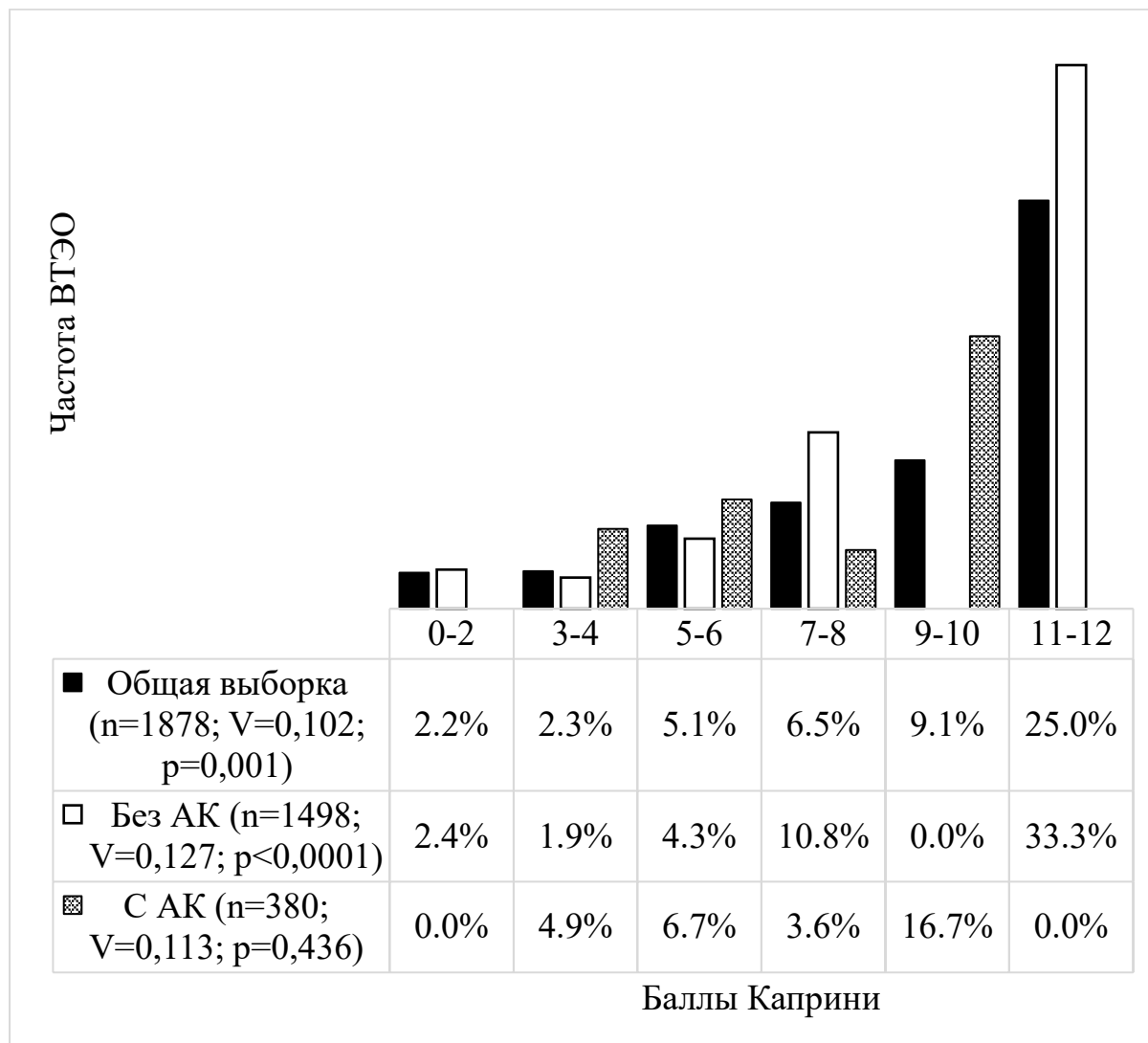
пациентов с наличием анамнеза ВТЭО. Важно отметить, что в рамках данной работы личная история тромбоза включала не только традиционные ТГВ и ТЭЛА, но и ТПВ, разделить которые для отдельного анализа не представляется возможным. Таким образом, случаи без фармакопрофилактики или с краткосрочным ее использованием могли быть ассоциированы с перенесенным ТПВ, в то время причиной длительного использования антикоагулянтов могла служить истории более значимых с точки зрения исследователя тромботических событий.

После исключения подгруппы с личным анамнезом ВТЭО из общей выборки исчезла выявленная ранее парадоксальная достоверная корреляция между длительностью фармакопрофилактики и частотой развития ВТЭО ( $V=0,077$ ;  $p=0,057$ ).

С учетом значительного влияния фармакопрофилактики на риск развития ВТЭО был выполнен отдельный анализ в подгруппы пациентов, не получавших антикоагулянты ( $n=1498$ ), результаты которого представлены на Рисунке 6.2. Общая частота развития ВТЭО в искомой выборке составила 2,8% (95% ДИ, 2,1-3,8%) при числе симптоматических форм на уровне 0,5% (95% ДИ, 0,3-1,0%).

Выявлена достоверная корреляция между баллом Каприни и риском развития осложнений ( $V=0,127$ ;  $p<0,0001$ ). При этом максимальная частота регистрации тромботических событий наблюдалась при наличии 7-8 (11%) и 11-12 (33%) баллов. В случае объединении подгрупп с 9-10 и 11-12 баллами частота регистрации ВТЭО составила 7,7%. Анализ кривой ROC подтвердил умеренную предсказательную способность шкалы Каприни (ППК= $0,601\pm 0,048$ ;  $p=0,036$ ) при отсутствии достоверных различий между популяциями, не получавшими и получавшими антикоагулянты (разность ППК:  $0,013\pm 0,077$ ;  $p=0,862$ ). Изучение координат не позволило выявить оптимального порогового значения, к которому наиболее близко находилась величина 5 баллов, при чувствительности 47,6% и

специфичности 74,2% предсказывающая развитие ВТЭО. Между тем, значительное увеличение риска развития осложнений наблюдалось только при балле  $\geq 7$ , что соответствовало общей выборке.



**Рисунок 6.2 Частота регистрации симптоматических и бессимптомных ВТЭО, включая ЭТИТ, в зависимости от балла Каприни и назначения антикоагулянтов**

По результатам однофакторного регрессионного анализа баллы Каприни обладали достоверной способностью предсказывать ВТЭО при отсутствии фармакопрофилактики (Таблица 6.10).

**Таблица 6.10 Предикторы развития ВТЭО по результатам бинарной логистической регрессии в выборке пациентов, не получавших антикоагулянты (n=1498)**

| Предиктор                       | Однофакторный анализ    |                  | Многофакторный анализ               |                          |
|---------------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------------------|--------------------------|
|                                 | ОШ<br>(95% ДИ)          | Р                | ОШ<br>(95% ДИ)                      | Р                        |
| Возраст                         | 1,014<br>(0,992-1,037)  | 0,209            |                                     |                          |
| Пол (мужской)                   | 1,283<br>(0,682-2,415)  | 0,440            |                                     |                          |
| Балл Каприни                    | 1,293<br>(1,084-1,543)  | <b>0,004</b>     | 1,237<br>(0,991-1,545)              | 0,060                    |
|                                 |                         |                  | 1,306<br>(1,083-1,576) <sup>§</sup> | <b>0,005<sup>§</sup></b> |
| ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup>        | 0,735<br>(0,397-1,358)  | 0,325            |                                     |                          |
| КОК, ГЗТ                        | 1,200<br>(0,160-90,25)  | 0,859            |                                     |                          |
| Отягощенный акушерский анамнез  | 1,667<br>(0,219-12,690) | 0,622            |                                     |                          |
| ХСН                             | Н/Д*                    |                  |                                     |                          |
| ВЗК                             | Н/Д*                    |                  |                                     |                          |
| ХОБЛ                            | Н/Д**                   |                  |                                     |                          |
| Отек нижних конечностей         | 2,410<br>(1,131-5,135)  | <b>0,023</b>     | 2,020<br>(0,845-4,829)              | 0,114                    |
| Злокачественное новообразование | Н/Д*                    |                  |                                     |                          |
| ЦВК                             | Н/Д**                   |                  |                                     |                          |
| Большая операция                | 5,100<br>(2,619-9,930)  | <b>&lt;0,001</b> | 1,677<br>(0,653-4,310)              | 0,283                    |
| Личный анамнез ВТЭО             | 2,862<br>(0,655-12,499) | 0,162            |                                     |                          |
| Семейный анамнез ВТЭО           | 1,350<br>(0,318-5,737)  | 0,684            |                                     |                          |
| Наследственная тромбофилия      | Н/Д*                    |                  |                                     |                          |
| ГГЦ                             | Н/Д*                    |                  |                                     |                          |

|  |                          |                  |                                       |                              |
|--|--------------------------|------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| Клинический класс ХЗВ (С2)                   | Н/Д***                   | 0,138            |                                       |                              |
| Целевая вена (притоки)                       | 13,135<br>(2,552-67,601) | <b>0,002</b>     | Н/Д**                                 | 0,998                        |
| Вмешательство на >1 вене                     | 3,038<br>(1,154-7,998)   | <b>0,024</b>     | 0,940<br>(0,291-3,039)                | 0,918                        |
| Условия вмешательства (стационар одного дня) | 3,500<br>(1,796-6,822)   | <b>&lt;0,001</b> | 1,304<br>(0,542-3,138)                | 0,553                        |
| Анестезия (регионарная)                      | 7,100<br>(1,506-33,463)  | <b>0,013</b>     | 1,587<br>(0,131-19,155)               | 0,716                        |
| Тип вмешательства (открытая хирургия)        | 12,197<br>(1,241-119,89) | <b>0,032</b>     | 1,147<br>(0,26-51,207)                | 0,944                        |
| Удаление притоков (любой способ)             | 6,507<br>(3,172-13,346)  | <b>&lt;0,001</b> | 4,629<br>(2,036-10,525)               | <b>&lt;0,001</b>             |
|  |                          |                  | 6,305<br>(3,048-13,044) <sup>§</sup>  | <b>&lt;0,001<sup>§</sup></b> |
| Удаление притоков (склеротерапия)            | 2,688<br>(1,432-5,043)   | <b>0,002</b>     | Н/Д****                               |                              |
| Удаление притоков (минифлебэктомия)          | 4,105<br>(2,208-7,631)   | <b>&lt;0,001</b> | Н/Д****                               |                              |
| Устранение перфорантных вен (любой способ)   | 11,389<br>(4,336-29,914) | <b>&lt;0,001</b> | 15,030<br>(4,033-56,018)              | <b>&lt;0,001</b>             |
|  |                          |                  | 10,661<br>(3,765-30,187) <sup>§</sup> | <b>&lt;0,001<sup>§</sup></b> |
| Устранение перфорантных вен (ЭВЛК)           | 19,931<br>(6,481-61,287) | <b>&lt;0,001</b> | Н/Д****                               |                              |
| Эластичная компрессия                        | Н/Д***                   | 0,999            |                                       |                              |
| Длительность эластичной компрессии           | 0,880<br>(0,588-1,319)   | 0,537            |                                       |                              |

\*значение не рассчитано в связи с отсутствием тромботических эпизодов у носителей фактора риска; \*\*фактор риска отсутствует в выборке; \*\*\*получены экстремальные значения; \*\*\*\*факторы не включены в

модель, т.к. входят в состав других обещающих категорий; § результаты регрессионного анализа с условным включением переменных; жирным шрифтом выделены достоверные значения

В рамках многофакторной регрессии (принудительное включение) достоверную предиктивную способность сохранили только удаление варикозных притоков и ликвидация перфорантных вен. Между тем, при проведении многофакторной регрессии с условным включением тех же отобранных переменных, оптимальной оказалась модель, объединяющая балл Каприни (ОШ, 1,306; 95% ДИ, 1,083-1,576;  $p=0,005$ ), вмешательство на притоках (ОШ, 6,305; 95% ДИ, 3,048-13,044;  $p<0,0001$ ) и перфорантах (ОШ, 10,661; 95% ДИ, 3,765-30,187;  $p<0,0001$ ). Таким образом, комбинация названных предикторов обладает наибольшей прогностической способностью, поэтому ее целесообразно учитывать при оценке индивидуального риска ВТЭО.

Дополнительно была изучена предсказательная ценность шкалы Каприни в отношении риска развития любого и симптоматического ТГВ, а также ЭТИТ 2-4 типа на фоне фармакопрофилактики и при ее отсутствии (Таблица 6.11).

Оказалось, что прогностические возможности баллов Каприни в основном касаются ЭТИТ и практически не распространяются на ТГВ. При этом оценка по площадям под кривыми ROC возростала в выборке без фармакопрофилактики (разница ППК  $0,304\pm 0,114$ ,  $p=0,008$ ).

Частота регистрации ЭТИТ в зависимости от балла Каприни представлена на Рисунке 6.3. Вероятность возникновения осложнений существенным образом увеличивалась при наличии  $\geq 7$  баллов, в особенности при отсутствии фармакопрофилактики. В то же время их не наблюдали у больных с 11-12 баллами вне зависимости от использования антикоагулянтов.



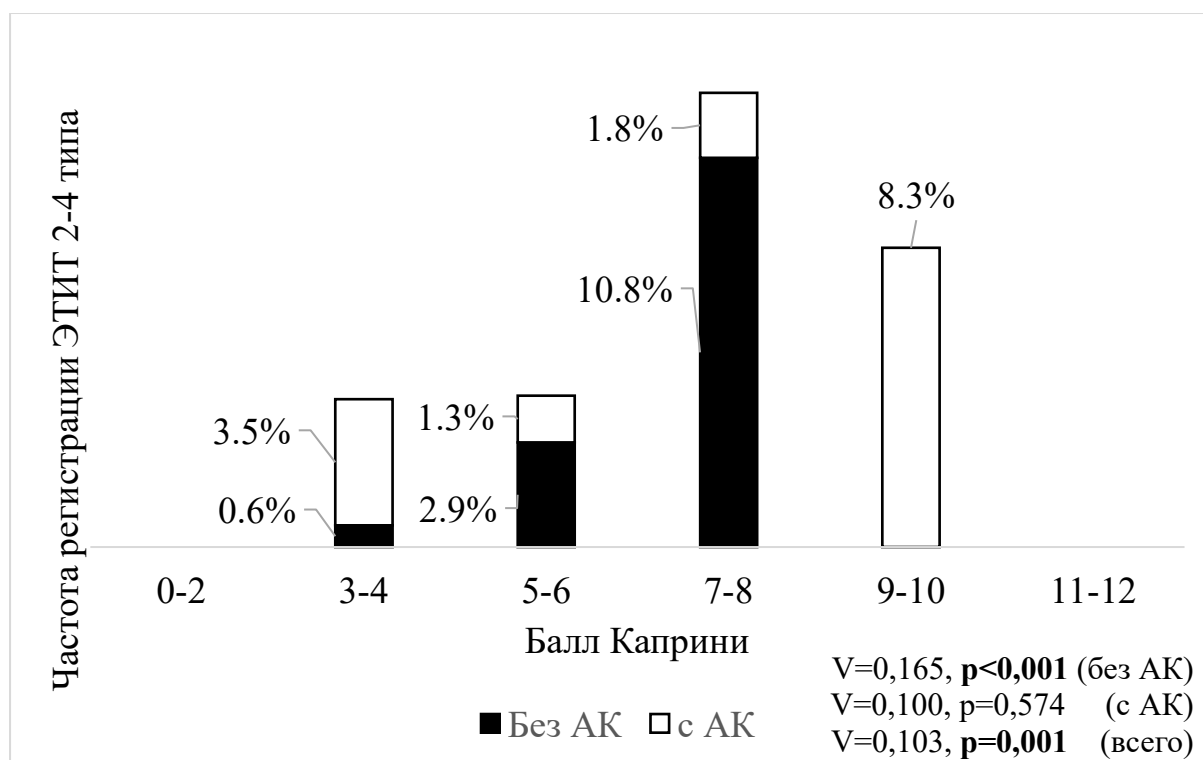
**Таблица 6.11 Предсказательная способность шкалы Каприни в отношении вторичных конечных точек**

| Исход   | Однофакторная регрессия |                  | Анализ кривых ROC |                  |
|---|-------------------------|------------------|-------------------|------------------|
|   | ОШ (95% ДИ)             | p                | ППК±σ             | p                |
| <b>Общая выборка (n=1878)</b>                   |                         |                  |                   |                  |
| Любое ВТЭО                                      | 1,293<br>(1,130-1,478)  | <b>&lt;0,001</b> | 0,624±0,038       | <b>0,001</b>     |
| Любой ТГВ                                       | 1,142<br>(0,950-1,374)  | 0,158            | 0,552±0,050       | 0,262            |
| Симптоматический ТГВ                            | 0,983<br>(0,638-1,514)  | 0,937            | 0,508±0,110       | 0,973            |
| Бессимптомный ТГВ                               | 1,205<br>(0,984-1,477)  | 0,072            | 0,576±0,057       | 0,161            |
| ЭТИТ 2-4 типа                                   | 1,440<br>(1,203-1,724)  | <b>&lt;0,001</b> | 0,713±0,043       | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Выборка без фармакопрофилактики (n=1498)</b> |                         |                  |                   |                  |
| Любое ВТЭО                                      | 1,293<br>(1,084-1,543)  | <b>0,004</b>     | 0,601±0,048       | <b>0,025</b>     |
| Любой ТГВ                                       | 1,003<br>(0,758-1,326)  | 0,984            | 0,476±0,061       | 0,697            |
| Симптоматический ТГВ                            | 0,794<br>(0,425-1,484)  | 0,471            | 0,432±0,115       | 0,555            |
| Бессимптомный ТГВ                               | 1,075<br>(0,790-1,462)  | 0,646            | 0,493±0,071       | 0,917            |
| ЭТИТ 2-4 типа                                   | 1,603<br>(1,301-1,976)  | <b>&lt;0,001</b> | 0,792±0,042       | <b>&lt;0,001</b> |

жирным шрифтом выделены достоверные значения

Таким образом, корреляция между баллами Каприни и риском развития ЭТИТ 2-4 типа носила достоверный, но слабый характер в общей выборке ( $V=0,103$ ;  $p=0,001$ ) и среди пациентов без фармакопрофилактики ( $V=0,165$ ;  $p<0,001$ ). При назначении профилактических доз антикоагулянтов не было выявлено достоверной корреляции между баллами Каприни и риском развития всех ВТЭО ( $V=0,113$ ;  $p=0,4364$  Рисунок 6.2), а также ЭТИТ 2-4 типа ( $V=0,100$ ;  $p=0,574$ ; Рисунок 6.3).

Причина этого, вероятнее всего, кроется в ошибке отбора (назначении антикоагулянтов пациентам с заведомо повышенным риском ВТЭО, в частности, с более высоким баллом Каприни и личным анамнезом ВТЭО), а также использованием неоптимальных схем фармакопрофилактики (ограниченная длительность, неизвестная комплаентность на фоне введения НМГ).



**Рисунок 6.3 Частота регистрации ЭТИТ в зависимости от балла Каприни**

**Обсуждение.** Результаты данного исследования хорошо согласуются с ранее опубликованными данными, утверждающими невысокую частоту развития симптоматических ВТЭО после современных вмешательств на поверхностных венах, которая не превышает 0,5% даже при отсутствии фармакологической профилактики [90,252,382,414,443]. На основании этого можно сделать вывод об отсутствии необходимости рутинного

применения антикоагулянтов для профилактики симптоматических ТГВ и ТЭЛА, которые и без того редки и труднопредсказуемы.

В то же время, частота регистрации бессимптомных тромботических явлений, включая ЭТИТ, оказывается намного выше. По результатам одного из мета-анализов, в отдельных случаях она достигает 5-10%, что может свидетельствовать о высокой гетерогенности пациентов и индивидуального риска ВТЭО у них [252]. Открытым остается вопрос о клиническом значении и целесообразности выявления, лечения и профилактики данных находок. Например, ранее было показано, что нецелевая окклюзия глубоких вен после склеротерапии носит доброкачественный характер и не требует активной терапии [366], а формирование ЭТИТ не приводит к развитию клинически значимой или фатальной ТЭЛА [117]. С другой стороны, обнаружение непредвиденного поражения глубоких вен после хирургического лечения варикозной болезни в большинстве случаев влечет за собой назначение терапевтических доз антикоагулянтов, которые могут ассоциироваться с развитием геморрагических осложнений [59,61,290]. Таким образом, в отдельных случаях назначение фармакопрофилактики после вмешательств на поверхностных венах может быть целесообразным во избежание последующего применения лечебной антикоагуляции. Тем более, что использование профилактических доз антикоагулянтов после вмешательств на поверхностных венах характеризуется высоким профилем эффективности и безопасности [22,554,570].

Одним из инструментов для точной оценки индивидуального риска развития ВТЭО и предсказания возникновения бессимптомных тромбозов, включая ЭТИТ, является шкала Каприни, продемонстрировавшая в текущем исследовании высокую прогностическую ценность. Помимо баллов важными факторами риска ВТЭО стали вмешательства на варикозных притоках и перфорантных венах, которые по результатам

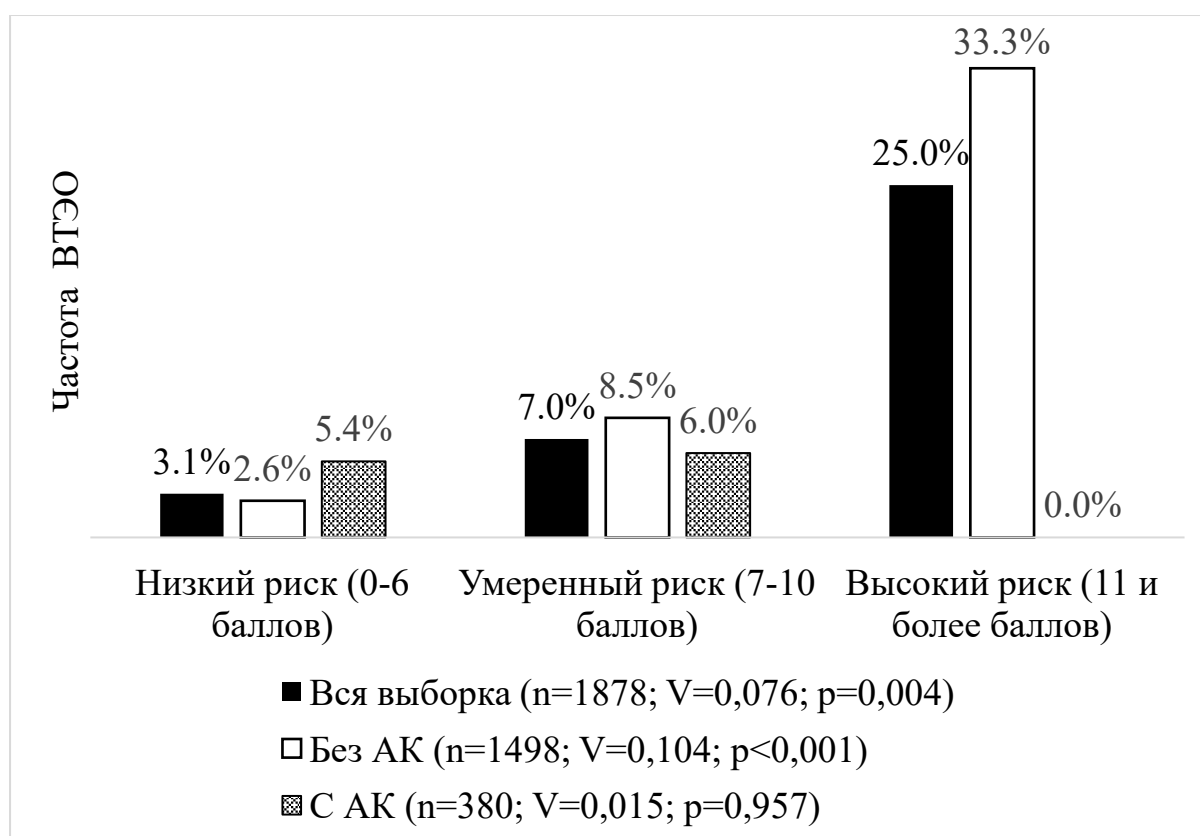
логистической регрессии были объединены в наиболее достоверную предиктивную модель. Ранее сообщалось, что минифлебэктомия в дополнении к термической облитерации стволовых вен достоверно увеличивает опасность развития ЭТИТ в 3-3,5 раза [264,537]. В данном исследовании этот риск оказался еще выше, достигая 6 раз для удаления притоков и 11 раз для ликвидации перфорнатов. Таким образом, обнаруженные предикторы следует иметь в виду при решении вопроса о целесообразности фармакопрофилактики.

К сожалению, найти оптимальное пороговое значение баллов Каприни, с высокой чувствительностью и специфичностью предсказывающее развитие ВТЭО, в рамках текущего исследования оказалось нелегко. Анализируя частоту регистрации осложнений при различном числе баллов, можно обнаружить несколько пороговых величин. Сперва риск существенным образом увеличивается при наличии  $\geq 7$  баллов, Вторым пороговым значением оказалось  $\geq 9$  баллов, которое было найдено только в общей выборке и отсутствовало у пациентов без фармакопрофилактики. Максимальная частота ВТЭО регистрировалась у больных с наличием  $\geq 11$  баллов, как в общей выборке, так и при отсутствии фармакопрофилактики.

На основании полученных данных целесообразным представляется следующий вариант деления флебологических пациентов на группы риска: низкий (0-6 баллов), умеренный (7-10 баллов) и высокий ( $\geq 11$  баллов), в которых частота регистрации ВТЭО составляет 3,1%, 7,0% и 25% в общей выборке и 2,6%, 8,5%, 33,3% в выборке без фармакопрофилактики соответственно. При этом в обоих случаях наблюдается достоверная корреляция между частотой развития ВТЭО и баллами Каприни (Рисунок 6.4).

Несмотря на отсутствие достоверного влияния фармакологической профилактики на частоту регистрации послеоперационных ВТЭО во всех предложенных группах риска ( $V=0,015$ ;  $p=0,957$ ), даже при наличии  $\geq 11$

баллов, когда достоверных различий не выявлено в связи с единичным характером наблюдений, целесообразно предложить использование профилактических доз антикоагулянтов у отдельных пациентов из группы умеренного риска, в особенности при расширенных вмешательствах на варикозных притоках и перфорантных венах, а также у всех больных из группы высокого риска.



**Рисунок 6.4 Частота регистрации симптоматических и бессимптомных ВТЭО в зависимости от группы риска и фармакопрофилактики**

Другим сильным и важным предиктором ВТЭО в общей выборке стал индивидуальный анамнез тромбоза, повышавший вероятность развития тромботических осложнений в 4,2 раза. Полученная цифра хорошо согласуется с результатами популяционного исследования MEGA, продемонстрировавшего 6,8-кратное увеличение опасности повторного

тромбоза в течение 1 месяца после любых хирургических вмешательств у лиц, ранее перенесших ВТЭО [413]. С учетом того, что большая часть таких пациентов получала антикоагулянты, подобной тенденции не наблюдалось в подгруппе без фармакопрофилактики (ошибка отбора). Необычен тот факт, что использование ПОАК и НМГ вне зависимости от длительности не повлияло на вероятность развития повторного тромбоза. Причина этого может заключаться, как в недостаточной продолжительности применения антикоагулянтов, так и в низкой комплаентности пациентов, оценка которой не входила в задачи исследования. По результатам анализа регистра RIETE было показано, что выполнение хирургических вмешательств на сосудах (251 венозная и 219 артериальных интервенций) увеличивает риск развития ВТЭО в 2 раза за период 7-28 дней, и он сохраняется повышенным в 1,8 раз спустя 28 дней и более после операции [196]. При этом три четверти всех тромботических событий регистрируются после окончания фармакопрофилактики, средняя длительность которой составляет только 8 дней. В то же время, на примере травматологической популяции было показано, что низкая приверженность фармакопрофилактике ассоциируется с 1,4-2,8-кратным увеличением вероятности возникновения симптоматических ВТЭО [218]. Таким образом, можно заключить, что у пациентов с наличием тромбоза в анамнезе целесообразно проводить длительную фармакологическую профилактику ( $\geq 30$  дней) с тщательным контролем комплаентности и активным выявлением осложнений.

Вопросы характера и продолжительности антикоагулянтной профилактики после вмешательств на поверхностных венах остаются дискуссионным. Так, по данным опроса членов Ирландской ассоциации сосудистых хирургов, 73% респондентов всегда используют НМГ и 71% из них ограничиваются единственной инъекцией в день интервенции [121]. Как показали результаты текущего исследования, однократное введение

антикоагулянта нельзя считать адекватной профилактикой, т.к. оно ассоциируется с риском развития ВТЭО на уровне 8,8%. Более эффективным является применение фармакологических средств в течение 5-7 суток, что в большей степени соответствует практике хирургов Швейцарии [313]. В настоящем исследовании введение антикоагулянтов до 7 дней ассоциировалось с минимальной частотой регистрации ВТЭО среди всех режимов фармакопрофилактики.

Факторы, ассоциированные с назначением антикоагулянтов в данной работе, по большей части совпадали с выявленными при опросе швейцарских хирургов, которые используют фармакологические средства в >50% случаев при наличии у пациента личного и семейного анамнеза ВТЭО, известной тромбофилии, активного рака, ожирения, ограниченной подвижности [313]. Основные отличия заключались лишь в семейном анамнезе ВТЭО, наследственной тромбофилии и ограниченной подвижности, о наличии которых редко или не сообщалось в настоящей выборке. Важно, что операция длительностью >45 минут расценивалась участниками данного исследования, как важный фактор риска, требовавший фармакологической профилактики. Более того, она оказалась связана с 4,2-кратным повышением риска ВТЭО. Ранее было показано, что при хирургическом лечении варикозной болезни увеличение длительности вмешательства на каждый час повышает риск тромботических осложнений в 1,8 раз [457].

Вообще, не все предикторы развития ВТЭО и назначения антикоагулянтов совпадали друг с другом. Среди последних были возраст, балл Каприни, большая операция, личный анамнез ВТЭО, вмешательство на варикозных притоках и перфорантных венах, выполнение интервенции не в амбулаторных условиях и не под тумесцентной анестезией. Названные факторы риска целесообразно учитывать в процессе принятия решения о назначении фармакопрофилактики.

Неожиданным оказался факт обнаружения большей эффективности ПОАК по сравнению с НМГ после венозных интервенций. Причина данной находки может заключаться в том, что только НМГ использовались в рамках неэффективной стратегии однократного введения антикоагулянта в день операции и чаще применялись в рамках продленной профилактики от 8 до 21 дней. Известно, что при длительном использовании парентеральные антикоагулянты могут существенным образом уступать оральным препаратам по уровню комплаентности, что может сказываться на эффективности профилактики [317,380]. В любом случае, гипотеза о превосходстве ПОАК перед НМГ при современных вмешательствах на поверхностных венах требует подтверждения в рамках рандомизированных контролируемых исследований. Более того, на текущий момент применение ПОАК для первичной профилактики ВТЭО за пределами ортопедической хирургии противоречит официальным инструкциям к препаратам (офф-лейбл).

Таким образом, при решении в пользу проведения фармакологической профилактики у лиц с умеренным и высоким риском ВТЭО, а также при ранее перенесенных тромботических эпизодах, важно уделять особое внимание длительности применения антикоагулянтов и приверженности пациентов. При этом однократная инъекция НМГ в день вмешательства является в большей степени средством успокоения хирурга, чем способом профилактики послеоперационного тромбоза. При умеренном риске ВТЭО (7-10 баллов Каприни) целесообразно предложить использование профилактических доз антикоагулянтов в течение  $\geq 7$  дней, а при высоком риске ( $\geq 11$  баллов Каприни) в течение 7-30 дней. У лиц с ранее перенесенными ТЭЛА, ТГВ и ТПВ фармакологическую профилактику следует продлевать до  $\geq 30$  дней с тщательным контролем за выполнением врачебных предписаний, т.к. меньшая длительность ассоциируется с увеличенным риском развития осложнений. В то же время эти



рекомендации носят по большей части умозрительный характер, т.к. основаны на доказательствах недостаточной эффективности краткосрочной фармакопрофилактики, в то время как эффективность предложенного подхода требует самостоятельного подтверждения в рамках будущих исследований.

Ограничением проведенного исследования является минимальное количество симптоматических форм ВТЭО, в отношении которых невозможно было найти достоверные предикторы и провести валидацию шкалы Каприни. Все полученные результаты следует считать актуальными лишь при настороженности в отношении бессимптомных тромбозов, включая ЭТИТ, клиническое значение которых окончательно не определено. Данная работа, как и любое регистровое исследование, имеет пропуски значений, которые не подлежали импутации и ограничивали анализ. В частности, не регистрировались и не учитывались данные по технической и клинической эффективности вмешательств, подходы к лечению выявленных осложнений. В то же время основные показатели, включая факторы риска ВТЭО, баллы Каприни и исходы в рамках конечной точки были зафиксированы в полном объеме и не имели пропущенных значений.

**Выводы.** Частота развития симптоматических эпизодов ВТЭО в течение 28 дней после современных вмешательств на поверхностных венах составляет 0,5% (95% ДИ, 0,3-0,9%) и не увеличивается при отсутствии фармакопрофилактики (0,5%; 95% ДИ, 0,3-1,0%). Частота возникновения комбинации симптоматических и бессимптомных ВТЭО достигает 3,4% (95% ДИ, 2,7-4,3%), преимущественно за счет субклинических окклюзий мышечных вен голени и эндовенозного термически-индуцированного тромбоза. Баллы Каприни достоверно коррелируют с вероятностью обнаружения послеоперационных ВТЭО ( $V=0,102$ ;  $p=0,001$ ), преимущественно за счет эндовенозного термически-индуцированного

тромбоза, при этом значительное повышение риска наблюдается при пороговых значениях  $\geq 7-11$  баллов. Помимо баллов Каприни наиболее важными предикторами тромботических осложнений являются вмешательства на варикозных притоках и перфорантных венах, а также ранее перенесенные ВТЭО.

## **ГЛАВА 7. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ ПОВЕРХНОСТНЫХ ВЕН У ПАЦИЕНТОВ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ ВТЭО**

Эндовенозная термическая облитерация в виде ЭВЛК и РЧА является предпочтительным методом ликвидации стволового рефлюкса по утверждению современных клинических рекомендаций [23,178]. Как было показано в изложенном выше исследовании CAPSIVS риск развития симптоматических ВТЭО после современных вмешательств на поверхностных венах составляет не более 0,5% даже в отсутствие рутинной фармакопрофилактики. Поэтому развитие каждого из этих немногочисленных эпизодов ВТЭО приобретает особенный драматизм. На сегодняшний день отсутствует определенность в отношении необходимости применения рутинной фармакопрофилактики при термической облитерации поверхностных вен. Актуальные до недавнего времени «Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО» от 2015 года [12] предписывали введение профилактических доз антикоагулянтов всем пациентам с умеренным и высоким риском ВТЭО, что соответствует  $\geq 3$  баллам Каприни, которые по умолчанию имеют лица с варикозными венами (1 балл), отеком (1 балл) и подвергающиеся малому хирургическому вмешательству (1 балл). Таким образом, следование данным рекомендациям требовало назначение антикоагулянтов подавляющему большинству пациентов на период термической облитерации. Новые Клинические рекомендации по нозологии «Варикозное расширение вен», одобренные Минздравом в 2022 году [23], призывают к индивидуальной оценке риска развития послеоперационных ВТЭО по шкале Каприни и назначению адекватной профилактики, подчеркивая при этом отсутствие валидных инструментов для прогнозирования осложнений и убедительных сведений о

целесообразности применения антикоагулянтов, оставляя принятие окончательного решения на усмотрение лечащего врача. Подобная неоднозначность приводит к значительному разнообразию в подходах профилактики ВТЭО после термической облитерации вен.

Низкомолекулярные гепарины считаются предпочтительными для профилактики ВТЭО в неортопедической хирургии [231]. Однако подкожные инъекции неудобны для пациентов, особенно после вмешательств в амбулаторных условиях или в условиях стационара одного дня. В таких ситуациях использование ПОАК кажется заманчивой альтернативой. Их эффективность и безопасность была продемонстрирована после тотального эндопротезирования ТБС и КС [423]. В отличие от прочих ПОАК, прямой оральный ингибитор фактора Ха ривароксабан продемонстрировал превосходство над эноксапарином после больших и малых ортопедических операций [423,493]. Ривароксабан в дозе 10 мг один раз в сутки стал популярным средством профилактики ВТЭО после ЭВЛК даже при отсутствии официальных показаний (офф-лейбл) [312,314,556]. Данный анализ охватывает период времени преимущественно до начала исследования CAPSIVS и появления современных клинических рекомендаций, когда наличие умеренно-высокого риска ВТЭО требовало проведения формальной фармакологической профилактики. Он проведен для оценки эффективности и безопасности применения 10 мг ривароксабана после радиочастотной облитерации вен у пациентов с ХЗВ и умеренно-высоким риском ВТЭО, оцененным по шкале Каприни ( $\geq 3$  баллов). Впоследствии оно было дополнено мета-аналитическим компонентом, объединяющим результаты применения ПОАК при термической облитерации поверхностных вен. Основные результаты были опубликованы в 2021 году в журнале «Phlebology» [Murzina E, Lobastov K, Laberko L, Dvornikov A, Popov I. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after

radiofrequency ablation of saphenous veins concomitant with miniphlebectomy, sclerotherapy, or no treatment of varicose tributaries. *Phlebology*. 2021 Oct;36(9):741-751].

**Целью исследования** явилась оценка эффективности и безопасности использования профилактических доз прямых оральных антикоагулянтов при термической облитерации поверхностных вен у пациентов с повышенным риском ВТЭО, оцененным по шкале Каприни.

**Методы.** Настоящее исследование представляет собой ретроспективный анализ проспективно собранных данных реальной клинической практики, полученных при анализе медицинских карт пациентов, перенесших РЧА поверхностных вен в одном клиническом центре (АО «МСЧ «Нефтяник», г. Тюмень), где в 2012-2018 годах для устранения рефлюкса по стволам БПВ и МПВ преимущественно применялась методика РЧА. С 2018 года на смену РЧА пришла технология цианоакрилатной эмболизации «VenaSeal». В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями в период с 2015 по 2018 гг. всех пациентов оценивали по шкале Каприни и при наличии  $\geq 3$  баллов (умеренный и высокий риск) назначали эноксапарин подкожно в дозе 40 мг, начиная за 12 часов до вмешательства и продолжая через 12 ч после вмешательства, а затем каждые 24 часа в течение 5 дней. У всех больных с наличием индивидуальной истории ВТЭО, которые к моменту вмешательства закончили антикоагулянтную терапию, продолжительность фармакологической профилактики увеличивалась до 30 дней. В анализ не включались лица, которые не завершили антикоагулянтную терапию к моменту вмешательства.

Пациентам, категорически отказывавшимся от подкожных инъекций, было рекомендовано использовать ривароксабан. Причинами отказа от НМГ служили: дискомфорт при введении препарата, невозможность выполнения инъекций в амбулаторных условиях, осведомленность о

существовании альтернативы в виде ПОАК. Информированное согласие на использование препарата не в соответствии с официальной инструкцией (офф-лейбл) подписывалось заранее. Ривароксабан 10 мг назначали так же, как эноксапарин (за 12 ч до вмешательства, через 12 ч после вмешательства и затем каждые 24 ч) в течение 5 дней.

Начиная с 2018 года, когда были опубликованы обновленные «Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен» [59], сделавшие легитимным индивидуальный подход к профилактике ВТЭО при хирургии поверхностных вен, от рутинного применения фармакологической профилактики начали отходить, поэтому эноксапарин и ривароксабан продолжили назначать только лицам с венозным тромбозом и легочной эмболией в анамнезе или при наличии высокого балла по шкале Каприни (пороговое значение определялось на усмотрение оперирующего хирурга). При этом режим применения антикоагулянтов не изменился.

Радиочастотная облитерация по технологии «ClosureFast» (Medtronic, США) выполнялась у пациентов с симптоматическими формами ХЗВ клинического класса С2-С5 по СЕАР (редакция 2004 г. [194]) и выявленным при УЗАС рефлюксом по стволам БПВ и/или МПВ продолжительностью >0,5 сек. [336]. Техника выполнения РЧА соответствовала известным описаниям [473] с некоторыми отклонениями, основанными на личном опыте хирурга. Вкратце, вену пунктировали вблизи дистальной точки рефлюкса (не ниже середины голени для ствола МПВ), кончик катетера (дистальный нагревательный элемент длиной 7 см) продвигали в сторону СФС и устанавливали на 2 см ниже него. Для тумесцентной анестезии использовали модифицированный раствор Кляйна [324], содержащий 1000 мл физиологического раствора, 20 мл 2% лидокаина (400 мг), 1 мл 0,1% адреналина (1 мг) и 10 мл 8,4 % бикарбоната натрия (10 мЭкв). В области соустья выполняли три цикла нагрева. Количество циклов на дистальных

фрагментах ствола зависело от его диаметра. При БПВ <8 мм применяли один цикл; при БПВ 8-12 мм - два цикла; при БПВ >12 мм – по три цикла на каждом сегменте. Для МПВ использовали один, два или три цикла в случае диаметра вены <6 мм, 6-8 мм и >8 мм соответственно. Все измерения стволов БПВ и МПВ выполнялись заранее в вертикальном положении тела. Радиочастотная облитерация ствола могла быть дополнена одномоментной минифлебэктомией или склеротерапией. Минифлебэктомию выполняли под тумесцентной анестезией или ингаляционным наркозом через ларингеальную маску. Последний вариант использовался при большом объеме варикозных притоков, а также у особо тревожных пациентов. Для выполнения склеротерапии использовали пенную форму склерозанта, приготовленную на основе атмосферного воздуха и полидоканаола концентрации 1-3% в зависимости целевого сосуда. Соотношение воздуха и жидкого склерозанта составляло 4:1. Решение об удалении варикозных вен и выбор тактики лечения основывались на предпочтениях хирурга и пациента. Минифлебэктомия чаще применялась в случае больших притоков и у пациентов, которые в большей степени желали быстрого избавления от варикозного синдрома. Склеротерапия использовалась при венах небольшого калибра у пациентов, преимущественно озабоченных эстетическими результатами. Притоки оставляли для спонтанной регрессии у тех больных, кого больше беспокоили симптомы венозной недостаточности, чем видимый варикоз или эстетика, и в случаях минимально выраженного варикозного синдрома.

Сразу после операции на ногу надевали компрессионный чулок 2 класса (давление в области голеностопного сустава 23-32 мм рт. ст.), и пациента сразу активизировали. Ему рекомендовали пешую прогулку в течение 30-40 минут внутри хирургического отделения. В случае применения общего обезболивания активизация откладывалась на 30-60

мин. Компрессионный трикотаж рекомендовали носить ежедневно в течение первого месяца после операции.

Согласно внутреннему протоколу, пациенты осматривались через 1 и 7 дней, 1, 3 и 12 месяцев после вмешательства с обязательным выполнением УЗАС. Оперирующий хирург самостоятельно выполнял ультразвуковое исследование с помощью сканера «Mindray M7» (Mindray, Китай) и линейного датчика 8-12 МГц. Осмотр выполнялся в горизонтальном положении тела для оценки сжимаемости глубоких и поверхностных вен и в вертикальном положении для выявления поверхностного венозного рефлюкса. Заключение формировалось в соответствии с известными стандартами [177] и заносилось в медицинскую карту. Оно включало в себя информацию о проходимости (сжимаемости) глубоких вен на уровне голени и бедра; о наличии окклюзии целевой поверхностной вены; о проксимальном уровне окклюзии по отношению к соседней глубокой вене или поверхностному притоку (*v. epigastrica superficialis*); о наличии ЭТИТ; о присутствии резидуального поверхностного рефлюкса. Среди всех типов ЭТИТ обязательному учету подлежали только 2 тип (распространение тромба на глубокие вены с заполнением <50% от площади поперечного сечения сосуда), 3 тип (обструкция >50% площади поперечного сечения глубокой вены) или 4 тип (полная окклюзия глубокой вены)[252]. Под значимой реканализацией понимали восстановление просвета целевого сосуда на протяжении >5 см. Тромбозом считали любую несжимаемость глубокой вены или не подвергавшейся невмешательству поверхностной вены.

Все медицинские записи также содержали стандартную информацию о жалобах, объективном статусе и возможных осложнениях после вмешательства, которые позволяли оценить результаты эффективности и безопасности проведенного лечения.



Методология исследования подразумевала ретроспективный анализ медицинских записей. *Критериями включения в анализ служили:* выполненная РЧА по методике «ClosureFast» стволы БПВ или МПВ; балл Каприни  $\geq 3$ ; назначение ривароксабана 10 мг для фармакологической профилактики ВТЭО в связи с отказом пациента от подкожных инъекций. Для сравнения эффективности и безопасности применения ривароксабана использовали группу схожих пациентов, получавших профилактические дозы эноксапарина в течение того же периода времени. *Критериями исключения были:* прием антикоагулянта в лечебных дозах или двойная антитромбоцитарная терапия на момент вмешательства (ВТЭО в анамнезе, фибрилляция предсердий, чрескожное коронарное вмешательство); отсутствие информации об осмотре пациента через 1 месяц после вмешательства.

Первичная конечная точка эффективности представляла собой комбинацию ЭТИТ 2-4 типа, любого симптоматического или бессимптомного ТГВ и симптоматической ТЭЛА в течение 1 месяца после вмешательства. Эндовенозный термически индуцированный тромбоз должен был быть обнаружен при УЗАС и зарегистрирован в медицинской карте. Симптоматический характер ТГВ предполагал наличие типичных проявлений заболевания (боль, отек, цианоз, набухание подкожных вен), отмеченных в медицинской карте, и должен был быть подтвержден с помощью УЗАС. Бессимптомный ТГВ предполагал выявленное при УЗАС поражение глубокой вены без прямой связи с облитерированным сосудом. Симптоматическая ТЭЛА определялась наличием типичных симптомов (кашель, одышка, кровохарканье, боль в груди, коллапс) и подтверждалась адекватным методом визуализации. Вторичные конечные точки эффективности включали компоненты первичной точки, а также реканализацию целевой вены через 1 и 12 мес. после вмешательства.

Первичная конечная точка безопасности была определена в виде комбинации больших и небольших, но клинически значимых кровотечений, возникающих в течение 1 месяца после вмешательства, оцененных в соответствии с дефинициями Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) [288,506]. Вторичная конечная точка безопасности включала компоненты первичной и другие НЯ, которые подлежали учету в течение первого месяца после вмешательства и которые могли быть связаны с применением антикоагулянтов. Нежелательное явление определялось как любое выявленное у пациента после применения ривароксабана или эноксапарина неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, включая отклонения в лабораторных показателях, которое может и не иметь причинно-следственной связи с применением препарата. Два опытных исследователя оценивали причинно-следственную связь любого зарегистрированного НЯ с применением ривароксабана или эноксапарина.

Демографические данные, предоперационные факторы риска ВТЭО по шкале Каприни, характеристики варикозных вен, данные о вмешательствах, включая сопутствующую минифлебэктомию и склеротерапию, а также данные об исходах, включая результаты УЗАС и осложнения, были извлечены из медицинских карт. В связи с ретроспективным характером анализа данных реальной клинической практики получение дополнительного информированного согласия не требовалось.

Все хирургические вмешательства, ультразвуковые исследования, а также основная работа по сбору материала была выполнена врачом сердечно-сосудистым хирургом Мурзиной Еленой Леонидовной.

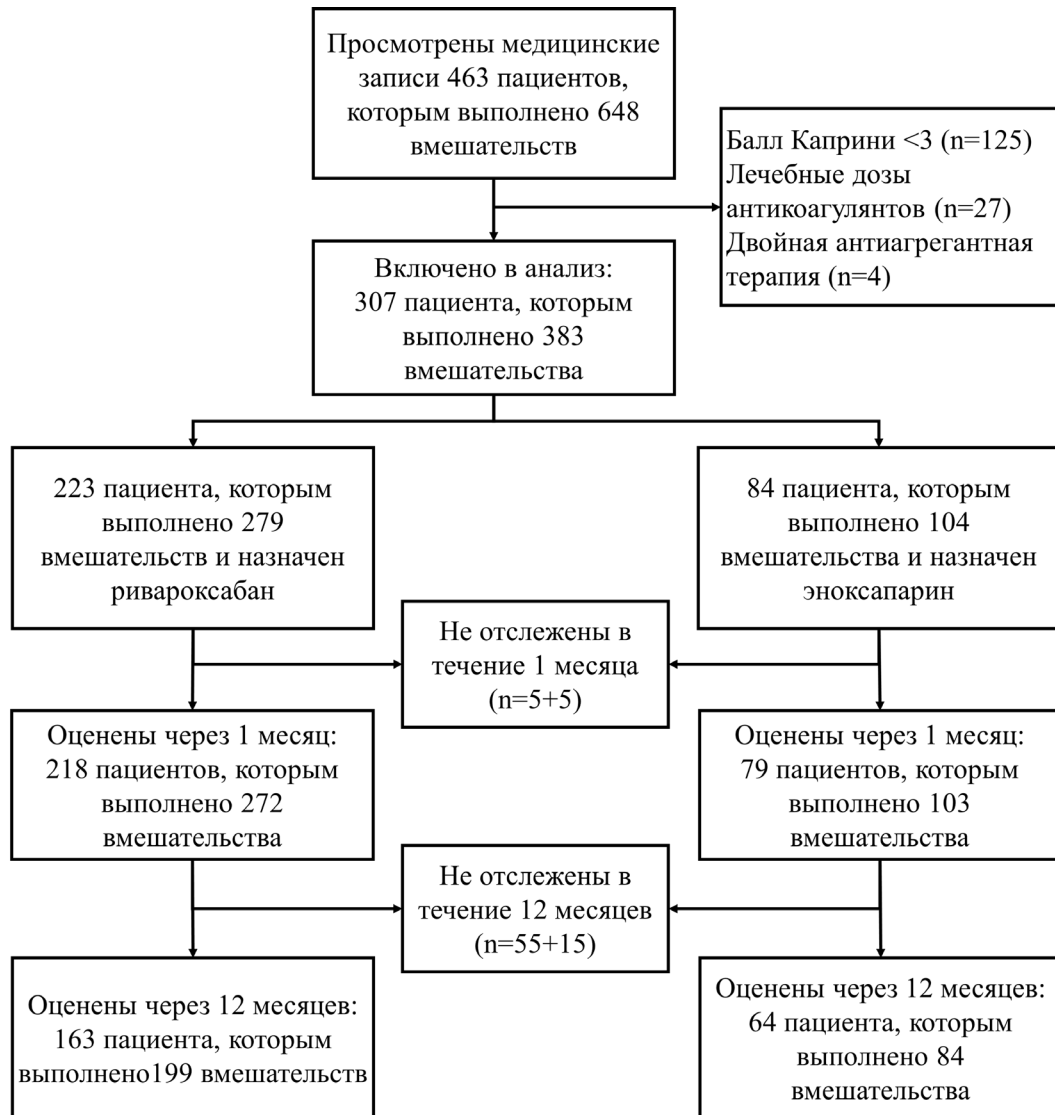
*Статистический анализ.* Для анализа данных использовалась описательная статистика. Пациент является основной анализируемой единицей, если не указано иное. Абсолютные величины представлены в виде средних значений со стандартным отклонением, а относительные – в

виде процентов. Результаты приведены в виде абсолютных и относительных величин, включая 95% ДИ, рассчитанный по методу Вильсона. Для сравнения абсолютных величин двух независимых выборок использовался t-критерий, а для относительных величин - двусторонний точный критерий Фишера или критерий хи-квадрат. Логистическая регрессия использовалась для поиска значимых предикторов анализируемых исходов. Анализ по предрасположенности проводился в автоматизированном режиме с помощью расширения «PSM» для программы IBM SPSS Statistics v.26. При этом предикторами служили пол, возраст, клинический класс ХЗВ, сторона поражения, целевая вена, балл Каприни, тип вмешательства на притоках и вид анестезии, а допуск соответствия составлял 0,5. Известные данные по эффективности и безопасности применения ПОАК при вмешательствах на поверхностных венах были объединены с помощью мета-анализа пропорций с использованием модели случайного эффекта.

**Результаты.** Данные за период 2015-2020 гг. были извлечены в апреле 2020 г. и обновлены в октябре 2020 г. Всего было проанализировано 375 случаев РЧА у 297 пациентов с симптоматическими формами ХЗВ (Рисунок 7.1): 272 вмешательства у 218 пациентов были выполнены с назначением ривароксабана и 103 вмешательства у 79 больных с применением эноксапарина.

Среди анализируемых пациентов было 177 женщин и 120 мужчин в возрасте 21–73 лет (средний возраст  $45,1 \pm 11,7$  лет) со следующим распределением ХЗВ по клиническим классам: С3 – 119 (40,1%), С4 – 55 (18,5%), С5 – 10 (3,4%). Левая нижняя конечность была прооперирована в 108 (36,4%) случаях, правая – в 122 (41,1%), а одномоментное устранение варикозных вен с обеих сторон выполнено в 67 (22,5%) наблюдениях. Облитерации подверглись 333 ствола БПВ и 42 ствола МПВ. Максимальный диаметр БПВ колебался от 4,2 мм до 24,0 мм (в среднем

9,2±2,9 мм), а МПВ – от 3,7 мм до 13,0 мм (в среднем 7,8±2,3 мм). У 275 (92,6%) пациентов вмешательство выполнялось под местной анестезией, и только в 22 (7,4%) случаях потребовался ингаляционный наркоз.



**Рисунок 7.1** Диаграмма включения данных в анализ

Варикозные притоки были устранены методом минифлебэктомии у 161 (54,2%) пациента, с помощью пенной склеротерапией в 62 (20,9%) случаях и оставлены для дальнейшего спонтанного регресса 74 (24,9%) наблюдениях. Лица, получавшие ривароксабан или эноксапарин, были

сопоставимы по основным демографическим и клиническим критериям (Таблица 7.1).

**Таблица 7.1 Общая характеристика пациентов**

| <b>Характеристика</b>                             | <b>Группа ривароксабана (n=218)</b> | <b>Группа эноксапарина (n=79)</b>  | <b>p</b> |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|----------|
| Возраст (годы), M±σ                               | 44,4±11,7                           | 47,1±11,4                          | 0,071    |
| Пол, n (%)  |                                     |                                    |          |
| Мужчины   | 87 (40)                             | 33 (42)                            | 0,790    |
| Женщины   | 131 (60)                            | 46 (58)                            |          |
| Максимальный клинический класс ХЗВ по СЕАР, n (%) |                                     |                                    |          |
| C2  | 84 (38,5)                           | 29 (36,8)                          | 0,908    |
| C3  | 85 (39,0)                           | 34 (43,0)                          |          |
| C4  | 41 (18,8)                           | 14 (17,7)                          |          |
| C5  | 8 (3,7)                             | 2 (2,5)                            |          |
| Сторона поражения, n (%)                          |                                     |                                    |          |
| Левая   | 78 (35,8)                           | 30 (38,0)                          | 0,265    |
| Правая  | 95 (43,6)                           | 27 (34,2)                          |          |
| Двустороннее                                      | 45 (20,6)                           | 22 (27,8)                          |          |
| Обезболивание, n (%)                              |                                     |                                    |          |
| Тумесцентная анестезия                            | 200 (91,7)                          | 75 (94,9)                          | 0,457    |
| Наркоз  | 18 (8,3)                            | 4 (5,1)                            |          |
| Удаление варикозных притоков, n (%)               |                                     |                                    |          |
| Минифлебэктомия                                   | 139 (63,8)                          | 22 (27,8)                          | <0,001   |
| Пенная склеротерапия                              | 36 (16,5)                           | 26 (32,9)                          |          |
| Без удаления                                      | 43 (19,7)                           | 31 (39,2)                          |          |
| Балл Каприни, M±σ                                 | 4,6±1,8                             | 4,7±1,8                            | 0,707    |
| Длительность фармакопрофилактики, по (%)          |                                     |                                    |          |
| 5 дней  | 190 (87,2)                          | 73 (92,4)                          | 0,302    |
| 30 дней   | 28 (12,8)                           | 6 (7,6)                            |          |
| <b>Характеристика оперированных вен*</b>          | <b>Группа ривароксабана (n=272)</b> | <b>Группа эноксапарина (n=103)</b> | <b>p</b> |
| БПВ, n (%)  | 248 (91%)                           | 85 (83%)                           | 0,03     |
| БПВ, n (%)  | 24 (9%)                             | 18 (17%)                           |          |
| Диаметр БПВ (мм), M±σ                             | 9,0±2,8                             | 9,7±3,1                            | 0,101    |
| Диаметр МПВ (мм), M±σ                             | 7,0±2,7                             | 8,4±1,7                            | 0,086    |

\*расчеты произведены на общее число пролеченных вен

Однако в группе эноксапарина наблюдалось большее количество вмешательств на стволе МПВ и большее количество варикозных притоков, оставленных без вмешательства (39,2% против 19,7%,  $p=0,001$ ).

Балл по шкале Каприни варьировал от 3 до 10 со средним значением  $4,6 \pm 1,8$ . Распределение индивидуальных факторов риска ВТЭО представлено в Таблице 7.2.

**Таблица 7.2 Распространенность индивидуальных факторов риска ВТЭО в соответствии со шкалой Каприни**

| <b>Фактор риска</b>  | <b>Группа ривароксабана (n=218)</b> | <b>Группа эноксапарина (n=79)</b> |
|--|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Возраст 41-60 лет, n (%)   | 96 (44,0)                           | 40 (50,6)                         |
| Возраст 61-74 лет, n (%)   | 27 (12,4)                           | 10 (12,7)                         |
| Варикозные вены, n (%)   | 218 (100,0)                         | 79 (100,0)                        |
| Отек нижних конечностей, n (%)   | 134 (61,5)                          | 48 (60,8)                         |
| Малое хирургическое вмешательство, n (%)   | 218 (100,0)                         | 79 (100,0)                        |
| ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)   | 112 (51,4)                          | 47 (59,5)                         |
| Прием комбинированных КОК, ГЗТ, n (%)  | 19 (8,7)                            | 7 (8,9)                           |
| В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши ( $\geq 3$ ), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития, n (%) | 7 (3,2)                             | 6 (7,6)                           |
| ХСН, n (%)   | 4 (1,8)                             | 1 (1,3)                           |
| ВЗК, n (%)   | 4 (1,8)                             | 3 (3,8)                           |
| Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 мес. в анамнезе n (%)   | 5 (2,3)                             | 1 (1,3)                           |
| ХОБЛ*, n (%)   | 2 (0,9)                             | 5 (6,3)                           |
| Личный анамнез ВТЭО, n (%)   | 28 (12,8)                           | 6 (7,6)                           |
| Семейный анамнез ВТЭО, n (%)   | 10 (4,6)                            | 6 (7,6)                           |
| Наследственная тромбофилия**, n (%)  | 6 (2,8)                             | 0 (0,0)                           |

\* $p < 0,05$  (двусторонний точный тест Фишера); \*\* наследственная тромбофилия объединяет все релевантные факторы риска оригинальной шкалы Каприни

Существенных различий между пациентами, получавшими ривароксабан или эноксапарин, обнаружено не было. Средний балл в группе ривароксабана составил  $4,6 \pm 1,8$  по сравнению с  $4,7 \pm 1,8$  в группе эноксапарина. У 53 пациентов, оперированных после 2018 г. и получавших фармакопрофилактику по причине индивидуально высокого риска ВТЭО, балл Каприни колебался в пределах от 3 до 10 при среднем значении  $7,0 \pm 1,6$ . Использование профилактических доз антикоагулянтов было ограничено 5 днями у 263 (88,6%) пациентов и продлевалось до 1 месяца у 34 (11,4%) больных с личным анамнезом ВТЭО без каких-либо различий между группами.

Результаты наблюдения за пациентами представлены Таблице 7.3. Первичная конечная точка эффективности в группе ривароксабана была выявлена у 5 из 218 (2,3%; 95% ДИ, 1,0–5,3%) пациентов и включала 3 (1,4%; 95% ДИ, 0,5–4,0%) случая ЭТИТ и 2 (0,9%; 95% ДИ, 0,2–3,3%) случая ТГВ. В группе эноксапарина ЭТИТ наблюдался у 2 из 79 пациентов (2,5%; 95% ДИ 0,7–8,7%) при отсутствии эпизодов ТГВ. Случаев симптоматической ТЭЛА не выявлено ни в одной из групп. Различий в отношении первичной конечной точки эффективности между пациентами, получавшими ривароксабан или эноксапарин, не обнаружено (ОР, 0,91; 95% ДИ, 0,18–4,58).

Все ЭТИТ носили бессимптомный характер, имели 2 тип и были обнаружены на следующий день после облитерации стволов БПВ. Спустя 7 дней и более после вмешательства новых случаев ЭТИТ не наблюдалось. В группе ривароксабана ЭТИТ развился у женщин с 3, 4 и 10 баллами Каприни. В группе эноксапарина осложнения наблюдали у одного мужчины и одной женщины с 3 баллами. В двух случаях (по одному в каждой группе) РЧА сопровождалась минифлебэктомией, в остальных трех случаях устранение варикозно расширенных притоков не выполнялось.

**Таблица 7.3 Результаты оценки эффективности и безопасности фармакологической профилактики ВТЭО после РЧА**

| Исход<br>n (%; 95% ДИ)               | Все пациенты            |                       |       | Сопоставимые пациенты  |                       |       |
|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-------|------------------------|-----------------------|-------|
|                                      | Ривароксабан<br>(n=218) | Эноксапарин<br>(n=79) | p     | Ривароксабан<br>(n=79) | Эноксапарин<br>(n=79) | p     |
| ПКТ эффективности                    | 5 (2,3; 1,0-5,3)        | 2 (2,5; 0,7-8,7)      | 0,999 | 2 (2,5; 0,7-8,7)       | 2 (2,5; 0,7-8,7)      | 0,999 |
| Симптоматическая ТЭЛА                | 0 (0; 0,0-1,7)          | 0 (0; 0,0-4,6)        | Н/Д   | 0 (0; 0,0-4,6)         | 0 (0; 0,0-4,6)        | Н/Д   |
| Симптоматический и бессимптомный ТГВ | 2 (0,9; 0,2-3,3)        | 0 (0; 0,0-4,6)        | 0,999 | 1 (1,3; 0,2-6,6)       | 0 (0; 0,0-4,6)        | 0,999 |
| ЭТИТ 2-4 типа                        | 3 (1,4; 0,5-4,0)        | 2 (2,5; 0,7-8,7)      | 0,612 | 1 (1,3; 0,2-6,6)       | 2 (2,5; 0,7-8,7)      | 0,999 |
| Реканализация вены через 1 мес,      | 0 (0; 0,0-1,7)          | 0 (0; 0,0-4,6)        | Н/Д   | 0 (0; 0,0-4,6)         | 0 (0; 0,0-4,6)        | Н/Д   |
| Реканализация вены через 12 мес,     | 3 (1,8; 0,6-5,2)*       | 2 (3,1; 0,9-10,7)*    | 0,622 | 1 (1,3; 0,2-6,6)       | 1 (1,3; 0,2-6,6)      | 0,999 |
| ПКТ безопасности                     | 2 (0,9; 0,2-3,3)        | 1 (1,3; 0,2-6,6)      | 0,999 | 0 (0; 0,0-4,6)         | 1 (1,3; 0,2-6,6)      | 0,999 |
| Большое кровотечение                 | 0 (0; 0,0-1,7)          | 0 (0; 0,0-4,6)        | n/a   | 0 (0; 0,0-4,6)         | 0 (0; 0,0-4,6)        | Н/Д   |
| НБКЗ кровотечение                    | 2 (0,9; 0,2-3,3)        | 1 (1,3; 0,2-6,6)      | 0,999 | 0 (0; 0,0-4,6)         | 1 (1,3; 0,2-6,6)      | 0,999 |
| Другие НЯ                            | 0 (0; 0,0-1,7)          | 0 (0; 0,0-4,6)        | Н/Д   | 0 (0; 0,0-4,6)         | 0 (0; 0,0-4,6)        | Н/Д   |

\*расчеты выполнены на количестве пациентов, отслеженных через 12 мес. (n=163 в группе ривароксабана и n=64 в группе эноксапарина)

Максимальный диаметр БПВ составлял 8,9 мм, 9,5 мм и 9,7 мм в группе ривароксабана, что существенно не отличалось от 9,5 мм и 7,5 мм в группе эноксапарина. Все больные были переведены на лечебную дозу ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки на 3 недели, что привело к полной



резорбции тромботических масс в общей бедренной вене к концу периода терапии.

Оба тромбоза глубоких вен в группе ривароксабана носили симптоматический характер и были подтверждены при УЗАС. Первый случай произошел у мужчины с 7 баллами Каприни через две недели после облитерации ствола БПВ и сопутствующей минифлебэктомией. Через 10 дней после вмешательства и через 5 дней после прекращения антикоагулянтной терапии он прыгнул с парашютом, сломал пяточную кость и был иммобилизован гипсовой повязкой без дальнейшей фармакологической профилактики ВТЭО. Через неделю после этого у него был диагностирован тромбоз подколенной вены и начато лечение полной дозой ривароксабана в течение 3 месяцев. Второй ТГВ произошел у женщины с 6 баллами Каприни, которая возобновила ГЗТ через две недели после облитерации ствола БПВ. Через неделю после этого у нее был диагностирован тромбоз мышечной вены голени и назначены полные лечебные дозы ривароксабана на 3 месяца. Таким образом, все зарегистрированные ТГВ носили спровоцированный характер и возникли после прекращения стандартной 5-дневной фармакологической профилактики.

Через месяц после вмешательства не наблюдали реканализации целевой вены ни у одного из 218 (0%; 95% ДИ, 0,0–1,7%) пациентов, получавших ривароксабан, и ни у одного из 79 пациентов (0%; 95% ДИ, 0,0–4,6), получавших эноксапарин. Через 12 месяцев удалось отследить 163 и 64 пациента из группы ривароксабана и эноксапарина, у которых реканализация выявлена в 3 (1,8%; 95% ДИ 0,6-5,2%) и 2 (3,1%; 95% ДИ 0,9-10,7%) случаях соответственно без достоверных различий между группами.

Первичная конечная точка безопасности была зарегистрирована у 2 из 218 (0,9%; 95% ДИ, 0,2–3,3%) пациентов, получавших ривароксабан и у 1

из 79 (1,3%; 95% ДИ, 0,2–6,9%) больных, получавших эноксапарин без достоверных различий между группами (ОР, 0,73; 95% ДИ, 0,07-7,88). Все 3 случая были представлены подкожной гематомой в зоне минифлебэктомии, которая потребовала дополнительного дренирования и была классифицирована как НБКЗ кровотечения. Никаких других НЯ, потенциально связанных с приемом ривароксабана или эноксапарина, в медицинских записях не найдено.

Анализ данных по предрасположенности позволил сформировать две сопоставимые группы по 79 пациентов в каждой. Оцененные исходы были аналогичны общей выборке и не продемонстрировали каких-либо существенных различий между группами (Таблица 7.3).

Бинарная логистическая регрессия в отношении первичной конечной точки эффективности включала следующие предикторы: возраст, пол, клинический класс ХЗВ по СЕАР, сторону поражения, целевую вену, балл Каприни, вид обезболивания, тип вмешательства на варикозных притоках, вид и длительность фармакологической профилактики, и не продемонстрировала влияния большинства из них на риск развития послеоперационных ВТЭО (Таблица 7.4). Только возраст и балл Каприни ассоциировались с возникновением осложнений.

Анализ мощности с вероятностью ошибки I рода на уровне 5% и II рода на уровне 20% показал, что текущее исследование не способно подтвердить не меньшую эффективность и безопасность применения ривароксабана 10 мг. Один из известных мета-анализов [252] демонстрирует, что ожидаемая частота ТГВ (включая ЭТИТ) после эндовенозной термической облитерации составляет 1,7% при 95% ДИ 0,9-2,7%. Таким образом, при фактической частоте развития ВТЭО в текущем исследовании на уровне 2,3%, ожидаемой частоте осложнений в популяции на уровне 1,7%, и пределе не меньшей эффективности на уровне 1,0% необходимый размер

выборки для подтверждения не меньшей эффективности ривароксабана составляет 947 пациентов.

**Таблица 7.4 Результаты регрессионного анализа предикторов развития ВТЭО в общей группе пациентов (n=297)**

| Фактор риска                          | Многофакторный анализ    |              | Однофакторный анализ    |       |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------|-------------------------|-------|
|                                       | ОШ<br>(95% ДИ)           | P            | ОШ<br>(95% ДИ)          | P     |
| Возраст                               | 0,889<br>(0,792-0,997)   | 0,044        | 0,952<br>(0,884-1,026)  | 0,198 |
| Пол (мужской)                         | 0,304<br>(0,30-3,036)    | 0,310        | 0,239<br>(0,028-2,015)  | 0,188 |
| Клинический класс ХЗВ (С2)            | 6,081<br>(0,596-62,016)  | 0,128        | 1,227<br>(0,270-5,587)  | 0,791 |
| Сторона поражения (правая)            | 0,073<br>(0,004-1,448)   | 0,086        | 0,285<br>(0,034-2,400)  | 0,248 |
| Сторона поражения (двухстороннее)     | Н/Д*                     | 0,997        | Н/Д*                    | 0,997 |
| Целевая вена (БПВ)                    | n/a**                    | 0,998        | n/a**                   | 0,999 |
| Балл Каприни                          | 2,460<br>(1,108-5,459)   | <b>0,027</b> | 1,148<br>(0,794-1,658)  | 0,463 |
| Тип анестезии (тумесцентная)          | Н/Д**                    | 0,998        | Н/Д**                   | 0,998 |
| Устранение притоков (да)              | Н/Д***                   | 0,997        | 2,313<br>(0,506-10,585) | 0,280 |
| Устранение притоков (минифлебэктомия) | Н/Д***                   | 0,997        | 0,885<br>(0,195-4,026)  | 0,875 |
| Устранение притоков (склеротерапия)   | Н/Д*                     | 0,997        | Н/Д*                    | 0,997 |
| Антикоагулянт (ривароксабан)          | 0,549<br>(0,061-4,975)   | 0,594        | 0,904<br>(0,172-4,755)  | 0,905 |
| Длительность профилактики (5 дней)    | 6,891<br>(0,199-238,628) | 0,286        | 0,770<br>(0,090-6,600)  | 0,812 |

\*значения недоступны в связи с тем, что ни одного события не было зарегистрировано в одной из подгрупп; \*\*значения недоступны, т.к. все события были зарегистрированы в одной из подгрупп; \*\*\*значения в уравнении имеют экстремально низкое или высокое значение, поэтому 95% ДИ не рассчитан

Результаты исследования CAPSIVS показали, что 28-дневная частота развития симптоматических и бессимптомных ВТЭО, включая ЭТИТ, после современной хирургии вен в отсутствие фармакопрофилактики составляет 2,8%. Таким образом, для демонстрации превосходства ривароксабана над отсутствием профилактики потребуется выборка из 5706 пациентов.

Ожидаемая частота кровотечений может быть получена из исследования PRONOMOS, в котором оценивалась эффективность и безопасность ривароксабана 10 мг при небольших ортопедических операциях [493]. Частота больших и НБКЗ кровотечений на фоне применения ривароксабана составила 1,1% при 95% ДИ 0,7-1,7%. При фактической частоте больших и НБКЗ кровотечений в текущем исследовании на уровне 0,9%, ожидаемой частоте 1,1% и пределе не меньшей эффективности в 1,0% для демонстрации не меньшей безопасности ривароксабана работа должна включать 851 пациента. При дизайне не меньшей безопасности по сравнению ривароксабана и эноксапарина (частота кровотечений 0,9% и 1,3%; предел не меньшей эффективности 1,0%) потребуется выборка из 1374 пациентов. Чтобы продемонстрировать превосходство ривароксабана по безопасности необходимо включить в исследование 21346 пациентов.

**Обсуждение.** С момента появления ПОАК на рынке сохраняется соблазн их применения в ситуациях, не регламентированных официальной инструкцией, в частности при неортопедических хирургических вмешательствах [97,240,403,563]. Это продиктовано закономерными удобствами приема оральных форм, а также высокой эффективностью и безопасностью, продемонстрированной после эндопротезирования крупных суставов [423]. По данным исследования CAPSIVS доля ПОАК среди всех средств для фармакологической профилактики ВТЭО составила 34%, а по результатам электронного опроса практикующих хирургов

Швейцарии, всегда использующих фармакопрофилактику в 71% случаев, доля ПОАК среди всех антитромботических достигала 77% [313]. При этом наиболее изученным является применение профилактической дозы ривароксабана. Недавно опубликованный систематический обзор литературы по вопросам фармакопрофилактики при вмешательствах на поверхностных венах [404] обнаружил 4 исследования, оценивающих возможность использования препарата после ЭВЛК и РЧА поверхностных вен [230,312,314,556]. Их обобщенные характеристики приведены в Таблице 7.5.

Одно ретроспективное наблюдательное исследование оценивало влияние приема препарата в течение 5-10 дней на риск развития ЭТИТ [556], в то время, как два других (по видимости, являющиеся вариантами анализа одной базы данных) ретроспективным образом сравнили использование 10 мг ривароксабана на протяжении 3 и 10 дней с подкожным введением 2,5 мг фондапаринукса в течение 3 дней [312,314]. Последний ретроспективный анализ продемонстрировал достоверное снижение риска развития всех ЭТИТ, включая 1 тип, в 8,5 (95% ДИ, 2,1-39,9) раз на фоне применения 10 мг ривароксабана в течение 14 дней после РЧА в сравнении с отсутствием фармакопрофилактики [230]. Все изученные подходы обладали сопоставимой эффективностью без значительных отличий по риску развития ВТЭО и кровотечения.

Основное отличие данной работы от предшествующих заключается в режиме использования антикоагулянтов. Другие авторы предпочитали начинать введение антикоагулянта сразу после окончания вмешательства, в то время как в данном исследовании были экстраполированы рекомендации для общехирургической популяции, поэтому и ривароксабан, и эноксапарин вводились за 12 часов до, через 12 часов после вмешательства и далее каждые 24 часа.

Таблица 7.5 Исследования по применению ривароксабана при термической облитерации поверхностных вен

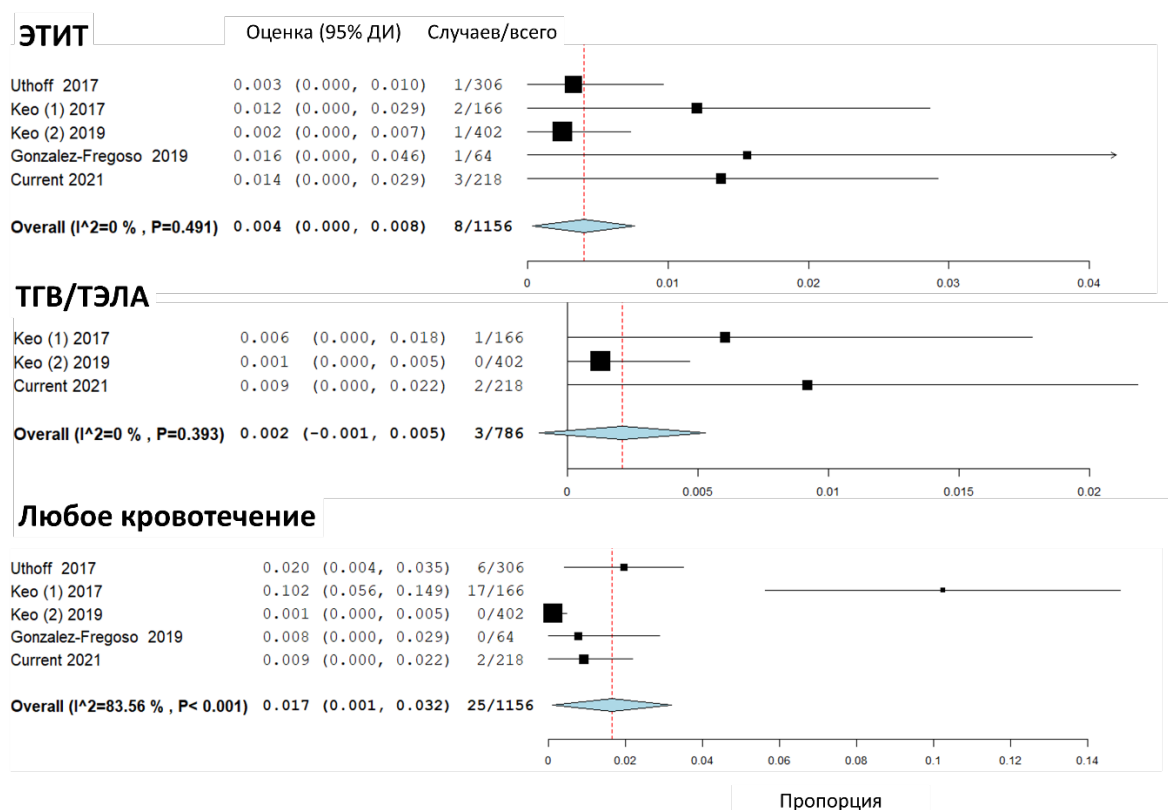
| Автор, год                         | Дизайн                                       | Тип облитерации                                  | Длительность применения (дни) | ЭТИТ 2-4 тип, n/п всего (%) | ТТВ, n/п всего (%) | ТЭЛА, n/п всего (%) | Большое кровотечение, n/п всего (%) | Любое кровотечение n/п всего (%) |
|------------------------------------|--|--|-------------------------------|-----------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Uthoff и др., 2017[556]            | Ретроспективное наблюдательное               | ЭВЛК с мини-флебэктомией или без                 | 5-10*                         | 1/306 (0,3)                 | n/a                | n/a                 | 0/306 (0)                           | 6/306 (2,0)                      |
| Кео и др., 2017[312]               | Ретроспективное наблюдательное сравнительное | ЭВЛК с мини-флебэктомией или без                 | 3                             | 2/166 (1,2)                 | 1/166 (0,6)        | 0/166 (0)           | 0/166 (0)                           | 17/166 (10,2)                    |
| Кео и др., 2019 [314]              | Ретроспективное наблюдательное сравнительное | ЭВЛК с мини-флебэктомией, склеротерапией или без | 10                            | 1/402 (0,2)                 | 0/402 (0)          | 0/402 (0)           | 0/402 (0)                           | Н/Д                              |
| Gonzalez-Fregoso и др., 2019 [230] | Ретроспективное наблюдательное сравнительное | РЧА с мини-флебэктомией или без                  | 14                            | 1/64 (1,5)                  | Н/Д                | Н/Д                 | Н/Д                                 | Н/Д                              |
| Текущее исследование               | Ретроспективное наблюдательное сравнительное | РЧА с мини-флебэктомией, склеротерапией или без  | 5**                           | 3/218 (1,4)                 | 2/218 (0,9)        | 0/218 (0)           | 0/218 (0)                           | 2/218 (0,9)                      |
| Всего                              |  |  |                               | 7/1092 (0,6)                | 3/786 (0,4)        | 0/786 (0)           | 0/1092 (0)                          | 25/690 (3,6)                     |

\* длительность профилактики 5 дней в 32 случаях и 10 дней в 306 случаях в зависимости от клинического центра

\*\* продление профилактики до 30 дней у 34 пациентов с индивидуально высоким риском ВТЭО

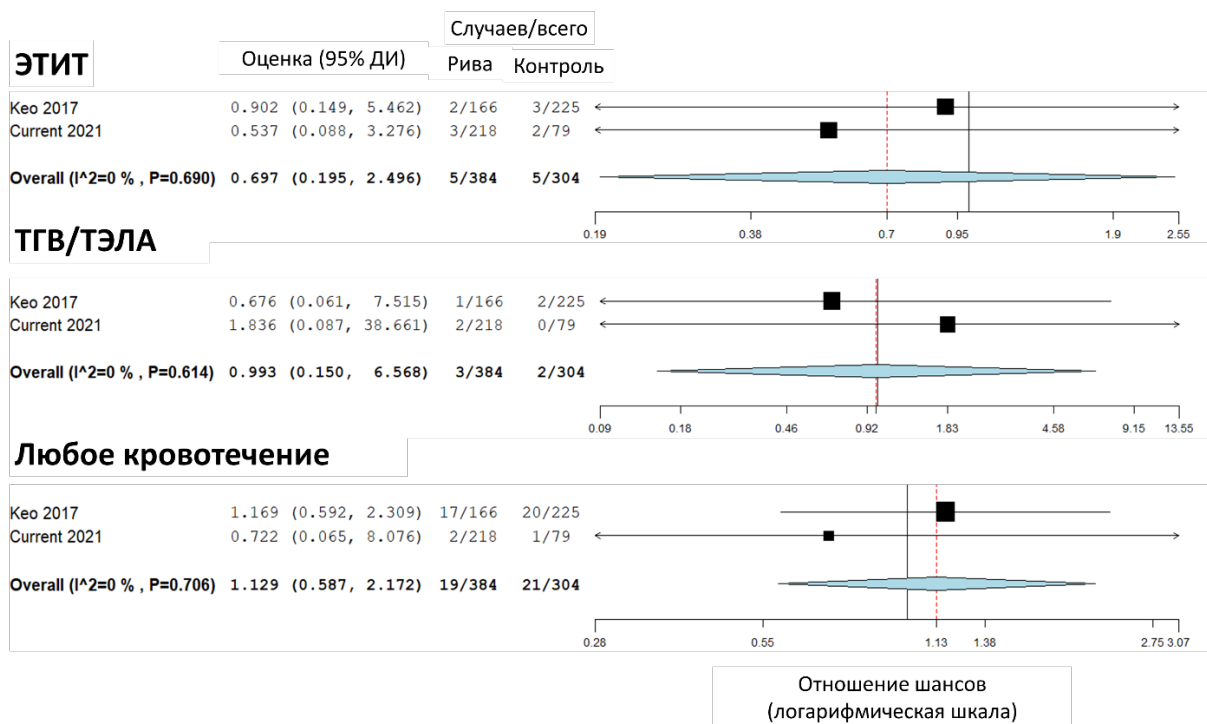
Однако особенности режима не повлияли на частоту кровотечений по сравнению с эноксапарином и предыдущими исследованиями, даже при выполнении сопутствующей минифлебэктомии.

Объединение результатов всех исследований с помощью инструментов для мета-анализа демонстрирует низкий риск развития ЭТИТ (0,4%; 95% ДИ, 0-0,8%), ТГВ или ТЭЛА (0,2%; 95% ДИ, 0-0,5%) и любого кровотечения (1,7%; 95% ДИ 1,0-3,2%, Рисунок 7.2). Следует особо отметить, что ни одного эпизода симптоматической ТЭЛА или большого кровотечения не было зарегистрировано ни в одном из исследований.



**Рисунок 7.2 Объединенная частота развития тромботических и геморрагических осложнений на фоне применения ривароксабана 10 мг после термической облитерации поверхностных вен (использована модель случайного эффекта Дер-Симонян-Лэрд)**

Сравнение профилактических доз ривароксабана с эноксапарином и фондапаринуксом также не демонстрирует каких-либо сигналов в отношении недостаточной эффективности или неудовлетворительной безопасности ПОАК (Рисунок 7.3). Таким образом, 10 мг ривароксабана может служить приемлемой альтернативой парентеральным антикоагулянтам при термической облитерации подкожных вен у пациентов с повышенным риском ВТЭО, даже несмотря на отсутствие соответствующих показаний в официальной инструкции к препарату. Подобная опция упоминается в современных клинических рекомендациях [23].



**Рисунок 7.3 Сравнительная эффективность и безопасность применения ривароксабана 10 мг при термической облитерации поверхностных вен (использована модель случайного эффекта Дер-Симонян-Лэрд)**



Ограничениями данного исследования является его ретроспективный и наблюдательный характер, а также недостаточная мощность для выявления возможных статистически значимых различий. В связи с тем, что данные были извлечены из рутинных записей в медицинской документации, они не содержат информации о тяжести ХЗВ по VCSS, показателях качества жизни, частоте встречаемости ЭТИТ 1 типа, выраженности внутрикожных кровоизлияний, интенсивности болей и пр. Требуется дальнейшие более мощные рандомизированные контролируемые исследования для окончательной оценки эффективности и безопасности применения ПОАК при современных вмешательствах на поверхностных венах.

**Выводы.** Использование профилактической дозировки ривароксабана 10 мг при термической облитерации подкожных вен ассоциируется с риском развития термически-индуцированного тромбоза на уровне 0,4% (95% ДИ, 0,0-0,8%), ТГВ и ТЭЛА на уровне 0,2% (95% ДИ, 0,0-0,5%) и любого кровотечения на уровне 1,7% (95% ДИ 1,0-3,2%) при отсутствии достоверных различий с парентеральными антикоагулянтами по эффективности и безопасности.

## ГЛАВА 8. УВЕЛИЧЕНИЕ ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ ШКАЛЫ КАПРИНИ С ПОМОЩЬЮ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ

Рутинная профилактика ВТЭО у стационарных пациентов с низким и умеренным риском их развития демонстрирует высокую эффективность, что рождает мнение о возможно чрезмерно либеральном и несбалансированном подходе к использованию антикоагулянтов [328,444]. Между тем, ситуация в группе высокого риска остается сложной, а стандартные профилактические меры оказываются недостаточно эффективными у лиц с чрезвычайно высоким риском ВТЭО, которых можно идентифицировать с помощью шкалы Каприни [363]. Ранее было показано, что у больных с  $\geq 11$  баллами введение стандартных профилактических доз антикоагулянтов малоэффективно, а частота бессимптомных ВТЭО достигает 59% [363]. Аналогичные пороговые значения баллов Каприни, ассоциированные со значительным увеличением индивидуального риска венозного тромбоза и легочной эмболии в различных медицинских специальностях, были обнаружены по результатам выполненного систематического обзора литературы (Глава 3). Причинами недостаточной эффективности фармакопрофилактики могут быть индивидуальные особенности фармакокинетики и фармакодинамики гепаринов, оценка которых возможна с помощью теста на анти-Ха активность [442]. Важное значение может иметь не только характер ответа на введение антикоагулянта, но и базальное состояние системы гемостаза, а также гиперкоагуляционные сдвиги, связанные с основным заболеванием и операционной травмой. Современные глобальные тесты для оценки системы гемостаза, в частности тест ТД позволяют наблюдать подобные изменения. Тромбодинамика изучает пространственно-временные характеристики образования сгустка крови в режиме реального времени в

близких к естественным условиям и демонстрирует высокую чувствительность в отношении гиперкоагуляции [87,233,445,523,561].

Гипотеза данного исследования заключалась в том, что применение теста ТД в периоперационном периоде позволит выявить больных с чрезмерной активацией системы гемостаза и недостаточным индивидуальным ответом на введение стандартных профилактических доз НМГ, а интеграция результатов теста ТД в шкалу Каприни позволит более точно прогнозировать развитие послеоперационных ВТЭО. Основные результаты работы были опубликованы в 2020 году в журнале «Journal of vascular surgery: venous and lymphatic disorders» [Lobastov K, Dementieva G, Soshitova N, Bargandzhiya A, Barinov V, Laberko L, Rodoman G. Utilization of the Caprini score in conjunction with thrombodynamic testing reduces the number of unpredicted postoperative venous thromboembolism events in patients with colorectal cancer. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020 Jan;8(1):31-41].

**Целью исследования** была оценка возможности улучшения предсказательной способности шкалы Каприни путем интеграции в ее состав результатов теста Тромбодинамика.

**Методы.** Для решения поставленной задачи на базе ГБУЗ ГКБ№24 ДЗМ было проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование с участием больных, перенесших большое хирургическое вмешательство по поводу колоректального рака и имевших высокий риск развития ВТЭО. *Критериями включения служили:* возраст старше 18 лет; подтвержденный колоректальный рак, требующий хирургического вмешательства; высокий риск послеоперационных ВТЭО по шкале Каприни ( $\geq 5$  баллов); подписанное информированное согласие. *Критериями исключения были:* ТГВ, выявленный до операции; использование антикоагулянтов в лечебных дозах; летальный исход до

момента выполнения УЗАС; отказ от аутопсии в случае летального исхода. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ГКБ №24.

Согласно «Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО» от 2015 года [12], всем пациентам проводилась стандартная комплексная профилактика ВТЭО, включающая раннюю активизацию, использование госпитального противоэмболического трикотажа и введение НМГ. Чулки до паха с давлением 18-21 мм рт.ст. на уровне лодыжки использовались круглосуточно в течение всего периода пребывания в стационаре. В качестве средства для фармакологической профилактики использовали эноксапарин в дозе 40 мг 1 раз в сутки. Первую дозу вводили вечером за 12 часов до операции, вторую дозу - на следующий вечер через 6-12 часов после операции, третью дозу - утром в первый послеоперационный день и затем один раз в сутки в одно и то же время (Таблица 8.1). Режим введения НМГ был синхронизирован со временем забора крови для оценки состояния системы гемостаза. Его отличительной особенностью является введение третьей дозы НМГ через 12 часов после второй инъекции, что не противоречит официальной инструкции эноксапарина, но накладывает отпечаток на состояние системы гемостаза, регистрируемого с помощью теста ТД. Фармакологическую профилактику продолжали в течение всего периода стационарного лечения, но не менее 7 дней.

Подробная методика забора образцов крови, постановки теста на диагностической системе «Регистратор тромбодинамики Т-2» (Гемакор, Россия), а также интерпретация его результатов описана в Главе 2. Полученные результаты сравнивали с референсными интервалами (Таблица 2.2).

Таблица 8.1 Объем обследования в каждой точке наблюдения

| День            | ТН       | Время забора крови | Время инъекции НМГ | Клиническое значение   |
|-----------------|----------|--------------------|--------------------|--|
| Перед операцией | 1        | 12:00-15:00        |                    | Оценка базального состояния системы гемостаза  |
|                 |          |                    | 21:00              |  |
| Операция        | 2        | 8:00               |                    | Изменения системы гемостаза через ~12 часов после первой инъекции НМГ  |
|                 | Операция |                    |                    |  |
|                 | 3        | 12:00-16:00        |                    | Изменения системы гемостаза в ответ на хирургическую травму  |
|                 |          |                    | 21:00              |  |
| ПОД 1           | 4        | 9:00               |                    | Изменения системы гемостаза через 12 часов после второй инъекции НМГ   |
|                 |          |                    | 10:00              |  |
|                 | 5        | 12:00              |                    | Изменения системы гемостаза через 2 часа после третьей инъекции НМГ (пик активности)   |
|                 | 6        | 16:00              |                    | Изменения системы гемостаза через 6 часов после третьей инъекции НМГ (пик активности)  |
| ПОД 2           | 7        | 9:00               |                    | Изменения системы гемостаза через 24 часа после третьей инъекции НМГ (остаточная активность)   |
|                 |          |                    | 10:00              |  |
| ПОД 5-7         | 8        | 9:00               |                    | Изменения системы гемостаза через 24 часа после предыдущей и перед очередной инъекцией НМГ (остаточная активность после достижения равновесной концентрации) |
|                 |          |                    | 10:00              |  |

Вкратце, увеличение времени задержки, снижение скорости роста сгустка, а также уменьшение его размера указывают на состояние гипокоагуляции. Наоборот, увеличение скорости роста сгустка и его размера свидетельствует о гиперкоагуляции. Как правило, сгусток растет только от места контакта с активатором вглубь плазмы, поэтому появление спонтанных сгустков в объеме плазмы свидетельствует о гиперкоагуляции.

Первичной конечной точкой исследования было сочетание симптоматического и бессимптомного тромбоза глубоких или поверхностных вен, а также симптоматической тромбоэмболии легочной артерии на 7-е сутки после операции.

Для выявления бессимптомного венозного тромбоза всем пациентам за день до (ТН-1) и на 5-7-е сутки после (ТН-8) операции выполняли УЗАС. Экстренное ультразвуковое исследование могло быть проведено при наличии клинических подозрений на ВТЭО. Для этого использовали аппарат «Voluson I» (General Electrics, США) с линейным датчиком 5-13 МГц. Под венозным тромбозом понимали любую несжимаемость или неполную сжимаемость вены, наличие внутрипросветных включений различной эхогенности, увеличение диаметра сосуда и отсутствие кровотока в режиме цветового картирования.

При наличии клинических подозрений на ТЭЛА выполнялась КТ-ангиопульмонография на 6-срезовом КТ-томографе «Somatom Emotion» (Siemens, Германия).

*Методы статистической обработки.* Все абсолютные величины представлены в виде средних значений со стандартными отклонениями, а относительные - в процентах с 95% ДИ, рассчитанным по методу Вильсона. Сравнение относительных величин проводилось с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Сравнение динамики изменения средних значений выполнялось на основе оценки внутригрупповых и межгрупповых факторов и внутригрупповых взаимодействий в общей

линейной модели для повторных измерений. При этом были получены три значения  $p$ :  $p_1$  – внутригрупповой фактор «время» (достоверность динамики изменения показателя во времени);  $p_2$  – внутригрупповое взаимодействие «время\*ВТЭО» (достоверность различий по наклону кривых, отражающих динамику изменения показателя во времени, между пациентами с наличием и отсутствием осложнений);  $p_3$  – межгрупповой фактор «ВТЭО» (достоверность различий показателей в отдельных точках времени между пациентам с наличием и отсутствием осложнений). Однофакторная логистическая регрессия использовалась для отбора факторов риска ВТЭО, обладающих достоверной предсказательной способностью. Прогностическое значение оценивалось по величине площади под кривыми ROC, на основании изучения координат которых выбирались пороговые значения, характеризующиеся оптимальным сочетанием чувствительности и специфичности.

**Результаты.** В период в 2015–2017 гг. было обследовано 145 пациентов, из которых 58 больных были исключены в связи с отклонениями от протокола: отказ от введения первой дозы НМГ (15 случаев), отказ от введения второй дозы НМГ (25 случаев), досрочное прекращение введения антикоагулянта (18 случаев). Предоперационный ТГВ выявлен у 6 пациентов, что привело к задержке операции и/или изменению режима использования антикоагулянтов. Один пациент скончался до момента выполнения первого УЗАС.

Таким образом в исследование было включено 80 пациентов: 33 мужчины и 47 женщин в возрасте от 45 до 87 лет (средний возраст -  $73,9 \pm 7,2$  лет). Все пациенты имели верифицированный рак слепой, ободочной или прямой кишки, потребовавший оперативного вмешательства (Таблица 8.2).

**Таблица 8.2 Общая характеристика пациентов и выполненных вмешательств**

| Характеристика                             | п  | %      |
|--|----|--------|
| <b>Локализация опухоли</b>                 |    |        |
| Прямая кишка                               | 27 | 33,75% |
| Ректосигмоидный отдел толстой кишки        | 7  | 8,75%  |
| Сигмовидная ободочная кишка                | 16 | 20,00% |
| Нисходящая ободочная кишка                 | 1  | 1,25%  |
| Селезеночный изгиб ободочной кишки         | 2  | 2,50%  |
| Печеночный изгиб ободочной кишки           | 8  | 10,00% |
| Восходящая ободочная кишка                 | 5  | 6,25%  |
| Слепая кишка                               | 12 | 15,00% |
| Синхронный рак первично-множественный рак  | 2  | 2,50%  |
| <b>Гистологическая структура опухоли</b>   |    |        |
| Низко дифференцированная аденокарцинома    | 3  | 3,75%  |
| Умеренно дифференцированная аденокарцинома | 62 | 77,50% |
| Высоко дифференцированная аденокарцинома   | 9  | 11,25% |
| Слизь-продуцирующая аденокарцинома         | 3  | 3,75%  |
| Перстневидноклеточный рак                  | 2  | 2,50%  |
| Плоскоклеточный рак                        | 1  | 1,25%  |
| <b>Стадия онкологического процесса</b>     |    |        |
| T1   | 2  | 2,50%  |
| T2   | 10 | 12,50% |
| T3   | 31 | 38,75% |
| T4   | 37 | 46,25% |
| N0   | 54 | 67,50% |
| N1   | 14 | 17,50% |
| N2   | 10 | 12,50% |
| Nx   | 2  | 2,50%  |
| M0   | 69 | 86,25% |
| M1   | 11 | 13,75% |
| <b>Объем хирургического вмешательства</b>  |    |        |
| Правосторонняя гемиколэктомия              | 25 | 31,25% |
| Левосторонняя гемиколэктомия               | 4  | 5,00%  |
| Резекция сигмовидной кишки                 | 16 | 20,00% |
| Резекция прямой кишки                      | 22 | 27,50% |
| Экстирпация прямой кишки                   | 9  | 11,25% |
| Наложение колостомы, илеостомы             | 3  | 3,75%  |
| Трансанальное удаление опухоли             | 1  | 1,25%  |



Опухоли прямой, сигмовидной и ректосигмоидного отдела ободочной кишки составляли 62,5% всех случаев. Более половины больных имели I-II клиническую стадию онкологического процесса, а отдаленные метастазы были выявлены в 13,8% случаев. По данным гистологического исследования в 77,5% наблюдений преобладала умеренно дифференцированная аденокарцинома.

Операции выполнялись преимущественно лапаротомным доступом (81,3%), лапароскопической техникой (11,3%) или носили лапароскопически-ассистированный характер (7,4%) и продолжалась от 30 до 240 мин (в среднем -  $120,0 \pm 46,2$  мин). Балл Каприни варьировала от 5 до 15 со средним значением  $9,9 \pm 2,0$ . Наличие  $\geq 11$  баллов выявлено в 31 случае. Таким образом, согласно дизайну исследования, все включенные пациенты относились к группе высокого риска развития ВТЭО, а 39% из них можно было отнести к подгруппе чрезвычайно высокого риска. Распространенность отдельных факторов риска ВТЭО представлена в Таблице 8.3.

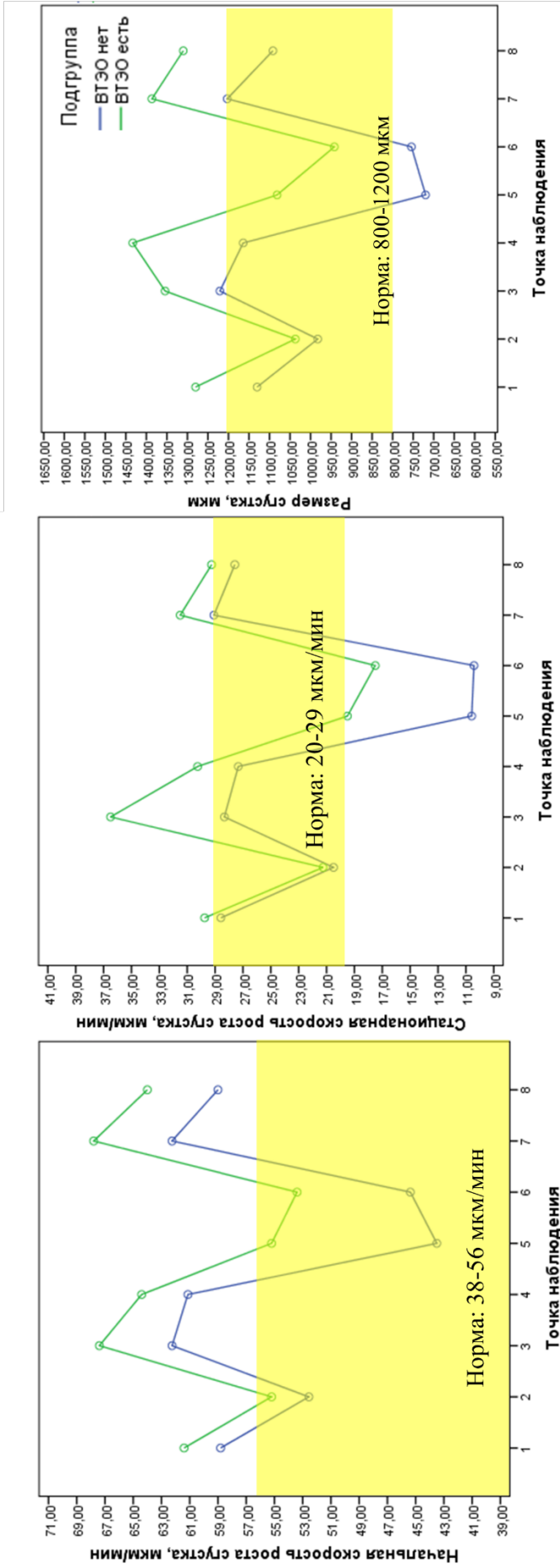
Первичная конечная точка была зарегистрирована у 21 пациента (26,3%; 95% ДИ, 17,9-36,8%) и представлена бессимптомным венозным тромбозом, выявленным при УЗАС. Изолированный тромбоз мышечных вен голени наблюдали в 14 случаях, тромбоз ЗББВ - в 2 случаях, распространение тромба из мышечных вен голени на ЗББВ – в 2 случаях, и тромбоз ствола БПВ на бедре - в 3 случаях. Ни одного эпизода симптоматической ТЭЛА выявлено не было.

За период наблюдения ВЗРС менялось достоверно ( $p_1=0,019$ ), но не выходило за пределы референсного диапазона и не различалось у больных с тромбозом и без него ( $p_2=0,880$ ,  $p_3=0,111$ ).

**Таблица 8.3 Распространенность индивидуальных факторов риска  
ВТЭО в соответствии со шкалой Каприни**

| <b>Фактор риска</b>   | <b>n</b> | <b>%</b> |
|---|----------|----------|
| Возраст 41-60 лет   | 4        | 5,0      |
| Возраст 61-74 года  | 32       | 40,0     |
| Возраст старше 75 лет   | 44       | 55,0     |
| Варикозные вены   | 34       | 42,5     |
| Отек нижних конечностей   | 42       | 52,5     |
| Серьезное заболевание легких  | 5        | 6,3      |
| ХСН   | 22       | 27,5     |
| Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 мес. в анамнезе                | 1        | 1,3      |
| ВЗК   | 1        | 1,3      |
| ХОБЛ  | 10       | 12,5     |
| ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup>  | 43       | 53,8     |
| Малое хирургическое вмешательство   | 1        | 1,3      |
| Прием комбинированных оральных контрацептивов, гормон-заместительная терапия      | 1        | 1,3      |
| Сепсис  | 2        | 2,5      |
| Постельный режим более 72 часов   | 44       | 55,0     |
| Злокачественное новообразование   | 80       | 100,0    |
| Личный анамнез ВТЭО   | 6        | 7,5      |
| Катетеризация центральных вен   | 4        | 5,0      |
| Большая хирургия или лапароскопическое вмешательство (длительностью более 45 мин) | 79       | 98,8     |

Изменения НСРС и ССРС, а также РС были похожи и отличались достоверностью ( $p_1 < 0,001$ , Рисунок 8.1). Исходное значение показателей (ТН-1) находилось на верхней границе нормы или превышало ее, что отражало базальное состояние гиперкоагуляции. Первая доза НМГ снижала показатели и нормализовала систему гемостаза (ТН-2). Последующая операционная травма способствовала возврату гиперкоагуляции с достижением показателями более высоких значений у пациентов с ВТЭО (ТН-3). Повторное введение эноксапарина приводило к незначительному снижению всех параметров и переходу гемостаза в норму, что чаще достигалось у больных без тромбоза (ТН-4).



$p_1 < 0,0001$  для внутригруппового фактора «время»,  $p_2 = 0,510$  для внутригруппового взаимодействия «время\*BTЭO»,  $p_3 = 0,039$  для межгруппового фактора «BTЭO»

$p_1 < 0,0001$  для внутригруппового фактора «время»,  $p_2 = 0,108$  для внутригруппового взаимодействия «время\*BTЭO»,  $p_3 = 0,013$  для межгруппового фактора «BTЭO»

$p_1 < 0,001$  для внутригруппового фактора «время»,  $p_2 = 0,558$  для внутригруппового взаимодействия «время\*BTЭO»,  $p_3 = 0,019$  для межгруппового фактора «BTЭO»

**Рисунок 8.1** Динамика изменения основных показателей теста Тромбодинамика у пациентов с наличием и отсутствием послеоперационных BTЭO

Третья инъекция НМГ вызывала значительное угнетение свертывающей способности крови на пике действия препарата (ТН-5 и ТН-6) с последующим ее возвратом к исходному состоянию в фазе остаточной активности (ТН-7 и ТН-8). При отсутствии тромбоза ответ на введение НМГ и степень гипокоагуляции были более выражены ( $p_3 < 0,05$ ). При этом общая тенденция изменения показателей достоверно не отличалась между лицами с наличием и отсутствием осложнений ( $p_2 > 0,05$ ). Этот факт подчеркивает преимущественные различия по интенсивности ответа на хирургическую агрессию и введение НМГ при сохранении единой тенденции изменений системы гемостаза.

Плотность сгустка изменялась недостоверно ( $p_1 = 0,832$ ) при отсутствии различий между подгруппами ( $p_2 = 0,429$ ,  $p_3 = 0,631$ ). Спонтанные сгустки хотя бы в одной ТН регистрировались у 30,5% больных без тромбоза и у 52,4% больных с тромбозом без достоверных различий ( $p = 0,112$ ). Единственным моментом, когда СС встречался чаще у больных с послеоперационными ВТЭО, была ТН-6 (0% против 9,5%,  $p = 0,041$ ), т.е. в период пика активности третьей дозы эноксапарина.

Для оценки прогностической способности исследуемых параметров теста ТД был проведен однофакторный регрессионный анализ для каждого из 6 показателей в каждый из 8 моментов времени (48 предикторов). Достоверные значения были получены для НСРС-1, ССРС-1, ССРС-3, НСРС-4, ССРС-4, РС-4, НСРС-5, РС-6, НСРС-7, ССРС-7, РС-7 (цифра соответствует ТН, когда выполнен забор крови).

С целью количественного анализа предиктивной способности выбранных показателей были построены ROC-кривые и оценены величины площади под ними. В результате только 4 из 13 предложенных параметров показали статистически значимое влияние на риск развития ВТЭО и были отобраны для дальнейшей обработки. Ими оказались начальная скорость роста сгустка и размер сгустка точках наблюдения 4 и 7. Максимальная

площадь под кривой зарегистрирована для НСРС-7 (ППК=0,943±0,053; p=0,004), на втором месте оказался РС-4 (ППК=0,886±0,097; p=0,012), третье место занял РС-7 (ППК=0,843±0,102; p=0,026) и на последнем месте оказалась НСРС-4 (ППК=0,821±0,101; p= 0,037).

Для определения порогов выбранных параметров, превышение которых связано со значительным увеличением риска послеоперационного венозного тромбоза, были построены отдельные ROC-кривые и проанализированы координаты под ними.

Пороговые значения составили:

- НСРС-4: 62,5 мкм/мин (чувствительность - 76,2%, специфичность - 64,2%),
- НСРС-7: 64,5 мкм/мин (чувствительность - 82,4%, специфичность - 73,9%),
- РС-4: 1333,5 мкм (чувствительность - 81,0%, специфичность - 72,5%),
- РС-7: 1351,5 мкм (чувствительность - 81,3%, специфичность - 77,5%).

Таким образом, для обоих показателей пороговые значения, а также их чувствительность и специфичность увеличились в точке наблюдения 7, т.е. на фоне остаточной активности эноксапарина.

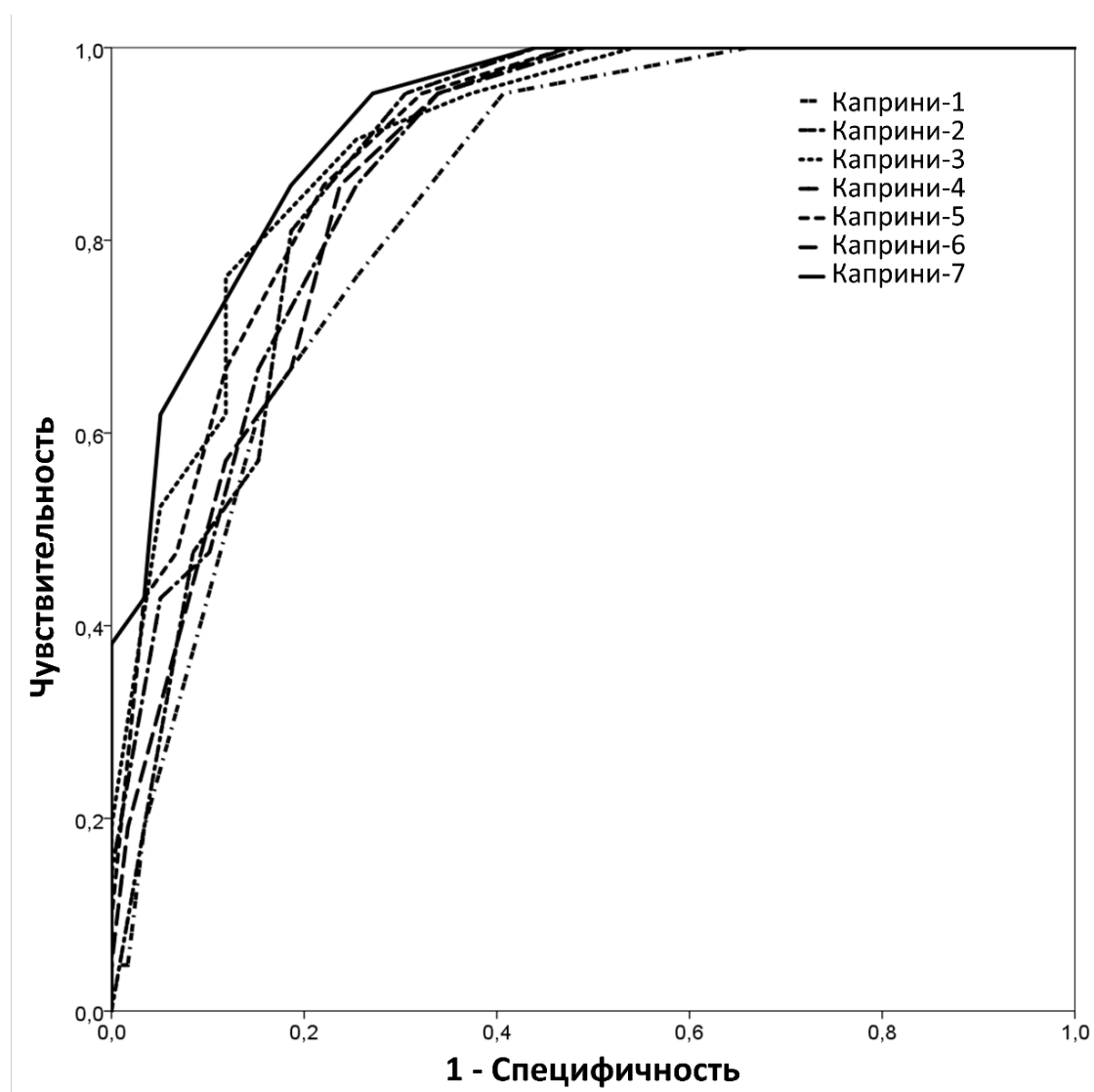
Оригинальная версия шкалы Каприни в блоке 3-балльных факторов риска содержит категорию «Другие врожденные или приобретенные тромбофилии», к которой можно отнести гиперкоагуляцию, выявляемую с помощью теста ТД. Для оценки прогностической способности оригинальной шкалы Каприни и ее модифицированной версии сумма баллов была пересчитана несколько раз с добавлением дополнительных 3 очков в случае, если один или несколько параметров теста ТД превышали свои пороговые значения.

В результате моделирования для каждого пациента было получено 7 вариантов шкалы Каприни:

- 1) оригинальный балл по шкале Каприни без учета показателей ТД;
- 2) балл Каприни, учитывающий только увеличение НСРС-4 > 62,5 мкм/мин;
- 3) балл Каприни, учитывающий только увеличение РС-4 > 1333,5 мкм;
- 4) балл Каприни, учитывающий только увеличение НСРС-7 > 64,5 мкм/мин;
- 5) балл Каприни, учитывающий только увеличение РС-7 > 1351,5 мкм;
- 6) балл Каприни, учитывающие увеличение любого из четырех параметров теста ТД;
- 7) балл Каприни, учитывающий одновременное увеличение всех четырех параметров теста ТД.

По результатам пересчета были построены отдельные ROC-кривые (Рисунок 8.2), проанализированы площади под ними и координаты. Результаты показали, что стандартная шкала Каприни-1 сохраняет высокую прогностическую способность (ППК=0,839±0,045; p<0,0001), а наличие ≥11 баллов с чувствительностью 76,2% и специфичностью 74,6% позволяет прогнозировать возникновение послеоперационного венозного тромбоза. Самую высокую прогностическую ценность продемонстрировала модель с учетом одновременного увеличения всех четырех параметров теста ТД (Каприни-7): ППК=0,924±0,029 (p<0,0001). Наличие ≥12 баллов с чувствительностью 85,7% и специфичностью 81,4% предсказывало развитие ВТЭО. Данное сочетание чувствительности и специфичности оказалось лучшим из всех наблюдаемых. Второе место заняла модель Каприни-3: ППК=0,903±0,034 (p<0,0001), порог - 12 баллов, чувствительность - 90,5%, специфичность - 74,6%. Третье место заняла модель Каприни-5: AUC=0,897±0,034 (p<0,0001), порог - 12 баллов, чувствительность - 85,7%, специфичность - 78,0%. Четвертое место заняла

модель Каприни-4:  $\text{ППК}=0,878\pm 0,038$  ( $p<0,0001$ ), порог - 12 баллов, чувствительность - 85,7%, специфичность - 74,6%. Предпоследнее место заняла модель, учитывающая увеличение любого из четырех показателей (Каприни-6):  $\text{ППК}=0,871\pm 0,390$  ( $p<0,0001$ ), порог - 13 баллов, чувствительность - 85,7%, специфичность - 76,3%. Прогностическая ценность модификации, учитывающей только увеличение НСРС-4 (Каприни-2), оказалась наименьшей:  $\text{ППК}=0,869\pm 0,040$  ( $p<0,0001$ ), порог - 13 баллов, чувствительность - 81,0%, специфичность - 80,4%.



**Рисунок 8.2** Результаты построения кривых ROC для различных модификаций шкалы Каприни

Таким образом, все модификации шкалы Каприни, учитывающие параметры теста ТД, характеризовались улучшенной прогностической способностью в отношении послеоперационных ВТЭО, повышенной чувствительностью и специфичностью, а также увеличенным пороговым значением. Последнее явление вполне закономерно, так как наличие гиперкоагуляции в тесте ТД требует добавления 3 дополнительных баллов, что увеличивает среднее значение во всей выборке.

Чтобы определить оптимальную модификацию шкалы Каприни был проведен дополнительный анализ. Для каждой из них рассчитали отдельно число спрогнозированных и не спрогнозированных ВТЭО в подгруппах пациентов, у которых индивидуальный балл превышал или не превышал пороговое значение. Для этого все пациенты, оцененные по соответствующему варианту шкалы, были разделены на две подгруппы: лица, не превысившие пороговый балл, и лица, превысившие его. В каждой из этих подгрупп ретроспективным образом была рассчитана частота послеоперационного венозного тромбоза (Таблица 8.4). Все случаи регистрации ВТЭО в подгруппе лиц, имевших балл ниже порогового значения, считались «не предсказанными».

**Таблица 8.4. Частота предсказанные и не предсказанных ВТЭО при различных модификациях шкалы Каприни**

| <b>Вариант шкалы</b> | <b>Порог</b> | <b>&lt;порога</b> | <b>≥порога</b> | <b>p</b> |
|----------------------|--------------|-------------------|----------------|----------|
| Каприни-1            | 11           | 10,2%             | 51,6%          | <0,0001  |
| Каприни-2            | 13           | 12,5%             | 81,3%          | <0,0001  |
| Каприни-3            | 12           | 8,8%              | 69,6%          | <0,0001  |
| Каприни-4            | 12           | 6,4%              | 54,6%          | <0,0001  |
| Каприни-5            | 12           | 6,1%              | 58,1%          | <0,0001  |
| Каприни-6            | 13           | 6,3%              | 56,3%          | <0,0001  |
| Каприни-7            | 12           | 5,9%              | 62,1%          | <0,0001  |



Проведенное моделирование показало, что все модификации шкалы Каприни, кроме одной, характеризовались уменьшенным количеством не предсказанных ВТЭО по сравнению с оригинальным вариантом. Только при использовании модели Каприни-2 частота тромбозов в подгруппе больных <13 баллов составила 12,5%, что превышало показатель для оригинальной версии (10,2%). Наилучшие результаты продемонстрировал вариант с учетом одновременного увеличения всех четырех параметров теста ТД (Каприни-7) - 5,9% в подгруппе больных <12 баллов. На основании параллельного анализа предиктивной способности по значению ППК и числа не предсказанных тромбозов был сформирован рейтинг модификаций шкалы Каприни (Таблица 8.5).

**Таблица 8.5 Общее сравнение предсказательной способности и частоты не предсказанных тромбозов для различных версий шкалы Каприни**

| <b>Вариант шкалы</b> | <b>ППК</b> | <b>Частота не предсказанных тромбозов</b> |
|----------------------|------------|---|
| Каприни-1            | 0,839      | 10,2%                                     |
| Каприни-7            | 0,924      | 5,9%                                      |
| Каприни-3            | 0,903      | 8,8%                                      |
| Каприни-5            | 0,897      | 6,1%                                      |
| Каприни-4            | 0,878      | 6,4%                                      |
| Каприни-6            | 0,871      | 6,3%                                      |
| Каприни-2            | 0,869      | 12,5%                                     |

Зеленым цветом обозначены сильные преимущества модификации перед оригинальной версией. Голубым цветом – умеренные преимущества. Желтым цветом – слабые преимущества. Оранжевым – недостатки.

Таким образом, оптимальное сочетание предиктивной способности и числа не предсказанных тромбозов имели модификации шкалы Каприни 4, 5, 6 и 7, учитывающие повышение НСРС и РС через 24 часа после введения НМГ, а также повышение любого из показателей или всех показателей

одновременно через 12 и 24 часа после введения НМГ. На основании полученных данных был разработан алгоритм применения модифицированных версий шкалы Каприни (Рисунок П1 раздела «Приложение»).

**Обсуждение.** Шкала Каприни является универсальным и гибким инструментом для оценки риска послеоперационных ВТЭО. Наличие свободных блоков с возможностью дополнительного внесения исходно неучтенных факторов риска открывает широкие возможности для ее кастомизации.

Проведенное исследование в очередной раз продемонстрировало высокую предсказательную способность оригинальной версии шкалы Каприни, а также подчеркнуло существование подгруппы чрезвычайно высокого риска, у которой стандартные профилактические мероприятия с использованием НМГ и эластичной компрессии оказываются недостаточно эффективными.

В то же время тест Тромбодинамика сам по себе продемонстрировал высокую способность по выявлению базальной и стимулированной операционной травмой гиперкоагуляции, а также возможность оценки индивидуального ответа на введение НМГ. До сих пор это было возможно только с помощью измерения анти-Ха активности. Было показано, что у пациентов с высоким риском ВТЭО достижение целевого диапазона анти-Ха активности в ответ на введение стандартных профилактических доз НМГ колеблется от 8% до 66% и в среднем не превышает 50% [103,167,200,318,347,441,442,489,567,568], невозможность достижения целевого диапазона ассоциируется с повышенным риском ВТЭО, а индивидуальная коррекция дозы НМГ по показателю анти-Ха активности позволяет достичь целевого диапазона в 60-75% и значительно снижает частоту осложнений [103,189,200,441,567,568,587]. Однако

индивидуальная коррекция дозы до сих пор не позволила достичь целевого диапазона у 100% пациентов.

Можно предположить, что либо разработанные целевые диапазоны не оптимальны, либо уровень анти-Ха активности не отражает всего спектра фармакологической активности НМГ [406,409,464]. В то же время Тромбодинамика, являясь глобальным тестом гемостаза, позволяет оценить комплексное влияние препарата на свертываемость крови.

Интересно, что наибольшей прогностической способностью обладали параметры ТД, зарегистрированные в ТН-1, отражающие базальную гиперкоагуляцию, а также в ТН-4 и ТН-7, отражающие низкий индивидуальный ответ на остаточную активность (хвостовую концентрацию) эноксапарина. В то же время показатели, полученные на пике активности препарата (ТН-5 и ТН-6), не имели прогностического значения. Это согласуется с результатами мета-анализа исследований по мониторингу анти-Ха активности, продемонстрировавшему снижение риска развития ВТЭО на 56% в особенности при оценке остаточной активности НМГ [587]. Таким образом, наиболее очевидным вариантом коррекции выявленных нарушений является не увеличение разовой дозы эноксапарина, а увеличение кратности инъекций.

Важно, что рассчитанные пороговые значения НСРС и РС, которые с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировали развитие ВТЭО на фоне введения стандартной дозы НМГ, выходили за пределы референсных интервалов. Это свидетельствует о том, что только значительные сдвиги системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции приводили к развитию осложнений. Более слабые отклонения, вероятнее всего, могли быть компенсированы собственной противосвертывающей и фибринолитической системами и не имели клинического значения. Этот факт необходимо учитывать во избежание необоснованного назначения

повышенных доз НМГ для достижения референсных значений или состояния гипокоагуляции, что может повышать риск кровотечения.

Исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, оно было выполнено на специфической популяции пациентов с колоректальным раком. Выбор был обоснован профилем клинического центра, на базе которого выполнялось исследование, а также высокой частотой развития бессимптомных тромбозов у данной категории пациентов даже при использовании стандартных методов профилактики. В связи с этим полученные результаты и выводы могут быть лишь ограниченным образом экстраполированы на другие хирургические специальности, для которых установленные пороговые значения теста ТД могут оказаться нерелевантными. Во-вторых, исследование носило по большей части пилотный характер, что сказалось на небольшой величине выборки, малом числе тромботических событий и отсутствии среди них проксимальных и симптоматических тромбозов, а также случаев легочной эмболии. В-третьих, предложенные модификации шкалы Каприни прошли лишь внутреннюю ретроспективную валидацию на той же выборке, в которой были разработаны, что ограничивает достоверность полученных результатов.

**Выводы.** Параметры теста Тромбодинамика, в частности начальная скорость роста сгустка и размер сгустка, измеренные через 12 и 24 часов после введения профилактической дозы низкомолекулярного гепарина, обладают высокой способностью предсказывать развитие бессимптомного венозного тромбоза у пациентов с колоректальным раком и высоким риском ВТЭО. Включение названных параметров в состав шкалы Каприни повышает предиктивную ценность последней и снижает число не предсказанных тромбозов на 1,4-4,3%.

## **ГЛАВА 9. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕЙ ПНЕВМАТИЧЕСКОЙ КОМПРЕССИИ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВТЭО У ПАЦИЕНТОВ С ЧРЕЗВЫЧАЙНО ВЫСОКИМ РИСКОМ**

Одним из способов повышения эффективности профилактики ВТЭО у пациентов с чрезвычайно высоким риском является совместное применение фармакологических и механических способов, в частности комбинации стандартных профилактических доз НМГ и ИПК, что в литературе носит название «фармако-механическая профилактика». Интермиттирующая пневматическая компрессия по своей эффективности не уступает введению профилактических доз антикоагулянтов, но в отличие от них не увеличивает опасность кровотечений [268]. Поэтому она часто рассматривается в качестве альтернативы антикоагулянтам у пациентов с повышенным геморрагическим риском, особенно после вмешательств на полости черепа и спинном мозге [231]. Между тем совместное применение механических и фармакологических методов демонстрирует повышенную эффективность в сравнении с использованием каждого подхода по отдельности [296], что может иметь особое значение у пациентов с чрезвычайно высоким риском ВТЭО. Тем не менее сохраняются некоторые вопросы относительно оптимального режима использования ИПК.

Во-первых, существует много технических решений для проведения ИПК, которые отличаются по уровню давления, скорости инфляции и деинфляции, длине компрессионной манжеты (стопа, голень, бедро), распределению давления (униформная или последовательная градуированная компрессия). Все эти параметры могут влиять на гемодинамический ответ и клиническую эффективность методики [379,405]. Кроме того, не существует убедительных доказательств преимущества одних устройств над другими. Имеются отдельные

клинические наблюдения, свидетельствующие в пользу последовательной градуированной компрессии [472].

Во-вторых, определенную проблему при использовании ИПК составляет невысокая комплаентность, колеблющаяся обычно пределах 48-53% [112,162,166,210]. Основные недостатки устройств связаны с их большими размерами и громоздкостью, необходимостью подключения к электрической сети, что ограничивает активность пациентов и может задерживать выписку из стационара и реабилитацию [379]. Низкая комплаентность проявляется не только очевидным отсутствием манжет на ногах пациента, но и неработающей помпой при формально наложенной ИПК. Было показано, что подобные ситуации могут сопровождать до 84% всего времени применения методики [162].

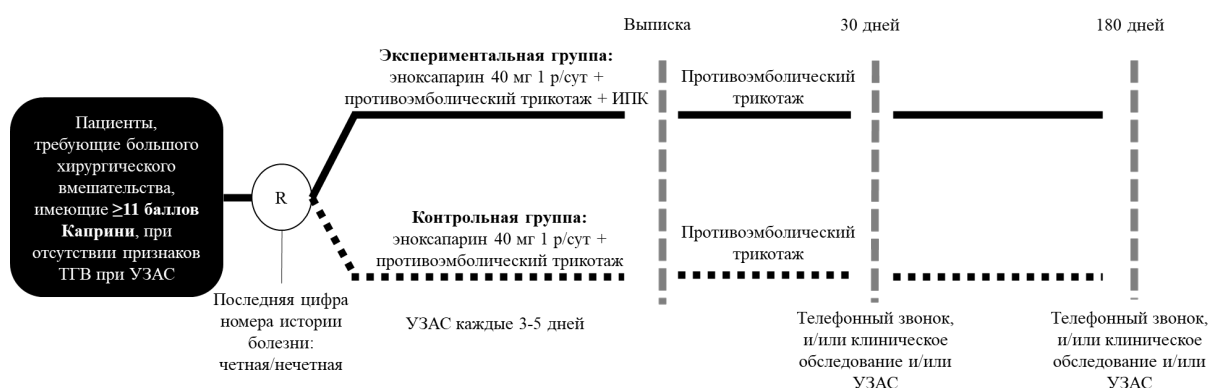
В-третьих, на сегодняшний день отсутствуют достоверные сведения о минимально достаточном времени проведения ИПК в течение суток. Имеются данные о разной продолжительности использования устройств (14–20 часов в сутки в зависимости от их типа) [452], которая может быть значительно сокращена ( $\geq 6$  часов) при сочетании с фармакопрофилактикой [193]. При этом стандартной является рекомендация по проведению ИПК в течение  $\geq 18$  часов в сутки, которая носит исключительно экспертный характер [199].

Эти и другие нерешенные вопросы легли в основу рандомизированного контролируемого исследования «**Intermittent Pneumatic Compression in Surgical Patients at Extremely-high Risk of Venous Thromboembolism**» (IPC-SUPER). Основная гипотеза заключалась в том, что применение ИПК на фоне комбинированной профилактики (противоэмболический трикотаж и стандартные дозы антикоагулянтов) позволит снизить частоту развития послеоперационных ВТЭО у пациентов с чрезвычайно высоким (балл Каприни  $\geq 11$ ). Кроме того, требовалась проверка гипотезы о том, что предоставление 6-часового ночного интервала

без компрессии (с полуночи до 6 утра) при условии сохранения общего времени применения ИПК в пределах 18 часов в сутки позволит улучшить комплаентность без ущерба эффективности. Основные результаты были опубликованы в 2021 году в журнале «Annals of surgery» [Lobastov K, Sautina E, Alencheva E, Bargandzhiya A, Schastlivtsev I, Barinov V, Laberko L, Rodoman G, Boyarintsev V. Intermittent Pneumatic Compression in Addition to Standard Prophylaxis of Postoperative Venous Thromboembolism in Extremely High-risk Patients (IPC SUPER): A Randomized Controlled Trial. Ann Surg. 2021 Jul 1;274(1):63-69].

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность использования интермиттирующей пневматической компрессии в составе комплексной профилактики ВТЭО у пациентов с чрезвычайно высоким риском, оцененным по шкале Каприни.

**Методы. Дизайн.** Двухцентровое, проспективное, рандомизированное (с независимым распределением), открытое клиническое исследование со слепой оценкой конечной точки, включавшее пациентов с чрезвычайно высоким риском развития послеоперационных ВТЭО (балл Каприни  $\geq 11$ ). Участники были случайным образом распределены на две группы (экспериментальная, ИПК, и контрольная группа) в соответствии с проводимой профилактикой ВТЭО. В обеих группах использовались госпитальные противоэмболические чулки и инъекции НМГ, а пациенты экспериментальной группы дополнительно получали ИПК. Общая продолжительность профилактики составила 30 дней, пациенты наблюдались в течение 180 дней с регулярным клиническим и ультразвуковым обследованием. На Рисунке 9.1 представлен глобальный дизайн исследования. Оно было зарегистрировано на [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) под номером NCT03044574.

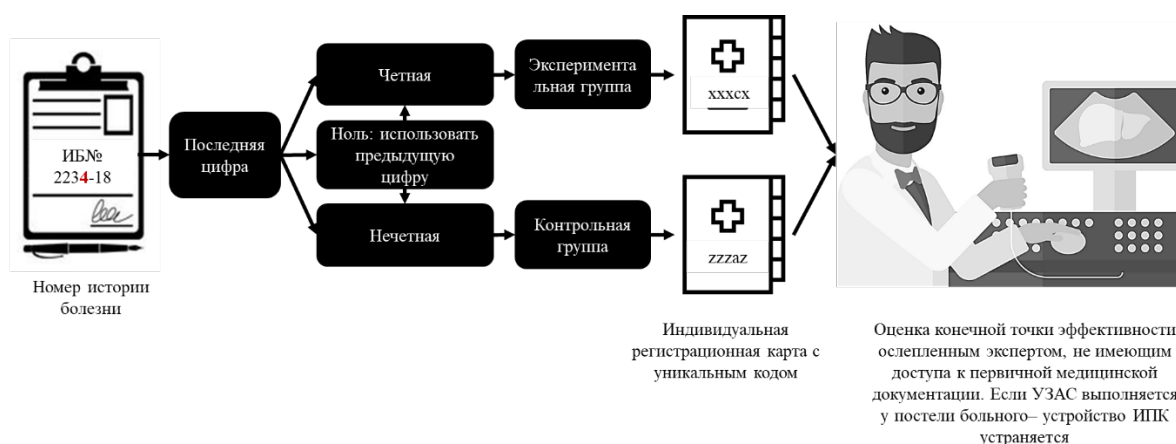


**Рисунок 9.1** Общий дизайн исследования

*Рандомизация, стратификация и минимизация систематической ошибки.* Рандомизации подвергались только пациенты, прошедшие скрининг и соответствующие критериям включения. Она проводилась независимо в обоих клинических центрах на основании номера истории болезни: если последняя цифра была четной, больной относился к группе ИПК, а если нечетной – к контрольной группе, если последней цифрой был ноль, то использовалась предыдущая цифра. Оба клинических центра являются многопрофильными медицинскими учреждениями, в которых нумерация историй болезни осуществляется последовательно по всем отделениям. Он начинается в начале года (например, первая медицинская карта в 2019 году — 1/19) и заканчивается в конце года. Учитывая большое количество госпитализаций во все медицинские отделения, вероятность того, что два последовательно включенных пациента могли иметь смежные номера истории болезни, была минимальной, что обеспечивало высокую случайность распределения. С целью снижения риска преднамеренного невключения лиц с повышенным риском ВТЭО в группу ИПК и наоборот, все несоответствующие критериям пациенты были повторно оценены на предмет объективности невключения. После распределения в соответствующую группу больному присваивался индивидуальный код, содержащий его порядковый номер, инициалы и год рождения (например,



1ИАП1961), который использовался во всей документации исследования. Лист рандомизации хранился у ответственного исследователя. Ослепленный эксперт, выполняющий УЗАС, не имел доступа к первичной медицинской документации или листу рандомизации, он использовал только индивидуальный код пациента для идентификации. Кроме того, с целью максимального ослепления ультразвуковое исследование выполнялось в отдельном кабинете вдали от палаты. В случае необходимости проведения УЗАС у постели больного аппарат ИПК заранее убирали. Схема рандомизации и ослепления представлена на Рисунке 9.2.



**Рисунок 9.2** Схема рандомизации и ослепления

*Исследуемая популяция, критерии включения и исключения.* Пациенты, поступившие в клинические центры для выполнения экстренного, срочного или планового хирургического вмешательства, были оценены на соответствие критериям включения и исключения в рамках процедуры скрининга, которая осуществлялась днем накануне планового вмешательства или непосредственно до или в течение 12 часов после экстренной операции.

*Критериями включения служили:* возраст старше 40 лет, показание к большому хирургическому вмешательству, высокий риск развития

послеоперационных ВТЭО, балл Каприни  $\geq 11$ , подписанное информированное согласие.

Возраст старше 40 лет был выбран в качестве критерия включения в соответствии с актуальными на тот момент Клиническими рекомендациями [12], которые относят таких пациентов к стандартной группе высокого риска ВТЭО при выполнении больших хирургических вмешательств.

Большую операцию определяли, как любое вмешательство под наркозом или регионарной анестезией с моторным блоком нижних конечностей продолжительностью  $\geq 45$  мин. В соответствии со шкалой Каприни эта группа была представлена большой хирургической операцией ( $>45$  мин) или лапароскопическим вмешательством ( $>45$  мин).

Первичная оценка риска ВТЭО проводилась в соответствии с актуальными «Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО» от 2015 года [12] (большие операции у пациентов 40–60 лет с дополнительными факторами риска или большие операции у пациентов старше 60 лет независимо от наличия факторов риска). При обнаружении высокого риска производилась дальнейшая оценка по шкале Каприни.

Баллы Каприни рассчитывались дважды: при исходном скрининге перед включением в исследование и перед выпиской из стационара или после смерти. Допускалось включение пациентов с предполагаемым количеством баллов  $\geq 11$ , но  $\geq 9$ . После окончательной верификации сопутствующих заболеваний, которая осуществлялась профильным специалистом, рассчитывалась окончательная сумма баллов.

*Критериями исключения были:* наличие признаков ТГВ перед началом исследования; выполненная ранее пликация НПВ или имплантация кава-фильтра; потребность в антикоагулянтной терапии до операции; потребность в назначении терапевтических доз антикоагулянтов после операции; отсутствие антикоагулянтной терапии  $>5$  дней после операции;

коагулопатия (не связанная с ДВС-синдромом); тромбоцитопения; геморрагический диатез; инфекции мягких тканей нижних конечностей; лодыжечно-плечевой индекс  $<0,6$ ; летальный исход в течение первых 5 дней наблюдения.

*Выход пациента из исследования* был возможен в случае отказа от дальнейшего участия, при возникновении серьезных НЯ, требовавших досрочного прекращения процедур исследования, а также при соблюдении критериев выхода из исследования.

Критерии выхода были следующими: регистрация любого эпизода ВТЭО, рассматривавшегося в рамках первичной и вторичной конечных точек; возникновение большого и НБКЗ кровотечения, рассматривавшихся в рамках вторичных конечных точек и требовавших прекращения введения НМГ; возникновение повреждения кожи нижних конечностей, рассматривавшегося в рамках вторичной конечной точки и требовавшего прекращения использования ИПК; возникновение любого клинического состояния, требующего прекращения применения ИПК или ЭК (например, ишемия нижних конечностей, компартмент-синдром); возникновение любого клинического состояния, требующего прекращения введения НМГ (например, тромбоцитопения, аллергическая реакция); возникновение любого клинического состояния, требующего изменения способа профилактики ВТЭО (например, изменение дозы и типа антикоагулянтной терапии); обнаружение любых критериев исключения после рандомизации.

*Отклонения от протокола.* Серьезными отклонениями от протокола, которые требовали исключения пациента из окончательного анализа, служили: пропуск  $\geq 2$  запланированных УЗАС; пропуск последнего УЗАС перед выпиской из стационара; отказ от секционного исследования в случае летального исхода; невозможность оценить комплаентность при использовании ИПК (отсутствие информации в листе комплаентности); грубые несоответствия между первичной документацией и

регистрационной картой; нарушения процедуры получения информированного согласия; несоблюдение процедур протокола клинического исследования; невозможность собрать все данные, используемые при оценке конечных целей исследования (например, отсутствие записей в первичной документации, необходимых для проверки критериев включения/исключения, критериев безопасности и эффективности); любые другие отклонения от протокола, подпадающие под определение «значительное отклонение».

*Первичной конечной точкой* являлся бессимптомный венозный тромбоз нижних конечностей, выявленный с помощью УЗАС в период стационарного лечения.

*Вторичные конечные точки* оценивались на протяжении трех периодов наблюдения.

В период стационарного лечения они включали: изолированный ТГВ мышечных вен голени; проксимальный ТГВ; симптоматическую ТЭЛА; смертельную ТЭЛА; суммарное число эпизодов ВТЭО; послеоперационную летальность; повреждение кожи нижних конечностей; сочетание большого и НБКЗ кровотечения; комплаенс при использовании ИПК.

Через 30 и 180 дней после хирургического вмешательства вторичные конечные точки включали: комбинацию симптоматического и бессимптомного венозного тромбоза нижних конечностей и симптоматической ТЭЛА; ВТЭО-ассоциированную смертность и ВТЭО-неассоциированную смертность.

При выполнении УЗАС дистальный ТГВ определялся как несжимаемость пораженной вены на голени (ЗББВ, ПББВ, МБВ, МВГ) или как повторная окклюзия ранее реканализованной вены в случае наличия ТГВ в анамнезе. Проксимальный ТГВ определялся как несжимаемость ПкВ, БВ и ОБВ или как повторная окклюзия ранее реканализованных вен

при наличии перенесенного ТГВ, и/или как отсутствие кровотока в режиме цветового картирования. Тромбоз поверхностных вен определялся как несжимаемость пораженной поверхностной вены (БПВ, МПВ, их ветви). Изолированный тромбоз МВГ определялся как окклюзия любых глубоких вен голени, кроме ЗББВ, ПББВ и МБВ, включая вены и синусы икроножной и камбаловидной мышц. Проксимальный ТГВ включал в себя окклюзию подколенной и всех последующих вен в краниальном направлении вплоть до подвздошных сосудов (ПкВ, БВ, ОБВ, наружная и общая подвздошная вены). Легочную эмболию диагностировали на основании стандартных клинических проявлений [326] и верифицировали с помощью ОФЭКТ/КТ или КТ-АПГ по характерным дефектам контрастирования.

Большое кровотечение определялось по критериям ISTH [506]. Небольшое, но клинически значимое кровотечение определяли как любое не соответствующее критериям большого, но требующее проведения специфических гемостатических мероприятий и/или прекращения (прерывания) введения антикоагулянтов, отличается от критериев ISTH [288].

Повреждение кожи голени определяли как появление гиперемии, пузырей (и в дальнейшем эрозий), некрозов (и в дальнейшем язв) в зоне контакта с компрессионным изделием, в особенности на передней поверхности голеностопного сустава.

*Вмешательства.* Все рандомизированные пациенты получали стандартную профилактику ВТЭО в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [12], которая включала использование госпитального противоэмболического трикотажа и введение профилактических доз НМГ. В экспериментальной группе в дополнение к стандартной профилактике применяли ИПК.

*Госпитальный противоэмболический трикотаж* в виде чулка до паха подбирался индивидуально в соответствии с размерными таблицами

производителя и параметрами конечности пациента. В случае плановой госпитализации трикотаж подбирался и приобретался пациентом заранее. В случае экстренного поступления подбор и приобретение трикотажа осуществлялось непосредственно перед операцией или в течение 24 часов после нее. При этом до момента надевания чулок разрешалось использовать компрессионный бандаж из бинтов длиной растяжимости. Отсутствие должным образом подобранного противоэмболического чулка через 24 часа после экстренной операции считалось серьезным отклонением от протокола. Трикотаж надевался перед операцией и использовался круглосуточно в течение всего периода пребывания в стационаре. После выписки рекомендовалось продолжить применение эластичной компрессии в период ночного сна и длительного дневного отдыха в постели на протяжении 30 дней с момента операции. Производитель компрессионных чулок не был заранее определен, поэтому разрешалось использовать любой продукт, обеспечивающий стандартный профиль давления от 18 до 21 мм рт.ст. в области голеностопного сустава и до 5-10 мм рт.ст. на бедре. Использование изделий ниже колена (гольфа) не разрешалось

*Фармакологическая профилактика* осуществлялась путем подкожного введения эноксапарина (Клексан, Санофи-Авентис, Франция) в дозе 40 мг 1 раз в сутки. В соответствии с актуальными Клиническими рекомендациями [12] первая инъекция осуществлялась за 12 часов до плановой операции без высокого риска кровотечения или в течение 12 часов после экстренного вмешательства или вмешательства с повышенным риском кровотечения. В случае максимальной угрозы геморрагических осложнений допускалась отсрочка первой инъекции НМГ на 5 дней. Пациенты, не получавшие эноксапарин через 5 дней, исключались из анализа. Фармакопрофилактика продолжалась не менее 7 дней и до выписки из стационара или смерти. Продленное использование НМГ на амбулаторном этапе заранее не определялось и было оставлено на усмотрение лечащего врача.

Контроль за выполнением инъекций осуществлялся в рамках стандартной клинической практики.

*Интермиттирующая пневматическая компрессия* проводилась с помощью помпы «Kendall SCD 700» и манжет до уровня бедра повышенной комфортности «Kendall SCD Comfort» (Cardinal Health, США). Размер манжет подбирался индивидуально по параметрам конечности пациента в соответствии с инструкцией производителя. Повторное использование манжет не допускалось. Также они заменялись в случае обильного загрязнения или при потере фиксирующих свойств.

Пневматическую компрессию начинали проводить в операционной во время индукции наркоза или после выполнения регионарной анестезии перед накрытием операционного поля. В случае неудобства оперирующих хирургов допускалось начинать использование ИПК в течение 12 часов после вмешательства. Главными условиями для старта были: отсутствие венозного тромбоза по данным УЗАС, отсутствие повреждений кожи и признаков инфекции мягких тканей нижних конечностей, значение ЛПИ  $>0,6$ .

Интермиттирующую пневматическую компрессию проводили круглосуточно в ОРИТ, а после перевода пациента в профильное хирургическое отделение аппарат выключали на ночь с 0:00 до 06:00. Также при любой попытке пациента активизироваться и встать с постели манжеты снимали и помпу отключали. Таким образом, больной должен был лежать в постели с наложенным и включенным устройством ИПК, в том время как находиться вне койки можно было без аппарата в течение неограниченного периода времени. Методику применяли в течение всего периода стационарного лечения.

*Наблюдение* за пациентами было разбито на два периода и включало стационарный и амбулаторный этапы общей продолжительностью до 180 дней. Отсчет начинался от даты выполнения операции.

*Скрининговое обследование* было запланировано для оценки соответствия пациентов критериям включения и исключения. При плановой госпитализации его проводили днем накануне операции, а при экстренном поступлении - тотчас перед или в течение 12 часов после вмешательства. Оно включало в себя стандартные диагностические процедуры с особым вниманием к выявлению индивидуальных факторов риска ВТЭО.

*Оценка риска ВТЭО* первично осуществлялась в соответствии с актуальными Клиническими рекомендациями [12], и если пациент стратифицировался в группу высокого риска, то производился подсчет баллов по шкале Каприни в рамках процедуры скрининга до момента рандомизации. В исследование включались больные, которые уже имели или могли иметь  $\geq 11$  баллов. Например, пациенты с предполагаемым длительным постельным режимом, имеющие неподтвержденное злокачественное новообразование, ХСН, ХЗВ и пр. Окончательный подсчет баллов производился перед выпиской из стационара или после смерти. Таким образом, учитывались все новые состояния и осложнения, возникшие в период госпитализации. Тем не менее, у некоторых включенных в исследование больных финальный балл оказался ниже из-за непредвиденной ранней активизации, неподтвержденного злокачественного заболевания или других сопутствующих заболеваний. При этом финальный балл не мог быть меньше 9 в соответствии с протоколом исследования.

*Ультразвуковое ангиосканирование* выполнялось двумя ослепленными экспертами из разных клинических центров. На базе КБ№1 УДП РФ все исследования проводились на сканере «MyLab30» (Esaote, Италия) с использованием линейного датчика с частотой 5–13 МГц. На базе ГКБ№24 ДЗМ использовался аппарат «Voluson I» (General Electric, США) с



линейным датчиком 5–13 МГц. Во время каждого исследования выполняли осмотр всех поверхностных и глубоких вен бедра и голени.

Основным критерием проходимости сосуда была его сжимаемость в В-режиме. При необходимости использовали режим цветового картирования для выявления кровотока на фоне его стимуляции мануальной компрессией или активными движениями в голеностопном суставе. Подвздошные вены и НПВ оценивали при клиническом подозрении на их поражение с помощью конвексного датчика с частотой 2,5–5 МГц.

По результатам первичного УЗАС обязательно документировали все посттромботические изменений вен, такие как резидуальная венозная обструкция и клапанная недостаточность, с указанием их точной локализации. Повторная окклюзия ранее пораженной вены, выявленная в динамике, расценивалась как новый эпизод венозного тромбоза. Однако любые изменения степени резидуальной венозной обструкции не учитывались.

Помимо обследования вен у всех пациентов измеряли ЛПИ на задней большеберцовой артерии в режиме импульсно-волнового Доплера по известной методике [68].

*Наблюдение в период стационарного лечения* включало ежедневное клиническое обследование, сфокусированное на выявлении симптомов венозного тромбоза и легочной эмболии, кровотечения, повреждения кожи и мягких тканей нижних конечностей. Манжеты ИПК снимали на 15–20 минут каждый день для осмотра нижних конечностей и определения пульсации артерий стопы. Консультация профильного специалиста (кардиолога, невролога, пульмонолога, инфекциониста) проводилась в случае развития осложнений или диагностики новых сопутствующих заболеваний, требующих верификации.

Ультразвуковое ангиосканирование выполняли каждые 3–5 суток после операции, а также в экстренном порядке при появлении клинических

подозрений на венозный тромбоз. В таких ситуациях исследование проводилось ослепленным экспертом или дежурным специалистом, заключения которого проверялись экспертом в плановом порядке.

Для верификации ТЭЛА выполнялась ОФЭКТ/КТ или КТ-АПГ в экстренном порядке по клиническим показаниям. Секционное исследование для подтверждения отсутствия ТГВ и ТЭЛА проводилось во всех случаях летального исхода.

При обнаружении бессимптомного венозного тромбоза, а также при наличии клинических подозрений на симптоматическое ВТЭО применение ИПК прекращали. После уточнения диагноза назначались лечебные дозы антикоагулянтов на 3-6 месяцев, и пациент завершал исследование. При отсутствии тромбоза применение ИПК возобновлялось.

В случае обнаружения повреждений кожи и мягких тканей нижних конечностей решение о возможности продолжать механическую профилактику принималось индивидуально в зависимости от их площади и глубины. При невозможности дальнейшего применения компрессии пациент выходил из исследования.

Следующие данные о хирургическом вмешательстве были получены из медицинских карт: хирургический профиль (хирургия брюшной и грудной полости, малого таза, головы и шеи, головного и спинного мозга и пр.), тип операции (открытая, эндоскопическая, эндоскопически-ассистированная), срочность операции (экстренная: выполнена в течение 2 часов после поступления, срочная: выполнена в течение 6 дней после поступления, плановая: выполнена вне зависимости от времени поступления), радикальность (радикальная, паллиативная), вид обезболивания (общее, регионарное, комбинированное), продолжительность операции, объем кровопотери и интраоперационной инфузии.

*Наблюдение за пациентом на амбулаторном этапе* включало обследование через 30 и 180 дней после операции, которое, в лучшем случае, должно было включать клинический осмотр и выполнение УЗАС. Тем не менее, было допустимо ограничиться телефонным интервью для оценки статуса пациента и наличия у него новых эпизодов симптоматических ВТЭО.

Во время клинического осмотра производилось изучение новых медицинских записей на предмет указаний о любых симптоматических или бессимптомных эпизодах ВТЭО, подтвержденных соответствующими методами визуализации.

Ультразвуковое ангиосканирование в амбулаторных условиях выполнялось ослепленным экспертом по аналогичной методике. Любые новые посттромботические изменения вен (резидуальная венозная обструкция, клапанная недостаточность), выявленные на 30 или 180 день наблюдения и ранее не документированные, расценивались в качестве нового венозного тромбоза, относящегося ко вторичной конечной точке.

Если пациент был недоступен для очного обследования, то его опрашивали по телефону с помощью специального опросника, разработанного для выявления новых симптоматических эпизодов ВТЭО (Таблица П7 раздела «Приложение»). При сообщении о новом тромботическом событии, подтвержденном соответствующим исследованием, больного просили направить медицинскую документацию по этому вопросу по электронной почте. При констатации летального исхода предпринимались все попытки для выяснения официальной причины смерти у родственников или в медицинском учреждении по месту жительства (или прикрепления), а также для получения копии медицинского свидетельства о смерти (или его корешка).

*Измерение комплаентности.* Комплаентность в отношении эластичной компрессии и фармакопрофилактики специальным образом не

оценивалась. С целью измерения комплаентности при проведении ИПК была разработана специальная карта (Таблица 9.1), для заполнения которой исследователи (по будним дням) или дежурный персонал (по выходным и праздничным дням) навещали пациента в палате 5 раз в сутки, отмечая нахождение его в постели, наличие на его ногах манжет и работу помпы. Если исследователь находил пациента в постели без наложенных манжет и/или работающей помпы, то делал соответствующую отметку в карте и производил наложение ИПК.

**Таблица 9.1 Фрагмент карты оценки комплаентности для ИПК с примером расчета**

| Номер визита |                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Комплаентность        |
|--------------|-------------------|---|---|---|---|---|-----------------------|
| День 1       | Пациент в постели | + | + | + | + | + | $5/5 * 100\% = 100\%$ |
|              | ИПК включен       | + | + | + | + | + |                       |
| День 2       | Пациент в постели | + | - | - | - | + | $2/2 * 100\% = 100\%$ |
|              | ИПК включен       | + | - | - | - | + |                       |
| День 3       | Пациент в постели | + | + | + | + | + | $2/5 * 100\% = 40\%$  |
|              | ИПК включен       | - | + | - | + | - |                       |

Комплаентность рассчитывалась как отношение общего числа визитов, при которых пациент был обнаружен лежащим в постели к общему числу визитов, при которых ИПК функционировала должным образом. Пример расчета приведен в Таблице 9.1. В день 1 исследователь 5 раз обнаружил пациента в постели и все время аппарат ИПК был наложен и работал, что соответствует 100% комплаентности. В день 2 исследователь обнаружил пациента в постели только 2 раза, но в обоих случаях аппарат был наложен

и работал, что также соответствует 100% комплаентности. В день 3 исследователь обнаружил пациента в постели 5 раз, но аппарат ИПК работал только во время двух визитов, что соответствует комплаентности 40%.

*Безопасность пациентов.* Использование ИПК является частью стандартной клинической практики, поэтому в рамках исследования пациенты не подвергались дополнительному риску. Наиболее частым осложнением ЭК и ИПК является повреждение кожи голени в местах непосредственного контакта с материалом изделий. Тем не менее, пациенты находились под наблюдением на предмет развития возможных нежелательных явлений, включая повреждение кожи голени, ишемию конечности, дискомфорт.

*Этические вопросы.* Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Все участники были включены после ознакомления с информационным листком и подписания информированного согласия, которое могли отозвать в любое время без объяснения причин.

*План статистического анализа и расчет размера выборки.* В соответствии с дизайном исследования превосходства первичный статистический анализ был запланирован в популяции ИТТ с использованием двустороннего точного критерия Фишера для сравнения первичной конечной точки между двумя группами. Первичная конечная точка представлена в виде абсолютного числа, процента и относительного риска с 95% ДИ. Вторичный статистический анализ первичной конечной точки был выполнен с использованием нескорректированной и скорректированной регрессии Кокса. Данные были подвергнуты цензурированию по времени регистрации ВТЭО, смерти или выписки из стационара и представлены в виде отношения угроз с 95% ДИ. Скорректированное отношение угроз учитывало клинический центр,

хирургический профиль, вид и экстренность вмешательства, вид обезболивания, радикальность операции, наличие злокачественного новообразования, балл Каприни и время до начала введения НМГ. Кривые Каплана-Мейера с применением лог-рангового теста использовались для сравнения времени до достижения первичной конечной точки.

Для первичной конечной точки был проведен аналогичный анализ в популяции РР, включавшей рандомизированных пациентов без грубых нарушений протокола, в т.ч. преждевременного прекращения хотя бы одного компонента комбинированной профилактики (ЭК, ИПК или НМГ).

Вторичные конечные точки были оценены с помощью двустороннего точного критерия Фишера и представлены в виде абсолютного числа, процента и относительного риска с 95% ДИ.

Регрессия Кокса использовалась для расчета значения  $p$  для взаимодействия в рамках запланированного анализа подгрупп: хирургический профиль, вид операции, срочность операции, радикальность вмешательства, вид обезболивания, злокачественное новообразование, время начала введения НМГ, время начала применения ИПК. Также для каждой подгруппы был рассчитан ОР с 95% ДИ.

В рамках анализа чувствительности были изучены результаты в популяции РР, при высокой комплаентности к ИПК ( $\geq 90\%$ ), при длительном наблюдении ( $\geq 7$  дней), при большом числе выполненных УЗАС ( $\geq 2$  исследований).

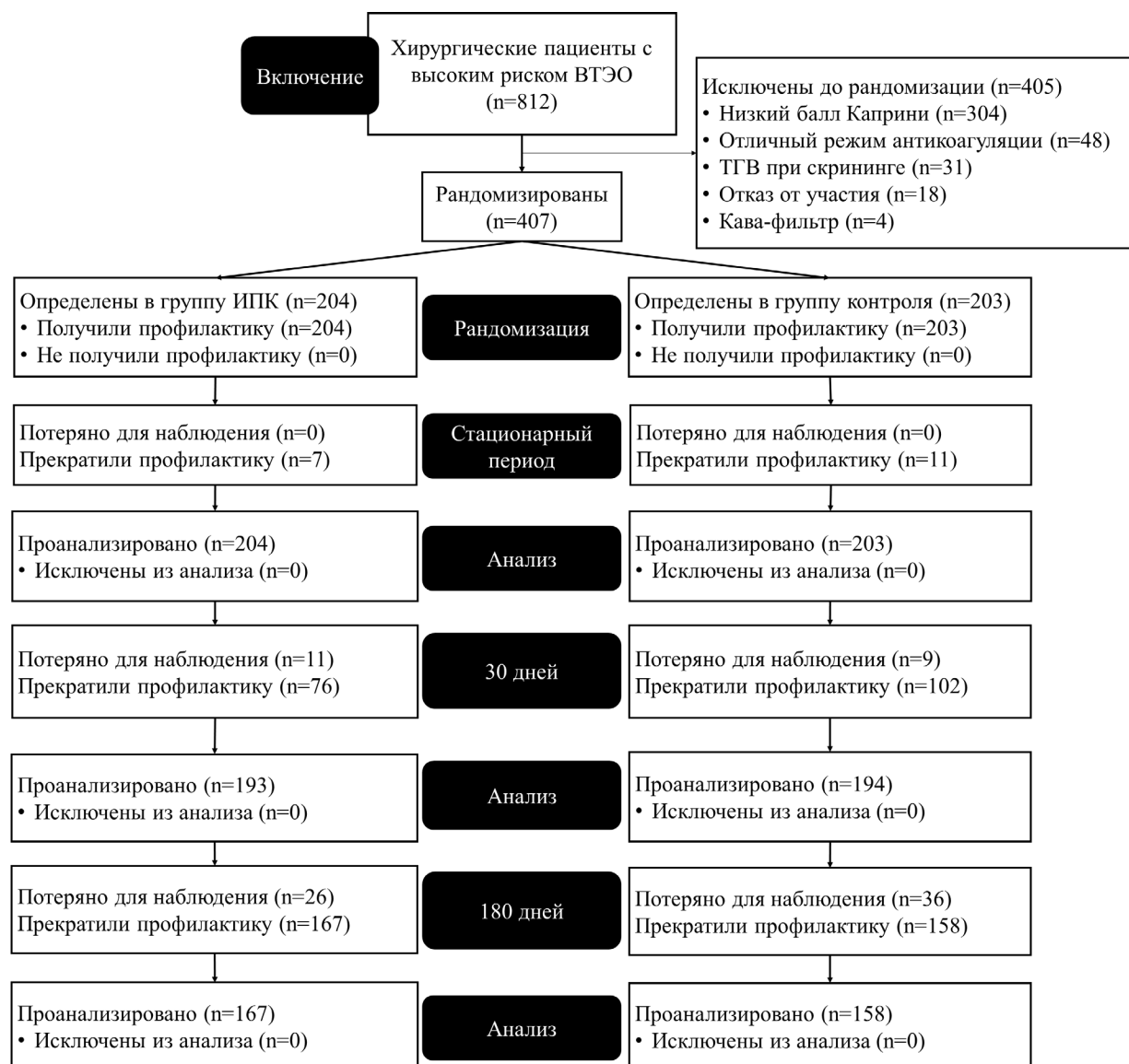
Пропущенные значения по первичной конечной точке не ожидалось в период стационарного лечения, поэтому импутация не планировалась. Поправка на множественные сравнения не выполнялась, и 95% ДИ не были скорректированы.

Распространенность бессимптомного послеоперационного тромбоза вен нижних конечностей на фоне стандартной профилактики ВТЭО была принята равной 30% на основании предыдущих исследований в популяции

пациентов с высоким риском [362,363]. Принимая во внимание, что фармако-механическая профилактика обеспечивает дальнейшее снижение риска ВТЭО на 60% [296], была предложена абсолютная разница на уровне 18%. Используя точный критерий Фишера для первичного статистического анализа с мощностью 80% и ошибкой I рода 0,05, размер выборки был оценен в 180 человек (90+90 в каждой группе). Предполагая выбывание на уровне 10% из-за отклонений от протокола, желания пациентов или ошибок рандомизации, размер выборки составил 200 участников. В связи с тем, что изначально предполагался анализ подгрупп пациентов с ранним и отсроченным началом введения НМГ, было принято решение удвоить размер выборки, которая составила 400 участников.

**Результаты.** Исследование проводилось с февраля 2017 года по октябрь 2019 года на базе КБ№1 (Волынская) УДП РФ и ГКБ №24 ДЗМ. В период активного набора участников с февраля 2017 г. по апрель 2018 г. было обследовано 812 пациентов, поступивших в стационары для планового или экстренного оперативного вмешательства (Рисунок 9.3). Из них 405 были исключены: 304 имели низкий балл Каприни, 48 нуждались в специфическом режиме антикоагулянтной терапии, 31 имел исходный ТГВ, 4 был ранее имплантирован кава-фильтр, 18 больных отказались от участия.

В итоге было включено 407 пациентов, рандомизированных в группы ИПК (n=204) или контроля (n=203). На базе КБ №1 УДП РФ было рекрутировано 202 пациента, а на базе ГКБ №24 ДЗМ — 205 человек. Возраст участников варьировал от 40 до 90 лет (в среднем,  $68,8 \pm 9,8$  лет), мужчин было 160 (39,3%) и женщин 247 (60,7%) в соотношении 1:1,5.



**Рисунок 9.3** Количество рандомизированных и отслеженных пациентов в соответствии (диаграмма CONSORT)

Общая характеристика хирургических вмешательств представлена в Таблице 9.2. В большинстве случаев выполнялись радикальные (90%) операции на брюшной полости или брюшной стенке (68%), открытым способом (67%), в плановом порядке (92%), под наркозом (81%). Продолжительность вмешательства варьировала от 45 до 480 мин, и в среднем составляла  $165,3 \pm 77,7$  мин.



**Таблица 9.2 Общая характеристика хирургических вмешательств, выполненных включенным пациентам**

| <b>Характеристика вмешательства</b>  | <b>n</b> | <b>%</b> |
|--|----------|----------|
| <b>Хирургический профиль</b>   |          |          |
| Брюшная полость и брюшная стенка (общая хирургия)  | 278      | 68%      |
| Грудная полость, грудная стенка и шея (торакальная хирургия, хирургия ЛОР органов и щитовидной железы) | 32       | 8%       |
| Тазовая хирургия (гинекология)   | 35       | 9%       |
| Хирургия таза и забрюшинного пространства (урология)   | 30       | 7%       |
| Хирургия мозга (нейрохирургия)   | 32       | 8%       |
| <b>Вид вмешательства</b>   |          |          |
| Открытое   | 272      | 67%      |
| Эндоскопическое  | 98       | 24%      |
| Эндоскопически ассистированное   | 37       | 9%       |
| <b>Экстренность вмешательства</b>  |          |          |
| Плановое   | 376      | 92%      |
| Срочное  | 6        | 2%       |
| Экстренное   | 25       | 6%       |
| <b>Радикальность вмешательства</b>   |          |          |
| Радикальное  | 367      | 90%      |
| Паллиативное   | 40       | 10%      |
| <b>Вид обезболивания</b>   |          |          |
| Эндотрахеальный наркоз   | 330      | 81%      |
| Регионарная анестезия (в т.ч. нейроаксиальная)   | 7        | 2%       |
| Комбинированное обезболивание  | 70       | 17%      |

Распространенность индивидуальных факторов риска ВТЭО в соответствии со шкалой Каприни представлена в Таблице 9.3. Общий балл варьировал от 9 до 23 (в среднем  $11,4 \pm 1,9$ ), 285 (70%) пациентов набрали  $\geq 11$  баллов и были отнесены к группе чрезвычайно высокого риска. Оставшиеся 122 (30%) больных не достигли названного порога ввиду непредвиденного снижения балла по причине ранней активизации (n=52), неподтвержденных ХСН (n=22), ХОБЛ (n=14), наследственной тромбофилии (n=12), ВЗК (n=9), злокачественного новообразования (n=6), АФС (n=5) и сепсиса (n=2).

**Таблица 9.3 Распространенность индивидуальных факторов риска  
ВТЭО в соответствии со шкалой Каприни**

| <b>Фактор риска</b>   | <b>n</b> | <b>%</b> |
|---|----------|----------|
| Возраст 41-60 лет   | 71       | 17,4%    |
| Возраст 61-74 года  | 203      | 49,9%    |
| Возраст старше 75 лет   | 133      | 32,7%    |
| Отек нижних конечностей   | 355      | 87,2%    |
| Варикозные вены   | 355      | 87,2%    |
| Сепсис (давностью до 1 мес.)  | 8        | 2,0%     |
| Острый инфаркт миокарда   | 1        | 0,2%     |
| ХСН   | 56       | 13,8%    |
| Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 мес. в анамнезе  | 1        | 0,2%     |
| ВЗК   | 24       | 5,9%     |
| ХОБЛ  | 48       | 11,8%    |
| ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup>  | 287      | 70,5%    |
| Прием комбинированных оральных контрацептивов, гормон-заместительная терапия  | 21       | 5,2%     |
| В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (≥3), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития | 2        | 0,5%     |
| Серьезное заболевание легких  | 8        | 2,0%     |
| Постельный режим более 72 часов   | 320      | 78,6%    |
| Злокачественное новообразование   | 336      | 82,6%    |
| Личный анамнез ВТЭО   | 27       | 6,6%     |
| Семейный анамнез ВТЭО   | 4        | 1,0%     |
| Катетеризация центральных вен   | 151      | 37,1%    |
| Большая хирургия (длительностью более 45 мин)   | 309      | 75,9%    |
| Лапароскопическое вмешательство (более 45 мин.)   | 98       | 24,1%    |
| Иммобилизация конечности (давностью до 1 мес.)  | 2        | 0,5%     |
| Инсульт (давностью до 1 мес.)   | 12       | 2,9%     |
| Перелом костей бедра и голени (давностью до 1 мес.)   | 1        | 0,2%     |
| Травма спинного мозга/паралич (давностью до 1 мес.)   | 4        | 1,0%     |

Время пребывания в стационаре соответствовало длительности послеоперационного периода и варьировало от 3 до 58 дней со средним значением 10 дней (ИКР, 8–13 дней). Время, проведенное в ОРИТ, составляло от 0 до 37 дней (медиана, 1; ИКР, 1–3 дня). За указанный период

было выполнено от 1 до 10 УЗАС, исключая первое исследование во время скрининга (в среднем,  $2,6 \pm 1,2$  сканирований на пациента).

Противоэмболические чулки были надеты перед операцией всем пациентам. Введение эноксапарина начинали до вмешательства у 205 (50,4%) больных, в течение 12 часов после операции в 168 (41,3%) случаях и на 2–5-е сутки после хирургического пособия - у 34 (5,3%) пациентов. Изначально планировалось, что половина участников исследования будет получать отсроченную фармакопрофилактику, но в период активного набора наблюдался недостаток больных с высоким риском кровотечения. Тем не менее, было решено продолжить рекрутинг до достижения заявленного размера выборки независимо от времени начала введения НМГ. Интермиттирующую пневматическую компрессию начинали до операции у 202 (49,6%) и в течение 12 часов после у 205 (50,4%) пациентов.

Группы оказались сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам (Таблица 9.4). Тем не менее, имелись определенные различия по хирургическому профилю, в частности в группе ИПК было больше пациентов после торакальных и гинекологических вмешательств, но меньше после урологических пособий. При этом группы были достаточно сбалансированы по числу абдоминальных и неабдоминальных вмешательств. Больные контрольной группы также чаще подвергались паллиативным вмешательствам и переносили наркоз. Средний объем интраоперационных инфузий был выше в группе ИПК. Важно, что группы были хорошо сбалансированы по баллу Каприни, среднее значение которого составляло 11,5 в группе ИПК по сравнению с 11,4 в группе контроля.

Число пациентов, имевших  $\geq 11$  баллов, было сопоставимо: 71% при использовании ИПК против 69% при выполнении стандартного превентивного подхода.

**Таблица 9.4 Сравнительная характеристика пациентов  
экспериментальной и контрольной групп**

| Характеристика   | Группа<br>ИПК<br>(n=204) | Группа<br>контроля<br>(n=203) | p            |
|--|--------------------------|-------------------------------|--------------|
| Возраст, лет   | 68,8±9,6                 | 68,8±10,0                     | 0,983        |
| Пол, n (%)   |                          |                               |              |
| Мужской  | 75 (36,8)                | 85 (41,9)                     | 0,311        |
| Женский  | 129 (63,2)               | 118 (58,1)                    |              |
| Хирургический профиль, n (%)   |                          |                               |              |
| Брюшная полость и брюшная стенка (общая хирургия)  | 131 (64,2)               | 147 (72,4)                    | <b>0,013</b> |
| Грудная полость, грудная стенка и шея (торакальная хирургия, хирургия ЛОР органов и щитовидной железы) | 23 (11,3)                | 9 (4,4)                       |              |
| Тазовая хирургия (гинекология)   | 23 (11,3)                | 12 (5,9)                      |              |
| Хирургия таза и забрюшинного пространства (урология)   | 11 (5,4)                 | 19 (9,4)                      |              |
| Хирургия мозга (нейрохирургия)   | 16 (7,8)                 | 16 (7,9)                      |              |
| Обобщённый хирургический профиль, n (%)  |                          |                               |              |
| Абдоминальный  | 131 (64,2)               | 147 (72,4)                    | 0,088        |
| Неабдоминальный  | 73 (35,8)                | 56 (27,6)                     |              |
| Злокачественное новообразование, n (%)   |                          |                               |              |
| Да   | 171 (83,8)               | 165 (81,3)                    | 0,516        |
| Нет  | 33 (16,2)                | 38 (18,7)                     |              |
| Вид вмешательства, n (%)   |                          |                               |              |
| Открытое   | 134 (65,7)               | 138 (68,0)                    | 0,843        |
| Эндоскопическое  | 50 (24,5)                | 48 (23,6)                     |              |
| Эндоскопически ассистированное   | 20 (9,8)                 | 17 (8,4)                      |              |
| Радикальность вмешательства, n (%)   |                          |                               |              |
| Радикальное  | 192 (94,1)               | 175 (86,2)                    | <b>0,008</b> |
| Паллиативное   | 12 (5,9)                 | 28 (13,8)                     |              |
| Экстренность вмешательства, n (%)  |                          |                               |              |
| Плановое   | 7 (3,4)                  | 18 (8,9)                      | 0,051        |
| Срочное  | 4 (2,0)                  | 2 (1,0)                       |              |
| Экстренное   | 193 (94,6)               | 183 (90,1)                    |              |
| Вид обезболивания, n (%)   |                          |                               |              |
| Эндотрахеальный наркоз   | 173 (84,8)               | 157 (77,3)                    | <b>0,046</b> |
| Регионарная анестезия  | 1 (0,5)                  | 6 (3,0)                       |              |

|   |                  |                  |                   |
|---|------------------|------------------|-------------------|
| Комбинированное                             | 30 (14,7)        | 40 (19,7)        |                   |
| Длительность операции, мин                  | 169,7±78,8       | 160,9±76,5       | 0,255             |
| Средняя кровопотеря, мл                     | 100 (70-150)     | 100 (50-150)     | 0,124             |
| Средний объем интраоперационной инфузии, мл | 2662 (2000-3200) | 2500 (2000-3100) | <b>0,001</b>      |
| Балл Каприни                                | 11,5±1,8         | 11,4±1,9         | 0,478             |
| Балл Каприни ≥11, n (%)                     | 145 (71,1)       | 140 (69,0)       | 0,666             |
| Время начала введения НМГ, no (%)           |                  |                  |                   |
| Предоперационное                            | 104 (51,0)       | 101 (49,8)       | 0,968             |
| Послеоперационное                           | 83 (40,7)        | 85 (41,9)        |                   |
| Отсроченное                                 | 17 (8,3)         | 17 (8,3)         |                   |
| Длительность госпитализации, дни            | 10 (8-12)        | 10 (8-13)        | 0,190             |
| Длительность нахождения в ОРИТ, дни         | 1 (1-2)          | 1 (1-3)          | <b>&lt;0,0001</b> |
| Число УЗАС                                  | 2,7±1,2          | 2,6±1,2          | 0,439             |
| Комплаентность к ИПК                        | 95,2±9,9         | -                | -                 |

Жирным шрифтом выделены достоверные различия

Группы не отличались ни по времени начала введения НМГ, ни по средней продолжительности наблюдения, ни по количеству выполненных УЗАС, но пребывание в ОРИТ было более длительным у контрольных пациентов. Сравнительная распространенность индивидуальных факторов риска ВТЭО в соответствии со шкалой Каприни представлена в Таблице 9.5. По большинству параметров отмечалась хорошая сбалансированность.

Первичная конечная точка была зарегистрирована у 1 (0,5%) из 204 пациентов, получавших ИПК, по сравнению с 34 (16,7%) из 203 больных, получавших стандартную профилактику (ОР, 0,029, 95% ДИ, 0,004–0,212,  $p < 0,001$ ). Локализация выявленных венозных тромбозов представлена в Таблице 9.6. Результаты вторичного анализа первичной конечной точки в популяции ИТТ не отличались от первичного анализа (Таблица 9.7, Рисунок 9.4). Было рассчитано, что число пациентов, которым следует провести ИПК для предотвращения одного эпизода венозного тромбоза, равно шести (NNT=6).

**Таблица 9.5 Сравнительная характеристика распространенности индивидуальных факторов риска ВТЭО в экспериментальной и контрольной группах**

| <b>Фактор риска ВТЭО, n (%)</b>   | <b>Группа ИПК (n=204)</b> | <b>Группа контроля (n=203)</b> | <b>p</b>          |
|---|---------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Возраст 41-60 лет   | 34 (16,7)                 | 37 (18,2)                      | 0,697             |
| Отек нижних конечностей   | 188 (92,2)                | 167 (82,3)                     | <b>0,003</b>      |
| Варикозные вены   | 196 (96,1)                | 159 (78,3)                     | <b>&lt;0,0001</b> |
| ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup>  | 151 (74,0)                | 136 (67,0)                     | 0,129             |
| Сепсис (давностью до 1 мес.)  | 2 (1,0)                   | 6 (3,0)                        | 0,175             |
| Серьезное заболевание легких  | 3 (1,5)                   | 5 (2,5)                        | 0,503             |
| Прием комбинированных оральных контрацептивов, гормон-заместительная терапия  | 7 (3,4)                   | 14 (6,9)                       | 0,123             |
| В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши ( $\geq 3$ ), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития | 1 (0,5)                   | 1 (0,5)                        | 1,000             |
| Острый инфаркт миокарда   | 0 (0,0)                   | 1 (0,5)                        | 0,499             |
| ХСН   | 24 (11,8)                 | 32 (15,8)                      | 0,253             |
| ВЗК   | 8 (3,9)                   | 16 (7,9)                       | 0,097             |
| Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 мес. в анамнезе  | 0 (0,0)                   | 1 (0,5)                        | 0,499             |
| ХОБЛ  | 19 (9,3)                  | 29 (14,3)                      | 0,127             |
| Возраст 61-74 года  | 102 (50,0)                | 101 (49,8)                     | 1,000             |
| Злокачественное новообразование   | 171 (83,8)                | 165 (81,3)                     | 0,516             |
| Лапароскопическое вмешательство (более 45 мин.)   | 50 (24,5)                 | 48 (23,6)                      | 0,908             |
| Постельный режим более 72 часов   | 142 (69,6)                | 178 (87,7)                     | <b>&lt;0,0001</b> |
| Иммобилизация конечности (давностью до 1 мес.)  | 0 (0,0)                   | 2 (1,0)                        | 0,248             |
| Катетеризация центральных вен   | 93 (45,6)                 | 58 (28,6)                      | <b>&lt;0,0001</b> |
| Большая хирургия (длительностью более 45 мин)   | 154 (75,5)                | 155 (76,4)                     | 0,908             |
| Возраст старше 75 лет   | 68 (33,3)                 | 65 (32,0)                      | 0,833             |
| Личный анамнез ВТЭО   | 11 (5,4)                  | 16 (7,9)                       | 0,328             |
| Семейный анамнез ВТЭО   | 2 (1,0)                   | 2 (1,0)                        | 1,000             |
| Инсульт (давностью до 1 мес.)   | 4 (2,0)                   | 8 (3,9)                        | 0,259             |

|  |         |         |       |
|--|---------|---------|-------|
| Перелом костей бедра и голени<br>(давностью до 1 мес.) | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 1,000 |
| Травма спинного мозга/паралич<br>(давностью до 1 мес.) | 4 (2,0) | 0 (0,0) | 0,123 |

Жирным шрифтом выделены достоверные различия

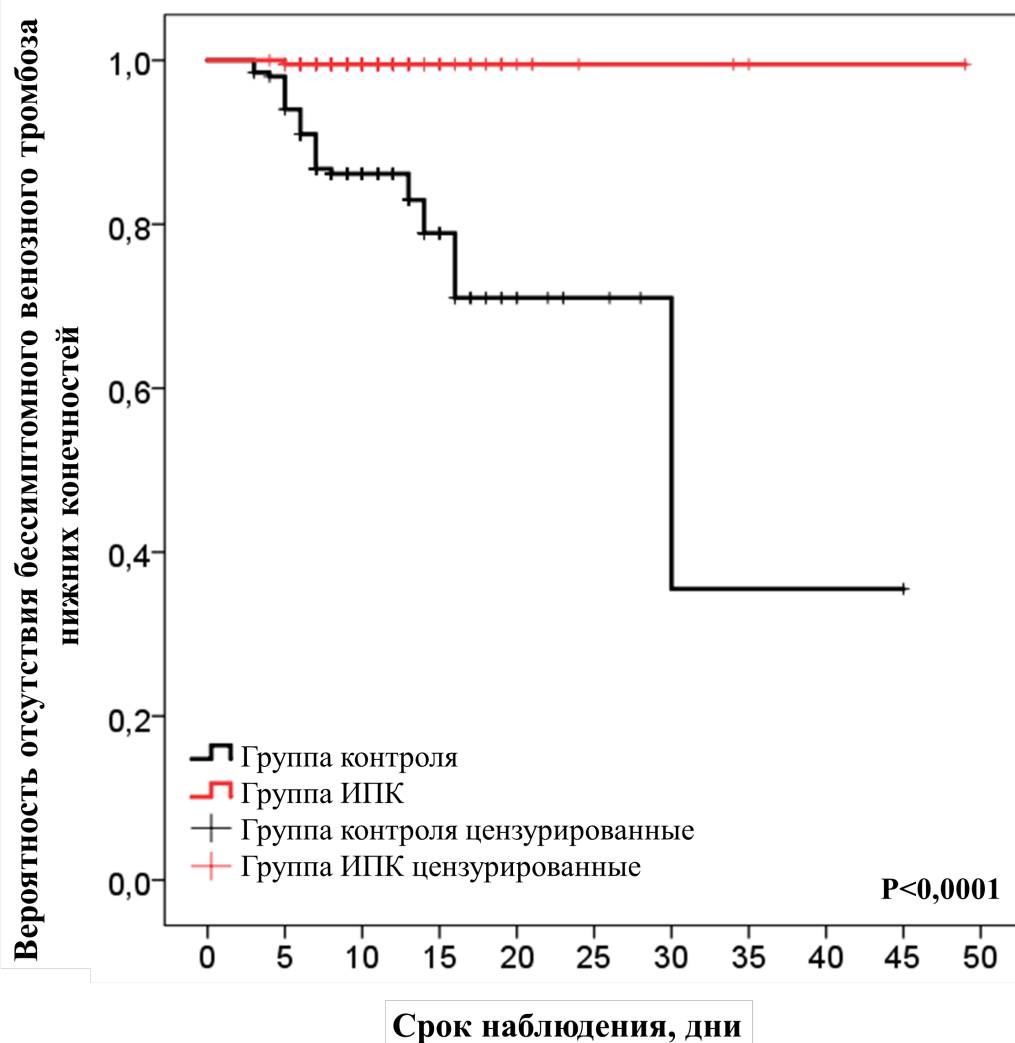
**Таблица 9.6 Локализация выявленных венозных тромбозов**

| Локализация, n (%)        | Группа ИПК<br>(n=204) | Группа контроля<br>(n=203) |
|---------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Тромбоз МВГ               | 1 (0,5)               | 15 (7,4)                   |
| Дистальный ТГВ            | 0 (0,0)               | 9 (4,4)                    |
| Тромбоз ПкВ               | 0 (0,0)               | 2 (1,0)                    |
| Тромбоз БВ и ОБВ          | 0 (0,0)               | 1 (0,4)                    |
| Тромбоз подвздошных вен   | 0 (0,0)               | 2 (1,0)                    |
| Тромбоз поверхностных вен | 0 (0,0)               | 5 (2,5)                    |
| Всего                     | 1 (0,5)               | 34 (16,7)                  |

**Таблица 9.7 Результаты анализа первичной конечной точки в  
популяции ИТТ**

| Показатель  | Группа<br>ИПК       | Группа<br>контроля |
|---|---------------------|--------------------|
| Бессимптомный венозный тромбоз<br>нижних конечностей, n/n всего (%) | 1/204<br>(0,5%)     | 34/203<br>(16,7%)  |
| Относительный риск (95% ДИ)   | 0,029 (0,004-0,212) | Референс           |
| Медиана дней до достижения<br>первичной конечной точки (ИКР)        | 5 (-)*              | 6 (5-7)            |
| Нескорректированное ОУ (95% ДИ)                                     | 0,029 (0,004-0,213) | Референс           |
| Скорректированное ОУ (95% ДИ)                                       | 0,037 (0,005-0,272) | Референс           |

\*ИКР не рассчитан для единственного наблюдения



| Число пациентов с риском |     |     |     |    |   |   |   |   |   |   |   |
|--------------------------|-----|-----|-----|----|---|---|---|---|---|---|---|
| ИПК                      | 204 | 203 | 125 | 22 | 8 | 4 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| Контроль                 | 203 | 196 | 98  | 26 | 9 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |

**Рисунок 9.4 Кривые Каплана-Мейера в популяции ИТТ**

Результаты анализа по вторичным конечным точкам представлены в Таблице 9.8. При использовании ИПК был зарегистрирован единственный тромбоз мышечных вен голени (0,5%) по сравнению с 15 (7,4%) тромбами аналогичной локализации при стандартной профилактике (ОР, 0,066; 95% ДИ 0,008–0,498,  $p < 0,001$ ). В группе ИПК не было выявлено ни одного проксимального ТГВ в сравнении с 5 случаями (2,5%) в контрольной группе (ОР, 0,090; 95% ДИ, 0,005–1,626,  $p = 0,03$ ). Легочная эмболия не



регистрировалась на фоне ИПК, в сравнении с 5 (2,5%) случаями на фоне стандартной профилактики (ОР, 0,090; 95% ДИ, 0,005–1,626,  $p=0,03$ ).

**Таблица 9.8 Анализ вторичных конечных точек в популяции ИТТ**

| Конечная точка, n/n всего (%)       | Группа ИПК    | Группа контроля | ОР (95% ДИ)                          |
|-------------------------------------|---------------|-----------------|--------------------------------------|
| Тромбоз МВГ                         | 1/204 (0,5)   | 15/203 (7,4)    | <b>0,066</b><br><b>(0,008-0,498)</b> |
| Проксимальный ТГВ                   | 0/204 (0,0)   | 5/203 (2,5)     | 0,090<br>(0,005-1,626)               |
| Симптоматическая ТЭЛА               | 0/204 (0,0)   | 5/203 (2,5)     | 0,090<br>(0,005-1,626)               |
| Проксимальный ТГВ и ТЭЛА            | 0/204 (0,0)   | 10/203 (4,9)    | <b>0,05</b><br><b>(0,01-0,84)</b>    |
| Фатальная ТЭЛА                      | 0/204 (0,0)   | 3/203 (1,5)     | 0,142<br>(0,007-2,735)               |
| Все эпизоды ВТЭО                    | 1/204 (0,5)   | 35/203 (17,2)   | <b>0,028</b><br><b>(0,004-0,206)</b> |
| Послеоперационная летальность       | 6/204 (2,9)   | 10/203 (4,9)    | 0,5<br>(0,5-1,6)                     |
| Повреждение кожи нижних конечностей | 25/204 (12,3) | 15/203 (7,4)    | 1,6<br>(0,9-3,1)                     |
| Большое и НБКЗ кровотечение         | 7/204 (3,4)   | 11/203 (5,4)    | 0,6<br>(0,3-1,6)                     |

Жирным шрифтом выделены достоверные различия

Характеристика случаев легочной эмболии представлена в Таблице 9.9. Важно отметить, что ни в одном наблюдении источником эмболии не служил проксимальный тромбоз, поэтому суммарное число эпизодов проксимального ТГВ и симптоматической ТЭЛА достоверно отличалось между группами: 0 против 4,9% (ОР, 0,05; 95% ДИ, 0,01-0,84,  $p<0,001$ ). Трое из пяти пациентов контрольной группы скончались от ТЭЛА, однако достоверных различий с группой ИПК по данному показателю выявлено не было: 0% против 1,5% (ОР, 0,142; 95% ДИ 0,007–2,735,  $p=0,123$ ). Общее число эпизодов ВТЭО, зарегистрированных в период стационарного лечения на фоне применения ИПК, было достоверно ниже: 1 (0,5%) случай

против 35 (17,2%) случаев (ОР, 0,028; 95% ДИ, 0,009–0,206,  $p < 0,001$ ). Количество случаев ВТЭО превышает число венозных тромбозов, так как в одном наблюдении ТЭЛА не имела идентифицированного источника в нижних конечностях (Таблица 9.9).

**Таблица 9.9 Характеристика эпизодов подтвержденной ТЭЛА у пациентов контрольной группы**

|    | <b>Характер поражения</b>                | <b>Метод верификации</b> | <b>Возможный источник</b> | <b>День</b> | <b>Исход</b> |
|----|--|--------------------------|---------------------------|-------------|--------------|
| 1. | Массивная (долевая, высокий риск смерти) | КТ-АПГ                   | Дистальный ТГВ            | 14          | Жив          |
| 2. | Сегментарная (Промежуточный риск смерти) | Аутопсия                 | ТПВ                       | 41          | Умер         |
| 3. | Сегментарная (Промежуточный риск смерти) | Аутопсия                 | Дистальный ТГВ            | 5           | Умер         |
| 4. | Сегментарная (Промежуточный риск смерти) | Аутопсия                 | Дистальный ТГВ            | 3           | Умер         |
| 5. | Сегментарная (Промежуточный риск смерти) | ОФЭКТ/КТ                 | Не обнаружен              | 3           | Жив          |

Различий в послеоперационной летальности между группами не наблюдалось. Летальный исход зарегистрирован у 6 (2,9%) пациентов с ИПК по сравнению с 10 (3,9%) больными контрольной группы (ОР, 0,5; 95% ДИ 0,5–1,6).

Повреждение кожи голеней наблюдалось у 25 из 204 пациентов на фоне ИПК и у 15 из 203 больных на фоне стандартной профилактики без достоверных различий между группами (ОР, 1,6; 95% ДИ 0,9–3,1,  $p = 0,133$ ). Между тем, по характеру повреждений была отмечена тенденция к более

глубокому поражению кожи (пузыри и некрозы) при использовании ИПК (3,4% против 1,0%,  $p=0,175$ , Таблица 9.10).

**Таблица 9.10 Структура осложнений на фоне применения ИПК и стандартной профилактики в популяции ИТТ**

| <b>Осложнение, n/n всего (%)</b> | <b>Группа ИПК</b> | <b>Группа контроля</b> | <b>ОР (95% ДИ)</b> |
|----------------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|
| Гиперемия кожи                   | 18/204 (8,8)      | 13/203 (6,4)           | 1,4 (0,7-2,7)      |
| Пузыри на коже                   | 3/204 (1,5)       | 1/203 (0,5)            | 3,0 (0,3-28,5)     |
| Некрозы кожи                     | 4/204 (2,0)       | 1/203 (0,5)            | 4,0 (0,5-35,3)     |
| Пузыри и некрозы кожи            | 7/204 (3,4)       | 2/203 (1,0)            | 3,5 (0,7-16,6)     |
| Большое кровотечение             | 5/204 (2,5)       | 4/203 (2,0)            | 1,2 (0,3-4,6)      |
| Внутрибрюшное кровотечение       | 1/204 (0,5)       | 2/203 (1,0)            | 0,50 (0,05-5,44)   |
| Гематома операционной раны       | 4/204 (2,0)       | 2/203 (1,0)            | 2,0 (0,4-10,7)     |
| НБКЗ кровотечение                | 2/204 (1,0)       | 7/203 (3,4)            | 0,28 (0,06-1,35)   |
| Внутрибрюшное кровотечение       | 0/204 (0,0)       | 1/203 (0,5)            | 0,33 (0,01-8,10)   |
| Гематома операционной раны       | 1/204 (0,5)       | 0/203 (0,0)            | 3,0 (0,1-72,9)     |
| Распространенный экхимоз         | 1/204 (0,5)       | 6/203 (2,9)            | 0,17 (0,02-1,37)   |

В случаях возникновения гиперемии и пузырей применение механических методов продолжали на фоне соответствующего ухода за кожей (увлажняющие крема, избегание мацераций) и тщательного мониторинга ее состояния. Только появление некрозов требовало досрочного прекращения ИПК и/или ЭК. Число пациентов, которых необходимо пролечить с помощью ИПК для провоцирования одного повреждения кожи, составило двадцать ( $NNH=20$ ).

Большое и НБКЗ кровотечение наблюдалось у 7(3,4%) пациентов в группе ИПК и у 11 (5,4%) больных в группе контроля (ОР, 0,6; 95% ДИ 0,3–1,6,  $p=0,348$ ). В Таблице 9.10 приведены характеристики геморрагических осложнений. Три внутрибрюшных кровотечения и шесть раневых гематом

потребовали повторного вмешательства и были классифицированы как большие геморрагические события. К НБКЗ были отнесены одно внутрибрюшное кровотечение (небольшая кровопотеря через дренажную трубку) и одна небольшая раневая гематома, дренировавшаяся самопроизвольно, а также семь обширных внутрикожных экхимозов. Все названные геморрагии потребовали раннего прекращения фармакопрофилактики.

Других осложнений, связанных с фармакологической и механической профилактикой, не наблюдалось.

Приверженность к применению ИПК была рассчитана для всех включенных пациентов, отсутствующих данных в картах для оценки комплаентности не наблюдалось. Всего за 204 больными группы ИПК наблюдали в течение 2211 дней, в течение которых выполнили 11055 оценочных визитов. Большинство (10516 из 11055, 95%) посещений были классифицированы как положительные, поскольку пациент либо находился в своей постели с наложенными манжетами и функционирующей помпой, либо отсутствовал в палате. Только 539 посещений (5%) были классифицированы как отрицательные, когда пациент находился в постели без использования ИПК. Индивидуальный уровень комплаентности варьировал от 45,5 до 100% (в среднем  $95,2 \pm 9,9\%$ ). Только 28 (14%) из 204 пациентов продемонстрировали приверженность к методике менее 90%.

Через 30 дней после операции удалось отследить 193 (95%) пациента из группы ИПК и 194 (95%) больных контрольной группы (Таблица 9.11).

Потерянными для наблюдения оказались 20 (5%) участников исследования. Только 117 (57,4%) из 204 пациентов группы ИПК и 92 (45,3%) из 203 больных группы контроля сообщили о продолжении использования ЭК после выписки из стационара, как того требовал регламент. Была отмечена достоверная тенденция по увеличению приверженности к использованию противоэмболического трикотажа после

выписки из стационара у пациентов, которые ранее получали ИПК (ОР, 1,3; 95% ДИ 1,0–1,5,  $p=0,030$ ). Продленная фармакопрофилактика была рекомендована 57 (27,9%) пациентам из группы ИПК и 48 (23,6%) больным из группы контроля. Примерно половине участников исследования удалось выполнить контрольное УЗАС через 30 дней после операции.

**Таблица 9.11 Объем оценки пациентов в отдаленном периоде наблюдения**

| Исход, n/n всего (%)         | Группа ИПК     | Группа контроля | p            |
|------------------------------|----------------|-----------------|--------------|
| <b>Оценка через 30 дней</b>  |                |                 |              |
| Всего отслежено              | 193/204 (95,0) | 194/203 (95,0)  | 0,819        |
| Отслежено по телефону        | 95/204 (46,6)  | 84/203 (41,4)   | 0,318        |
| Отслежено по документам      | 6/204 (2,9)    | 7/203 (3,4)     | 0,787        |
| Отслежено при осмотре        | 98/204 (48,0)  | 109/203 (53,7)  | 0,276        |
| Отслежено при УЗАС           | 95/204 (46,6)  | 104/203 (51,2)  | 0,373        |
| Продленное использование ЭК  | 117/204 (57,4) | 92/203 (45,3)   | <b>0,030</b> |
| Продленное введение НМГ      | 57/204 (27,9)  | 48/203 (23,6)   | 0,356        |
| <b>Оценка через 180 дней</b> |                |                 |              |
| Всего отслежено              | 167/204 (82,0) | 158/203 (77,8)  | 0,325        |
| Отслежено по телефону        | 147/204 (72,1) | 143/203 (70,4)  | 0,743        |
| Отслежено по документам      | 11/204 (5,4)   | 15/203 (7,4)    | 0,426        |
| Отслежено при осмотре        | 20/204 (9,8)   | 15/203 (7,4)    | 0,480        |
| Отслежено при УЗАС           | 17/204 (8,3)   | 12/203 (5,9)    | 0,441        |
| Продленное использование ЭК  | 0/204 (0,0)    | 0/203 (0,0)     | -            |
| Продленное введение НМГ      | 0/204 (0,0)    | 0/203 (0,0)     | -            |

Жирным шрифтом выделены достоверные различия

Через 180 дней было отслежено 167 (82,0%) пациентов из группы ИПК и 158 (77,8%) больных контрольной группы преимущественно с помощью телефонного интервью (71,3%). Потерянными в период наблюдения оказались 83 (20%) участника исследования. Никто из опрошенных лиц не продолжал профилактику ВТЭО более 1 месяца.

Результаты исследования по вторичным конечным точкам, зарегистрированным на амбулаторном этапе наблюдения, представлены в Таблице 9.12.

**Таблица 9.12 Отдаленные результаты исследования в популяции ИТТ**

| <b>Осложнение, n/n всего (%)</b>              | <b>Группа ИПК</b> | <b>Группа контроля</b> | <b>ОР (95% ДИ)</b>             |
|---|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Новые эпизоды ВТЭО за 30 дней                 | 0/204 (0,0)       | 0/203 (0,0)            | -                              |
| Все эпизоды ВТЭО за 30 дней                   | 1/204 (0,5)       | 35/203 (17,2)          | <b>0,028<br/>(0,004-0,206)</b> |
| ВТЭО-ассоциированная смертность за 30 дней    | 0/204 (0,0)       | 2/203 (1,0)            | 0,20<br>(0,01-4,12)            |
| ВТЭО-неассоциированная смертность за 30 дней  | 6/203 (2,9)       | 7/203 (3,4)            | 0,9<br>(0,3-2,5)               |
| Новые эпизоды ВТЭО за 180 дней                | 0/204 (0,0)       | 0/203 (0,0)            | -                              |
| Все эпизоды ВТЭО за 180 дней                  | 1/204 (0,5)       | 35/203 (17,2)          | <b>0,028<br/>(0,004-0,206)</b> |
| ВТЭО-ассоциированная смертность за 180 дней   | 0/204 (0,0)       | 3/203 (1,5)            | 0,142<br>(0,007-2,735)         |
| ВТЭО-неассоциированная смертность за 180 дней | 11/204 (5,4)      | 15/203 (7,4)           | 0,7<br>(0,3-1,6)               |

Жирным шрифтом выделены достоверные различия

После выписки из стационара новых симптоматических эпизодов ВТЭО не наблюдали. В контрольной группе одна фатальная ТЭЛА произошла на 41-й день после операции у пациента, уже перенесшего венозный тромбоз и достигшего первичной конечной точки. Таким образом, это событие не учитывалось через 30 дней, но попало в статистику показателей для 180 дней наблюдения. В течение первых 30 дней новых летальных исходов, кроме тех, которые произошли в стационаре, не наблюдали. Через 180 дней было выявлено 5 новых смертей в группе ИПК и 8 в группе контроля. Во всех случаях отсутствие ТЭЛА было подтверждено документально.

Таким образом, результаты амбулаторного наблюдения за пациентами не изменили выводов по первичной конечной точке, подтверждая превосходство применения ИПК в дополнение к стандартной профилактике ВТЭО в период стационарного лечения.

В рамках анализа чувствительности была проведена оценка первичной конечной точки в популяции РР, из которой исключены пациенты, досрочно прекратившие профилактику ВТЭО или имевшие грубые отклонения от протокола (Таблица П8 раздела «Приложение»). В группе ИПК введение НМГ было завершено досрочно в 7 случаях из-за развития кровотечений. Из них 4 пациента прекратили применение ИПК и ЭК из-за сопутствующего некроза кожи. В контрольной группе введение НМГ было прекращено досрочно в 11 случаях, из которых один сочетался с некрозом кожи и прекращением использования ИПК.

Результаты анализа в популяциях ИТТ и РР принципиально не отличались (Таблица П9 раздела «Приложение»). Первичная конечная точка была зарегистрирована у 1 (90,5%) из 197 пациентов в группе ИПК, против 33 (17,2%) из 192 больных в группе контроля (ОР, 0,030; 95% ДИ 0,004–0,214,  $p < 0,001$ ). Прочие расчеты в рамках анализа чувствительности также не выявили существенных различий (Таблица П10 раздела «Приложение»).

В Таблице П11 раздела «Приложение» представлены результаты анализа подгрупп, продемонстрировавшие высокую неоднородность результатов. В соответствии со значением  $p$  для взаимодействия, рассчитанного с помощью регрессии Кокса, достоверное влияние на результаты исследования оказали следующие факторы: хирургический профиль, вид, экстренность и радикальность вмешательства, характер обезболивания, срок начала введения НМГ и применения ИПК. В то же время наличие  $\geq 11$  баллов Каприни, длительность пребывания в ОРИТ, общий срок нахождения в стационаре и клинический центр не оказали

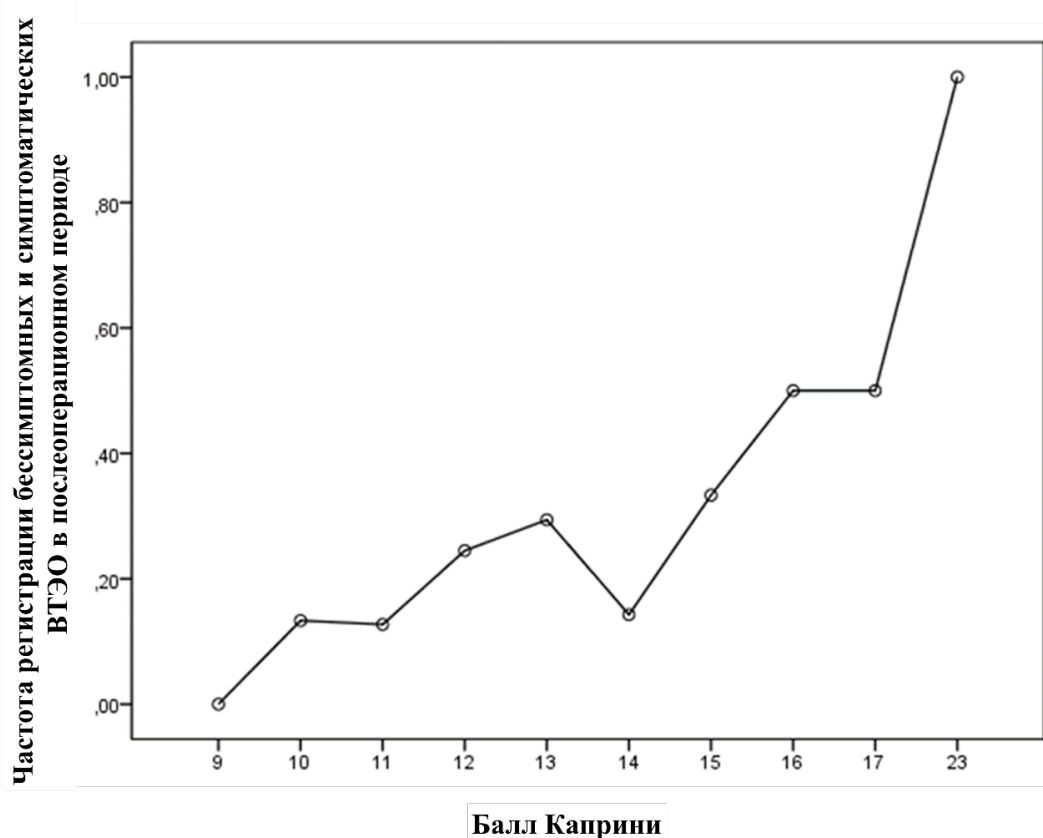
существенного влияния на результаты исследования. При анализе различий между подгруппами выяснилось, что фармако-механический подход демонстрирует максимальную эффективность при открытых радикальных вмешательствах на органах брюшной полости, выполняемых в плановом порядке под общим обезболиванием у пациентов со злокачественными новообразованиями при наличии  $\geq 11$  баллов Каприни. Начало использования ИПК до и после операции продемонстрировало сопоставимую эффективность, а предоперационное введение НМГ имело достоверное преимущество.

**Обсуждение.** Это было первое исследование по оценке эффективности и безопасности ИПК в дополнение к стандартной профилактике у пациентов с чрезвычайно высоким риском ВТЭО, оцененным по шкале Каприни. При этом лица с наличием  $\geq 11$  баллов получили максимальную пользу от фармако-механического подхода (ОР, 0,016; 95% ДИ 0,001–0,256).

В группе контроля симптоматические и бессимптомные ВТЭО в период стационарного лечения были зарегистрированы у 17,2% больных, что сопоставимо с предыдущими цифрами для группы чрезвычайно высокого риска: 25-28% [362,363,364]. При этом если контрольную группу ограничить только лицами, имеющими  $\geq 11$  баллов, то показатель увеличивается до 22%. Как и в предыдущих исследованиях была отмечена сильная и положительная корреляция между баллами Каприни и частотой регистрации ВТЭО (Рисунок 9.5).

Осложнения были выявлены у 11 из 118 (9,3%) пациентов контрольной группы с 9–11 баллами, у 18 из 73 (24,7%) больных с 12–14 баллами и у 6 из 12 (50%) участников с  $\geq 15$  баллами ( $p < 0,001$ ), что в очередной раз доказывает валидность шкалы Каприни у хирургических пациентов и возможность с ее помощью идентифицировать подгруппу чрезвычайно высокого риска.





**Рисунок 9.5 Частота регистрации ВТЭО в зависимости от балла Каприни у пациентов контрольной группы ( $p=0,006$  рассчитано с помощью  $V$  Крамера)**

В данном исследовании использовался аппарат ИПК «SCD Kendall 700», обеспечивающий улучшенный гемодинамический эффект за счет системы «SCD Response». Последняя по принципу воздушной плетизмографии измеряет время венозного кровенаполнения и регулирует частоту циклов компрессии для достижения максимального объема изгнания крови за каждый цикл [298,299]. В отсутствие доказанных преимуществ подобные суррогатные критерии позволяют предполагать повышенную клиническую эффективность помпы. Другим фактором для достижения положительных результатов является увеличение приверженности пациентов и медицинского персонала к использованию ИПК. Современные помпы «SCD Kendall» снабжены встроенным

таймером, который подсчитывает, сколько минут в день функционирует устройство. Это позволяет без особого труда измерять комплаентность и достигать целевого 18-часового периода применения ИПК, как рекомендует АССР [199]. К сожалению, в текущем исследовании использовалась предыдущая версия помпы без таймера, что требовало разработки оригинального метода контроля за исполнением назначений. Как бы то ни было, исследование продемонстрировало очень высокую приверженность на уровне 95%. Возможно, это связано с наличием 6-часового ночного интервала без компрессии, который не нарушая сон пациента, позволял достигать целевого 18-часового интервала компрессии в сутки.

Другой особенностью протокола является возможность снятия манжет при любой попытке больного встать с постели. Это могло стимулировать более быструю активизацию и реабилитацию, что нашло отражение в меньшем числе лиц в группе ИПК, которые соблюдали постельный режим более 72 часов (70% против 88%).

Не менее важным является круглосуточное использование противэмболического трикотажа. Несмотря на отсутствие достоверных сведений о пользе комбинации ИПК и ЭК [405], защита от ВТЭО с помощью трикотажа может иметь решающее значение в периоды неработающей помпы (ночной интервал без компрессии, срыв комплаентности и пр.).

Интересно, что никакой дополнительной пользы от интраоперационного применения ИПК не наблюдалось. Наоборот, степень снижения риска ВТЭО при послеоперационном начале профилактики была выше (0,039 против 0,054). Вероятнее всего, это связано с комплексным характером превентивных мероприятий, в частности с предоперационным введением НМГ половине пациентов, интраоперационным использованием противэмболических чулок и наличием достоверных сведений об отсутствии ТГВ перед стартом ИПК. В реальной клинической практике

может быть разумно использовать ИПК интраоперационно, чтобы уменьшить потребность в экстренном УЗАС сразу после вмешательства. В настоящем исследовании перед началом профилактики ТГВ был выявлен у 31 из 812 (3,8%) обследованных пациентов. В таких случаях назначались терапевтические или субтерапевтические дозы антикоагулянта и не применялась ИПК.

Вред, связанный с наложением ИПК, был хорошо уравновешен пользой. Повреждения кожи голени на фоне использования ИПК наблюдалось в 12,3% случаев с глубоким поражением (пузыри и некрозы) в 3,4% наблюдений. Эти цифры несколько превышают результаты исследований CLOTS 3 и PREVENT [81,158]. Однако следует учесть, что только кожные некрозы требовали прекращения механической профилактики, а при наличии гиперемии и волдырей ее продолжали при условии дополнительного ухода за кожей, не наблюдая при этом ухудшений.

Таким образом, NNT для предотвращения одного бессимптомного венозного тромбоза нижних конечностей, равный 6, существенным образом превышал NNH для развития одного повреждения кожи, равный 20.

Не менее важным вопросом является общая продолжительность мероприятий по профилактике ВТЭО. Несмотря на рекомендацию, только 57,4% пациентов из группы ИПК и 45,3% больных из группы контроля продолжили использовать противоэмболический трикотаж после выписки из стационара. Интересно, что пациенты, получавшие ИПК, оказались более привержены данной рекомендации. Это может быть связано с большей настороженностью в отношении ВТЭО и углубленной вовлеченностью в процесс профилактики, которые возникли в период применения ИПК. Продленное введение НМГ назначалось лишь четверти всех больных, несмотря на что новых симптоматических эпизодов ВТЭО не наблюдали.

Ранее проведенные исследования указывают, что от 30% до 40% всех симптоматических эпизодов ВТЭО развиваются после выписки из стационара, а риск тромбоза сохраняется повышенным до 18 недель после операции [70,82,136,196,392,538]. В то же время пролонгированная фармакопрофилактика с помощью НМГ после больших операций на органах брюшной полости и малого таза достоверно снижает риск ВТЭО, не влияя при этом на частоту кровотечений или общую смертность [201]. Несмотря на высокую приверженность к НМГ, превышающую 80% в амбулаторных условиях [84,102,385], назначение продленной фармакопрофилактики хирургами неортопедического профиля встречается нечасто [300]. По данным регистра RIETE средняя длительность фармакопрофилактики после хирургического лечения неонкологических заболеваний составляет 8 (ИКР, 5-14) дней, а три четверти всех эпизодов ВТЭО выявляется после завершения использования антикоагулянтов [196].

В настоящем исследовании отсутствие новых симптоматических эпизодов ВТЭО после выписки из стационара можно объяснить выполнением тотальной и точной ультразвуковой диагностики с обязательным осмотром мышечных вен голени. Суммарно, 16 из 35 венозных тромбозов (46%) в обеих группах были представлены изолированным тромбозом МВГ, по поводу которых во всех случаях были назначены лечебные дозы антикоагулянтов. Между тем, подобные локальные поражения часто протекают бессимптомно и могут быть легко упущены при выполнении УЗАС недостаточно опытными специалистами. Естественное течение тромбоза МВГ отличается относительной доброкачественностью с вероятностью проксимального прогрессирования на уровне 16% и частичным (38%) или полным (46%) рассасыванием в остальных ситуациях [375]. Можно предположить, что профилактических доз антикоагулянтов оказывается достаточно для предотвращения проксимального распространения этих мелких тромбов, но при отсутствии

продленной профилактики они могут прогрессировать и приводить к развитию симптоматических форм ВТЭО в отсроченном периоде. Таким образом, эффективная профилактика минорных тромбозов вен голени с помощью фармако-механического подхода может служить альтернативой продленной фармакопрофилактики. Однако данная гипотеза нуждается в подтверждении в рамках дальнейших исследований.

Нельзя обойти стороной вопрос сравнения результатов текущей работы с данными исследования PREVENT [81], которое не показало преимуществ добавления ИПК к фармакопрофилактике у пациентов в ОРИТ. Основные различия двух работ приведены в Таблице 9.13. Главные особенности исследования PREVENT, которые могли повлиять на исход, заключаются в следующем.

Во-первых, при выполнении УЗАС осмотр вен голени не являлся обязательным, поэтому некоторые формы ТГВ могли быть пропущены перед началом профилактики. В текущем исследовании 3,8% пациентов имели ТГВ при скрининге, что не позволило их включить в исследование. В противном случае при отсутствии должного лечения эти тромбы могли прогрессировать на фоне профилактических мероприятий, включая ИПК, и приводить к возникновению проксимального ТГВ, который являлся основной конечной точкой исследования PREVENT.

Во-вторых, авторы не сообщают о методах измерения комплаентности, а только приводят время функционирования ИПК. Но как показывает текущее исследование, наличие манжеты на ноге больного не всегда означает работу помпы.

В-третьих, запрет на использование компрессионного трикотажа. В отсутствие достоверных сведений о пользе комбинации ИПК и ЭК, противоэмболический трикотаж может компенсировать недостаток или срыв комплаентности и защитить пациента в момент, когда ИПК не работает.

**Таблица 9.13 Сравнительная характеристика исследований IPC-SUPER и PREVENT**

| <b>Характеристика</b>                               | <b>IPC SUPER</b> | <b>PREVENT</b>         |
|---|------------------|------------------------|
| Число пациентов                                     | 407              | 2003                   |
| Средний возраст, лет                                | 69               | 58                     |
| Доля хирургических больных, %                       | 100              | 14                     |
| Частота выполнения УЗАС                             | Каждые 3-5 дней  | Дважды в неделю        |
| Обследование вен голени при УЗАС                    | Всегда           | Опционально            |
| Тип ИПК   | Фиксирован       | Любой                  |
| Доля манжеты до бедра, %                            | 100              | 18,7                   |
| Длительность сессии ИПК, часы                       | 18-24            | 22 (21-23)             |
| Длительность применения ИПК                         | До выписки       | До выписки или 28 дней |
| Комплаентность                                      | 95%              | Н/Д                    |
| Противоэмболический трикотаж                        | Да               | Не разрешен            |
| Доля пациентов, получавших НФГ, %                   | 0                | 58                     |
| Доля пациентов, получавших НМГ, %                   | 100              | 42                     |
| Оценка риска ВТЭО                                   | Каприни          | Н/Д                    |
| Доля пациентов чрезвычайно высокого риска ВТЭО, %   | 70%              | Н/Д                    |
| Среднее время наблюдения (ИКР), дни                 | 10 (8-13)        | 7 (4-14)               |
| Проксимальный ТГВ в группе ИПК, n/n всего, (%)      | 0/204 (0,0)      | 37/957 (3,9)           |
| Проксимальный ТГВ в группе контроля, n/n всего, (%) | 5/203 (2,5)      | 41/985 (4,2)           |
| Любой ТГВ в группе ИПК, n/n всего, (%)              | 1/204 (0,5)      | 95/991 (9,6)           |
| Любой ТГВ в группе контроля, n/n всего, (%)         | 29/203 (14,3)    | 85/1012 (8,4)          |
| ТЭЛА в группе ИПК, n/n всего, (%)                   | 0/204 (0,0)      | 8/991 (0,8)            |
| ТЭЛА в группе контроля, n/n всего, (%)              | 5/204 (2,5)      | 10/1012 (1,0)          |
| Все ВТЭО в группе ИПК, n/n всего, (%)               | 1/204 (0,5)      | 103/991 (10,4)         |
| Все ВТЭО в группе контроля, n/n всего, (%)          | 35/203 (17,2)    | 95/1012 (9,4)          |
| Смертность в группе ИПК, n/n всего, (%)             | 6/204 (2,9)      | 145/990 (14,6)         |
| Смертность в группе контроля, n/n всего, (%)        | 10/203 (4,9)     | 167/1011 (16,5)        |
| Повреждение кожи в группе ИПК, n/n всего, (%)       | 25/204 (12,3)    | 29/991 (2,9)           |
| Повреждение кожи в группе контроля, n/n всего, (%)  | 15/203 (7,4)     | 28/1012 (2,8)          |

В-четвертых, в исследовании PREVENT не проводилась индивидуальная оценка риска ВТЭО. Стандартной профилактики достаточно для большинства пациентов с высоким риском, а польза от фармако-механического подхода появляется при значительном увеличении базальной вероятности тромбообразования, в частности у лиц с наличием  $\geq 11$  баллов Каприни.

Ограничения данного исследования заключаются в открытом характере, отсутствии централизованной системы рандомизации и плацебо-контроля, высокой гетерогенности хирургических профилей, видов и экстренности вмешательств, характера обезболивания, времени начала фармакопрофилактики. В то же время определялся дефицит вмешательств не абдоминального профиля и пациентов с высоким риском кровотечения, которым показано отсроченное начало фармакопрофилактики. Также в ряде случаев балл Каприни оказался ниже предполагаемого в результате не подтверждения отдельных факторов риска и быстрой мобилизации пациентов.

**Выводы.** Использование ИПК в дополнение к эластичной компрессии и введению профилактических доз антикоагулянтов у пациентов с наличием  $\geq 11$  баллов Каприни позволяет снизить риск развития бессимптомных венозных тромбозов нижних конечностей на 97% без увеличения угрозы развития осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К трем главным столпам успешной профилактики госпитальных ВТЭО можно отнести: точную оценку индивидуального риска, выбор эффективного превентивного подхода и контроль за утилизацией профилактических мер. Важно, что снижение частоты возникновения венозных тромбозов в стационаре может оказать существенное влияние на оздоровление популяции в целом. На сегодняшний день известно, что до 60% всех эпизодов ВТЭО имеет связь с предшествующей госпитализацией в хирургический или терапевтический стационар [525], а риск легочной эмболии после оперативного вмешательства сохраняется повышенным до 12-18 недель [136]. Таким образом, являясь не «фатальной неизбежностью», а «контролируемой опасностью» [50], внутригоспитальные ВТЭО в XXI веке должны быть точно предсказаны и эффективно предотвращены.

Для успешного решения первой задачи оптимальным инструментом является шкала Каприни. По результатам проведенного систематического обзора было обнаружено 68 исследований в 13 медицинских специальностях, продемонстрировавших позитивную ассоциацию между баллами и риском возникновения ВТЭО у более, чем 4 миллионов пациентов. Никакая другая модель для индивидуальной оценки вероятности развития венозного тромбоза и легочной эмболии в стационаре не может похвастаться такой же степенью валидированности [433]. Между тем, остаются отдельные области медицины, в которых баллы Каприни не были должным образом изучены и/или не продемонстрировали позитивной корреляции с риском ВТЭО. Интересно, что общее число положительных и отрицательных работ оказалось сопоставимо, но варьировало в широких пределах в зависимости от медицинского профиля. Глубокий анализ возможных причин неудачи не входил в задачи настоящего систематического обзора, однако поверхностный обзор негативных публикаций позволяет предположить, что причинами могут быть



неправильная интерпретация и недоучет стандартных факторов риска, игнорирование необходимости пересчета балла в период стационарного лечения, неправильное распределение пациентов по группам, в частности объединенный анализ в соответствии с порогом  $\geq 5$  баллов. Например, ранее было показано, что недостаточно учитываются такие факторы риска, как личный и семейный анамнез ВТЭО и отягощенный акушерский анамнез [438], а балл при выписке из стационара достоверно выше такового при поступлении [550].

Полученные в результате систематического обзора данные оказались слишком разнородными для формального обобщения с использованием мета-аналитического инструментария. Между тем, наивное объединение результатов исследований с близкой стратификацией пациентов позволило подтвердить значительное увеличение частоты развития ВТЭО у пациентов с наличием  $\geq 5$  баллов, о чем уже говорилось в ранее выполненных систематических обзорах [250,251]. Оказалось, что для большинства медицинских специальностей пограничное число баллов Каприни, ассоциированное со значительным увеличением риска ВТЭО, лежит далеко за пределами 5 баллов и находится в интервале от 7 до 11 на фоне проведения стандартной профилактики, объем которой широким образом варьировал от исследования к исследованию без возможности точного учета, объединения и анализа. На основании обобщения полученных сведений была предложена новая модель разделения пациентов на группы риска, которая отличается, как от оригинальной шкалы [133,135], так и предшествующих клинических рекомендаций [12,231]. Она легла в основу обновленного алгоритма по профилактике ВТЭО на основании индивидуальной оценки риска по шкале Каприни у пациентов общехирургического профиля, включая онкохирургию (Рисунок 10.1).

| Лист оценки риска развития венозных тромбозов/эмболических осложнений у пациентов хирургического профиля   |                     | ФИО:  | Возраст: | И/Б:  |
|--|---------------------|---|----------|-------|
| <b>1 балл</b>  |                     | <b>2 балла</b>  |          |       |
| <input type="checkbox"/> Возраст 41-60 лет<br><input type="checkbox"/> Отек нижних конечностей<br><input type="checkbox"/> Варикозные вены<br><input type="checkbox"/> ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup><br><input type="checkbox"/> Малое хирургическое вмешательство<br><input type="checkbox"/> Сепсис (<1 мес.)<br><input type="checkbox"/> Серьезное заболевание легких (в т.ч. пневмония <1 мес.)<br><input type="checkbox"/> Прием оральных контрацептивов, гормоно-заместительная терапия<br><input type="checkbox"/> Беременность и послеродовой период (<1 мес.)<br><input type="checkbox"/> В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (≥3), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития<br><input type="checkbox"/> Острый инфаркт миокарда<br><input type="checkbox"/> Хроническая сердечная недостаточность (<1 мес.)<br><input type="checkbox"/> Постельный режим у хирургического пациента<br><input type="checkbox"/> Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе<br><input type="checkbox"/> Большое хирургическое вмешательство давностью <1 мес.<br><input type="checkbox"/> Хроническая обструктивная болезнь легких<br><input type="checkbox"/> Другой фактор риска: _____ |                     | <input type="checkbox"/> Возраст 61-74 года<br><input type="checkbox"/> Артроскопическая хирургия<br><input type="checkbox"/> Злокачественное новообразование<br><input type="checkbox"/> Лапароскопическое вмешательство (>45 мин.)<br><input type="checkbox"/> Постельный режим >72 часов<br><input type="checkbox"/> Имобилизация конечности (<1 мес.)<br><input type="checkbox"/> Катетеризация центральных вен<br><input type="checkbox"/> Большое хирургическое вмешательство (>60 мин.)  |          |       |
|  |                     | <b>3 балла</b>  |          |       |
|  |                     | <input type="checkbox"/> Возраст >75 лет<br><input type="checkbox"/> Личный анамнез ВТЭО<br><input type="checkbox"/> Семейный анамнез ВТЭО<br><input type="checkbox"/> Мутация типа Лейден<br><input type="checkbox"/> Мутация протромбина 20210А<br><input type="checkbox"/> Гипергомоцистеинемия<br><input type="checkbox"/> Гепарин-индуцированная тромбоцитопения<br><input type="checkbox"/> Повышенный уровень антител к кардиолипину<br><input type="checkbox"/> Волчаночный антикоагулянт<br><input type="checkbox"/> Другая врожденная или приобретенная тромбофилия: * _____  |          |       |
|  |                     | <b>5 баллов</b>   |          |       |
| <b>Суммарное количество баллов:</b>  |                     | <input type="checkbox"/> Инсульт (<1 мес.)<br><input type="checkbox"/> Множественная травма (<1 мес.)<br><input type="checkbox"/> Эндопротезирование крупных суставов<br><input type="checkbox"/> Перелом костей бедра и голени (<1 мес.)<br><input type="checkbox"/> Травма спинного мозга/паралич (<1 мес.)   |          |       |
| Баллы  | Риск ВТЭО           | Меры профилактики   |          |       |
| 0-2  | Низкий              | <input type="checkbox"/> Ранняя активизация<br><input type="checkbox"/> Эластичная компрессия нижних конечностей (18-21 мм.рт.ст.)  |          |       |
| 3-4  | Умеренный           | <input type="checkbox"/> Ранняя активизация<br><input type="checkbox"/> Эластичная компрессия нижних конечностей (18-21 мм.рт.ст.) (опционально на фоне НМГ)<br><input type="checkbox"/> НФГ: 5000 ЕД за 2-4 часа до операции, через 6-8 часов после операции и далее 2-3 р/сут.<br><input type="checkbox"/> НМГ:<br>- Далтепарин 2500 МЕ за 2 часа до операции, далее 2500 МЕ 1 р/сут.<br>- Надропарин 2850 МЕ за 2-4 часа до операции, далее 2850 МЕ 1 р/сут.<br>- Эноксапарин 20 мг за 2 часа до операции, далее по 20-40 мг 1 р/сут.<br>- Бемипарин 2500 МЕ за 2 часа до или через 6 часов после операции, далее 2500 МЕ 1 р/сут.<br><input type="checkbox"/> Активные методы ускорения кровотока: <input type="checkbox"/> ЭМС <input type="checkbox"/> ИПК (вместо антикоагулянтов)   |          |       |
| 5-8  | Высокий             | <input type="checkbox"/> Ранняя активизация<br><input type="checkbox"/> Эластичная компрессия нижних конечностей (18-21 мм.рт.ст.)<br><input type="checkbox"/> НФГ: 5000 ЕД за 2-4 часа до операции, через 6-8 часов после операции и далее 3 р/сут.<br><input type="checkbox"/> НМГ:<br>- Далтепарин 5000 МЕ вечером накануне операции, далее 5000 МЕ 1 р/сут. каждый вечер<br>- Надропарин 38 МЕ/кг за 12 часов до, 38 МЕ/кг через 12 часов после и далее 1 р/сут., 57 МЕ/кг 1 р/сут. с 4 дня<br>- Эноксапарин 40 мг за 12 часов до операции, далее по 40 мг 1 р/сут. или 30 мг 2 р/сут. через 12-24 часа после операции<br>- Бемипарин 3500 МЕ за 2 часа до или через 6 часов после операции, далее 3500 МЕ 1 р/сут.<br><input type="checkbox"/> Активные методы ускорения кровотока: <input type="checkbox"/> ЭМС <input type="checkbox"/> ИПК (вместо антикоагулянтов) |          |       |
| 9-10   | Очень высокий       | <input type="checkbox"/> Тактика как при высоком или чрезвычайно высоком риске на основании индивидуальной оценки баланса пользы и риска  |          |       |
| ≥11  | Чрезвычайно высокий | <input type="checkbox"/> Ранняя активизация<br><input type="checkbox"/> Эластичная компрессия (18-21 мм.рт.ст. или 20-40 мм.рт.ст.)<br><input type="checkbox"/> НФГ/НМГ в стандартных дозах для высокого риска при условии использования активных методов ускорения кровотока<br><input type="checkbox"/> НФГ/НМГ в индивидуально подобранных дозах<br><input type="checkbox"/> Активные методы ускорения кровотока: <input type="checkbox"/> ЭМС <input type="checkbox"/> ИПК (вместе с антикоагулянтами!)<br><input type="checkbox"/> УЗАС скрининг на бессимптомный тромбоз перед выпиской   |          |       |
| *При использовании теста Тромбодинамика следует пересчитать баллы при начальной скорости роста сгустка >62,5 мкм/мин и размере сгустка >1333,5 мкм через 12 часов после введения НМГ; при начальной скорости роста сгустка >64,5 мкм/мин и размере сгустка >1351,5 мкм через 24 часа после введения НМГ  |                     |   |          |       |
| Причина отказа от профилактики:  |                     |   |          |       |
| ФИО врача:   |                     | Подпись:  |          | Дата: |

**Рисунок 10.1 Алгоритм профилактики ВТЭО на основе шкалы Каприни в общей хирургии**

Помимо обозначенных пороговых значений для отдельных медицинских профилей проведенный систематический обзор позволил обнаружить области, в которых валидация шкалы Каприни не была успешна или не проводилась, что открывает новые направления для дальнейших научных изысканий. Одним из них является современная венозная хирургия, при которой не существует общепризнанных критических значений для баллов Каприни и однозначных рекомендаций по фармакологической профилактике. Отчасти это связано с тем, что практически все пациенты с варикозной болезнью уже имеют, как минимум, два фактора риска: варикозные вены и малое хирургическое вмешательство. При добавлении к ним одного балла за отек нижних конечностей, возраст, избыточную массу тела и другие слабо предрасполагающие к тромбозу состояния пациент автоматически попадает в группу умеренного риска, для которой в соответствии с «Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО» от 2015 года [12] требовалось назначение фармакологической профилактики. Лишь принятые в 2018 году новые «Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению ХЗВ» [59] постановили отсутствие необходимости в обязательном назначении антикоагулянтов и легитимизировали индивидуальный подход к профилактике ВТЭО, в том числе на основе баллов Каприни. Между тем, по данным на 2019 и 2021 года до 70-73% ирландских и швейцарских хирургов рутинно применяют антикоагулянты при операциях на венах [121,313]. В соответствии с результатами проведенного регистрового исследования CAPSIVS, в России, наоборот, фармакопрофилактика применяется лишь в 20% случаев, что никак не влияет на риск развития ВТЭО. Частота возникновения симптоматических осложнений не превышает 0,5%, как в отсутствие антикоагулянтов, так и на фоне их применения. Что касается бессимптомных тромботических событий,

включая ЭТИТ, то риск их развития без специфической профилактики составляет 2,8% и оказывается ниже, чем при использовании НМГ. Это объясняется классической методологической ошибкой отбора, связанной с назначением антикоагулянтов пациентам с более высоким индивидуальным риском ВТЭО, часто имеющим историю ранее перенесенного эпизода ТЭЛА, ТГВ или ТПВ. При этом часто используемая однократная инъекция НМГ в день вмешательства оказывается недостаточно эффективной, а продленное введение парентеральных антикоагулянтов выводит на первый план вопросы комплаентности [317,380]. В таких условиях применение таблетированных антикоагулянтов может иметь преимущество, что нашло отражение в виде достоверной тенденции к снижению риска ВТЭО на фоне использования ПОАК в рамках анализа по предрасположенности (PSM). Как бы то ни было, оптимальный срок назначения фармакологической профилактики после вмешательств на поверхностных венах неизвестен. Принимая во внимание недостаточную эффективность краткосрочной антикоагуляции, следует признать целесообразным применение профилактических доз антикоагулянтов на протяжении  $\geq 7$  дней в тех случаях, когда они показаны.

Что касается пациентов с наличием ВТЭО в анамнезе, то даже длительное использование фармакопрофилактики не приводило к достоверному снижению риска возникновения бессимптомных ВТЭО. Это может быть связано, как с вопросами комплаентности, которые не подлежали изучению в рамках регистрового исследования, так и с отсутствием достоверных сведений об оптимальной длительности фармакологической профилактики. До момента появления новых сведений целесообразно придерживаться стратегии продленного ( $\geq 30$  дней) использования профилактических доз антикоагулянтов с фокусом на активное выявление возможных осложнений.

По результатам регистрового исследования впервые была продемонстрирована достоверная ассоциация между частотой регистрации ВТЭО и баллами Каприни вне зависимости от введения антикоагулянтов. Оценка общей тенденции дала возможность сделать выводы и дать практические рекомендации по целесообразности фармакологической профилактики при хирургических вмешательствах на поверхностных венах (Рисунок 10.2).

Оказалось, что пороговые значения баллов для венозных интервенций существенным образом отличаются от общехирургических, что определяется глобально более низким риском развития ВТЭО. Были установлены два пограничных значения на уровне  $\geq 7$  и  $\geq 11$  баллов, позволяющие стратифицировать пациентов на группы низкого (0-6 баллов), умеренного (7-10 баллов) и высокого ( $\geq 11$  баллов) риска, в которых частота регистрации бессимптомных ВТЭО при отсутствии фармакопрофилактики составляет 2,6%, 8,5% и 33,3% соответственно. Помимо баллов, очень сильными предикторами ВТЭО, попавшими в состав оптимальной предсказательной модели, стали вмешательства на варикозных притоках и перфорантных венах, что важно учитывать для принятия решения о целесообразности фармакопрофилактики в группе умеренного риска. Дополнительно следует принимать во внимание симультанное вмешательство на нескольких венах, длительность операции  $>45$  минут, наличие отека нижних конечностей, выполнение открытого вмешательства, использование не тумесцентной анестезии и интервенцию в не амбулаторных условиях. Все обозначенные факторы обладают предсказательной ценностью в отношении послеоперационных ВТЭО и могут склонить баланс пользы и риска в сторону назначения антикоагулянтов.

|  |                           |  |          |       |
|--|---------------------------|--|----------|-------|
| Лист оценки риска развития венозных тромбозмембранных осложнений у пациентов хирургического профиля  |                           | ФИО:   | Возраст: | И/Б:  |
| <b>1 балл</b>  |                           | <b>2 балла</b>   |          |       |
| <input type="checkbox"/> Возраст 41-60 лет<br><input type="checkbox"/> Отек нижних конечностей<br><input type="checkbox"/> Варикозные вены<br><input type="checkbox"/> ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup><br><input type="checkbox"/> Малое хирургическое вмешательство<br><input type="checkbox"/> Сепсис (<1 мес.)<br><input type="checkbox"/> Серьезное заболевание легких (в т.ч. пневмония <1 мес.)<br><input type="checkbox"/> Прием оральных контрацептивов, гормоно-заместительная терапия<br><input type="checkbox"/> Беременность и послеродовой период (<1 мес.)<br><input type="checkbox"/> В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (≥3), преждевременные роды с токсокозом или задержка внутриутробного развития<br><input type="checkbox"/> Острый инфаркт миокарда<br><input type="checkbox"/> Хроническая сердечная недостаточность (<1 мес.)<br><input type="checkbox"/> Постельный режим у нехирургического пациента<br><input type="checkbox"/> Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе<br><input type="checkbox"/> Большое хирургическое вмешательство давностью <1 мес.<br><input type="checkbox"/> Хроническая обструктивная болезнь легких<br><input type="checkbox"/> Другой фактор риска: _____ |                           | <input type="checkbox"/> Возраст 61-74 года<br><input type="checkbox"/> Артроскопическая хирургия<br><input type="checkbox"/> Злокачественное новообразование<br><input type="checkbox"/> Лапароскопическое вмешательство (>45 мин.)<br><input type="checkbox"/> Постельный режим >72 часов<br><input type="checkbox"/> Иммобилизация конечности (<1 мес.)<br><input type="checkbox"/> Катетеризация центральных вен<br><input type="checkbox"/> Большое хирургическое вмешательство (>60 мин.)  |          |       |
|  |                           | <b>3 балла</b>   |          |       |
|  |                           | <input type="checkbox"/> Возраст >75 лет<br><input type="checkbox"/> Личный анамнез ВТЭО<br><input type="checkbox"/> Семейный анамнез ВТЭО<br><input type="checkbox"/> Мутация типа Лейден<br><input type="checkbox"/> Мутация протромбина 20210А<br><input type="checkbox"/> Гипергомоцистеинемия<br><input type="checkbox"/> Гепарин-индуцированная тромбоцитопения<br><input type="checkbox"/> Повышенный уровень антител к кардиолипину<br><input type="checkbox"/> Волчаночный антикоагулянт<br><input type="checkbox"/> Другая врожденная или приобретенная тромбофилия: _____   |          |       |
|  |                           | <b>5 баллов</b>  |          |       |
| <b>Суммарное количество баллов:</b>  |                           | <input type="checkbox"/> Инсульт (<1 мес.)<br><input type="checkbox"/> Множественная травма (<1 мес.)<br><input type="checkbox"/> Эндопротезирование крупных суставов<br><input type="checkbox"/> Перелом костей бедра и голени (<1 мес.)<br><input type="checkbox"/> Травма спинного мозга/паралич (<1 мес.)  |          |       |
| <b>Баллы</b>   | <b>Риск ВТЭО*</b>         | <b>Меры профилактики</b>   |          |       |
| 0-6  | Низкий (2,6%)             | <input type="checkbox"/> Ранняя активизация<br><input type="checkbox"/> Эластичная компрессия нижних конечностей (23-32 мм.рт.ст.)   |          |       |
| 7-10   | Умеренный (8,5%)          | <input type="checkbox"/> Ранняя активизация<br><input type="checkbox"/> Эластичная компрессия нижних конечностей (23-32 мм.рт.ст.)<br><input type="checkbox"/> Фармакологическая профилактика в течение ≥7 дней при наличии дополнительных факторов риска ВТЭО**<br>НМГ:<br>- Далтепарин 2500 МЕ за 2 часа до операции, далее 2500 МЕ 1 р/сут.<br>- Надропарин 2850 МЕ за 2-4 часа до операции, далее 2850 МЕ 1 р/сут.<br>- Эноксапарин 20 мг за 2 часа до операции, далее по 20-40 мг 1 р/сут.<br>- Бемипарин 2500 МЕ за 2 часа до или через 6 часов после операции, далее 2500 МЕ 1 р/сут.<br>ПОАК (при отказе от использования НМГ в режиме оффл-лейбл)<br>-Ривароксабан 10 мг 1 раз/сут.   |          |       |
| ≥11  | Высокий (33%)             | <input type="checkbox"/> Ранняя активизация<br><input type="checkbox"/> Эластичная компрессия нижних конечностей (23-32 мм.рт.ст.)<br><input type="checkbox"/> Фармакологическая профилактика в течение 7-30 дней<br>НМГ:<br>- Далтепарин 5000 МЕ вечером накануне операции, далее 5000 МЕ 1 р/сут. каждый вечер<br>- Надропарин 38 МЕ/кг за 12 часов до, 38 МЕ/кг через 12 часов после и далее 1 р/сут., 57 МЕ/кг 1 р/сут. с 4 дня<br>- Эноксапарин 40 мг за 12 часов до операции, далее по 40 мг 1 р/сут. через 12-24 часа после операции<br>- Бемипарин 3500 МЕ за 2 часа до или через 6 часов после операции, далее 3500 МЕ 1 р/сут.<br>ПОАК (при отказе от использования НМГ в режиме оффл-лейбл)<br>-Ривароксабан 10 мг 1 раз/сут. |          |       |
|  | Личный анамнез ВТЭО (14%) | <input type="checkbox"/> Ранняя активизация<br><input type="checkbox"/> Эластичная компрессия нижних конечностей (23-32 мм.рт.ст.)<br><input type="checkbox"/> Фармакологическая профилактика в течение ≥30 дней<br>НМГ:<br>- Далтепарин 5000 МЕ вечером накануне операции, далее 5000 МЕ 1 р/сут. каждый вечер<br>- Надропарин 38 МЕ/кг за 12 часов до, 38 МЕ/кг через 12 часов после и далее 1 р/сут., 57 МЕ/кг 1 р/сут. с 4 дня<br>- Эноксапарин 40 мг за 12 часов до операции, далее по 40 мг 1 р/сут. через 12-24 часа после операции<br>- Бемипарин 3500 МЕ за 2 часа до или через 6 часов после операции, далее 3500 МЕ 1 р/сут.<br>ПОАК (при отказе от использования НМГ в режиме оффл-лейбл)<br>-Ривароксабан 10 мг 1 раз/сут.  |          |       |
| *преимущественно бессимптомные ВТЭО, включая субклинические окклюзии мышечных вен голени и термически индуцированный тромбоз при отсутствии фармакопрофилактики  |                           |  |          |       |
| **вмешательство на варикозных притоках и перфорантных венах, simultанное вмешательство на >1 вене, операция длительностью >45 минут, отек нижних конечностей, открытая хирургия, не тумесцентная анестезия, не амбулаторные условия  |                           |  |          |       |
| Причина отказа от профилактики:  |                           |  |          |       |
| ФИО врача:   |                           | Подпись:   |          | Дата: |

**Рисунок 10.2 Алгоритм профилактики ВТЭО на основе шкалы Каприни при венозной хирургии**

Важно иметь в виду, что обсуждаемые предикторы тромбоза имеют отношение только к бессимптомным ВТЭО, в частности к субклиническим окклюзиям глубоких вен и ЭТИГ. Именно в отношении последних шкала Каприни продемонстрировала максимальную предсказательную способность.

Применение ПОАК для профилактики ВТЭО после вмешательств на венах является заманчивой альтернативой, как для врачей, так и пациентов. Проведенное ретроспективное исследование наряду с ранее опубликованными данными, объединенными с помощью мета-аналитического инструментария, демонстрирует сопоставимую эффективность и безопасность использования ривароксабана 10 мг по сравнению с парентеральными антикоагулянтами. Более того, по результатам регистрового исследования была обнаружена повышенная эффективность ПОАК в сравнении НМГ без уточнения вида препаратов. Требуется проведение дальнейших регистрационных РКИ для придания легитимного статуса использованию прямых оральных антикоагулянтов при хирургии поверхностных вен.

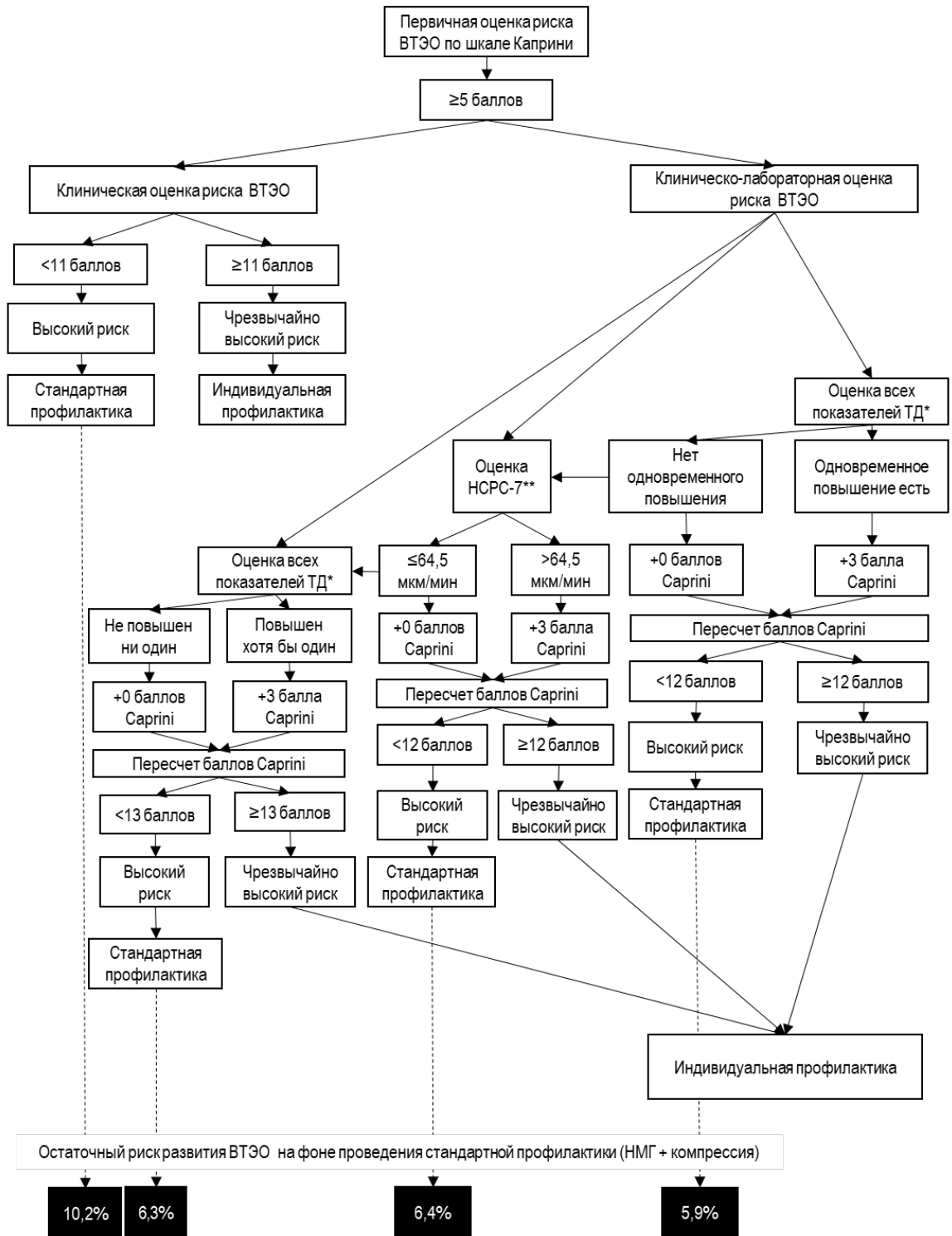
Что касается категории общехирургических и онкологических больных с высоким риском развития ВТЭО, то проведенный систематический анализ, проспективное и рандомизированное клинические исследования лишней раз подтвердили наличие отдельной категории, у которой использование стандартного превентивного протокола оказывается недостаточно эффективным. Результаты наблюдательного исследования продемонстрировали частоту развития бессимптомных послеоперационных венозных тромбозов у пациентов с колоректальным раком при использовании ЭК и НМГ на уровне 26,3%, что соответствует ранее опубликованным цифрам 28-33% [6,33,35,363]. Шкала Каприни вновь доказала свою высокую предиктивную способность и наличие порога в  $\geq 11$  баллов, ассоциированного со значительным увеличением частоты

развития ВТЭО. Интересно, что интеграция в ее состав показателей теста ТД, отличающегося высокой чувствительностью к гиперкоагуляции, позволила дополнительно увеличить предсказательную ценность модели. Это свидетельствует о высокой гибкости и возможности кастомизации шкалы. В последующих исследованиях была продемонстрирована интеграция в систему уровня Д-димера с различными пограничными значениями и специальных «ковидных» баллов, которые также влияли на способность предсказывать развитие симптоматических ВТЭО при новой коронавирусной инфекции [550].

Тест Тромбодинамика, сам по себе, оказался весьма чувствительным к изменениям системы гемостаза в ответ на хирургическую агрессию и введение НМГ, что может использоваться в дальнейшем для индивидуального подбора дозы антикоагулянта. Полученные данные легли в основу алгоритма по пересчету баллов Каприни с учетом результатов теста ТД, что полезно для идентификации пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском ВТЭО, требующих индивидуальной фармакологической профилактики (Рисунок 10.3).

Важно, что наиболее достоверными предикторами тромбоза были результаты теста, полученные через 12 и 24 часа после введения эноксапарина, что отражает фазу его остаточной активности (плато, хвост). На основании этого можно предположить, что индивидуальная коррекция режима фармакопрофилактики в таких случаях требует не столько увеличения суточного количества препарата, сколько кратности его введения, например, введение эноксапарина в дозе 30 мг 2 раза в сутки вместо 40 мг 1 раз в сутки. Однако эта гипотеза требует дальнейшего подтверждения.





\* Начальная скорость роста опухоли выше 62,5 мкм/мин и размер опухоли более 1333,5 мм через 12 часов после введения НМГ; начальная скорость роста опухоли выше 64,5 мкм/мин и размер опухоли более 1351,5 мм через 24 часа после введения НМГ;  
 \*\* начальная скорость роста опухоли через 24 часа после введения НМГ

**Рисунок 10.3 Алгоритм применения модифицированных версий шкалы Каприни с интегрированными показателями теста ТД у пациентов с колоректальным раком**

Наиболее эффективным способом профилактики послеоперационных ВТЭО у общехирургических пациентов с чрезвычайно высоким риском их развития стала комбинация интермиттирующей пневматической компрессии, эластичной компрессии и введения стандартных профилактических доз НМГ. Предложенный метод позволил уменьшить риск развития не только бессимптомных тромбозов вен голени, но и такой клинически значимой комбинации, как проксимальный ТГВ и симптоматическая ТЭЛА.

Выполненный позднее Кокрейновский мета-анализ, включающий результаты настоящего исследования, показал снижение риска ТЭЛА на 54% (ОР, 0,46; 95% ДИ, 0,30-0,71), риска ТГВ – на 62% (ОР, 0,38; 95% ДИ, 0,21-0,71) без влияния на опасность геморрагических осложнений (ОР, 1,21; 95% ДИ, 0,35-4,18) при сравнении фармако-механического подхода с изолированным введением антикоагулянтов [295]. Таким образом, на сегодняшний день единственным методом профилактики ВТЭО в группе чрезвычайно высокого риска, обладающим высоким уровнем доказанной эффективности (можно предложить GRADE 1A или УДД1 УУРА на основании наличия высококачественного мета-анализа с согласованными и клинически значимыми исходами), является комбинация ИПК, ЭК и НМГ, что может быть рекомендовано для широкого внедрения в практическую деятельность (Рисунок 10.1).

Не менее интересно, что по объединенным результатам проспективного и рандомизированного клинических исследований основным вариантом венозного тромбоза после больших хирургических вмешательств стала изолированная окклюзия мышечных вен голени, выявленная в 30 из 56 (53,6%) случаев при общей вовлеченности сосуда в патологический процесс на уровне 76% (по данным проспективного исследования). Полученные цифры соответствуют результатам прочих работ, демонстрирующих изолированную окклюзию и вовлеченность МВГ

в тромботический процесс на уровне 34-63% и 34-88% соответственно [6,33,124,216,322,332,337,431,474,569,594]. При этом максимальная вовлеченность (87,5% при общем числе дистальных тромбозов на уровне 83,4%) наблюдалась при анализе структуры внутригоспитальных тромбозов, диагностированных через  $\geq 48$  часов после поступления в стационар [474]. Это в очередной раз подтверждает значение названных сосудов, опорожнение которых критическим образом зависит от сокращения мышц голени, для инициации тромботического процесса в системе нижней полой вены, а также доминирующую роль венозного стаза в патогенезе тромбоза у стационарных пациентов.

Отдельный интерес вызывает значение тромбоза мышечных вен для развития легочной эмболии. По данным литературы частота регистрации ТЭЛА при поражении МВГ варьирует от 0 до 50% [226,239,271,322,331,431,474,569]. При этом среди больных с внутригоспитальными ТГВ частота диагностики легочной эмболии при поражении МВГ составила 6%, увеличиваясь до 10% при диаметре тромбированного сосуда  $> 6$  мм [474]. Важно, что в рамках другого исследования, дистальный ТГВ, включая изолированное поражение МВГ в 34%, ассоциировался с развитием симптоматической ТЭЛА в 33,3% случаев, причем у двух третей пациентов эпизод ВТЭО манифестировал именно легочной эмболией при отсутствии проявлений со стороны нижних конечностей [322].

В настоящей работе 5 случаев ТЭЛА были выявлены в рамках РКИ, из которых дистальный ТГВ ассоциировался с легочной эмболией в 3 наблюдениях. Таким образом, из 24 случаев поражения вен голени 3 осложнились развитием ТЭЛА, что составляет 12,5% и согласуется с ранее опубликованными цифрами.

Не менее важным представляется тот факт, что в качестве источника одной фатальной легочной эмболии был выявлен тромбоз ствола БПВ на

бедре. По данным мета-анализа, тромбоз поверхностных вен ассоциируется с ТГВ и ТЭЛА в 18,1% (95% ДИ, 13,9-23,3%) и 6,9% (95% ДИ, 3,9-11,8%) случаев соответственно, что делает его полноправным участником группы венозных тромбоэмболических осложнений. По результатам настоящего исследования 1 из 8 (12,5%) случаев ТПВ осложнился развитием фатальной ТЭЛА, что подчеркивает необходимость его профилактики в послеоперационном периоде.

Другой немаловажный вопрос касается значения бессимптомных послеоперационных тромбозов, обнаруженных при УЗАС в рамках проспективного и рандомизированного клинических исследований. Научные работы по вопросам профилактики послеоперационных ВТЭО в течение многих лет ставили бессимптомный тромбоз, подтвержденный с помощью флебосцинтиграфии, флебографии или УЗАС, на первое место среди показателей для оценки эффективности профилактических мероприятий. Позднее многие авторы продемонстрировали, что риск развития симптоматических ВТЭО сохраняется на протяжении длительного времени после выписки из стационара [70,82,136,196,275,392,507,538]. Дальнейшие сравнительные исследования показали, что на 3-5 неделе после операции на фоне стандартной краткосрочной фармакологической профилактики частота выявления симптоматического и бессимптомного ТГВ при активном использовании инструментального скрининга может достигать 10-16% [101,293,338].

Таким образом, бессимптомные тромбозы, своевременно не предотвращенные, не выявленные и не вылеченные на стационарном этапе оказания медицинской помощи могут стать основой для формирования клинически значимых, в том числе фатальных, ВТЭО в отдаленном периоде. С другой стороны на примере больных ортопедического профиля было показано, что программа по активному выявлению субклинических ТГВ с помощью УЗАС или флебографии перед выпиской из стационара и

последующее использование терапевтической антикоагуляции при позитивном результате скрининга не имеет преимуществ по сравнению с рутинной продленной фармакологической профилактикой без дополнительных методов обследования [455,456,486,505]. Так, в одной работе частота флебографически подтвержденного тромбоза перед выпиской из стационара достигала 42%, и всем пациентам была назначено соответствующее лечение. По результатам анализа, 6-месячная частота повторной госпитализации по поводу ВТЭО у больных с негативными результатами скрининга достигала 1,05% против 0,21% среди тех, кому предписывалась длительная профилактика варфарином [456]. Таким образом было доказано, что продленная фармакопрофилактика способна как предотвращать прогрессирование уже имеющегося бессимптомного венозного тромбоза, предупреждая тем самым возникновение симптоматических и потенциально фатальных осложнений, так и снижать риск образования новых тромбов на амбулаторном этапе лечения и реабилитации.

Между тем, нельзя оценить однозначно вероятность образования истинно первичного тромбоза в отдаленном периоде после хирургического вмешательства. Это связано с ограниченной чувствительностью методов визуализации венозного русла, в частности широко используемой в клинических исследованиях флебографии, в отношении тромбоза МВГ. При поражениях названной локализации она демонстрирует более низкую чувствительность в сравнении с УЗАС [332,431,520]. Ультразвуковое исследование, в свою очередь, является аппарат-зависимой и оператор-зависимой методикой, применение которой существенным образом ограничивает доступ к исходным результатам обследования с целью их повторной экспертной оценки [605].

Таким образом, минорные тромбозы мышечных вен голени могут быть упущены перед выпиской из стационара, как при флебографии, так и при

УЗАС. Отсутствие лечения в таком случае может приводить либо к прогрессированию заболевания с формированием симптоматического тромбоза через некоторое время, или к полному растворению сгустка, как демонстрируют исследования по изучению естественного течения тромбоза МВГ [375]. Данная гипотеза подтверждается полученными в рамках РКИ данными. На фоне эффективной профилактики и своевременного выявления всех минорных тромбов в венах голени не было зарегистрировано ни одного симптоматического эпизода ВТЭО в течение последующих 6 месяцев наблюдения. Таким образом можно предположить, что фармако-механическая профилактика и тщательное ультразвуковое исследование перед выпиской из стационара могут служить заменой продленной фармакологической профилактике. С другой стороны, целесообразность применения подобного подхода в рамках рутинной клинической практики требует оценки с точки зрения фармако-экономики. Не исключено, что продленное использование профилактических доз антикоагулянтов на амбулаторном этапе является более рациональным подходом.

Подводя итог, можно заключить, что шкала Каприни является уникальным активно развивающимся и постоянно совершенствующимся инструментом, оптимально подходящим для точной оценки индивидуального риска развития ВТЭО у хирургических пациентов. С момента публикации русскоязычной адаптации в 2014 году [38] ее взяли на вооружение и активно используют в повседневной практике не менее 77% российских врачей различной специализации, как свидетельствуют данные проведенного опроса. Конечно, следует отметить, что выборка респондентов является весьма смещенной, т.к. в ней преобладают активные слушатели образовательного проекта «Школа Тромбоза», интересующиеся вопросами профилактики и лечения ВТЭО. С другой стороны, полученные результаты подчеркивают значимость образовательных проектов и

дальнейшего привлечения внимания отечественных специалистов к вопросам первичной профилактики ВТЭО, что в итоге должно отразиться на снижении частоты развития осложнений в популяции и общем ее оздоровлении.

На основании проведенного систематического обзора была предложена модификация алгоритма разделения пациентов общехирургического профиля, включая онкохирургию, на группы риска в соответствии с индивидуальным баллом Каприни (Рисунок 10.1). Так, неоднородную группу высокого риска ( $\geq 5$  баллов) целесообразно разделить на подгруппы высокого (5-8 баллов), очень высокого (9-10 баллов) и чрезвычайно высокого ( $\geq 11$  баллов) риска в связи с дальнейшим повышением вероятности развития послеоперационных ВТЭО, в т.ч. на фоне проведения стандартной профилактики.

Учет показателей теста ТД, в частности начальной скорости роста сгустка и размера сгустка, измеренных через 12 и 24 часа после введения стандартной профилактической дозы эноксапарина 40 мг, позволяет увеличить предсказательную ценность шкалы Каприни у пациентов с колоректальным раком. Для этого был разработан алгоритм пересчета баллов, когда превышение ими установленного значения расценивается в качестве «другой врожденной и приобретенной тромбофилии» и позволяет добавить 3 дополнительных очка (Рисунок 10.3).

В качестве меры повышения эффективности первичной профилактики ВТЭО у общехирургических пациентов, включая онкохирургию, из группы чрезвычайно высокого риска ( $\geq 11$  баллов) было предложено активное использование ИПК в дополнение к стандартной ЭК и введению профилактических доз НМГ. Проведенное РКИ продемонстрировало высокую эффективность такого подхода. При недоступности ИПК может быть предложено использование ЭМС, а также индивидуально подобранных доз НМГ на фоне стандартной эластичной компрессии.

Последнее предложение требует отдельного изучения в рамках клинических исследований. На основании анализа изменений показателей теста ТД в периоперационном периоде, наиболее целесообразным представляется подкожное введение эноксапарина по 30 мг 2 раза в сутки, что позволит избежать недостаточного ответа на «хвосте» активности антикоагулянта, т.е. через 12 и позже после инъекции.

При отсутствии возможности использования индивидуально подобранной профилактики у пациентов с чрезвычайно высоким риском ВТЭО, потенциальным решением может служить выполнение ультразвукового скрининга после операции с активным выявлением и целенаправленным лечением бессимптомных тромбозов, в том числе изолированного поражения мышечных вен голени. Реализация такого подхода у пациентов контрольной группы РКИ позволила избежать дальнейшего прогрессирования тромботического процесса и предотвратить развитие симптоматических ВТЭО в отдаленном периоде.

Недостаточно изученным остается вопрос оптимальной профилактики ВТЭО у пациентов из группы очень высокого риска (9-10 баллов), в которой наблюдается повышение частоты развития осложнений на фоне использования стандартных превентивных программ, однако эффективность и безопасность усиленной фармакологической и механической профилактики достоверно неизвестна. Для них представляется целесообразным отдавать предпочтение стандартной, как в группе высокого риска, или усиленной, как в группе чрезвычайно высокого риска, профилактике на основании индивидуальной оценки пользы, опасностей и издержек.

Отдельный подход к оценке риска и первичной профилактике ВТЭО может быть предложен для современных вмешательств на поверхностных венах (Рисунок 10.2). В таких ситуациях по умолчанию применяются два превентивных метода: ранняя активизация и эластичная компрессия, что в



комплексе с относительно небольшой распространенностью дополнительных факторов риска и малой инвазивностью интервенций определяет минимальную частоту развития осложнений.

Рекомендациями АССР 2012 года была установлена допустимая граница риска послеоперационных ВТЭО на уровне 3%, превышение которой требует обязательной фармакологической профилактики при хирургических вмешательствах неортопедического профиля [231]. Эта цифра была определена на основании анализа пользы (число предотвращенных тромботических событий, включая фатальную ТЭЛА) и риска (число спровоцированных больших кровотечений, включая смертельные) при использовании профилактических доз антикоагулянтов. Стоит отметить, что базальный и добавочный риск кровотечений при общехирургических вмешательствах намного превышает таковой при современной малоинвазивной хирургии поверхностных вен. Принимая во внимание отсутствие других пороговых цифр и неопределенное клиническое значение бессимптомных венозных окклюзий, целесообразно предложить полный отказ от фармакологической профилактики у пациентов из группы низкого риска (0-6 баллов Каприни), в которой частота развития тромботических осложнений не превышает 3%.

Для группы умеренного риска ВТЭО (7-10 баллов Каприни при частоте бессимптомных тромбозов на уровне 8,5%) возможно предложить проведение фармакопрофилактики на основании индивидуальной оценки пользы и риска при условии озабоченности вопросами предотвращения субклинических осложнений, включая ЭТИГ и окклюзию мышечных вен голени после склеротерапии и минифлебэктомии. Также следует учитывать вклад дополнительных факторов риска, особенно вмешательств на притоковых и перфорантных венах в комбинации с абляцией стволов. В таком случае помимо ранней активизации и эластичной компрессии целесообразно использовать стандартные профилактические дозы НМГ для

группы умеренного риска или ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки в режиме офф-лейбл. Важно, что длительность фармакологической профилактики не должна быть меньше 7 дней.

Для группы высокого риска ВТЭО ( $\geq 11$  баллов Каприни при частоте бессимптомных тромбозов на уровне 33%) целесообразно рекомендовать рутинную фармакологическую профилактику с помощью НМГ в дозах для высокого риска или с помощью ривароксабана 10 мг в режиме офф-лейбл. При этом длительность профилактики должна составлять не менее 7 дней и достигать 30 дней. Следует особо отметить, что число таких пациентов невелико, а в исследовании CAPSIVS не превышало 2%, поэтому представленные рекомендации могут быть пересмотрены по мере накопления новых данных.

Отдельное внимание следует уделять больным с наличием ВТЭО в анамнезе, включая не только ТЭЛА и ТГВ, но и ТПВ, вне зависимости от баллов Каприни. В таких ситуациях целесообразно использовать наиболее эффективную профилактику (дозы НМГ для группы высокого риска, ривароксабан 10 мг в режиме офф-лейбл) в течение не менее 30 дней с контролем за комплаентность и возможными осложнениями. Такая рекомендация связана с недостаточной эффективностью менее продолжительной профилактики в указанной популяции больных.

Таким образом, разработанные алгоритмы использования шкалы Каприни у хирургических пациентов позволяют оптимизировать индивидуальную оценку риска и профилактику послеоперационных ВТЭО.

## ВЫВОДЫ

1. Пороговые значения баллов Каприни, ассоциирующиеся со значительным повышением индивидуального риска развития ВТЭО, лежат в диапазоне от 7 до 11 и зависят от медицинского профиля пациента и объема профилактических мероприятий. Для больных общехирургического профиля, включая онкохирургию, пороговыми значениями баллов Каприни следует считать 9-10 (очень высокий риск),  $\geq 11$  (чрезвычайно высокий риск).
2. Среди российских врачей различных медицинских специальностей, интересующихся проблемами профилактики и лечения ВТЭО, 90,0% (95% ДИ, 85,8-93,1%) осведомлены о наличии шкалы Каприни, 76,5% (95% ДИ, 71,0-81,2%) активно применяют ее в клинической практике, 73,5% (95% ДИ, 67,8-78,5%) используют результаты балльной оценки для принятия решения по тактике первичной профилактики ВТЭО и 28,1% (95% ДИ, 23,0-33,9%) взаимодействуют со шкалой, интегрированной в медицинскую документацию в бумажном или электронном формате.
3. Адаптированная русскоязычная версия пациент-ориентированного опросника на основе шкалы Каприни версии 2005 года характеризуется высокой степенью согласованности ( $\kappa=0,84$ ; 95% ДИ, 0,76-0,91) с традиционной оценкой по классической версии шкалы перед плановым хирургическим вмешательством.
4. Частота развития симптоматических эпизодов ВТЭО в течение 28 дней после современных малоинвазивных вмешательств на поверхностных венах составляет 0,5% (95% ДИ, 0,3-0,9%) и не увеличивается при отказе от фармакопрофилактики. Частота возникновения комбинации симптоматических и бессимптомных ВТЭО достигает 3,4% (95% ДИ, 2,7-4,3%), преимущественно за счет

субклинических окклюзий мышечных вен голени и эндовенозного термически-индуцированного тромбоза. Баллы Каприни достоверно коррелируют с вероятностью обнаружения послеоперационных ВТЭО ( $V=0,102$ ;  $p=0,001$ ), преимущественно за счет эндовенозного термически-индуцированного тромбоза, при этом значительное повышение риска наблюдается при пороговых значениях  $\geq 7-11$  баллов. Помимо баллов Каприни наиболее важными предикторами тромботических осложнений являются вмешательства на варикозных притоках и перфорантных венах, а также ранее перенесенные ВТЭО.

5. Использование профилактической дозировки ривароксабана 10 мг при термической облитерации подкожных вен ассоциируется с риском развития термически-индуцированного тромбоза на уровне 0,4% (95% ДИ, 0,0-0,8%), ТГВ и ТЭЛА на уровне 0,2% (95% ДИ, 0,0-0,5%) и любого кровотечения на уровне 1,7% (95% ДИ 1,0-3,2%) при отсутствии достоверных различий с парентеральными антикоагулянтами по эффективности и безопасности.
6. Параметры теста Тромбодинамика (начальная скорость роста сгустка и размер сгустка, измеренные через 12 и 24 часов после введения профилактической дозы низкомолекулярного гепарина) обладают высокой способностью предсказывать развитие бессимптомного венозного тромбоза у пациентов с колоректальным раком и высоким риском ВТЭО. Включение названных параметров в состав шкалы Каприни повышает предиктивную ценность последней и снижает число не предсказанных тромбозов на 1,4-4,3%.
7. Использование интермиттирующей пневматической компрессии в дополнение к эластичной компрессии и введению профилактических доз антикоагулянтов у пациентов с наличием  $\geq 11$  баллов Каприни позволяет снизить риск развития бессимптомных венозных

тромбозов нижних конечностей на 97% без увеличения угрозы развития осложнений.

8. Разработанные алгоритмы использования шкалы Каприни у хирургических пациентов позволяют оптимизировать индивидуальную оценку риска и профилактику послеоперационных ВТЭО.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При индивидуальной оценке вероятности развития ВТЭО по шкале Каприни у общехирургических пациентов, включая онкологический профиль, рекомендуется использовать следующие группы риска и пороговые значения для них: низкий риск (0-2 балла), умеренный риск (3-4 балла), высокий риск (5-8 баллов), очень высокий риск (9-10 баллов) и чрезвычайно высокий риск ( $\geq 11$  баллов).
2. При выполнении общехирургических вмешательств, включая онкохирургию, стандартная профилактика ВТЭО (ранняя активизация, эластичная компрессия, профилактические дозы антикоагулянтов) в соответствии с актуальными регламентирующими документами рекомендуется для групп низкого, умеренного и высокого риска, оцененными по шкале Каприни.
3. При выполнении общехирургических вмешательств, включая онкохирургию, усиленная профилактика ВТЭО (индивидуально подобранные дозы антикоагулянтов, сочетание стандартных доз антикоагулянтов и активных методов ускорения кровотока) рекомендуется для групп очень высокого и чрезвычайно высокого риска, оцененного по шкале Каприни.
4. Рекомендуется интеграция электронной версии шкалы Каприни в электронную медицинскую документацию и создание систем активного оповещения клиницистов о необходимости проведения адекватной профилактики ВТЭО.
5. При индивидуальной оценке риска развития ВТЭО рекомендуется использовать пациент-ориентированный опросник по шкале Каприни в дополнение к традиционной версии шкалы перед плановыми оперативными вмешательствами.

6. При индивидуальной оценке вероятности развития ВТЭО по шкале Каприни у флебологических пациентов рекомендуется использовать следующие группы риска и пороговые значения для них: низкий риск (0-6 баллов), умеренный риск (7-10 баллов), высокий риск ( $\geq 11$  баллов).
7. При выполнении современных вмешательств на поверхностных венах рутинное применение фармакологической профилактики не является обязательным в связи с невысоким риском развития симптоматических ВТЭО.
8. С целью профилактики бессимптомных тромботических осложнений, включая субклинические окклюзии глубоких вен и ЭТИТ, после современных вмешательств на поверхностных венах целесообразно рассмотреть использование фармакологической профилактики в течение  $\geq 7$  дней у лиц с умеренным риском ВТЭО (7-10 баллов Каприни), в особенности при выполнении расширенных вмешательств на варикозных притоках и перфорантных венах.
9. С целью профилактики бессимптомных тромботических осложнений, включая субклинические окклюзии глубоких вен и ЭТИТ, после современных вмешательств на поверхностных венах у лиц с высоким риском ВТЭО ( $\geq 11$  баллов Каприни) целесообразно использовать профилактические дозы антикоагулянтов на протяжении 7-30 дней при отсутствии противопоказаний.
10. С целью профилактики бессимптомных тромботических осложнений, включая субклинические окклюзии глубоких вен и ЭТИТ, после современных вмешательств на поверхностных венах у лиц, ранее перенесших ТЭЛА, ТГВ или ТПВ, рекомендуется использовать профилактические дозы антикоагулянтов на протяжении  $\geq 30$  дней вне зависимости от балла Каприни с контролем за комплаентностью и активным выявлением возможных осложнений.

11. При решении в пользу фармакологической профилактики ВТЭО при современных вмешательствах на поверхностных венах можно рассмотреть использование профилактических доз ПОАК, в частности ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки, в качестве альтернативы парентеральным антикоагулянтам при условии соблюдения условий применения препарата в формате офф-лейбл.
12. Рекомендуется рассмотреть использование теста Тромбодинамика в комплексе со шкалой Каприни с целью прогнозирования послеоперационных ВТЭО у пациентов с колоректальным раком и высоким или чрезвычайно высоким риском.
13. При решении в пользу применения теста Тромбодинамика рекомендуется на фоне введения стандартных профилактических доз НМГ критическими считать значения НСРС  $>62,5$  мкм/мин и РС  $>1333,5$  мкм, измеренные через 12 часов после введения антикоагулянта, и значения НСРС  $>64,5$  мкм/мин и РС  $>1351,5$  мкм, измеренные через 24 часа после введения НМГ.
14. При обнаружении превышения показателями теста Тромбодинамика своих критических значений рекомендуется повторно оценить риск развития ВТЭО с использованием одной из модификаций шкалы Каприни.
15. У хирургических пациентов с наличием  $\geq 11$  баллов по шкале Каприни рекомендуется использовать интермиттирующую пневматическую компрессию в дополнение к стандартной эластичной компрессии и введению профилактических доз антикоагулянтов.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|   |  |
|---|--|
| АК - антикоагулянт  | МНО – международное нормализованное отношение              |
| АПГ – ангиопульмонография                                 | МПВ – малая подкожная вена                                 |
| АСК – ацетилсалициловая кислота                           | Н/Д – нет данных   |
| АТ-3 – антитромбин 3                                      | НБКЗ – небольшое, но клинически значимое (кровотечение)    |
| аЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время   | НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки                   |
| АФС – антифосфолипидный синдром                           | НМГ – низкомолекулярные гепарины                           |
| БВ – бедренная вена                                       | НПВ – нижняя полая вена                                    |
| БПВ – большая подкожная вена                              | НСРС – начальная скорость роста сгустка                    |
| ВЗК – воспалительное заболевание кишечника                | НФГ – нефракционированный гепарин                          |
| ВЗРС – время задержки роста сгустка                       | НЯ – нежелательное явление                                 |
| ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения             | ОАК – оральные антикоагулянты                              |
| ГГЦ - гипергомоцистеинемия                                | ОБВ – общая бедренная вена                                 |
| ГЗТ – гормоно-заместительная (перименопаузальная) терапия | ОЛМ – общая линейная модель                                |
| ДИ – доверительный интервал                               | ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения           |
| ЗББВ – задние большеберцовые вены                         | ОР – отношение рисков (относительный риск, risk ratio, RR) |
| ИКР – интерквартильный размах                             | ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии          |
| ИМТ – индекс массы тела                                   | ОУ – отношение угроз (hazard ratio, HR)                    |
| ИПК – интермиттирующая пневматическая компрессия          | ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография   |
| ИПТФ – ингибитор пути тканевого фактора                   | ОШ – отношение шансов (odds ratio, OR)                     |
| КОК – комбинированные оральные контрацептивы              | ПББВ – передние большеберцовые вены                        |
| КС – коленный сустав                                      | ПВ – протромбиновое время                                  |
| КТ – компьютерная томография                              | ПДПВ – передняя добавочная подкожная вена                  |
| ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс                           | ПкВ – подколенная вена                                     |
| ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение                 | ПКТ – первичная конечная точка                             |
| ЛПЭ – линейная плотность энергии                          |  |
| МБВ – малоберцовые вены                                   |  |
| МВГ – мышечная вена голени                                |  |

|  |   |
|--|---|
| ПОАК – прямые оральные антикоагулянты                            | ЭВЛК – эндовенозная лазерная коагуляция   |
| ПОД – послеоперационный день                                     | ЭК – эластичная компрессия  |
| ППК – площадь под кривой (area under the curve, AUC)             | ЭМС – электрическая стимуляция мышц голени  |
| ПС – плотность сгустка   | ЭТИТ – эндовенозный термически индуцированный тромбоз   |
| ПСК – пиковая скорость кровотока                                 | ЭТП – эндогенный тромбиновый потенциал  |
| ПТ – пик тромбина  | ИТТ – intention-to-treat (популяция всех рандомизированных пациентов)   |
| ПУЦВК – периферически установленный центральный венозный катетер | NNH – number needed to harm (количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы спровоцировать развитие одного осложнения) |
| РКИ – рандомизированное контролируемое исследование              | NNT – number needed to treat (количество пациентов, которые требуется пролечить, чтобы предотвратить развитие одного осложнения)  |
| РС – размер сгустка  | NO – оксид азота  |
| РЧА – радиочастотная облитерация                                 | РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1   |
| СС – спонтанные сгустки  | PGI2 – простагландин I2 (простациклин)  |
| ССРС – стационарная скорость роста сгустка                       | PP – per-protocol (популяция рандомизированных пациентов после исключения грубых отклонений от протокола)                         |
| СФС – сафено-фemorальное соустье                                 | PSM – propensity score matching (анализ по предрасположенности)   |
| ТБС – тазобедренный сустав                                       | ROC – receiver-operator characteristic (кривая ROC)   |
| ТГВ – тромбоз глубоких вен                                       | t-PA – тканевой активатор плазминогена  |
| ТГТ – тест генерации тромбина                                    | u-PA – урокиназный активатор плазминогена   |
| ТД – тромбодинамика  | vWF – фактор фон Виллебранда  |
| ТМ - тромбомодулин   |   |
| ТН – точка наблюдения  |   |
| ТПВ – тромбоз поверхностных вен                                  |   |
| ТФ – тканевой фактор   |   |
| ТЭГ - тромбоэластография   |   |
| ТЭЛА – тромбоемболия легочной артерии                            |   |
| УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование                          |   |
| ХЗВ – хроническое заболевание вен                                |   |
| ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких                  |   |
| ХСН – хроническая сердечная недостаточность                      |   |
| ШНО – шкала Ньюкасл-Оттава                                       |   |

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Общая заболеваемость всего населения России в 2012 году. Статистические материалы, Часть II. -- 2013. -- URL: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8029-statisticheskaya-informatsiya-2012> (дата обращения: 03.05.2018).
2. Заболеваемость всего населения России в 2014 году. Статистические материалы, Часть II. -- 2015. -- URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014> (дата обращения: 03.05.2018).
3. Заболеваемость всего населения России в 2016 году. Статистические материалы Часть II. -- 2017. -- URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god>.
4. Баешко А. А. Риск и профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургии // Хирургия. -- 2001. -- Т. 4. -- с. 61-69.
5. Баринов В. Е., Лобастов К. В., Бояринцев В. В., Счастливец И. В. Повышенные дозы гепарина в профилактике послеоперационных венозных тромбоэмболий у пациентов с высоким риском их развития: эффективность и безопасность // Современные проблемы науки и образования. -- 2013. № 6. -- с. 579-579.
6. Баринов В. Е., Лобастов К. В., Счастливец И. В., Цаплин С. Н., Лаберко Л. А., Брехов Е. И., Бояринцев В. В. Предикторы развития венозных тромбоэмболических осложнений у оперированных пациентов из группы высокого риска // Флебология. -- 2014. -- Т. 8, № 1. -- с. 21-32.
7. Баринов В. Е., Лобастов К. В., Цаплин С. Н., Счастливец И. В., Бояринцев В. В. Роль электрической стимуляции мышц голени в составе комплексной профилактики венозных тромбоэмболий у пациентов с высоким риском их развития // Medline.ru. -- 2013. -- Т. 14, № 50. -- с. 599.

8. Баринов В. Е., Лобастов К. В., Цаплин С. Н., Счастливец И. В., Бояринцев В. В., Лаберко Л. А. Роль компрессионного биндажа с повышенным уровнем давления в снижении частоты развития венозного тромбоза в группе высокого риска // *Ангиология и сосудистая хирургия*. -- 2014. -- Т. 20, № 2. -- с. 98-104.
9. Билецкий С. В., Билецкий С. С. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы // *Внутренняя медицина*. -- 2008. № 2. -- с. 8.
10. Богачев В. Ю., Голованова О. В., Кузнецов А. Н. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у «трудных» пациентов // *Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. -- 2012. № 2. -- с. 21-25.
11. Богачев В. Ю., Лобастов К. В., Фокин А. А., Шайдаков Е. В., Бурлева Е. П., Крылов А. Ю., Баринов В. Е., Беленцов С. М., Сорока В. В., Бредихин Р. А. О текущей ситуации в отношении рисков и профилактики развития венозных тромбоэмболических осложнений после хирургического лечения варикозной болезни // *Амбулаторная хирургия*. -- 2022. -- Т. 19, № 1. -- с. 157-160.
12. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П., Баринов В.Е., Бицадзе В.О., Бодыхов М.К., Бритов А.Н., Бутенко А.В., Вавилова Т.В., Воробьева Н.А., Восканян Ю.Э., Гавриленко А.В., Галстян Г.М., Гельфанд Б.Р., Гиляров М.Ю., Голубев Г.Ш., Замятин М.Н., Золотухин И.А., Кобалава Ж.Д., Кательницкий И.И., Копенкин С.С., Кузнецов М.Р., Леонтьев С.Г., Лобастов К.В., Лубнин А.Ю., Макацария А.Д., Моисеев В.С., Момот А.П., Острякова Е.В., Панченко Е.П., Переходов С.Н., Пирадов М.А., Поддубная И.В., Покровский А.В., Проценко Д.Н., Прудков М.И., Прядко С.И., Пырегов А.В., Решетняк Т.М., Рябинкина Ю.В., Сапелкин С.В., Семенова М.Н., Смирнов С.В., Соколов В.А., Стаховская Л.В., Стойко Ю.М., Сулимов В.А., Сухих Г.Т., Терещенко С.Н.,

Фокин А.А., Хруслов М.В., Шевела А.И., Шиманко А.И., Шулутко А.М., Явелов И.С., Яхонтов Д.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. -- 2015. -- Т. 9, № 4-2. -- с. 1-52.

13. Боренштейн А. И., Юмин С. М., Мишакина Н. Ю., Бабакова Н. А., Миронов А. В., Андрияшкин А. В., Золотухин И. А. Венозные тромбоемболические осложнения у больных, перенесших флебэктомию при варикозной болезни нижних конечностей // Флебология. -- 2012. -- Т. 6, № 4. -- с. 11-15.

14. Вавилова Т. В. Антитромботическая терапия и методы ее лабораторного контроля (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. -- 2004. № 12. -- с. 21-21.

15. Варданын А. В. Рациональная лечебно-диагностическая тактика при профилактике послеоперационных венозных тромбоемболических осложнений // Анналы хирургии. -- 2007. № 2. -- с. 53-59.

16. Варданын А. В. Послеоперационные венозные тромбоемболические осложнения–реальная опасность и современные методы профилактики // Ангиология и сосудистая хирургия. -- 2008. -- Т. 14, № 1. -- с. 67-72.

17. Варданын А. В., Мумладзе Р. Б., Белоусов Д. Ю., Ройтман Е. В. Клинико-экономический анализ профилактики послеоперационных венозных тромбоемболических осложнений // Качественная клиническая практика. -- 2018. № 1. -- с. 51-63.

18. Виноградов Р. А., Завражнов А. А., Зубарева Н. А., Скрыпник Д. А., Покровская Н. В. Профилактика венозных тромбоемболических осложнений в хирургическом стационаре широкого профиля (по итогам проекта "Территория безопасности) // Флебология. -- 2012. -- Т. 6, № 2. -- с. 4-8.

19. Восканян Ю. Э., Жане А. К., Шнюков Р. В., Шикина И. Б., Бутов С. В. Организация стандартизированной профилактики венозных тромбоемболических осложнений в многопрофильном стационаре //

Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. -- 2006. № 2. -- с. 62-65.

20. Гречин А.И. Л. К. В., Фоминых Е.М., Лаберко Л.А., Грицкова И.В., Скопинцев И.В., Разбирин Д.В., Кольцов А.И., Клецов С.А., Шмелева Е.В., Басырева Л.Ю., Гусев С.А., Коротаев А.Л., Панасенко О.М. Значение нейтрофильных внеклеточных ловушек в патогенезе нарушений гемокоагуляции у пациентов с колоректальным раком // Хирург. -- 2022. № 3-4. -- с. 2-39.

21. Золотухин И., Захарова Е., Селиверстов Е., Ефремова О., Бабакова Н. Влияние компрессионного трикотажа 1-го класса на площадь сечения поверхностных и глубоких вен голени у здоровых лиц // Флебология. -- 2018. -- Т. 12, № 2. -- с. 68-73.

22. Золотухин И. А., Юмин С. М., Боренштейн А. И., Андрияшкин А. В., Бабакова Н. А., Агафонов В. Ф., Кириенко А. И. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений после флебэктомии: результаты сравнительного исследования двух тактических подходов // Флебология. -- 2013. -- Т. 7, № 3. -- с. 10-16.

23. Камаев А.А., Булатов В.Л., Вахрастьян П.Е., Волков А.М., Волков А.С., Гаврилов Е.К., Головина В.И., Ефремова О.И., Иванов О.О., Илюхин Е.А., Каторкин С.Е., Кончугова Т.В., Кравцов П.Ф., Максимов С.В., Мжаванадзе Н.Д., Пиханова Ж.М., Прядко С.И., Смирнов А.А., Сушков С.А., Чаббаров Р.Г., Шиманко А.И., Якушкин С.Н., Апханова Т.В., Деркачев С.Н., Золотухин И.А., Калинин Р.Е., Кириенко А.И., Кульчицкая Д.Б., Пелевин А.В., Петриков А.С., Рачин А.П., Селиверстов Е.И., Стойко Ю.М., И.А. С. Варикозное расширение вен // Флебология. -- 2022. -- Т. 16, № 1. -- с. 41-108.

24. Кательницкая О. В., Кит О. И., Гуськова Н. К., Аванесова К. А., Кательницкий И. И., Солдаткина Н. В., Фоменко Ю. А., Петров Д. С. Оценка функционального состояния свертывающей системы в послеоперационном периоде у больных со злокачественными новообразованиями органов

желудочно-кишечного тракта // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. -- 2017. -- Т. 196-2, № 4-2. - с. 48-57.

25. Кириенко А. И. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в хирургической практике // Клиническая фармакология и терапия. -- 2009. -- Т. 18, № 1. -- с. 26-30.

26. Кириенко А. И., Леонтьев С. Г., Лебедев И. С., Селиверстов Е. И. Тромбозы и тромбоэмболии. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в хирургической практике // Consilium medicum. -- 2006. -- Т. 8, № 7. -- с. 1-5.

27. Колбин А. С., Лившиц М. С., Балыкина Ю. Е., Андрияшкин А. В., Золотухин И. А., Кириенко А. И. Клинико-экономическая экспертиза профилактики тромбозов и тромбоэмболических осложнений в хирургии в реальной клинической практике // Флебология. -- 2011. -- Т. 5, № 2. -- с. 5-11.

28. Крылов А. Ю., Шулутко А. М., Прасолов Н. В., Петровская А. А., Хмырова С. Е. Коагулологические аспекты лечения осложнений пролонгированной терапии варфарином // Ангиология и сосудистая хирургия. -- 2016. -- Т. 22, № 3. -- с. 33-40.

29. Крылов А. Ю., Шулутко А. М., Серебрянский И. И., Верховоломова Ф. Ю., Хмырова С. Е., Манукян И. Г., Османов Э. Г., Петровская А. А., Кошатников К. В. Пути повышения эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у больных тромбозами глубоких вен нижних конечностей // Московский хирургический журнал. -- 2013. № 5. -- с. 4-13.

30. Крылов А. Ю., Шулутко А. М., Серебрянский И. И., Верховоломова Ф. Ю., Хмырова С. Е., Манукян И. Г., Петровская А. А., Кошатников К. В. Оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей // Флебология. -- 2013. -- Т. 7, № 2. -- с. 37-41.

31. Крылов А. Ю., Шулутко А. М., Серебрянский И. И., Верховоломова Ф. Ю., Хмырова С. Е., Петровская А. А. Критерии эффективности антикоагулянтной терапии у больных тромбозами глубоких вен нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. -- 2015. -- Т. 21, № 1. -- с. 36.
32. Лаберко Л. А., Баринов В. Е., Лобастов К. В., Горшков К. М., Асратян С. А. Электромиостимуляция в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. -- 2012. № 1 -- с. 13-17.
33. Лаберко Л. А., Родоман Г. В., Баринов В. Е., Лобастов К. В. Эпидемиология венозных тромбоэмболий у хирургических пациентов из группы высокого риска и роль сурального синуса в инициации тромботического процесса // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. -- 2013. № 6. -- с. 38-43.
34. Литвинов Р. И., Пешкова А. Д. Контракция (ретракция) сгустков крови и тромбов: патогенетическое и клиническое значение // Альманах клинической медицины. -- 2018. -- Т. 46, № 7. -- с. 662-671.
35. Лобастов К. В., Баринов В. Е., Счастливцев И. В., Лаберко Л. А. Шкала Саргини как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболий в группе высокого риска // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. -- 2014. № 12. -- с. 16-23.
36. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений в группе высокого риска (неортопедический хирургический профиль). / Лобастов К. В., Баринов В. Е., Бояринцев В. В., Лаберко Л. А., Родоман Г. В.: Триумф, 2016. -- 312 с.
37. Лобастов К. В., Баринов В. Е., Лаберко Л. А., Кузнецов Н. А. Компрессионный бандаж: современный взгляд. Результаты измерения давления и жесткости in vivo // Флебология. -- 2011. -- Т. 5, № 4. -- с. 65-71.



38. Лобастов К. В., Баринов В. Е., Счастливец И. В., Лаберко Л. А. Шкала Сартини как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбозов в группе высокого риска // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. -- 2014. № 12. -- с. 16-23.
39. Лобастов К. В., Бармотин Н. А., Баринов В. Е., Лаберко Л. А., Кузнецов Н. А. Регионарная венозная гемодинамика на фоне неспецифических методов профилактики венозных тромбозов // Флебология. -- 2012. -- Т. 6, № 4. -- с. 16-23.
40. Малиновский Н. Н. Возможна ли надежная профилактика послеоперационных венозных тромботических осложнений? // Хирургия. -- 2001. -- Т. 1. -- с. 6-11.
41. Наместников Ю. А. Тест генерации тромбина-интегральный показатель состояния системы свертывания крови // Гематология и трансфузиология. -- 2010. -- Т. 55, № 2. -- с. 32-39.
42. Наместников Ю. А., Головина О., Матвиенко О., Николаева А., Хаит Е., Папаян Л. Условия постановки теста генерации тромбина для выявления состояний гиперкоагуляции // Клиническая лабораторная диагностика. -- 2011. № 7. -- с. 35-38.
43. Полохов Д. М., Баландина А. Н., Сошитова Н. П., Орел Е. Б., Васильев С. А., Гаврилина О. А., Сидорова А. А., Марголин О. В., Барях Е. А., Атауллаханов Ф. И. Лабораторный контроль гепаринотерапии у больных с высоким риском венозных тромбозов // Вестник последипломного медицинского образования. -- 2013. № 3. -- с. 48-48.
44. Попова А. А., Березикова Е. Н., Маянская С. Д. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования // Сибирское медицинское обозрение. -- 2010. -- Т. 64, № 4 -- с. 7-11.
45. Порембская О.Я. С. Э. А., Лобастов К.В., Маммедова Д.Т., Лаберко Л.А., Кравчук В.Н., Сайганов С.А. Таргетная терапия венозного тромбоза:

экспериментальные изыски или осязаемое будущее? // Хирург. -- 2022. -- №. 7-8. -- с. 41-50.

46. Порембская О. Я., Лобастов К. В., Кравчук В. Н., Грицкова И. В., Лаберко Л. А., Чесноков М. Ш., Родоман Г. В., Сайганов С. А. Нейтрофильные экстрацеллюлярные ловушки: жизнь нейтрофила после смерти // Хирург. -- 2021. № 2. -- с. 25-35.

47. Порембская О. Я., Лобастов К. В., Кравчук В. Н., Торопова Я. Г., Лаберко Л. А., Чесноков М. Ш., Булавинова Н. И., Червяк М. В., Сайганов С. А. Легочная эмболия—разрозненные части несобранной мозаики // Флебология. -- 2021. -- Т. 15, № 3. -- с. 188-198.

48. Ройтман Е. В. Профилактика венозных тромбоемболических осложнений. Курс на индивидуализацию // Вестник гематологии. -- 2013. -- Т. 9, № 4 -- с. 28-29.

49. Рыжкин В. В., Лобастов К. В., Лаберко Л. А., Родоман Г. В. От венозного тромбоза к посттромботической болезни: механизмы развития и факторы риска // Хирург. -- 2017. № 8. -- с. 31-45.

50. Савельев В. С. Послеоперационные венозные тромбоемболические осложнения: фатальная неизбежность или контролируемая опасность // Хирургия. -- 1999. -- Т. 6. -- с. 60-63.

51. Савельев В. С., Кириенко А. И., Андрияшкин В. В., Золотухин И. А., Андрияшкин А. В. Опыт системного предотвращения массивной легочной эмболии в хирургических стационарах России // Московский хирургический журнал. -- 2013. № 2. -- с. 5-9.

52. Савельев В. С., Кириенко А. И., Андрияшкин В. В., Золотухин И. А., Леонтьев С. Г., Андрияшкин А. В. Итоги проекта "Территория безопасности от венозных тромбоемболических осложнений" // Флебология. -- 2011. -- Т. 5, № 4. -- с. 4-9.

53. Савельев В. С., Кириенко А. И., Андрияшкин В. В., Золотухин И. А., Леонтьев С. Г., Андрияшкин А. В., Селивёрстов Е. И., Балашов А. В.,

Миронов А. В., Юмин С. М. Территория безопасности от венозных тромбозомболических осложнений: промежуточные итоги второго этапа проекта // Флебология. -- 2013. -- Т. 7, № 4. -- с. 4-8.

54. Савельев В. С., Кириенко А. И., Золотухин И. А., Андрияшкин А. В. Профилактика послеоперационных венозных тромбозомболических осложнений в российских стационарах (предварительные результаты проекта "Территория безопасности") // Флебология. -- 2010. -- Т. 4, № 3. -- с. 3-8.

55. Савельев В. С., Покровский А. В., Затевахин И. И., Кириенко А.И., Алуханян О. А., Андрияшкин А. В., Андрияшкин В. В., Баринов В. Е., Беленцов С. М., Богачев В. Ю., Богданец Л. И., Бредихин Р. А., Бубнова Н. А., Букина О. В., Бурлева Е. П., Вахитов М. Ш., Волков А. С., Гаврилов С. Г., Голованова О. В., Гужков О. Н., Гумеров И. И., Дибиров М. Д., Доронин И. В., Жируев М. С., Жуков Б. Н., Золкин В. Н., Золоев Г. К., Золотухин И. А., Иванов Е. В., Игнатъев И. М., Илюхин Е. А., Карпенко А. А., Кательницкий И. И., Клецкин А. Э., Кошевой А. П., Крылов А. Ю., Кунгурцев В. В., Кудыкин М. Н., Кузовлев С. П., Лаберко Л. А., Ларин С. И., Лобанов В. Н., Лобастов К. В., Луценко М. М., Мазайшвили К. В., Максимов С. В., Миронов А. В., Новикова Я. В., Париков М. А., Пелевин А. В., Плечев В. В., Подьяков А. Ю., Прядко С. И., Раповка В. Г., Родоман Г. В., Рузанкин Л. Е., Рыбачков В. В., Сабельников В. В., Сажинов А. П., Сапелкин С. В., Селиверстов Е. И., Славин Д. А., Соколов А. Л., Стойко Ю. М., Субботин Ю. Г., Толстихин В. Ю., Фокин А. А., Хитарьян А. Г., Цуканов А. Ю., Цуканов Ю. Т., Чаббаров Р. Г., Чернооков А. И., Чечетка Д. Ю., Шайдаков Е. В., Шаталов А. В., Шевела А. И., Шиманко А. И., Шулутко А. М., Шульц А. А. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. -- 2013. -- Т. 7, № 2, выпуск 2. -- с. 1-48.

56. Савельев В. С., Чазов Е. И., Гусев Е. И., Кириенко А. И., Акчурин Р. С., Андрияшкин В. В., Арутюнов Г. П., Бицадзе В. О., Бодыхов М. К., Бритов А.

Н. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. -- 2010. -- Т. 1, № 2. -- с. 37.

57. Сошитова Н. П., Верхоломова Ф. Ю., Манукян И. Г., Крылов А. Ю., Шулутко А. М., Атауллаханов Ф. И., Серебрянский И. И. Выделение группы риска прогрессирования/рецидива у больных со спонтанным тромбозом глубоких вен нижних конечностей на терапии варфарином // Московский хирургический журнал. -- 2013. -- Т. 5, № 33. -- с. 15-22.

58. Стойко Ю., Гудымович В., Трифонов С., Никитина А., Никитин М. Дисфункция эндотелия у больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей и возможности её коррекции // Новости хирургии. -- 2010. -- Т. 18, № 4 -- с. 57-64.

59. Стойко Ю. М., Кириенко А. И., Затевахин И. И., Покровский А. В., Карпенко А. А., Золотухин И. А., Сапелкин С. В., Илюхин Е. А., Гаврилов С. Г., Порембская О. Я., Борсук Д. А., Селиверстов Е. И., Алуханян О. А., Андрияшкин А. В., Андрияшкин В. В., Баринов В. Е., Беленцов С. М., Богданец Л. И., Бредихин Р. А., Букина О. В., Бурлева Е. П., Вахитов М. Ш., Виноградов Л. А., Волков А. Ю., Голованова О. В., Гужков О. Н., Иванов Е. В., Кательницкая О. В., Каторкин С. Е., Клецкин А. Э., Кошевой А. П., Крылов А. Ю., Кудыкин М. Н., Кузовлев С. П., Лаберко Л. А., Ларин С. И., Лишов Д. Е., Лобастов К. В., Мазайшвили К. В., Маркин С. М., Париков М. А., Пелевин А. В., Потапов М. П., Прядко С. И., Раповка В. Г., Сабельников В. В., Славин Д. А., Соколов А. Л., Солдатский Е. Ю., Сонькин И. Н., Стародубцев В. Н., Субботин Ю. Г., Сучков И. А., Сушков С. А., Толстихин В. Ю., Фокин А. А., Хитарьян А. Г., Ходкевич М. Б., Хорев Н. Г., Цуканов Ю. Т., Чаббаров Р. Г., Чернооков А. Н., Чечетка Д. Ю., Шевела А. И., Шиманко А. И., Шонов О. А., Яшкин М. Н., Богачев В. Ю., Бубнова Н. А., Дибиров М. Д., Жуков Б. Н., Калинин Р. Е., Кательницкий И. И., Плечев В. В., Шайдаков Е. В., Шулутко А. М. Российские клинические рекомендации

по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. -- 2018. № 3. -- с. 146-240.

60. Сучков И. А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. -- 2012. № 4. -- с. 151-156.

61. Фокин А. А., Борсук Д. А., Казачков Е. Л. Эффективность применения ривароксабана для лечения термоиндуцированных тромбозов после эндовенозной лазерной коагуляции // Ангиология и сосудистая хирургия. -- 2016. -- Т. 22, № 4. -- с. 97-101.

62. Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., Гудымович В. Г., Трифонов С. И., Никитина А. М. Современный взгляд на патогенез хронических заболеваний вен нижних конечностей с позиции эндотелиальной дисфункции // Вестник Национального медико-хирургического центра им. НИ Пирогова. -- 2011. -- Т. 6, № 1. -- с. 24-27.

63. Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., Замятин М. Н., Гудымович В. Г. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе венозной трансформации // -- 2008. -- Т. 14, № 1. -- с. 15-20.

64. Явелов И. С. Антикоагулянтная терапия в профилактике и лечении венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. -- 2010. -- Т. 4, № 4. -- с. 4-14.

65. Явелов И. С. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями: позиции 2012 г // Атеротромбоз. -- 2012. № 1 -- с. 26-43.

66. Явелов И. С., Кириенко А. И. Предупреждение рецидива венозных тромбоэмболических осложнений // Трудный пациент. -- 2012. -- Т. 10, № 14. -- с. 6-10.

67. Study Quality Assessment Tools. --. -- URL: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools> (дата обращения: 29.03.2021).
68. Aboyans V., Criqui M. H., Abraham P., Allison M. A., Creager M. A., Diehm C., Fowkes F. G., Hiatt W. R., Jonsson B., Lacroix P., Marin B., McDermott M. M., Norgren L., Pande R. L., Preux P. M., Stoffers H. E., Treat-Jacobson D., American Heart Association Council on Peripheral Vascular D., Council on E., Prevention, Council on Clinical C., Council on Cardiovascular N., Council on Cardiovascular R., Intervention, Council on Cardiovascular S., Anesthesia. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. -- 2012. -- Dec 11. -- V. 126, № 24. -- p. 2890-909.
69. Agnelli G., Bergqvist D., Cohen A. T., Gallus A. S., Gent M., investigators P. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery // *Br J Surg*. -- 2005. -- Oct. -- V. 92, № 10. -- p. 1212-20.
70. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L., Scarpa R. M., Tonelli F., Bonizzoni E., Moia M., Parazzini F., Rossi R., Sonaglia F., Valarani B., Bianchini C., Gussoni G. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project // *Ann Surg*. -- 2006. -- Jan. -- V. 243, № 1. -- p. 89-95.
71. Akl E. A., Kahale L., Sperati F., Neumann I., Labedi N., Terrenato I., Barba M., Sempos E. V., Muti P., Cook D., Schunemann H. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer // *Cochrane Database Syst Rev*. -- 2014. -- Jun 26. № 6. -- p. CD009447.
72. Al Dieri R., Alban S., Beguin S., Hemker H. C. Fixed dosage of low-molecular-weight heparins causes large individual variation in coagulability, only

partly correlated to body weight // *J Thromb Haemost.* -- 2006. -- Jan. -- V. 4, № 1. -- p. 83-9.

73. Alameer A., Aherne T., Naughton P., Aly S., McHugh S., Moneley D., Kheirelseid E. A. H. Peri-procedural thromboprophylaxis in the prevention of DVT in varicose vein interventions: A systematic review and meta-analysis // *Surgeon.* -- 2022. -- Dec. -- V. 20, № 6. -- p. e392-e404.

74. Ali N. E., Alyono J. C., Song Y., Kouhi A., Blevins N. H. Postoperative Venous Thromboembolism after Neurologic Surgery // *J Neurol Surg B Skull Base.* -- 2021. -- Jun. -- V. 82, № 3. -- p. 378-382.

75. Allaert F., Quantin C., Benzenine M. Venous thromboembolism prevalence in French and US hospitals: comparison on the basis of the national data bases // 15th Meeting of the European Venous Forum. -- Paris, France: Edizioni minevra medica, 2014. -- p. 16.

76. Altman R., Scazziota A. S., Pons S., Herrera L., Keller A. G., Assefi A. R., Di Girolamo G. Effects of enoxaparin preparations on thrombin generation and their correlation with their anti-FXa activity // *Curr Med Res Opin.* -- 2011. -- Jan. -- V. 27, № 1. -- p. 1-9.

77. Amin A. N., Girard F., Samama M. M. Does ambulation modify venous thromboembolism risk in acutely ill medical patients? // *Thromb Haemost.* -- 2010. -- Nov. -- V. 104, № 5. -- p. 955-61.

78. Amin A. N., Varker H., Princic N., Lin J., Thompson S., Johnston S. Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients // *Hosp Med.* -- 2012. -- Mar. -- V. 7, № 3. -- p. 231-238.

79. Anderson F. A., Jr., Spencer F. A. Risk factors for venous thromboembolism // *Circulation.* -- 2003. -- Jun 17. -- V. 107, № 23 Suppl 1. -- p. I9-16.

80. Anil H., Kilic Yildirim G., Harmanci K., Bozkurt Turhan A., Akay O. M., Bor O., Aydogdu S., Kocak A. Thromboelastogram as a Tool to Predict Hypercoagulability in Children With Cystic Fibrosis // *Clin Appl Thromb Hemost.* -- 2018. -- Mar. -- V. 24, № 2. -- p. 348-352.

81. Arabi Y. M., Al-Hameed F., Burns K. E. A., Mehta S., Alsolamy S. J., Alshahrani M. S., Mandourah Y., Almekhlafi G. A., Almaani M., Al Bshabshe A., Finfer S., Arshad Z., Khalid I., Mehta Y., Gaur A., Hawa H., Buscher H., Lababidi H., Al Aithan A., Abdukahil S. A. I., Jose J., Afesh L. Y., Al-Dawood A., Saudi Critical Care Trials G. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis // *N Engl J Med.* -- 2019. -- Apr 4. -- V. 380, № 14. -- p. 1305-1315.
82. Arcelus J. I., Monreal M., Caprini J. A., Guisado J. G., Soto M. J., Nunez M. J., Alvarez J. C., investigators R. Clinical presentation and time-course of postoperative venous thromboembolism: Results from the RIETE Registry // *Thromb Haemost.* -- 2008. -- Mar. -- V. 99, № 3. -- p. 546-51.
83. Ay C., Dunkler D., Marosi C., Chiriac A. L., Vormittag R., Simanek R., Quehenberger P., Zielinski C., Pabinger I. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients // *Blood.* -- 2010. -- Dec 9. -- V. 116, № 24. -- p. 5377-82.
84. Baba M., Al-Masri M., Salhab M., El-Ghanem M. Patient's Compliance on the Use of Extended Low Molecular Weight Heparin Post Major Pelvic Surgeries in Cancer Patients at King Hussein Cancer Center // *Gulf J Oncolog.* -- 2015. -- Jan. -- V. 1, № 17. -- p. 73-81.
85. Bahl V., Hu H. M., Henke P. K., Wakefield T. W., Campbell D. A., Jr., Caprini J. A. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method // *Ann Surg.* -- 2010. -- Feb. -- V. 251, № 2. -- p. 344-50.
86. Bahl V., Shuman A. G., Hu H. M., Jackson C. R., Pannucci C. J., Alaniz C., Chepeha D. B., Bradford C. R. Chemoprophylaxis for venous thromboembolism in otolaryngology // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* -- 2014. -- Nov. -- V. 140, № 11. -- p. 999-1005.
87. Balandina A. N., Serebriyskiy, II, Poletaev A. V., Polokhov D. M., Gracheva M. A., Koltsova E. M., Vardanyan D. M., Taranenko I. A., Krylov A. Y., Urnova E. S., Lobastov K. V., Chernyakov A. V., Shulutko E. M., Momot A. P., Shulutko A. M., Ataulakhanov F. I. Thrombodynamics-A new global hemostasis assay for



heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment // PLoS One. -- 2018. -- V. 13, № 6. -- p. e0199900.

88. Barbar S., Noventa F., Rossetto V., Ferrari A., Brandolin B., Perlati M., De Bon E., Tormene D., Pagnan A., Prandoni P. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score // J Thromb Haemost. -- 2010. -- Nov. -- V. 8, № 11. -- p. 2450-7.

89. Barco S., Valerio L., Ageno W., Cohen A. T., Goldhaber S. Z., Hunt B. J., Iorio A., Jimenez D., Klok F. A., Kucher N., Mahmoudpour S. H., Middeldorp S., Münzel T., Tagalakis V., Wendelboe A. M., Konstantinides S. V. Age-sex specific pulmonary embolism-related mortality in the USA and Canada, 2000-18: an analysis of the WHO Mortality Database and of the CDC Multiple Cause of Death database // Lancet Respir Med. -- 2021. -- Jan. -- V. 9, № 1. -- p. 33-42.

90. Barker T., Evison F., Benson R., Tiwari A. Risk of venous thromboembolism following surgical treatment of superficial venous incompetence // Vasa. -- 2017. -- Oct. -- V. 46, № 6. -- p. 484-489.

91. Barnes R., Shahin Y., Tucker A., Chetter I. Haemodynamic augmentation in patients with peripheral arterial disease with the Geko™ transcutaneous neuromuscular electrical stimulation device // International Journal of Surgery. -- 2015. -- V. 18. -- p. 239.

92. Barsam S. J., Patel R., Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism // Br J Haematol. -- 2013. -- Jun. -- V. 161, № 6. -- p. 764-77.

93. Basu D., Gallus A., Hirsh J., Cade J. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time // N Engl J Med. -- 1972. -- Aug 17. -- V. 287, № 7. -- p. 324-7.

94. Basyreva L. Y., Vakhrusheva T. V., Letkeman Z. V., Maximov D. I., Fedorova E. A., Panasenko O M., Ostrovsky E. M., Gusev S. A. Effect of Vitamin D3 in combination with Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on NETosis in Type

2 Diabetes Mellitus Patients // *Oxid Med Cell Longev.* -- 2021. -- V. 2021. -- p. 8089696.

95. Bauersachs R., Gerlach H. E., Heinken A., Hoffmann U., Langer F., Noppeney T., Pittrow D., Klotsche J., Rabe E. Management and Outcomes of Patients with Isolated Superficial Vein Thrombosis under Real Life Conditions (INSIGHTS-SVT) // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* -- 2021. -- Jun 28.

96. Baylis R. A., Smith N. L., Klarin D., Fukaya E. Epidemiology and Genetics of Venous Thromboembolism and Chronic Venous Disease // *Circ Res.* -- 2021. - Jun 11. -- V. 128, № 12. -- p. 1988-2002.

97. Becattini C., Pace U., Pirozzi F., Donini A., Avruscio G., Rondelli F., Boncompagni M., Chiari D., De Prizio M., Visonà A., De Luca R., Guerra F., Muratore A., Portale G., Milone M., Castagnoli G., Righini M., Martellucci J., Persiani R., Frasson S., Dentali F., Delrio P., Campanini M., Gussoni G., Vedovati M. C., Agnelli G. Rivaroxaban vs placebo for extended antithrombotic prophylaxis after laparoscopic surgery for colorectal cancer // *Blood.* -- 2022. -- Aug 25. -- V. 140, № 8. -- p. 900-908.

98. Beckman M. G., Hooper W. C., Critchley S. E., Ortel T. L. Venous thromboembolism: a public health concern // *Am J Prev Med.* -- 2010. -- Apr. -- V. 38, № 4 Suppl. -- p. S495-501.

99. Benyo M., Flasko T., Molnar Z., Kerenyi A., Batta Z., Jozsa T., Harsfalvi J. Follow-up of thrombin generation after prostate cancer surgery: global test for increased hypercoagulability // *PLoS One.* -- 2012. -- V. 7, № 12. -- p. e51299.

100. Bergqvist D. Risk of venous thromboembolism in patients undergoing cancer surgery and options for thromboprophylaxis // *J Surg Oncol.* -- 2007. -- Feb 1. -- V. 95, № 2. -- p. 167-74.

101. Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A. T., Eldor A., Nilsson P. E., Le Moigne-Amrani A., Dietrich-Neto F., Investigators E. I. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer // *N Engl J Med.* -- 2002. -- Mar 28. -- V. 346, № 13. -- p. 975-80.

102. Bergqvist D., Arcelus J. I., Felicissimo P., investigators E. Post-discharge compliance to venous thromboembolism prophylaxis in high-risk orthopaedic surgery: results from the ETHOS registry // *Thromb Haemost.* -- 2012. -- Feb. -- V. 107, № 2. -- p. 280-7.
103. Berndtson A. E., Costantini T. W., Lane J., Box K., Coimbra R. If some is good, more is better: An enoxaparin dosing strategy to improve pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* -- 2016. -- Dec. -- V. 81, № 6. -- p. 1095-1100.
104. Best A. J., Williams S., Crozier A., Bhatt R., Gregg P. J., Hui A. C. Graded compression stockings in elective orthopaedic surgery. An assessment of the in vivo performance of commercially available stockings in patients having hip and knee arthroplasty // *J Bone Joint Surg Br.* -- 2000. -- Jan. -- V. 82, № 1. -- p. 116-8.
105. Beswick D. M., Vaezeafshar R., Ma Y., Hwang P. H., Nayak J. V., Patel Z. M. Risk Stratification for Postoperative Venous Thromboembolism after Endoscopic Sinus Surgery // *Otolaryngol Head Neck Surg.* -- 2018. -- Apr. -- V. 158, № 4. -- p. 767-773.
106. Beyth R. J., Cohen A. M., Landefeld C. S. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis // *Arch Intern Med.* -- 1995. -- May 22. -- V. 155, № 10. -- p. 1031-7.
107. Bilora F., Ceresa M., Milan M., Sarolo L., Prandoni P. The impact of deep vein thrombosis on the risk of subsequent cardiovascular events: a 14-year follow-up study // *Int Angiol.* -- 2017. -- Apr. -- V. 36, № 2. -- p. 156-159.
108. Birn J., Vedantham S. May-Thurner syndrome and other obstructive iliac vein lesions: meaning, myth, and mystery // *Vasc Med.* -- 2015. -- Feb. -- V. 20, № 1. -- p. 74-83.
109. Blom J. W., Doggen C. J., Osanto S., Rosendaal F. R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis // *JAMA.* -- 2005. -- Feb 9. -- V. 293, № 6. -- p. 715-22.

110. Blom J. W., Vanderschoot J. P., Oostindier M. J., Osanto S., van der Meer F. J., Rosendaal F. R. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study // *J Thromb Haemost.* -- 2006. -- Mar. -- V. 4, № 3. -- p. 529-35.
111. Bo H., Li Y., Liu G., Ma Y., Li Z., Cao J., Liu Y., Jiao J., Li J., Li F., Liu H., Zhu C., Liu H., Song B., Jin J., Liu Y., Wen X., Cheng S., Wan X., Wu X. Assessing the Risk for Development of Deep Vein Thrombosis among Chinese Patients using the 2010 Caprini Risk Assessment Model: A Prospective Multicenter Study // *J Atheroscler Thromb.* -- 2020. -- Aug 1. -- V. 27, № 8. -- p. 801-808.
112. Bockheim H. M., McAllen K. J., Baker R., Barletta J. F. Mechanical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in surgical patients: a prospective trial evaluating compliance // *J Crit Care.* -- 2009. -- Jun. -- V. 24, № 2. -- p. 192-196.
113. Boer K., Cuznetov L., Loesche W. Thrombin generation as marker to estimate thrombosis risk in patients with abnormal test results in lupus anticoagulant routine diagnostics // *Thromb J.* -- 2013. -- Nov 12. -- V. 11, № 1. -- p. 24.
114. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L., Martinod K., Dixon D. L., Van Tassel B. W., Dentali F., Montecucco F., Massberg S., Levi M., Abbate A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 // *Nat Rev Immunol.* -- 2021. -- May. -- V. 21, № 5. -- p. 319-329.
115. Borab Z. M., Lanni M. A., Tecce M. G., Pannucci C. J., Fischer J. P. Use of Computerized Clinical Decision Support Systems to Prevent Venous Thromboembolism in Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Surg.* -- 2017. -- Jul 1. -- V. 152, № 7. -- p. 638-645.
116. Borow M., Goldson H. Postoperative venous thrombosis. Evaluation of five methods of treatment // *Am J Surg.* -- 1981. -- Feb. -- V. 141, № 2. -- p. 245-51.

117. Borsuk D. A., Sadek M., Kabnick L. S. Current status of endothermal heat induced thrombosis // *Int Angiol.* -- 2021. -- Aug. -- V. 40, № 4. -- p. 277-282.
118. Boström S., Holmgren E., Jonsson O., Lindberg S., Lindström B., Winsö I., Zachrisson B. Post-operative thromboembolism in neurosurgery // *Acta neurochirurgica.* -- 1986. -- V. 80, № 3. -- p. 83-89.
119. Bova C., Marchiori A., Noto A., Rossi V., Daniele F., Santoro C., Ricchio R., De Lorenzo R., Umbaca R., Prandoni P. Incidence of arterial cardiovascular events in patients with idiopathic venous thromboembolism. A retrospective cohort study // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* -- 2006. -- Aug. -- V. 96, № 2. -- p. 132-6.
120. Bovill E. G., van der Vliet A. Venous valvular stasis-associated hypoxia and thrombosis: what is the link? // *Annu Rev Physiol.* -- 2011. -- V. 73. -- p. 527-45.
121. Boyle E., Reid J., O'Donnell M., Harkin D., Badger S. Thromboprophylaxis for varicose vein procedures - A national survey // *Phlebology.* -- 2019. -- Oct. -- V. 34, № 9. -- p. 598-603.
122. Braekkan S. K., Grosse S. D., Okoroh E. M., Tsai J., Cannegieter S. C., Naess I. A., Krokstad S., Hansen J. B., Skjeldestad F. E. Venous thromboembolism and subsequent permanent work-related disability // *J Thromb Haemost.* -- 2016. -- Oct. -- V. 14, № 10. -- p. 1978-1987.
123. Brar R., Nordon I. M., Hinchliffe R. J., Loftus I. M., Thompson M. M. Surgical management of varicose veins: meta-analysis // *Vascular.* -- 2010. -- Jul-Aug. -- V. 18, № 4. -- p. 205-20.
124. Brian S., Fries Richard B., Bhagwan S. Clinical characteristics of patients with isolated calf vein thrombosis in a large teaching hospital // *Int J Vasc Med.* -- 2011. -- V. 2011. -- p. 414093.
125. Brill A., Fuchs T. A., Chauhan A. K., Yang J. J., De Meyer S. F., Kollnberger M., Wakefield T. W., Lammle B., Massberg S., Wagner D. D. von Willebrand factor-mediated platelet adhesion is critical for deep vein thrombosis in mouse models // *Blood.* -- 2011. -- Jan 27. -- V. 117, № 4. -- p. 1400-7.

126. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D. S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria // *Science*. -- 2004. -- Mar 5. -- V. 303, № 5663. -- p. 1532-5.
127. Brinkmann V., Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs // *Nat Rev Microbiol*. -- 2007. -- Aug. -- V. 5, № 8. -- p. 577-82.
128. Broderick B. J., O'Briain D. E., Breen P. P., Kearns S. R., ÓLaighin G. A pilot evaluation of a neuromuscular electrical stimulation (NMES) based methodology for the prevention of venous stasis during bed rest // *Medical engineering & physics*. -- 2010. -- V. 32, № 4. -- p. 349-355.
129. Browse N. L., Thomas M. L. Source of non-lethal pulmonary emboli // *Lancet*. -- 1974. -- Feb 16. -- V. 1, № 7851. -- p. 258-9.
130. Campello E., Spiezia L., Adamo A., Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention // *Expert Rev Hematol*. -- 2019. -- Mar. -- V. 12, № 3. -- p. 147-158.
131. Cannegieter S. C., Horváth-Puhó E., Schmidt M., Dekkers O. M., Pedersen L., Vandenbroucke J. P., Sørensen H. T. Risk of venous and arterial thrombotic events in patients diagnosed with superficial vein thrombosis: a nationwide cohort study // *Blood*. -- 2015. -- V. 125, № 2. -- p. 229-235.
132. Caprini J. Caprini Score: DVT Risk Assessment. -- 2019. -- URL: <https://venousdisease.com/dvt-risk-assessment-online/> (дата обращения: 12.01.2023).
133. Caprini J. A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care // *Dis Mon*. -- 2005. -- Feb-Mar. -- V. 51, № 2-3. -- p. 70-8.
134. Caprini J. A. Risk assessment as a guide to thrombosis prophylaxis // *Curr Opin Pulm Med*. -- 2010. -- Sep. -- V. 16, № 5. -- p. 448-52.
135. Caprini J. A., Arcelus J. I., Hasty J. H., Tamhane A. C., Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients // *Semin Thromb Hemost*. -- 1991. -- V. 17 Suppl 3. -- p. 304-12.

136. Caron A., Depas N., Chazard E., Yelnik C., Jeanpierre E., Paris C., Beuscart J.-B., Ficheur G. Risk of Pulmonary Embolism More Than 6 Weeks After Surgery Among Cancer-Free Middle-aged Patients // *JAMA Surgery*. -- 2019. -- V. 154, № 12. -- p. 1126-1132.
137. Carr S., Chan K., Rosenberg J., Kuo W. T., Kothary N., Hovsepian D. M., Sze D. Y., Hofmann L. V. Correlation of the diameter of the left common iliac vein with the risk of lower-extremity deep venous thrombosis // *J Vasc Interv Radiol*. - - 2012. -- Nov. -- V. 23, № 11. -- p. 1467-72.
138. Carrier M., Le Gal G., Wells P. S., Fergusson D., Ramsay T., Rodger M. A. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? // *Annals of internal medicine*. -- 2008. -- V. 149, № 5. -- p. 323-333.
139. Cesarman-Maus G., Braggio E., Maldonado H., Fonseca R. Absence of tissue factor expression by neoplastic plasma cells in multiple myeloma // *Leukemia*. -- 2012. -- Jul. -- V. 26, № 7. -- p. 1671-4.
140. Chatzizisis Y. S., Coskun A. U., Jonas M., Edelman E. R., Feldman C. L., Stone P. H. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior // *J Am Coll Cardiol*. -- 2007. -- Jun 26. -- V. 49, № 25. -- p. 2379-93.
141. Chen D., Chen F., Li M. F., Huang J. G., Tang X. H., Zhou W. M. Left iliac vein compression is not associated with infrainguinal deep venous thrombosis but is associated with iliac vein involvement // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. -- 2018. -- Nov. -- V. 6, № 6. -- p. 689-695.
142. Chen F., Den J., Yuan Q. W., Zhou W. M., Xiong J. X., Zhou W. Compression of left common iliac vein is independently associated with left-sided deep vein thrombosis // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. -- 2013. -- Oct. -- V. 1, № 4. -- p. 364-9.
143. Chen X., Deng H., Tong X., Gu B., Liu J., Huang H., Ye L., Pan L., Caprini J. A., Wang Y. Clinical Validation of the Chinese Version of Patient Completed

Caprini Risk Assessment Form // *Clin Appl Thromb Hemost.* -- 2020. -- Jan-Dec. -- V. 26. -- p. 1076029620945038.

144. Chen X., Huang J., Liu J., Deng H., Pan L. Venous thromboembolism risk factors and prophylaxis of elderly intensive care unit patients in a Chinese general hospital // *Ann Palliat Med.* -- 2021. -- Apr. -- V. 10, № 4. -- p. 4453-4462.

145. Chen X., Pan L., Deng H., Zhang J., Tong X., Huang H., Zhang M., He J., Caprini J. A., Wang Y. Risk Assessment in Chinese Hospitalized Patients Comparing the Padua and Caprini Scoring Algorithms // *Clin Appl Thromb Hemost.* -- 2018. -- Dec. -- V. 24, № 9\_suppl. -- p. 127s-135s.

146. Chirinos J. A., Heresi G. A., Velasquez H., Jy W., Jimenez J. J., Ahn E., Horstman L. L., Soriano A. O., Zambrano J. P., Ahn Y. S. Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism // *J Am Coll Cardiol.* -- 2005. -- May 3. -- V. 45, № 9. -- p. 1467-71.

147. Chopard P., Spirk D., Bounameaux H. Identifying acutely ill medical patients requiring thromboprophylaxis // *J Thromb Haemost.* -- 2006. -- Apr. -- V. 4, № 4. -- p. 915-6.

148. Chopard R. P., Miranda Neto M. H., Biazotto W., Molinari S. L. Age-related changes in the human renal veins and their valves // *Ital J Anat Embryol.* -- 1994. -- Apr-Jun. -- V. 99, № 2. -- p. 91-101.

149. Chouhan V. D., Comerota A. J., Sun L., Harada R., Gaughan J. P., Rao A. K. Inhibition of tissue factor pathway during intermittent pneumatic compression: A possible mechanism for antithrombotic effect // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* -- 1999. -- Nov. -- V. 19, № 11. -- p. 2812-7.

150. Chow L., Carr A., MacKenzie L., Walker A., Archer D., Lee A. The effect of dalteparin on thromboelastography in pregnancy: an in vitro study // *Int J Obstet Anesth.* -- 2016. -- Dec. -- V. 28. -- p. 22-27.

151. Clarke-Pearson D. L., Coleman R. E., Synan I. S., Hinshaw W., Creasman W. T. Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: a



prospective, controlled trial of low-dose heparin // *Am J Obstet Gynecol.* -- 1983. -- Mar 1. -- V. 145, № 5. -- p. 606-13.

152. Cockcroft D. W., Gault M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // *Nephron.* -- 1976. -- V. 16, № 1. -- p. 31-41.

153. Cohen A. T., Agnelli G., Anderson F. A., Arcelus J. I., Bergqvist D., Brecht J. G., Greer I. A., Heit J. A., Hutchinson J. L., Kakkar A. K., Mottier D., Oger E., Samama M. M., Spannagl M., Europe V. T. E. I. A. G. i. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality // *Thromb Haemost.* -- 2007. -- Oct. -- V. 98, № 4. -- p. 756-64.

154. Cohen A. T., Alikhan R., Arcelus J. I., Bergmann J. F., Haas S., Merli G. J., Spyropoulos A. C., Tapson V. F., Turpie A. G. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients // *Thromb Haemost.* -- 2005. -- Oct. -- V. 94, № 4. -- p. 750-9.

155. Cohen A. T., Tapson V. F., Bergmann J. F., Goldhaber S. Z., Kakkar A. K., Deslandes B., Huang W., Zayaruzny M., Emery L., Anderson F. A., Jr. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study // *Lancet.* -- 2008. -- Feb 2. -- V. 371, № 9610. -- p. 387-94.

156. Coleridge Smith P. D., Hasty J. H., Scurr J. H. Deep vein thrombosis: effect of graduated compression stockings on distension of the deep veins of the calf // *Br J Surg.* -- 1991. -- Jun. -- V. 78, № 6. -- p. 724-6.

157. Collaboration C. T. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial // *Ann Intern Med.* -- 2010. -- Nov 2. -- V. 153, № 9. -- p. 553-62.

158. Collaboration C. T., Dennis M., Sandercock P., Reid J., Graham C., Forbes J., Murray G. 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 // *Lancet.* -- 2013. -- Aug 10. -- V. 382, № 9891. -- p. 516-24.

159. Collaboration C. T., Dennis M., Sandercock P. A., Reid J., Graham C., Murray G., Venables G., Rudd A., Bowler G. 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 // *Lancet*. -- 2009. -- Jun 6. -- V. 373, № 9679. -- p. 1958-65.
160. Collins R., Scrimgeour A., Yusuf S., Peto R. 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 // *N Engl J Med*. -- 1988. -- May 5. -- V. 318, № 18. -- p. 1162-73.
161. Comerota A. J., Chouhan V., Harada R. N., Sun L., Hosking J., Veermansunemi R., Comerota A. J., Jr., Schlappy D., Rao A. K. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis // *Ann Surg*. -- 1997. -- Sep. -- V. 226, № 3. -- p. 306-13; discussion 313-4.
162. Comerota A. J., Katz M. L., White J. V. Why does prophylaxis with external pneumatic compression for deep vein thrombosis fail? // *Am J Surg*. -- 1992. -- V. 164, № 3. -- p. 265-268.
163. Connelly C. R., Van P. Y., Hart K. D., Louis S. G., Fair K. A., Erickson A. S., Rick E. A., Simeon E. C., Bulger E. M., Arbabi S., Holcomb J. B., Moore L. J., Schreiber M. A. Thrombelastography-Based Dosing of Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Trauma and Surgical Patients: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Surg*. -- 2016. -- Oct 19. -- V. 151, № 10. -- p. e162069.
164. Connors J. M. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis // *N Engl J Med*. -- 2017. -- Sep 21. -- V. 377, № 12. -- p. 1177-1187.
165. Coon W. W., Willis P. W., Keller J. B. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study // *Circulation*. -- 1973. -- V. 48, № 4. -- p. 839-846.

166. Cornwell E. E., 3rd, Chang D., Velmahos G., Jindal A., Baker D., Phillips J., Bonar J., Campbell K. Compliance with sequential compression device prophylaxis in at-risk trauma patients: a prospective analysis // *Am Surg.* -- 2002. -- May. -- V. 68, № 5. -- p. 470-473.
167. Costantini T. W., Min E., Box K., Tran V., Winfield R. D., Fortlage D., Doucet J., Bansal V., Coimbra R. Dose adjusting enoxaparin is necessary to achieve adequate venous thromboembolism prophylaxis in trauma patients // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* -- 2013. -- Jan. -- V. 74, № 1. -- p. 128-33; discussion 134-5.
168. Cotton L., Clark C. Symposium on thrombosis: anatomical localization of venous thrombosis // *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* -- 1965. -- V. 36, № 4. -- p. 214.
169. Cramer J. D., Dilger A. E., Schneider A., Smith S. S., Samant S., Patel U. A. Risk of Venous Thromboembolism Among Otolaryngology Patients vs General Surgery and Plastic Surgery Patients // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* -- 2018. -- Jan 1. -- V. 144, № 1. -- p. 9-17.
170. Cronin M., Dengler N., Krauss E. S., Segal A., Wei N., Daly M., Mota F., Caprini J. A. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version) // *Clin Appl Thromb Hemost.* -- 2019. -- Jan-Dec. -- V. 25. -- p. 1076029619838052.
171. Cuenca-Pardo J., Ramos-Gallardo G., Cárdenas-Camarena L., Contreras-Bulnes L., Lelevier De Alvear G. Searching for the Best Way to Assess the Risk of Thrombosis in Aesthetic Plastic Surgery; The Role of the Caprini/Pannucci Score // *Aesthetic Plast Surg.* -- 2019. -- Oct. -- V. 43, № 5. -- p. 1387-1395.
172. Cushman M., Tsai A. W., White R. H., Heckbert S. R., Rosamond W. D., Enright P., Folsom A. R. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology // *The American journal of medicine.* -- 2004. -- Jul 1. -- V. 117, № 1. -- p. 19-25.

173. Dashe J., Parisien R. L., Pina M., De Giacomo A. F., Tornetta P., 3rd. Is the Caprini Score Predictive of Venothromboembolism Events in Orthopaedic Fracture Patients? // *J Orthop Trauma*. -- 2019. -- Jun. -- V. 33, № 6. -- p. 269-275.
174. Dashkevich N. M., Vuimo T. A., Ovsepyan R. A., Surov S. S., Soshitova N. P., Panteleev M. A., Ataullakhanov F. I., Negrier C. Effect of pre-analytical conditions on the thrombodynamics assay // *Thromb Res*. -- 2014. -- Mar. -- V. 133, № 3. -- p. 472-6.
175. Day S. M., Reeve J. L., Pedersen B., Farris D. M., Myers D. D., Im M., Wakefield T. W., Mackman N., Fay W. P. Macrovascular thrombosis is driven by tissue factor derived primarily from the blood vessel wall // *Blood*. -- 2005. -- Jan 1. -- V. 105, № 1. -- p. 192-8.
176. de Bastos M., Barreto S. M., Caiafa J. S., Boguchi T., Silva J. L., Rezende S. M. Derivation of a risk assessment model for hospital-acquired venous thrombosis: the NAVAL score // *J Thromb Thrombolysis*. -- 2016. -- May. -- V. 41, № 4. -- p. 628-35.
177. De Maeseneer M., Pichot O., Cavezzi A., Earnshaw J., van Rij A., Lurie F., Smith P. C., Union Internationale de P. Duplex ultrasound investigation of the veins of the lower limbs after treatment for varicose veins - UIP consensus document // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. -- 2011. -- Jul. -- V. 42, № 1. -- p. 89-102.
178. De Maeseneer M. G., Kakkos S. K., Aherne T., Baekgaard N., Black S., Blomgren L., Giannoukas A., Gohel M., de Graaf R., Hamel-Desnos C., Jawien A., Jaworucka-Kaczorowska A., Lattimer C. R., Mosti G., Noppeney T., van Rijn M. J., Stansby G., Esvs Guidelines C., Kolh P., Bastos Goncalves F., Chakfé N., Coscas R., de Borst G. J., Dias N. V., Hinchliffe R. J., Koncar I. B., Lindholt J. S., Trimarchi S., Tulamo R., Twine C. P., Vermassen F., Wanhainen A., Document R., Björck M., Labropoulos N., Lurie F., Mansilha A., Nyamekye I. K., Ramirez Ortega M., Ulloa J. H., Urbanek T., van Rij A. M., Vuylsteke M. E. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines

on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* -- 2022. -- Feb. -- V. 63, № 2. -- p. 184-267.

179. Decousus H., Quéré I., Presles E., Becker F., Barrellier M.-T., Chanut M., Gillet J.-L., Guenneguez H., Leandri C., Mismetti P. Superficial Venous Thrombosis and Venous Thromboembolism A Large, Prospective Epidemiologic Study // *Annals of Internal Medicine.* -- 2010. -- V. 152, № 4. -- p. 218-224.

180. Dejode L., Khurshid M., Walther W. The influence of electrical stimulation of the leg during surgical operations on the subsequent development of deep-vein thrombosis // *British Journal of Surgery.* -- 1973. -- V. 60, № 1. -- p. 31-32.

181. Delcroix M., Torbicki A., Gopalan D., Sitbon O., Klok F. A., Lang I., Jenkins D., Kim N. H., Humbert M., Jais X., Vonk Noordegraaf A., Pepke-Zaba J., Brénot P., Dorfmüller P., Fadel E., Ghofrani H. A., Hoeper M. M., Jansa P., Madani M., Matsubara H., Ogo T., Grünig E., D'Armini A., Galie N., Meyer B., Corkery P., Meszaros G., Mayer E., Simonneau G. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur Respir J.* -- 2021. -- Jun. -- V. 57, № 6.

182. Delis K. T., Slimani G., Hafez H. M., Nicolaides A. N. 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 // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* -- 2000. -- Mar. -- V. 19, № 3. -- p. 250-60.

183. Di Minno M., Ambrosino P., Ambrosini F., Tremoli E., Di Minno G., Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* -- 2016. -- V. 14, № 5. -- p. 964-972.

184. Dismuke S. E., Wagner E. H. Pulmonary embolism as a cause of death. The changing mortality in hospitalized patients // *JAMA.* -- 1986. -- Apr 18. -- V. 255, № 15. -- p. 2039-42.

185. Dobesh P. P. Economic burden of venous thromboembolism in hospitalized patients // *Pharmacotherapy.* -- 2009. -- V. 29, № 8. -- p. 943-953.

186. Donati M. B., Poggi A. Malignancy and haemostasis // *Br J Haematol.* -- 1980. -- Feb. -- V. 44, № 2. -- p. 173-82.
187. Donnellan E., Khorana A. A. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review // *Oncologist.* -- 2017. -- Feb. -- V. 22, № 2. -- p. 199-207.
188. Doran F., Drury M., Sivyer A. A simple way to combat the venous stasis which occurs in the lower limbs during surgical operations // *British Journal of Surgery.* -- 1964. -- V. 51, № 7. -- p. 486-492.
189. Droege M. E., Mueller E. W., Besl K. M., Lemmink J. A., Kramer E. A., Athota K. P., Droege C. A., Ernst N. E., Keegan S. P., Lutomski D. M., Hanseman D. J., Robinson B. R. Effect of a dalteparin prophylaxis protocol using anti-factor Xa concentrations on venous thromboembolism in high-risk trauma patients // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* -- 2014. -- Feb. -- V. 76, № 2. -- p. 450-6.
190. Earl R. Definition of Major and Minor Surgery: A Question and an Answer // *Ann Surg.* -- 1917. -- Jun. -- V. 65, № 6. -- p. 799.
191. Eikelboom J. W., Ivey L., Ivey J., Baker R. I. Familial thrombophilia and the prothrombin 20210A mutation: association with increased thrombin generation and unusual thrombosis // *Blood Coagul Fibrinolysis.* -- 1999. -- Jan. -- V. 10, № 1. -- p. 1-5.
192. Eilertsen A. L., Hoibraaten E., Os I., Andersen T. O., Sandvik L., Sandset P. M. The effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on C-reactive protein levels and other inflammatory markers in women with high risk of thrombosis // *Maturitas.* -- 2005. -- Oct 16. -- V. 52, № 2. -- p. 111-8.
193. Eisele R., Kinzl L., Koelsch T. Rapid-inflation intermittent pneumatic compression for prevention of deep venous thrombosis // *J Bone Joint Surg Am.* -- 2007. -- May. -- V. 89, № 5. -- p. 1050-6.
194. Eklof B., Rutherford R. B., Bergan J. J., Carpentier P. H., Gloviczki P., Kistner R. L., Meissner M. H., Moneta G. L., Myers K., Padberg F. T., Perrin M., Ruckley C. V., Smith P. C., Wakefield T. W., American Venous Forum

International Ad Hoc Committee for Revision of the C. C. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement // *J Vasc Surg.* -- 2004. -- Dec. -- V. 40, № 6. -- p. 1248-52.

195. Espinosa G., Cervera R., Font J., Reverter J., Shoenfeld Y. Mechanisms of thrombosis in the antiphospholipid syndrome // *Inmunología.* -- 2003. -- V. 22. -- p. 53-62.

196. Expósito-Ruiz M., Arcelus J. I., Caprini J. A., López-Espada C., Bura-Riviere A., Amado C., Loring M., Mastroiacovo D., Monreal M. Timing and impact of venous thromboembolism after non-cancer surgery // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.* -- 2020. -- 2020/11/26/.

197. Faghri P. D., Van Meerdervort H. F., Glaser R. M., Figoni S. F. Electrical stimulation-induced contraction to reduce blood stasis during arthroplasty // *IEEE Trans Rehabil Eng.* -- 1997. -- Mar. -- V. 5, № 1. -- p. 62-9.

198. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* -- 2013. -- Feb. -- V. 11, № 2. -- p. 223-33.

199. Falck-Ytter Y., Francis C. W., Johanson N. A., Curley C., Dahl O. E., Schulman S., Ortel T. L., Pauker S. G., Colwell C. W., Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* -- 2012. -- Feb. -- V. 141, № 2 Suppl. -- p. e278S-e325S.

200. Faraklas I., Ghanem M., Brown A., Cochran A. Evaluation of an enoxaparin dosing calculator using burn size and weight // *J Burn Care Res.* -- 2013. -- Nov-Dec. -- V. 34, № 6. -- p. 621-7.

201. Felder S., Rasmussen M. S., King R., Sklow B., Kwaan M., Madoff R., Jensen C. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery // *Cochrane Database Syst Rev.* -- 2019. -- Mar 27. -- V. 3. -- p. CD004318.

202. Feng Y., Zheng R., Fu Y., Xiang Q., Yue Z., Li J., Yu C., Jiang Y. Assessing the thrombosis risk of peripherally inserted central catheters in cancer patients using Caprini risk assessment model: a prospective cohort study // *Support Care Cancer*. -- 2021. -- Sep. -- V. 29, № 9. -- p. 5047-5055.
203. Flam E., Berry S., Coyle A., Dardik H., Raab L. Blood-flow augmentation of intermittent pneumatic compression systems used for prevention of deep vein thrombosis prior to surgery // *Am J Surg*. -- 1996. -- Mar. -- V. 171, № 3. -- p. 312-5.
204. Fleming P., Fitzgerald P., Devitt A., Rice J., Murray P. The effect of the position of the limb on venous impulse foot pumps // *J Bone Joint Surg Br*. -- 2000. -- Apr. -- V. 82, № 3. -- p. 433-4.
205. Flordal P. A., Berggvist D., Burmark U. S., Ljungstrom K. G., Torngren S. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. The Fragmin Multicentre Study Group // *Eur J Surg*. - - 1996. -- Oct. -- V. 162, № 10. -- p. 783-9.
206. Franchini M., Martinelli I., Mannucci P. M. Uncertain thrombophilia markers // *Thromb Haemost*. -- 2016. -- Jan. -- V. 115, № 1. -- p. 25-30.
207. Frankel J., Belanger M., Tortora J., McLaughlin T., Staff I., Wagner J. Caprini score and surgical times linked to the risk for venous thromboembolism after robotic-assisted radical prostatectomy // *Turk J Urol*. -- 2020. -- Mar. -- V. 46, № 2. -- p. 108-114.
208. Franzeck U. K., Schalch I., Jäger K. A., Schneider E., Grimm J., Bollinger A. Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zürich study) // *Circulation*. -- 1996. -- V. 93, № 1. -- p. 74-79.
209. Frappé P., Buchmuller-Cordier A., Bertoletti L., Bonithon-Kopp C., Couzan S., Lafond P., Leizorovicz A., Merah A., Presles E., Preynat P., Tardy B., Décousus H. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the



STEPH community-based study // *J Thromb Haemost.* -- 2014. -- Jun. -- V. 12, № 6. -- p. 831-8.

210. Froimson M. I., Murray T. G., Fazekas A. F. Venous thromboembolic disease reduction with a portable pneumatic compression device // *J Arthroplasty.* -- 2009. -- Feb. -- V. 24, № 2. -- p. 310-6.

211. Fu Y., Liu Y., Chen S., Jin Y., Jiang H. The combination of Caprini risk assessment scale and thrombotic biomarkers to evaluate the risk of venous thromboembolism in critically ill patients // *Medicine (Baltimore).* -- 2018. -- Nov. -- V. 97, № 47. -- p. e13232.

212. Fuchs T. A., Brill A., Duerschmied D., Schatzberg D., Monestier M., Myers D. D., Jr., Wroblewski S. K., Wakefield T. W., Hartwig J. H., Wagner D. D. Extracellular DNA traps promote thrombosis // *Proc Natl Acad Sci U S A.* -- 2010. -- Sep 7. -- V. 107, № 36. -- p. 15880-5.

213. Fuentes H. E., Paz L. H., Al-Ogaili A., Andrade X. A., Oramas D. M., Salazar-Adum J. P., Diaz-Quintero L., Acob C., Tafur A., Caprini J. Validation of a Patient-Completed Caprini Risk Score for Venous Thromboembolism Risk Assessment // *TH Open.* -- 2017. -- Jul. -- V. 1, № 2. -- p. e106-e112.

214. Fujii Y., Tanaka R., Takeuchi S., Koike T., Minakawa T., Sasaki O. Serial changes in hemostasis after intracranial surgery // *Neurosurgery.* -- 1994. -- Jul. -- V. 35, № 1. -- p. 26-33.

215. Galanaud J. P., Genty C., Sevestre M. A., Brisot D., Lausecker M., Gillet J. L., Rolland C., Righini M., Leftheriotis G., Bosson J. L., Quere I., investigators O. S. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study // *Thromb Haemost.* -- 2011. -- Jan. -- V. 105, № 1. -- p. 31-9.

216. Galanaud J. P., Sevestre M. A., Genty C., Laroche J. P., Zizka V., Quere I., Bosson J. L., investigators O. S. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated muscular calf vein thrombosis versus deep calf vein thrombosis // *J Vasc Surg.* -- 2010. -- Oct. -- V. 52, № 4. -- p. 932-8, 938 e1-2.

217. Galanaud J. P., Sevestre M. A., Pernod G., Kahn S. R., Genty C., Terrisse H., Brisot D., Gillet J. L., Quéré I., Bosson J. L. Long-term risk of venous thromboembolism recurrence after isolated superficial vein thrombosis // *J Thromb Haemost.* -- 2017. -- Jun. -- V. 15, № 6. -- p. 1123-1131.
218. Gao Y., Long A., Xie Z., Meng Y., Tan J., Lv H., Zhang L., Zhang L., Tang P. The compliance of thromboprophylaxis affects the risk of venous thromboembolism in patients undergoing hip fracture surgery // *Springerplus.* -- 2016. -- V. 5, № 1. -- p. 1362.
219. Garcia D. A., Baglin T. P., Weitz J. I., Samama M. M. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* -- 2012. -- Feb. -- V. 141, № 2 Suppl. -- p. e24S-e43S.
220. Gardner A. M., Fox R. H. The venous footpump: influence on tissue perfusion and prevention of venous thrombosis // *Ann Rheum Dis.* -- 1992. -- Oct. -- V. 51, № 10. -- p. 1173-8.
221. Gary J. L., Schneider P. S., Galpin M., Radwan Z., Munz J. W., Achor T. S., Prasarn M. L., Cotton B. A. Can Thrombelastography Predict Venous Thromboembolic Events in Patients With Severe Extremity Trauma? // *J Orthop Trauma.* -- 2016. -- Jun. -- V. 30, № 6. -- p. 294-8.
222. Geddings J. E., Mackman N. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients // *Blood.* -- 2013. -- Sep 12. -- V. 122, № 11. -- p. 1873-80.
223. Geersing G. J., Cazemier S., Rutten F., Fitzmaurice D. A., Hoes A. W. Incidence of superficial venous thrombosis in primary care and risk of subsequent venous thromboembolic sequelae: a retrospective cohort study performed with routine healthcare data from the Netherlands // *BMJ Open.* -- 2018. -- Apr 20. -- V. 8, № 4. -- p. e019967.
224. Geerts W. H., Bergqvist D., Pineo G. F., Heit J. A., Samama C. M., Lassen M. R., Colwell C. W. Prevention of venous thromboembolism: American College

of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines // CHEST. -- 2008. -- V. 133, № 6. -- p. 381S-453S.

225. Ghozlan M. F., Osman A. A., Mahmoud H. M., Eissa D. G., Abuelela S. Comprehensive study on laboratory biomarkers for prediction and diagnosis of deep venous thrombosis // Blood Coagul Fibrinolysis. -- 2015. -- Apr. -- V. 26, № 3. -- p. 255-60.

226. Gillet J. L., Perrin M. R., Allaert F. A. Short-term and mid-term outcome of isolated symptomatic muscular calf vein thrombosis // J Vasc Surg. -- 2007. -- Sep. -- V. 46, № 3. -- p. 513-9; discussion 519.

227. Girard P., Decousus M., Laporte S., Buchmuller A., Hervé P., Lamer C., Parent F., Tardy B. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy // Am J Respir Crit Care Med. -- 2001. -- Sep 15. -- V. 164, № 6. -- p. 1033-7.

228. Gold P. A., Ng T. Y., Coury J. R., Garbarino L. J., Sodhi N., Mont M. A., Scuderi G. R. Can the Caprini score predict thromboembolism and guide pharmacologic prophylaxis after primary joint arthroplasty? // J Orthop. -- 2020. -- Sep-Oct. -- V. 21. -- p. 345-349.

229. Goldhaber S. Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) // Lancet. -- 1999. -- Apr 24. -- V. 353, № 9162. -- p. 1386-9.

230. Gonzalez-Fregoso R., Leo-Amador G. E., Garcia-Gil L. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after venous ablation with radiofrequency in the saphenous femoral and saphenous popliteal junction // Revista mexicana de angiología. -- 2019. -- V. 47, № 4. -- p. 49-52.

231. Gould M. K., Garcia D. A., Wren S. M., Karanicolas P. J., Arcelus J. I., Heit J. A., Samama C. M. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College

of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. -- 2012. -- Feb. -- V. 141, № 2 Suppl. -- p. e227S-e277S.

232. Goyal A., Arora S., Batra S., Sharma R., Mittal M. K., Sharma V. K. Role of calf muscle stimulation in the prevention of DVT in Indian patients undergoing surgeries for fractures around the hip // *Indian J Orthop*. -- 2012. -- Sep. -- V. 46, № 5. -- p. 542-7.

233. Gracheva M. A., Urnova E. S., Sinauridze E. I., Tarandovskiy I. D., Orel E. B., Poletaev A. V., Mendeleeva L. P., Ataulakhanov F. I., Balandina A. N. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability in patients with multiple myeloma // *Leuk Lymphoma*. -- 2015. -- V. 56, № 12. -- p. 3418-25.

234. Grant P. J., Greene M. T., Chopra V., Bernstein S. J., Hofer T. P., Flanders S. A. Assessing the Caprini Score for Risk Assessment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients // *The American Journal of Medicine*. -- 2016. -- V. 129, № 5. -- p. 528-535.

235. Griffin M., Kakkos S. K., Geroulakos G., Nicolaides A. N. Comparison of three intermittent pneumatic compression systems in patients with varicose veins: a hemodynamic study // *Int Angiol*. -- 2007. -- Jun. -- V. 26, № 2. -- p. 158-64.

236. Griffin M., Nicolaides A., Bond D., Geroulakos G., Kalodiki E. The efficacy of a new stimulation technology to increase venous flow and prevent venous stasis // *European journal of vascular and endovascular surgery*. -- 2010. -- Dec. -- V. 40, № 6. -- p. 766-771.

237. Grill M. H., Caffaro R. A., Grill T. A., Júnior V. C., Kikuchi R., Ribeiro C. M., da Silva V. S., Tafur A. J., Caprini J. A., Ramacciotti E. A Prospective Study Evaluating Patterns of Responses to the Caprini Score to Prevent Venous Thromboembolism After Interventional Treatment for Varicose Veins // *Clin Appl Thromb Hemost*. -- 2022. -- Jan-Dec. -- V. 28. -- p. 10760296221112081.

238. Grosse S. D., Nelson R. E., Nyarko K. A., Richardson L. C., Raskob G. E. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States:

A review of estimated attributable healthcare costs // *Thromb Res.* -- 2016. -- Jan. -- V. 137. -- p. 3-10.

239. Guias B., Simoni G., Oger E., Lemire A., Leroyer C., Mottier D., Nonent M., Bressollette L. [Calf muscle venous thrombosis and pulmonary embolism] // *J Mal Vasc.* -- 1999. -- May. -- V. 24, № 2. -- p. 132-4.

240. Guntupalli S. R., Brennecke A., Behbakht K., Tayebnejad A., Breed C. A., Babayan L. M., Cheng G., Ramzan A. A., Wheeler L. J., Corr B. R., Lefkowitz C., Sheeder J., Matsuo K., Flink D. Safety and Efficacy of Apixaban vs Enoxaparin for Preventing Postoperative Venous Thromboembolism in Women Undergoing Surgery for Gynecologic Malignant Neoplasm: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Netw Open.* -- 2020. -- Jun 1. -- V. 3, № 6. -- p. e207410.

241. Guyatt G. H., Akl E. A., Crowther M., Gutterman D. D., Schunemann H. J. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* -- 2012. -- Feb. -- V. 141, № 2 Suppl. -- p. 7S-47S.

242. Hachey K. J., Hewes P. D., Porter L. P., Ridyard D. G., Rosenkranz P., McAneny D., Fernando H. C., Litle V. R. Caprini venous thromboembolism risk assessment permits selection for postdischarge prophylactic anticoagulation in patients with resectable lung cancer // *J Thorac Cardiovasc Surg.* -- 2016. -- Jan. -- V. 151, № 1. -- p. 37-44.e1.

243. Hajibandeh S., Hajibandeh S., Antoniou G. A., Scurr J. R., Torella F. Neuromuscular electrical stimulation for the prevention of venous thromboembolism // *Cochrane Database Syst Rev.* -- 2017. -- Nov 21. -- V. 11. -- p. CD011764.

244. Halperin M. H., Friedland C. K., Wilkins R. W. The effect of local compression upon blood flow in the extremities of man // *Am Heart J.* -- 1948. -- Feb. -- V. 35, № 2. -- p. 221-37.

245. Hameed M. F., Browse D. J., Immelman E. J., Goldberg P. A. Should knee-length replace thigh-length graduated compression stockings in the prevention of deep-vein thrombosis? // *S Afr J Surg.* -- 2002. -- Feb. -- V. 40, № 1. -- p. 15-6.
246. Hamer J. D., Malone P. C., Silver I. A. The PO<sub>2</sub> in venous valve pockets: its possible bearing on thrombogenesis // *Br J Surg.* -- 1981. -- Mar. -- V. 68, № 3. -- p. 166-70.
247. Hanh B. M., Cuong L. Q., Son N. T., Duc D. T., Hung T. T., Hung D. D., Giang T. B., Hiep N. H., Xuyen H. T. H., Nga N. T., Chu D. T. Determination of Risk Factors for Venous Thromboembolism by an Adapted Caprini Scoring System in Surgical Patients // *J Pers Med.* -- 2019. -- Jul 17. -- V. 9, № 3. -- p. 36.
248. Hanson S. J., Punzalan R. C., Greenup R. A., Liu H., Sato T. T., Havens P. L. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in critically ill children after trauma // *J Trauma.* -- 2010. -- Jan. -- V. 68, № 1. -- p. 52-6.
249. Harper B. E., Wills R., Pierangeli S. S. Pathophysiological mechanisms in antiphospholipid syndrome // *Int J Clin Rheumtol.* -- 2011. -- Apr 1. -- V. 6, № 2. -- p. 157-171.
250. Hayssen H., Cires-Drouet R., Englum B., Nguyen P., Sahoo S., Mayorga-Carlin M., Siddiqui T., Turner D., Yesha Y., Sorkin J. D., Lal B. K. Systematic review of venous thromboembolism risk categories derived from Caprini scores // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* -- 2022. -- Aug 1.
251. He L., Luo L., Hou X., Liao D., Liu R., Ouyang C., Wang G. Predicting venous thromboembolism in hospitalized trauma patients: a combination of the Caprini score and data-driven machine learning model // *BMC Emerg Med.* -- 2021. -- May 10. -- V. 21, № 1. -- p. 60.
252. Healy D. A., Kimura S., Power D., Elhaj A., Abdeldaim Y., Cross K. S., McGreal G. T., Burke P. E., Moloney T., Manning B. J., Kavanagh E. G. A Systematic Review and Meta-analysis of Thrombotic Events Following Endovenous Thermal Ablation of the Great Saphenous Vein // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* -- 2018. -- Sep. -- V. 56, № 3. -- p. 410-424.

253. Heft J., Goulder A., Schneiter M., Adam R. Venous Thromboembolism Prediction in Postoperative Urogynecology Patients: The Utility of Risk Assessment Tools // *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* -- 2020. -- Aug. -- V. 26, № 8. -- p. e27-e32.
254. Heit J. A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management // *J Thromb Thrombolysis.* -- 2006. -- Feb. -- V. 21, № 1. -- p. 23-9.
255. Heit J. A., Melton III L. J., Lohse C. M., Petterson T. M., Silverstein M. D., Mohr D. N., O'Fallon W. M. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents // *Mayo Clinic Proceedings.* -- T. 76 --Elsevier, 2001. -- C. 1102-1110.
256. Heit J. A., Silverstein M. D., Mohr D. N., Petterson T. M., O'Fallon W. M., Melton L. J., 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study // *Arch Intern Med.* -- 2000. -- Mar 27. -- V. 160, № 6. -- p. 809-15.
257. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium // *Semin Thromb Hemost.* -- 2003. -- Apr. -- V. 29, № 2. -- p. 125-30.
258. Hemker H. C., Al Dieri R., Beguin S. Thrombin generation assays: accruing clinical relevance // *Curr Opin Hematol.* -- 2004. -- May. -- V. 11, № 3. -- p. 170-5.
259. Hemker H. C., Beguin S. Thrombin generation in plasma: its assessment via the endogenous thrombin potential // *Thromb Haemost.* -- 1995. -- Jul. -- V. 74, № 1. -- p. 134-8.
260. Hemker H. C., Willems G. M., Beguin S. A computer assisted method to obtain the prothrombin activation velocity in whole plasma independent of thrombin decay processes // *Thromb Haemost.* -- 1986. -- Aug 20. -- V. 56, № 1. -- p. 9-17.
261. Henke P. K., Kahn S. R., Pannucci C. J., Secemksy E. A., Evans N. S., Khorana A. A., Creager M. A., Pradhan A. D. Call to Action to Prevent Venous

Thromboembolism in Hospitalized Patients: A Policy Statement From the American Heart Association // *Circulation*. -- 2020. -- Jun 16. -- V. 141, № 24. -- p. e914-e931.

262. Hewes P. D., Hachey K. J., Zhang X. W., Tripodis Y., Rosenkranz P., Ebricht M. I., McAneny D., Fernando H. C., Litle V. R. Evaluation of the Caprini Model for Venothromboembolism in Esophagectomy Patients // *Ann Thorac Surg*. -- 2015. -- Dec. -- V. 100, № 6. -- p. 2072-8.

263. Hezard N., Bouaziz-Borgi L., Remy M. G., Nguyen P. Utility of thrombin-generation assay in the screening of factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A mutations and protein S deficiency // *Clin Chem*. -- 2006. -- Apr. -- V. 52, № 4. -- p. 665-70.

264. Hicks C. W., DiBrito S. R., Magruder J. T., Weaver M. L., Barenski C., Heller J. A. Radiofrequency ablation with concomitant stab phlebectomy increases risk of endovenous heat-induced thrombosis // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. -- 2017. -- Mar. -- V. 5, № 2. -- p. 200-209.

265. Hippisley-Cox J., Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombosis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study // *BMJ*. -- 2011. -- V. 343. -- p. d4656.

266. Hirmerová J. Homocysteine and venous thromboembolism—Is there any link? // *Cor et Vasa*. -- 2013. -- 2013/06/01/. -- V. 55, № 3. -- p. e248-e258.

267. Hisada Y., Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis // *Blood*. -- 2017. -- Sep 28. -- V. 130, № 13. -- p. 1499-1506.

268. Ho K. M., Tan J. A. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients // *Circulation*. -- 2013. -- Aug 27. -- V. 128, № 9. -- p. 1003-1020.

269. Hoffman M., Monroe D. M. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis // *Hematol Oncol Clin North Am*. -- 2007. -- Feb. -- V. 21, № 1. -- p. 1-11.



270. Hoffman M., Monroe D. M., 3rd. A cell-based model of hemostasis // *Thromb Haemost.* -- 2001. -- Jun. -- V. 85, № 6. -- p. 958-65.
271. Hollerweger A., Macheiner P., Rettenbacher T., Gritzmann N. [Sonographic diagnosis of thrombosis of the calf muscle veins and the risk of pulmonary embolism] // *Ultraschall Med.* -- 2000. -- Apr. -- V. 21, № 2. -- p. 66-72.
272. Horbach T., Wolf H., Michaelis H. C., Wagner W., Hoffmann A., Schmidt A., Beck H. A fixed-dose combination of low molecular weight heparin with dihydroergotamine versus adjusted-dose unfractionated heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement // *Thromb Haemost.* -- 1996. - - Feb. -- V. 75, № 2. -- p. 246-50.
273. Hosseinzadegan H., Tafti D. K. Prediction of Thrombus Growth: Effect of Stenosis and Reynolds Number // *Cardiovasc Eng Technol.* -- 2017. -- Jun. -- V. 8, № 2. -- p. 164-181.
274. Hu Y., Li X., Zhou H., Lin P., Zhang J., Huang D., Qi M., Tang Y., Yi Q., Liang Z., Wang M. Comparison between the Khorana prediction score and Caprini risk assessment models for assessing the risk of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer: a retrospective case control study // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* -- 2020. -- Oct 1. -- V. 31, № 4. -- p. 454-460.
275. Huber O., Bounameaux H., Borst F., Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk // *Arch Surg.* -- 1992. - - Mar. -- V. 127, № 3. -- p. 310-3.
276. Hui A. C., Heras-Palou C., Dunn I., Triffitt P. D., Crozier A., Imeson J., Gregg P. J. Graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after hip and knee replacement // *J Bone Joint Surg Br.* -- 1996. -- Jul. -- V. 78, № 4. -- p. 550-4.
277. Huisman M. V., Buller H. R., ten Cate J. W., van Royen E. A., Vreeken J., Kersten M. J., Bakx B. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis // *Chest.* -- 1989. -- Mar. -- V. 95, № 3. -- p. 498-502.

278. Hull R. D., Brant R. F., Pineo G. F., Stein P. D., Raskob G. E., Valentine K. A. Preoperative vs postoperative initiation of low-molecular-weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing elective hip replacement // *Arch Intern Med.* -- 1999. -- Jan 25. -- V. 159, № 2. -- p. 137-41.
279. Hull R. D., Pineo G. F., Stein P. D., Mah A. F., MacIsaac S. M., Dahl O. E., Butcher M., Brant R. F., Ghali W. A., Bergqvist D., Raskob G. E. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review // *Ann Intern Med.* -- 2001. -- Nov 20. -- V. 135, № 10. -- p. 858-69.
280. Hull R. D., Pineo G. F., Stein P. D., Mah A. F., MacIsaac S. M., Dahl O. E., Ghali W. A., Butcher M. S., Brant R. F., Bergqvist D., Hamulyák K., Francis C. W., Marder V. J., Raskob G. E. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review // *Arch Intern Med.* -- 2001. -- Sep 10. -- V. 161, № 16. -- p. 1952-60.
281. Hunstad J. P., Krochmal D. J., Flugstad N. A., Kortesis B. G., Augenstein A. C., Culbertson G. R. Rivaroxaban for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Abdominoplasty: A Multicenter Experience // *Aesthet Surg J.* -- 2016. -- Jan. -- V. 36, № 1. -- p. 60-6.
282. Janssen H. F., Schachner J., Hubbard J., Hartman J. T. The risk of deep venous thrombosis: a computerized epidemiologic approach // *Surgery.* -- 1987. -- Feb. -- V. 101, № 2. -- p. 205-12.
283. Janssen T. W., Hopman M. T. Blood flow response to electrically induced twitch and tetanic lower-limb muscle contractions // *Archives of physical medicine and rehabilitation.* -- 2003. -- V. 84, № 7. -- p. 982-987.
284. Jeong H. S., Miller T. J., Davis K., Matthew A., Lysikowski J., Lazcano E., Reed G., Kenkel J. M. Application of the Caprini risk assessment model in evaluation of non-venous thromboembolism complications in plastic and

reconstructive surgery patients // *Aesthet Surg J.* -- 2014. -- Jan 1. -- V. 34, № 1. -  
- p. 87-95.

285. Jha A. K., Larizgoitia I., Audera-Lopez C., Prasopa-Plaizier N., Waters H.,  
Bates D. W. The global burden of unsafe medical care: analytic modelling of  
observational studies // *BMJ quality & safety.* -- 2013. -- V. 22, № 10. -- p. 809-  
815.

286. Jorgensen L. N., Wille-Jorgensen P., Hauch O. Prophylaxis of postoperative  
thromboembolism with low molecular weight heparins // *Br J Surg.* -- 1993. -- Jun.  
-- V. 80, № 6. -- p. 689-704.

287. Junqueira D. R., Zorzela L. M., Perini E. Unfractionated heparin versus low  
molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in  
postoperative patients // *Cochrane Database Syst Rev.* -- 2017. -- Apr 21. -- V. 4. -  
- p. CD007557.

288. Kaatz S., Ahmad D., Spyropoulos A. C., Schulman S., Subcommittee on  
Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in  
studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease  
in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH // *J Thromb  
Haemost.* -- 2015. -- Nov. -- V. 13, № 11. -- p. 2119-26.

289. Kabnick L. Endovenous heat-induced thrombus (EHIT) at the superficial-  
deep venous junction: a new post-treatment clinical entity, classification, and  
potential treatment strategies // *Vascular.* -- 2006. -- V. 14. -- p. S31-S32.

290. Kabnick L. S., Sadek M., Bjarnason H., Coleman D. M., Dillavou E. D.,  
Hingorani A. P., Lal B. K., Lawrence P. F., Malgor R. D., Puggioni A.  
Classification and treatment of endothermal heat-induced thrombosis:  
Recommendations from the American Venous Forum and the Society for Vascular  
Surgery // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* -- 2021. -- Jan. -- V. 9, № 1. -- p.  
6-22.

291. Kahn S. R., Comerota A. J., Cushman M., Evans N. S., Ginsberg J. S.,  
Goldenberg N. A., Gupta D. K., Prandoni P., Vedantham S., Walsh M. E., Weitz

J. I., American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease C. o. C. C., Council on C., Stroke N. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. -- 2014. -- Oct 28. -- V. 130, № 18. -- p. 1636-61.

292. Kakkar V. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial // *Lancet*. -- 1975. -- Jul 12. -- V. 2, № 7924. -- p. 45-51.

293. Kakkar V. V., Balibrea J. L., Martinez-Gonzalez J., Prandoni P., Group C. S. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study // *J Thromb Haemost*. -- 2010. -- Jun. -- V. 8, № 6. -- p. 1223-9.

294. Kakkar V. V., Field E. S., Nicolaides A. N., Flute P. T. Low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis // *Lancet*. -- 1971. -- Sep 25. -- V. 2, № 7726. -- p. 669-71.

295. Kakkos S., Kirkilesis G., Caprini J. A., Geroulakos G., Nicolaides A., Stansby G., Reddy D. J. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism // *Cochrane Database Syst Rev*. -- 2022. -- Jan 28. -- V. 1, № 1. -- p. CD005258.

296. Kakkos S. K., Caprini J. A., Geroulakos G., Nicolaides A. N., Stansby G., Reddy D. J., Ntouvias I. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism // *Cochrane Database Syst Rev*. -- 2016. -- Sep 7. -- V. 9, № 9. -- p. Cd005258.

297. Kakkos S. K., Gohel M., Baekgaard N., Bauersachs R., Bellmunt-Montoya S., Black S. A., Ten Cate-Hoek A. J., Elalamy I., Enzmann F. K., Geroulakos G., Gottsater A., Hunt B. J., Mansilha A., Nicolaides A. N., Sandset P. M., Stansby G., Esvs Guidelines C., de Borst G. J., Bastos Goncalves F., Chakfe N., Hinchliffe R., Kolh P., Koncar I., Lindholt J. S., Tulamo R., Twine C. P., Vermassen F., Wanhainen A., Document R., De Maeseneer M. G., Comerota A. J., Gloviczki P.,

Kruij M., Monreal M., Prandoni P., Vega de Ceniga M. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* -- 2021. -- Jan. -- V. 61, № 1. -- p. 9-82.

298. Kakkos S. K., Szendro G., Griffin M., Daskalopoulou S.-S., Nicolaides A. N. The efficacy of the new SCD Response Compression System in the prevention of venous stasis // *Journal of Vascular Surgery.* -- 2000. -- V. 32, № 5. -- p. 932-940.

299. Kakkos S. K., Szendro G., Griffin M., Sabetai M. M., Nicolaides A. N. Improved hemodynamic effectiveness and associated clinical correlations of a new intermittent pneumatic compression system in patients with chronic venous insufficiency // *Journal of Vascular Surgery.* -- 2001. -- V. 34, № 5. -- p. 915-922.

300. Kalka C., Spirk D., Siebenrock K. A., Metzger U., Tuor P., Sterzing D., Oehy K., Wondberg D., Mouhsine el Y., Gautier E., Kucher N. Lack of extended venous thromboembolism prophylaxis in high-risk patients undergoing major orthopaedic or major cancer surgery. Electronic Assessment of VTE Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients at Discharge from Swiss Hospitals (ESSENTIAL) // *Thromb Haemost.* -- 2009. -- Jul. -- V. 102, № 1. -- p. 56-61.

301. Kamm R., Butcher R., Froelich J., Johnson M., Salzman E., Shapiro A., Strauss H. W. Optimisation of indices of external pneumatic compression for prophylaxis against deep vein thrombosis: radionuclide gated imaging studies // *Cardiovasc Res.* -- 1986. -- Aug. -- V. 20, № 8. -- p. 588-96.

302. Karasu A., Šrámek A., Rosendaal F. R., van der Geest R. J., van Hylckama Vlieg A. Aging of the venous valves as a new risk factor for venous thrombosis in the elderly: the BATAVIA study // *J Thromb Haemost.* -- 2018. -- Jan. -- V. 16, № 1. -- p. 96-103.

303. Karino T., Goldsmith H. L., Motomiya M., Mabuchi S., Sohara Y. Flow patterns in vessels of simple and complex geometries // *Ann N Y Acad Sci.* -- 1987. -- V. 516. -- p. 422-41.

304. Karino T., Motomiya M. Flow through a venous valve and its implication for thrombus formation // *Thromb Res.* -- 1984. -- Nov 1. -- V. 36, № 3. -- p. 245-57.
305. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism // *Circulation.* -- 2003. -- Jun 17. -- V. 107, № 23 Suppl 1. -- p. I22-30.
306. Kearon C. Influence of hereditary or acquired thrombophilias on the treatment of venous thromboembolism // *Curr Opin Hematol.* -- 2012. -- Sep. -- V. 19, № 5. -- p. 363-70.
307. Kearon C., Akl E. A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H., Huisman M., King C. S., Morris T. A., Sood N., Stevens S. M., Vintch J. R., Wells P., Woller S. C., Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report // *Chest.* -- 2016. -- Feb. -- V. 149, № 2. -- p. 315-52.
308. Keith S. L., McLaughlin D. J., Anderson F. A., Jr., Cardullo P. A., Jones C. E., Rohrer M. J., Cutler B. S. Do graduated compression stockings and pneumatic boots have an additive effect on the peak velocity of venous blood flow? // *Arch Surg.* -- 1992. -- Jun. -- V. 127, № 6. -- p. 727-30.
309. Kemble J. V. The effect of surgical operation on leg venous flow measured with radioactive hippuran // *Postgrad Med J.* -- 1971. -- Dec. -- V. 47, № 554. -- p. 773-6.
310. Kemmeren J. M., Algra A., Meijers J. C., Tans G., Bouma B. N., Curvers J., Rosing J., Grobbee D. E. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor VLeiden mutation: a randomized trial // *Blood.* -- 2004. -- Feb 1. -- V. 103, № 3. -- p. 927-33.
311. Kemp M. T., Obi A. T., Henke P. K., Wakefield T. W. A narrative review on the epidemiology, prevention, and treatment of venous thromboembolic events in the context of chronic venous disease // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* -- 2021. -- Nov. -- V. 9, № 6. -- p. 1557-1567.

312. Keo H. H., Baumann F., Diehm N., Regli C., Staub D. Rivaroxaban versus fondaparinux for thromboprophylaxis after endovenous laser ablation // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* -- 2017. -- Nov. -- V. 5, № 6. -- p. 817-823.
313. Keo H. H., Knoechel J., Spinedi L., Engelberger R. P., Staub D., Regli C., Diehm N., Uthoff H. Thromboprophylaxis practice after outpatient endovenous thermal ablation // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* -- 2021. -- Jul. -- V. 9, № 4. -- p. 916-924.
314. Keo H. H., Spinedi L., Staub D., Diehm N., Holtz D., Broz P., Regli C., Uthoff H. Duration of pharmacological thromboprophylaxis after outpatient endovenous laser ablation: a propensity score-matched analysis // *Swiss Med Wkly.* -- 2019. -- Dec 16. -- V. 149. -- p. w20166.
315. Kessler C., Khokhar N., Liu M. A systematic approach to the bleeding patient: Correlation of clinical symptoms and signs with laboratory testing. // *Consultative Hemostasis and Thrombosis Elsevier Inc, 2007.* -- C. 17-33.
316. Khan S., Kelly K. J., Veerapong J., Lowy A. M., Baumgartner J. M. Incidence, Risk Factors, and Prevention Strategies for Venous Thromboembolism after Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy // *Ann Surg Oncol.* -- 2019. -- Jul. -- V. 26, № 7. -- p. 2276-2284.
317. Khorana A. A., McCrae K. R., Milentijevic D., Fortier J., Nelson W. W., Laliberté F., Crivera C., Lefebvre P., Yannicelli D., Schein J. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis // *Res Pract Thromb Haemost.* -- 2017. -- Jul. -- V. 1, № 1. -- p. 14-22.
318. Khoursheed M., Al-Bader I., Al-Asfar F., Sayed A., Al-Mozaini A., Marouf R., Fingerhut A. Therapeutic effect of low-molecular weight heparin and incidence of lower limb deep venous thrombosis and pulmonary embolism after laparoscopic bariatric surgery // *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* -- 2013. -- Dec. -- V. 23, № 6. -- p. 491-3.

319. Killewich L. A., Sandager G. P., Nguyen A. H., Lilly M. P., Flinn W. R. Venous hemodynamics during impulse foot pumping // *J Vasc Surg.* -- 1995. -- Nov. -- V. 22, № 5. -- p. 598-605.
320. Kim J. Y., Khavanin N., Rambachan A., McCarthy R. J., Mlodinow A. S., De Oliveria G. S., Jr., Stock M. C., Gust M. J., Mahvi D. M. Surgical duration and risk of venous thromboembolism // *JAMA Surg.* -- 2015. -- Feb. -- V. 150, № 2. - - p. 110-7.
321. Kim N. E., Conway-Pearson L., Kavanah M., Mendez J., Sachs T. F., Drake F. T., Ko N. Y., McAneny D., Cassidy M. R. Standardized Risk Assessment and Risk-Stratified Venous Thromboembolism Prophylaxis for Patients Undergoing Breast Operation // *J Am Coll Surg.* -- 2020. -- Jun. -- V. 230, № 6. -- p. 947-955.
322. Kim S. M. Clinical presentation of isolated calf deep vein thrombosis in inpatients and prevalence of associated pulmonary embolism // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* -- 2022. -- Sep. -- V. 10, № 5. -- p. 1037-1043.
323. Kistner R. L., Ball J. J., Nordyke R. A., Freeman G. C. Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities // *Am J Surg.* -- 1972. -- Aug. -- V. 124, № 2. -- p. 169-76.
324. Klein J. A. The tumescent technique. Anesthesia and modified liposuction technique // *Dermatol Clin.* -- 1990. -- Jul. -- V. 8, № 3. -- p. 425-37.
325. Koch A., Bouges S., Ziegler S., Dinkel H., Daures J. P., Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses // *Br J Surg.* -- 1997. -- Jun. -- V. 84, № 6. -- p. 750-9.
326. Konstantinides S. V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galiè N., Gibbs J. S., Huisman M. V., Humbert M., Kucher N., Lang I., Lankeit M., Lekakis J., Maack C., Mayer E., Meneveau N., Perrier A., Pruszczyk P., Rasmussen L. H., Schindler T. H., Svitil P., Vonk Noordegraaf A., Zamorano J. L., Zompatori M. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute



pulmonary embolism // *Eur Heart J.* -- 2014. -- Nov 14. -- V. 35, № 43. -- p. 3033-69, 3069a-3069k.

327. Kopelman T. R., O'Neill P. J., Pieri P. G., Salomone J. P., Hall S. T., Quan A., Wells J. R., Pressman M. S. Alternative dosing of prophylactic enoxaparin in the trauma patient: is more the answer? // *Am J Surg.* -- 2013. -- Dec. -- V. 206, № 6. -- p. 911-5; discussion 915-6.

328. Kotaska A. Venous thromboembolism prophylaxis may cause more harm than benefit: an evidence-based analysis of Canadian and international guidelines // *Thromb J.* -- 2018. -- V. 16. -- p. 25.

329. Kraft C. T., Janis J. E. Venous Thromboembolism after Abdominal Wall Reconstruction: A Prospective Analysis and Review of the Literature // *Plast Reconstr Surg.* -- 2019. -- May. -- V. 143, № 5. -- p. 1513-1520.

330. Krauss E. S., Segal A., Cronin M., Dengler N., Lesser M. L., Ahn S., Caprini J. A. Implementation and Validation of the 2013 Caprini Score for Risk Stratification of Arthroplasty Patients in the Prevention of Venous Thrombosis // *Clin Appl Thromb Hemost.* -- 2019. -- Jan-Dec. -- V. 25. -- p. 1076029619838066.

331. Kret M. R., Liem T. K., Mitchell E. L., Landry G. J., Moneta G. L. Isolated calf muscular vein thrombosis is associated with pulmonary embolism and a high incidence of additional ipsilateral and contralateral deep venous thrombosis // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* -- 2013. -- Jan. -- V. 1, № 1. -- p. 33-8.

332. Krunes U., Teubner K., Knipp H., Holzapfel R. Thrombosis of the muscular calf veins--reference to a syndrome which receives little attention // *Vasa.* -- 1998. -- Aug. -- V. 27, № 3. -- p. 172-5.

333. Krywaczyk A. R., Tan C. D., Rodriguez E. R. Histologic and Immunohistochemical Features of Antemortem Thrombus Compared to Postmortem Clot: Updating the Definition of Lines of Zahn // *Arch Pathol Lab Med.* -- 2023. -- Jan 11.

334. Kucher N., Tapson V. F., Goldhaber S. Z., Committee D. F. S. Risk factors associated with symptomatic pulmonary embolism in a large cohort of deep vein

thrombosis patients // *Thromb Haemost.* -- 2005. -- Mar. -- V. 93, № 3. -- p. 494-8.

335. Kyrle P. A., Mannhalter C., Beguin S., Stumpflen A., Hirschl M., Weltermann A., Stain M., Brenner B., Speiser W., Pabinger I., Lechner K., Eichinger S. Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* -- 1998. -- Aug. -- V. 18, № 8. -- p. 1287-91.

336. Labropoulos N., Tiongson J., Pryor L., Tassiopoulos A. K., Kang S. S., Ashraf Mansour M., Baker W. H. Definition of venous reflux in lower-extremity veins // *Journal of vascular surgery.* -- 2003. -- Oct. -- V. 38, № 4. -- p. 793-8.

337. Labropoulos N., Webb K. M., Kang S. S., Mansour M. A., Filliung D. R., Size G. P., Buckman J., Baker W. H. Patterns and distribution of isolated calf deep vein thrombosis // *J Vasc Surg.* -- 1999. -- Nov. -- V. 30, № 5. -- p. 787-91.

338. Lausen I., Jensen R., Jorgensen L. N., Rasmussen M. S., Lyng K. M., Andersen M., Raaschou H. O., Wille-Jorgensen P. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis // *Eur J Surg.* -- 1998. -- Sep. - - V. 164, № 9. -- p. 657-63.

339. Laverick M., McGivern R., Crone M., Mollan R. A comparison of the effects of electrical calf muscle stimulation and the venous foot pump on venous blood flow in the lower leg // *Phlebology.* -- 1990. -- V. 5, № 4. -- p. 285-290.

340. Lawenda B. D., Mondry T. E., Johnstone P. A. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment // *CA: a cancer journal for clinicians.* -- 2009. -- Jan-Feb. -- V. 59, № 1. -- p. 8-24.

341. Laws A., Anderson K., Hu J., McLean K., Novak L., Dominici L. S., Nakhlis F., Carty M., Caterson S., Chun Y., Duggan M., Barry W., Connell N., Golshan M., King T. A. Implementation of a Venous Thromboembolism Prophylaxis Protocol Using the Caprini Risk Assessment Model in Patients Undergoing Mastectomy // *Ann Surg Oncol.* -- 2018. -- Nov. -- V. 25, № 12. -- p. 3548-3555.

342. Levine M. N., Gent M., Hirsh J., Weitz J., Turpie A. G., Powers P., Neemeh J., Willan A., Skingley P. Ardeparin (low-molecular-weight heparin) vs graduated compression stockings for the prevention of venous thromboembolism. A randomized trial in patients undergoing knee surgery // *Arch Intern Med.* -- 1996. -- Apr 22. -- V. 156, № 8. -- p. 851-6.
343. Levitan N., Dowlati A., Remick S. C., Tahsildar H. I., Sivinski L. D., Beyth R., Rimm A. A. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data // *Medicine (Baltimore).* -- 1999. -- Sep. -- V. 78, № 5. -- p. 285-91.
344. Leyvraz P., Bachmann F., Vuilleumier B., Berthet S., Bohnet J., Haller E. Adjusted subcutaneous heparin versus heparin plus dihydroergotamine in prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty // *J Arthroplasty.* -- 1988. -- V. 3, № 1. -- p. 81-6.
345. Li Q., Ba T., Wang L. F., Chen Q., Li F., Xue Y. Stratification of venous thromboembolism risk in burn patients by Caprini score // *Burns.* -- 2019. -- Feb. - - V. 45, № 1. -- p. 140-145.
346. Libby P., Buring J. E., Badimon L., Hansson G. K., Deanfield J., Bittencourt M. S., Tokgözoğlu L., Lewis E. F. Atherosclerosis // *Nat Rev Dis Primers.* -- 2019. -- Aug 16. -- V. 5, № 1. -- p. 56.
347. Lin H., Faraklas I., Saffle J., Cochran A. Enoxaparin dose adjustment is associated with low incidence of venous thromboembolic events in acute burn patients // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* -- 2011. -- Dec. -- V. 71, № 6. -- p. 1557-61.
348. Lin Y., Zeng Z., Lin R., Zheng J., Liu S., Gao X. The Caprini thrombosis risk model predicts the risk of peripherally inserted central catheter-related upper extremity venous thrombosis in patients with cancer // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* -- 2021. -- Sep. -- V. 9, № 5. -- p. 1151-1158.

349. Lindberg F., Rasmussen I., Siegbahn A., Bergqvist D. Coagulation activation after laparoscopic cholecystectomy in spite of thromboembolism prophylaxis // *Surg Endosc.* -- 2000. -- Sep. -- V. 14, № 9. -- p. 858-61.
350. Lindblad B., Sternby N. H., Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years // *BMJ.* -- 1991. -- Mar 23. - - V. 302, № 6778. -- p. 709-11.
351. Lindmarker P., Schulman S. The risk of ipsilateral versus contralateral recurrent deep vein thrombosis in the leg // *Journal of internal medicine.* -- 2000. - - V. 247, № 5. -- p. 601-606.
352. Lindström B., Holmdahl C., Jonsson O., Korsan-Bengtzen K., Lindberg S., Petrusson B., Pettersson S., Wikstrand J., Wojciechowski J. Prediction and prophylaxis of postoperative thromboembolism—a comparison between peroperative calf muscle stimulation with groups of impulses and dextran 40 // *British Journal of Surgery.* -- 1982. -- V. 69, № 11. -- p. 633-637.
353. Lipets E., Vlasova O., Urnova E., Margolin O., Soloveva A., Ostapushchenko O., Andersen J., Ataulakhanov F., Panteleev M. Circulating contact-pathway-activating microparticles together with factors IXa and XIa induce spontaneous clotting in plasma of hematology and cardiologic patients // *PLoS One.* -- 2014. -- V. 9, № 1. -- p. e87692.
354. Lipets E. N., Ataulakhanov F. I. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk // *Thromb J.* -- 2015. -- V. 13, № 1. -- p. 4.
355. Lippi G., Favaloro E. J. Activated partial thromboplastin time: new tricks for an old dogma // *Semin Thromb Hemost.* -- 2008. -- Oct. -- V. 34, № 7. -- p. 604-11.
356. Liu C., Guan Z., Xu Q., Zhao L., Song Y., Wang H. Relation of thromboelastography parameters to conventional coagulation tests used to evaluate the hypercoagulable state of aged fracture patients // *Medicine (Baltimore).* -- 2016. -- Jun. -- V. 95, № 24. -- p. e3934.

357. Liu D. S., Newbold R., Stevens S., Wong E., Fong J., Mori K., Wong D. J., Gill A. S., Lee S., Jamel W., Crowe A., Howard T., Jain A., Beh P. S., Slevin M., Fleming N., Bennet S., Chung C. Early Versus Postoperative Chemical Thromboprophylaxis Is Associated with Increased Bleeding Risk Following Abdominal Visceral Resections: a Multicenter Cohort Study // *J Gastrointest Surg.* -- 2022. -- Jul. -- V. 26, № 7. -- p. 1495-1502.
358. Liu D. S., Stevens S., Wong E., Fong J., Mori K., Ward S., Lee S., Howard T., Jain A., Gill A. S., Beh P. S., Slevin M., Jamel W., Fleming N., Bennet S., Chung C., Crowe A., Muralidharan V. Pre-operative and intra-operative chemical thromboprophylaxis increases bleeding risk following elective cholecystectomy: a multicentre (PROTECTinG) study // *ANZ J Surg.* -- 2020. -- Dec. -- V. 90, № 12. -- p. 2449-2455.
359. Liu G. C., Ferris E. J., Reifsteck J. R., Baker M. E. Effect of anatomic variations on deep venous thrombosis of the lower extremity // *AJR Am J Roentgenol.* -- 1986. -- Apr. -- V. 146, № 4. -- p. 845-8.
360. Liu J., Wang N., Chen Y., Lu R., Ye X. Thrombelastography coagulation index may be a predictor of venous thromboembolism in gynecological oncology patients // *J Obstet Gynaecol Res.* -- 2017. -- Jan. -- V. 43, № 1. -- p. 202-210.
361. Liu X., Liu C., Chen X., Wu W., Lu G. Comparison between Caprini and Padua risk assessment models for hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: a retrospective study // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* -- 2016. -- Oct. -- V. 23, № 4. -- p. 538-43.
362. Lobastov K., Barinov V., Laberko L., Obolensky V., Boyarintsev V., Rodoman G. Electrical calf muscle stimulation with Veinoplus device in postoperative venous thromboembolism prevention // *International angiology : a journal of the International Union of Angiology.* -- 2014. -- Feb. -- V. 33, № 1. -- p. 42-9.
363. Lobastov K., Barinov V., Schastlivtsev I., Laberko L., Rodoman G., Boyarintsev V. Validation of the Caprini risk assessment model for venous

thromboembolism in high-risk surgical patients in the background of standard prophylaxis // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. -- 2016. -- 2016/04/01/. -- V. 4, № 2. -- p. 153-160.

364. Lobastov K., Dementieva G., Soshitova N., Bargandzhiya A., Barinov V., Laberko L., Rodoman G. Utilization of the Caprini score in conjunction with thrombodynamic testing reduces the number of unpredicted postoperative venous thromboembolism events in patients with colorectal cancer // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. -- 2020. -- Jan. -- V. 8, № 1. -- p. 31-41.

365. Lobastov K., Sautina E., Alencheva E., Bargandzhiya A., Schastlivtsev I., Barinov V., Laberko L., Rodoman G., Boyarintsev V. Intermittent Pneumatic Compression in Addition to Standard Prophylaxis of Postoperative Venous Thromboembolism in Extremely High-risk Patients (IPC SUPER): A Randomized Controlled Trial // *Ann Surg*. -- 2021. -- Jul 1. -- V. 274, № 1. -- p. 63-69.

366. Lobastov K., Vorontsova A., Bargandzhiya A., Tsaplin S., Schastlivtsev I., Barinov V., Laberko L., Dvornikov A. The frequency and clinical significance of nontarget superficial and deep vein occlusion after physician compounded foam sclerotherapy of varicose tributaries // *Phlebology*. -- 2020. -- Jul. -- V. 35, № 6. - - p. 430-439.

367. Lu X., Zeng W., Zhu L., Liu L., Du F., Yang Q. Application of the Caprini risk assessment model for deep vein thrombosis among patients undergoing laparoscopic surgery for colorectal cancer // *Medicine (Baltimore)*. -- 2021. -- Jan 29. -- V. 100, № 4. -- p. e24479.

368. Ludbrook J., Loughlin J. Regulation of Volume in Postarteriolar Vessels of the Lower Limb // *Am Heart J*. -- 1964. -- Apr. -- V. 67. -- p. 493-507.

369. Luksameearunothai K., Sa-Ngasoongsong P., Kulachote N., Thamyongkit S., Fuangfa P., Chanplakorn P., Woratanarat P., Suphachatwong C. Usefulness of clinical predictors for preoperative screening of deep vein thrombosis in hip fractures // *BMC Musculoskelet Disord*. -- 2017. -- May 22. -- V. 18, № 1. -- p. 208.

370. Luna-Zaizar H., Gonzalez-Moncada A. I., Padilla-Lopez E. L., Ramirez-Anguiano A. C., Pacheco-Moises F. P., Velasco-Ramirez S. F., Padilla-Romo M. G., Borjas-Gutierrez C., Jaloma-Cruz A. R. Thrombin generation and international normalized ratio in inherited thrombophilia patients receiving thromboprophylactic therapy // *Thromb Res.* -- 2015. -- Dec. -- V. 136, № 6. -- p. 1291-8.
371. Lund F., Diener L., Ericsson J. L. Postmortem intraosseous phlebography as an aid in studies of venous thromboembolism. With application on a geriatric clientele // *Angiology.* -- 1969. -- Mar. -- V. 20, № 3. -- p. 155-76.
372. Lurie F., Kistner R. L., Eklof B., Kessler D. Mechanism of venous valve closure and role of the valve in circulation: a new concept // *J Vasc Surg.* -- 2003. -- Nov. -- V. 38, № 5. -- p. 955-61.
373. Lyman G. H., Carrier M., Ay C., Di Nisio M., Hicks L. K., Khorana A. A., Leavitt A. D., Lee A. Y. Y., Macbeth F., Morgan R. L., Noble S., Sexton E. A., Stenehjem D., Wiercioch W., Kahale L. A., Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer // *Blood Adv.* -- 2021. -- Feb 23. -- V. 5, № 4. -- p. 927-974.
374. Lyons G., Leane G., Grace P. The effect of electrical stimulation of the calf muscle and compression stocking on venous blood flow velocity // *European journal of vascular and endovascular surgery.* -- 2002. -- V. 23, № 6. -- p. 564-566.
375. Macdonald P., Kahn S., Miller N., Obrand D. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis // *Journal of vascular surgery.* - - 2003. -- V. 37, № 3. -- p. 523-527.
376. Macht R., Gardner I., Talutis S., Rosenkranz P., Doherty G., McAneny D. Evaluation of a Standardized Risk-Based Venous Thromboembolism Prophylaxis Protocol in the Setting of Thyroid and Parathyroid Surgery // *J Am Coll Surg.* -- 2017. -- Jun. -- V. 224, № 6. -- p. 1029-1035.

377. 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 // *Br J Radiol.* -- 1995. -- May. -- V. 68, № 809. -- p. 515-8.
378. Mackworth-Young C. G. Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms // *Clin Exp Immunol.* -- 2004. -- Jun. -- V. 136, № 3. -- p. 393-401.
379. MacLellan D. G., Fletcher J. P. Mechanical compression in the prophylaxis of venous thromboembolism // *ANZ J Surg.* -- 2007. -- Jun. -- V. 77, № 6. -- p. 418-23.
380. Mahé I., Chidiac J., Helfer H., Noble S. Factors influencing adherence to clinical guidelines in the management of cancer-associated thrombosis // *J Thromb Haemost.* -- 2016. -- Nov. -- V. 14, № 11. -- p. 2107-2113.
381. Makin G. S. The effect of surgical operation on the velocity of venous return from the legs // *J Surg Res.* -- 1970. -- Nov. -- V. 10, № 11. -- p. 513-8.
382. Malgor R. D., Gasparis A. P., Labropoulos N. Morbidity and mortality after thermal venous ablations // *Int Angiol.* -- 2016. -- Feb. -- V. 35, № 1. -- p. 57-61.
383. Malone M. D., Cisek P. L., Comerota A. J., Jr., Holland B., Eid I. G., Comerota A. J. High-pressure, rapid-inflation pneumatic compression improves venous hemodynamics in healthy volunteers and patients who are post-thrombotic // *J Vasc Surg.* -- 1999. -- Apr. -- V. 29, № 4. -- p. 593-9.
384. Mannucci P. M., Franchini M. Classic thrombophilic gene variants // *Thromb Haemost.* -- 2015. -- Nov. -- V. 114, № 5. -- p. 885-9.
385. Marchocki Z., Norris L., O'Toole S., Gleeson N., Saadeh F. A. Patients' experience and compliance with extended low molecular weight heparin prophylaxis post-surgery for gynecological cancer: a prospective observational study // *Int J Gynecol Cancer.* -- 2019. -- Apr 16.
386. Marks M. A., Engels E. A. Venous thromboembolism and cancer risk among elderly adults in the United States // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* -- 2014. -- May. -- V. 23, № 5. -- p. 774-83.



387. Matthay Z. A., Flanagan C. P., Sanders K., Smith E. J., Lancaster E. M., Gasper W. J., Kornblith L. Z., Hiramoto J. S., Conte M. S., Iannuzzi J. C. Risk factors for venous thromboembolism after vascular surgery and implications for chemoprophylaxis strategies // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* -- 2022. -- May. -- V. 10, № 3. -- p. 585-593 e2.
388. May R., Thurner J. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins // *Angiology.* -- 1957. -- V. 8, № 5. -- p. 419-427.
389. McCrath D. J., Cerboni E., Frumento R. J., Hirsh A. L., Bennett-Guerrero E. Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction // *Anesth Analg.* -- 2005. -- Jun. -- V. 100, № 6. -- p. 1576-83.
390. McHugh M. L. Interrater reliability: the kappa statistic // *Biochem Med (Zagreb).* -- 2012. -- V. 22, № 3. -- p. 276-82.
391. McLachlin A. D., McLachlin J. A., Jory T. A., Rawling E. G. Venous stasis in the lower extremities // *Ann Surg.* -- 1960. -- Oct. -- V. 152. -- p. 678-85.
392. Merkow R. P., Bilimoria K. Y., McCarter M. D., Cohen M. E., Barnett C. C., Raval M. V., Caprini J. A., Gordon H. S., Ko C. Y., Bentrem D. J. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis // *Ann Surg.* -- 2011. -- Jul. -- V. 254, № 1. -- p. 131-7.
393. Merli G. J., Herbison G. J., Ditunno J. F., Weitz H. H., Hennes J. H., Park C. H., Jaweed M. M. Deep vein thrombosis: prophylaxis in acute spinal cord injured patients // *Archives of physical medicine and rehabilitation.* -- 1988. -- V. 69, № 9. -- p. 661-664.
394. Middeldorp S. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism // *Gend Med.* -- 2005. -- V. 2 Suppl A. -- p. S3-9.
395. Mismetti P., Laporte S., Darmon J. Y., Buchmuller A., Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery // *Br J Surg.* -- 2001. -- Jul. -- V. 88, № 7. -- p. 913-30.

396. Modarressi A., Schettini A. V., Ruegg E. M., Pittet-Cuenod B. Venous thromboembolism events after breast reconstructions with DIEP free flaps in 192 consecutive case // *Ann Chir Plast Esthet.* -- 2018. -- Feb. -- V. 63, № 1. -- p. 11-19.
397. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F., Montori V., Gøtzsche P. C., Devereaux P. J., Elbourne D., Egger M., Altman D. G. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials // *Bmj.* -- 2010. -- Mar 23. -- V. 340. -- p. c869.
398. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D. G., Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement // *PLoS Med.* -- 2009. -- Jul 21. -- V. 6, № 7. -- p. e1000097.
399. Mohr D. N., Silverstein M. D., Heit J. A., Petterson T. M., O'fallon W. M., Melton L. J. The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study // *Mayo Clinic Proceedings.* -- T. 75 --Elsevier, 2000. -- C. 1249-1256.
400. Moloney M. C., Lyons G., Breen P., Burke P., Grace P. Haemodynamic study examining the response of venous blood flow to electrical stimulation of the gastrocnemius muscle in patients with chronic venous disease // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* -- 2006. -- V. 31, № 3. -- p. 300-305.
401. Monreal M., Rey-Joly Barroso C., Ruiz Manzano J., Salvador Tarrason R., Lafoz Naval E., Viver Manresa E. Asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep vein thrombosis. Is it useful to take a lung scan to rule out this condition? // *Cardiovasc Surg (Torino).* -- 1989. -- Jan-Feb. -- V. 30, № 1. -- p. 104-7.
402. Monroe D. M., Hoffman M. The coagulation cascade in cirrhosis // *Clin Liver Dis.* -- 2009. -- Feb. -- V. 13, № 1. -- p. 1-9.
403. Morales R., Jr., Ruff E., Patronella C., Mentz H., 3rd, Newall G., Hustak K. L., Fortes P., Bush A. Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants vs Low Molecular Weight Heparin for Thromboprophylaxis in Large-Volume Liposuction

and Body Contouring Procedures // *Aesthet Surg J.* -- 2016. -- Apr. -- V. 36, № 4. -- p. 440-9.

404. Moreira H., Sousa J., Mansilha A. Chemothromboprophylaxis in varicose vein surgery. A systematic review // *International Angiology: a Journal of the International Union of Angiology.* -- 2022.

405. Morris R. J., Woodcock J. P. Evidence-based compression: prevention of stasis and deep vein thrombosis // *Ann Surg.* -- 2004. -- Feb. -- V. 239, № 2. -- p. 162-71.

406. Mousa S. A., Petersen L. J. Anti-cancer properties of low-molecular-weight heparin: preclinical evidence // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* -- 2009. - - Aug. -- V. 102, № 2. -- p. 258-67.

407. Muhe E. Intermittent sequential high-pressure compression of the leg. A new method of preventing deep vein thrombosis // *Am J Surg.* -- 1984. -- Jun. -- V. 147, № 6. -- p. 781-5.

408. Mukaka M. M. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research // *Malawi Med J.* -- 2012. -- Sep. -- V. 24, № 3. -- p. 69-71.

409. Mulloy B., Hogwood J., Gray E., Lever R., Page C. P. Pharmacology of Heparin and Related Drugs // *Pharmacol Rev.* -- 2016. -- Jan. -- V. 68, № 1. -- p. 76-141.

410. Naccarato M., Chiodo Grandi F., Dennis M., Sandercock P. A. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke // *Cochrane Database Syst Rev.* -- 2010. -- Aug 4. № 8. -- p. CD001922.

411. Naess I. A., Christiansen S. C., Romundstad P., Cannegieter S. C., Rosendaal F. R., Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study // *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* -- 2007. -- Apr. -- V. 5, № 4. -- p. 692-9.

412. Negus D. Prevention of postoperative leg vein thrombosis by electrical muscle stimulation. An evaluation with <sup>125</sup>I-labelled fibrinogen // *Br Med J.* -- 1970. -- V. 3, № 5723. -- p. 615-618.
413. Nemeth B., Lijfering W. M., Nelissen R., Schipper I. B., Rosendaal F. R., le Cessie S., Cannegieter S. C. Risk and Risk Factors Associated With Recurrent Venous Thromboembolism Following Surgery in Patients With History of Venous Thromboembolism // *JAMA Netw Open.* -- 2019. -- May 3. -- V. 2, № 5. -- p. e193690.
414. Nemoto H., Mo M., Ito T., Inoue Y., Obitsu Y., Kichikawa K., Yamaki T., Ogawa T. Venous thromboembolism complications after endovenous laser ablation for varicose veins and role of duplex ultrasound scan // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* -- 2019. -- Nov. -- V. 7, № 6. -- p. 817-823.
415. Nicklas J. M., Gordon A. E., Henke P. K. Resolution of Deep Venous Thrombosis: Proposed Immune Paradigms // *Int J Mol Sci.* -- 2020. -- Mar 18. -- V. 21, № 6.
416. Nicolaides A., Irving D. Clinical factors and the risk of deep venous thrombosis // *Thromboembolism* University Park Press Baltimore, 1975. -- C. 194.
417. Nicolaides A., Kakkar V., Field E., Fish P. Optimal electrical stimulus for prevention of deep vein thrombosis // *British medical journal.* -- 1972. -- V. 3, № 5829. -- p. 756.
418. Nicolaides A., Miles C., Hoare M., Jury P., Helms E., Venniker R. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs and thromboembolism-deterrent stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis // *Surgery.* -- 1983. -- V. 94, № 1. -- p. 21-25.
419. Nicolaides A. N. Prevention of deep vein thrombosis // *Geriatrics.* -- 1973. -- Feb. -- V. 28, № 2. -- p. 69-77.
420. Nicolaides A. N., Fareed J., Kakkar A. K., Comerota A. J., Goldhaber S. Z., Hull R., Myers K., Samama M., Fletcher J., Kalodiki E., Bergqvist D., Bonnar J., Caprini J. A., Carter C., Conard J., Eklof B., Elalamy I., Gerotziakas G., Geroulakos

G., Giannoukas A., Greer I., Griffin M., Kakkos S., Lassen M. R., Lowe G. D., Markel A., Prandoni P., Raskob G., Spyropoulos A. C., Turpie A. G., Walenga J. M., Warwick D. Prevention and treatment of venous thromboembolism--International Consensus Statement // *Int Angiol.* -- 2013. -- Apr. -- V. 32, № 2. -- p. 111-260.

421. Nicolaides A. N., Fernandes e Fernandes J., Pollock A. V. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs in the prevention of venous stasis and postoperative deep venous thrombosis // *Surgery.* -- 1980. -- Jan. -- V. 87, № 1. -- p. 69-76.

422. Nicolaides A. N., Kakkar V. V., Field E. S., Spindler J. Soleal veins and stasis during operation // *Br J Surg.* -- 1972. -- Apr. -- V. 59, № 4. -- p. 304.

423. Nieto J. A., Espada N. G., Merino R. G., González T. C. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials // *Thromb Res.* -- 2012. -- Aug. -- V. 130, № 2. -- p. 183-91.

424. Nigel K., Makris M., Denise O. S. G. Practical hemostasis and thrombosis WILEY—BLACKE I I, 2009.

425. Nordstrom M., Lindblad B., Bergqvist D., Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population // *Journal of internal medicine.* -- 1992. -- Aug. -- V. 232, № 2. -- p. 155-60.

426. Nurmohamed M. T., van Riel A. M., Henkens C. M., Koopman M. M., Que G. T., d'Azemar P., Buller H. R., ten Cate J. W., Hoek J. A., van der Meer J., van der Heul C., Turpie A. G., Haley S., Sicurella A., Gent M. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery // *Thromb Haemost.* -- 1996. -- Feb. -- V. 75, № 2. -- p. 233-8.

427. O'Donnell J., Riddell A., Owens D., Handa A., Pasi J., Hamilton G., Perry D. J. Role of the Thrombelastograph as an adjunctive test in thrombophilia screening // *Blood Coagul Fibrinolysis.* -- 2004. -- Apr. -- V. 15, № 3. -- p. 207-11.

428. Obi A. T., Pannucci C. J., Nackashi A., Abdullah N., Alvarez R., Bahl V., Wakefield T. W., Henke P. K. Validation of the Caprini Venous Thromboembolism Risk Assessment Model in Critically Ill Surgical Patients // *JAMA Surg.* -- 2015. -- Oct. -- V. 150, № 10. -- p. 941-8.
429. Obolenskiy V. N., Karpenko A. V. Efficacy of electrical muscle stimulation in the treatment of patients with shin bone fractures // *Wound Medicine.* -- 2014. - - V. 5, № June. -- p. 25-28.
430. 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 // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* -- 2000. -- May. -- V. 83, № 5. -- p. 657-60.
431. Ohgi S., Tachibana M., Ikebuchi M., Kanaoka Y., Maeda T., Mori T. Pulmonary embolism in patients with isolated soleal vein thrombosis // *Angiology.* -- 1998. -- Sep. -- V. 49, № 9. -- p. 759-64.
432. Pabinger I., van Es N., Heinze G., Posch F., Riedl J., Reitter E. M., Di Nisio M., Cesarman-Maus G., Kraaijpoel N., Zielinski C. C., Büller H. R., Ay C. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts // *Lancet Haematol.* -- 2018. -- Jul. -- V. 5, № 7. -- p. e289-e298.
433. Pandor A., Tonkins M., Goodacre S., Sworn K., Clowes M., Griffin X. L., Holland M., Hunt B. J., de Wit K., Horner D. Risk assessment models for venous thromboembolism in hospitalised adult patients: a systematic review // *BMJ Open.* -- 2021. -- Jul 29. -- V. 11, № 7. -- p. e045672.
434. Pannucci C. J., Bailey S. H., Dreszer G., Fisher Wachtman C., Zumsteg J. W., Jaber R. M., Hamill J. B., Hume K. M., Rubin J. P., Neligan P. C., Kalliainen L. K., Hoxworth R. E., Pusic A. L., Wilkins E. G. Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients // *J Am Coll Surg.* -- 2011. -- Jan. -- V. 212, № 1. -- p. 105-12.

435. Pannucci C. J., Barta R. J., Portschy P. R., Dreszer G., Hoxworth R. E., Kalliainen L. K., Wilkins E. G. Assessment of postoperative venous thromboembolism risk in plastic surgery patients using the 2005 and 2010 Caprini Risk score // *Plast Reconstr Surg.* -- 2012. -- Aug. -- V. 130, № 2. -- p. 343-353.
436. Pannucci C. J., Basta M. N., Fischer J. P., Kovach S. J. Creation and validation of a condition-specific venous thromboembolism risk assessment tool for ventral hernia repair // *Surgery.* -- 2015. -- Nov. -- V. 158, № 5. -- p. 1304-13.
437. Pannucci C. J., Dreszer G., Wachtman C. F., Bailey S. H., Portschy P. R., Hamill J. B., Hume K. M., Hoxworth R. E., Rubin J. P., Kalliainen L. K., Pusic A. L., Wilkins E. G. Postoperative enoxaparin prevents symptomatic venous thromboembolism in high-risk plastic surgery patients // *Plast Reconstr Surg.* -- 2011. -- Nov. -- V. 128, № 5. -- p. 1093-1103.
438. Pannucci C. J., Fleming K. I. Comparison of face-to-face interaction and the electronic medical record for venous thromboembolism risk stratification using the 2005 Caprini score // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* -- 2018. -- May. -- V. 6, № 3. -- p. 304-311.
439. Pannucci C. J., Obi A., Alvarez R., Abdullah N., Nackashi A., Hu H. M., Bahl V., Henke P. K. Inadequate venous thromboembolism risk stratification predicts venous thromboembolic events in surgical intensive care unit patients // *J Am Coll Surg.* -- 2014. -- May. -- V. 218, № 5. -- p. 898-904.
440. Pannucci C. J., Osborne N. H., Wahl W. L. Creation and validation of a simple venous thromboembolism risk scoring tool for thermally injured patients: analysis of the National Burn Repository // *J Burn Care Res.* -- 2012. -- Jan-Feb. -- V. 33, № 1. -- p. 20-5.
441. Pannucci C. J., Rockwell W. B., Ghanem M., Fleming K. I., Momeni A., Agarwal J. Inadequate Enoxaparin Dosing Predicts 90-Day Venous Thromboembolism Risk among Plastic Surgery Inpatients: An Examination of Enoxaparin Pharmacodynamics // *Plast Reconstr Surg.* -- 2017. -- Apr. -- V. 139, № 4. -- p. 1009-1020.

442. Pannucci C. J., Rondina M. T. Should we be following anti-factor Xa levels in patients receiving prophylactic enoxaparin perioperatively? // *Surgery*. -- 2017. -- Feb. -- V. 161, № 2. -- p. 329-331.
443. Pannucci C. J., Shanks A., Moote M. J., Bahl V., Cederna P. S., Naughton N. N., Wakefield T. W., Henke P. K., Campbell D. A., Kheterpal S. Identifying patients at high risk for venous thromboembolism requiring treatment after outpatient surgery // *Ann Surg*. -- 2012. -- Jun. -- V. 255, № 6. -- p. 1093-9.
444. Pannucci C. J., Swistun L., MacDonald J. K., Henke P. K., Brooke B. S. Individualized Venous Thromboembolism Risk Stratification Using the 2005 Caprini Score to Identify the Benefits and Harms of Chemoprophylaxis in Surgical Patients: A Meta-analysis // *Ann Surg*. -- 2017. -- Jun. -- V. 265, № 6. -- p. 1094-1103.
445. Panteleev M. A., Hemker H. C. Global/integral assays in hemostasis diagnostics: promises, successes, problems and prospects // *Thrombosis Journal*. - - 2015. -- 2015/01/28. -- V. 13, № 1. -- p. 5.
446. Papaioannou T. G., Stefanadis C. Vascular wall shear stress: basic principles and methods // *Hellenic J Cardiol*. -- 2005. -- Jan-Feb. -- V. 46, № 1. -- p. 9-15.
447. Parameswaran A., Krishnamoorthy V. P., Oommen A. T., Jasper A., Korula R. J., Nair S. C., Poonnoose P. M. Is pre-operative assessment of coagulation profile with Thrombelastography (TEG) useful in predicting venous thromboembolism (VTE) following orthopaedic surgery? // *J Clin Orthop Trauma*. -- 2016. -- Oct-Dec. -- V. 7, № Suppl 2. -- p. 225-229.
448. Parsi K., Panozzo B., Bull A., Yang A., Kang M., Parsi Y., Connor D. E. Deep vein sclerosis following sclerotherapy: Ultrasonic and d-dimer criteria // *Phlebology*. -- 2020. -- Jun. -- V. 35, № 5. -- p. 325-336.
449. Partsch H. Therapy of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin, leg compression and immediate ambulation // *Vasa*. -- 2001. -- Jul. -- V. 30, № 3. -- p. 195-204.



450. Paskauskas S., Pundzius J., Barauskas G. Venous thromboembolism and prophylaxis in cancer patients // *Medicina (Kaunas)*. -- 2008. -- V. 44, № 3. -- p. 175-81.
451. Patel H. D., Faisal F. A., Trock B. J., Joice G. A., Schwen Z. R., Pierorazio P. M., Johnson M. H., Bivalacqua T. J., Han M., Gorin M. A., Carter H. B., Partin A. W., Pavlovich C. P., Allaf M. E. Effect of Pharmacologic Prophylaxis on Venous Thromboembolism After Radical Prostatectomy: The PREVENTER Randomized Clinical Trial // *Eur Urol*. -- 2020. -- Sep. -- V. 78, № 3. -- p. 360-368.
452. Pavon J. M., Adam S. S., Razouki Z. A., McDuffie J. R., Lachiewicz P. F., Kosinski A. S., Beadles C. A., Ortel T. L., Nagi A., Williams J. W., Jr. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review // *J Arthroplasty*. -- 2016. -- Feb. -- V. 31, № 2. -- p. 524-32.
453. Paz Rios L. H., Fuentes H. E., Oramas D. M., Andrade X. A., Al-Ogaili A., Iskander M., Iskander F., Iskandar A. N. A., Kowacz W., Iwanski A., Acob C., Diaz Quintero L., Salazar-Adum J. P., Tafur A., Caprini J. A. Validation of a Patient-Completed Caprini Risk Assessment Tool for Spanish, Arabic, and Polish Speakers // *Clin Appl Thromb Hemost*. -- 2018. -- Apr. -- V. 24, № 3. -- p. 502-512.
454. Paz Rios L. H., Minga I., Kwak E., Najib A., Aller A., Lees E., Macrinici V., Rezaei Bookani K., Pursnani A., Caprini J., Spyropoulos A. C., Tafur A. Prognostic Value of Venous Thromboembolism Risk Assessment Models in Patients with Severe COVID-19 // *TH Open*. -- 2021. -- Apr. -- V. 5, № 2. -- p. e211-e219.
455. Pellegrini V. D., Jr., Donaldson C. T., Farber D. C., Lehman E. B., Evarts C. M. The John Charnley Award: prevention of readmission for venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty // *Clin Orthop Relat Res*. -- 2005. -- Dec. -- V. 441. -- p. 56-62.

456. Pellegrini V. D., Jr., Donaldson C. T., Farber D. C., Lehman E. B., Evarts C. M. The Mark Coventry Award: Prevention of readmission for venous thromboembolism after total knee arthroplasty // *Clin Orthop Relat Res.* -- 2006. - Nov. -- V. 452. -- p. 21-7.
457. Pence K., Fullin D., Kendall M. C., Apruzzese P., De Oliveira G. The association between surgical duration and venous thromboembolism in outpatient surgery: A propensity score adjusted prospective cohort study // *Annals of Medicine and Surgery.* -- 2020. -- 2020/12/01/. -- V. 60. -- p. 498-503.
458. Peng H., Yue L., Gao H., Zheng R., Liang P., Wang A., He A. Risk Assessment of Deep Venous Thrombosis and Its Influencing Factors in Burn Patients // *J Burn Care Res.* -- 2020. -- Jan 30. -- V. 41, № 1. -- p. 113-120.
459. Peshkova A. D., Malyasyov D. V., Bredikhin R. A., Le Minh G., Andrianova I. A., Tutwiler V., Nagaswami C., Weisel J. W., Litvinov R. I. Reduced Contraction of Blood Clots in Venous Thromboembolism Is a Potential Thrombogenic and Embologenic Mechanism // *TH Open.* -- 2018. -- Jan. -- V. 2, № 1. -- p. e104-e115.
460. Peterson J., Welch V., Losos M., Tugwell P. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses // *Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute.* -- 2011. -- p. 1-12.
461. Picoli-Quaino S. K., Alves B. E., Faiotto V. B., Montalvao S. A., De Souza C. A., Annichino-Bizzacchi J. M., De Paula E. V. Impairment of thrombin generation in the early phases of the host response of sepsis // *J Crit Care.* -- 2014. -- Feb. -- V. 29, № 1. -- p. 31-6.
462. Plate G., Ohlin P., Eklof B. Pulmonary embolism in acute iliofemoral venous thrombosis // *Br J Surg.* -- 1985. -- Nov. -- V. 72, № 11. -- p. 912-5.
463. Poletaev A., Balandina A., Rabotinskiy S., Orel E., Ataullakhanov F., Shulutko E. A global hemostasis assays in laboratory monitoring of low molecular weight heparin treatment in patients after surgery // *Journal of Thrombosis Haemostasis.* -- 2013. № 11. -- p. 570-571.

464. Poredos P., Poredos P., Jezovnik M. K. Heparin promotes recanalization of venous thrombotic occlusions // *Int Angiol.* -- 2018. -- Aug. -- V. 37, № 4. -- p. 261-268.
465. Post M. S., Christella M., Thomassen L. G., van der Mooren M. J., van Baal W. M., Rosing J., Kenemans P., Stehouwer C. D. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebo-controlled study in postmenopausal women // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* -- 2003. -- Jun 1. -- V. 23, № 6. -- p. 1116-21.
466. Potze W., Adelmeijer J., Lisman T. Decreased in vitro anticoagulant potency of Rivaroxaban and Apixaban in plasma from patients with cirrhosis // *Hepatology.* -- 2015. -- Apr. -- V. 61, № 4. -- p. 1435-6.
467. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism // *Lancet Oncol.* -- 2005. -- Jun. -- V. 6, № 6. -- p. 401-10.
468. Prandoni P., Ghirarduzzi A., Prins M. H., Pengo V., Davidson B. L., Sørensen H., Pesavento R., Iotti M., Casiglia E., Iliceto S., Pagnan A., Lensing A. W. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis // *J Thromb Haemost.* -- 2006. -- Sep. -- V. 4, № 9. -- p. 1891-6.
469. Prandoni P., Lensing A. W., Cogo A., Cuppini S., Villalta S., Carta M., Cattelan A. M., Polistena P., Bernardi E., Prins M. H. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis // *Ann Intern Med.* -- 1996. -- Jul 01. -- V. 125, № 1. -- p. 1-7.
470. Prandoni P., Lensing A. W., Prins M. H., Bernardi E., Marchiori A., Bagatella P., Frulla M., Mosena L., Tormene D., Piccioli A., Simioni P., Girolami A. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism // *Annals of internal medicine.* -- 2002. -- Dec 17. -- V. 137, № 12. -- p. 955-60.
471. Prandoni P., Noventa F., Ghirarduzzi A., Pengo V., Bernardi E., Pesavento R., Iotti M., Tormene D., Simioni P., Pagnan A. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute

proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients // *Haematologica*. -- 2007. -- V. 92, № 2. -- p. 199-205.

472. Proctor M. C., Greenfield L. J., Wakefield T. W., Zajkowski P. J. A clinical comparison of pneumatic compression devices: the basis for selection // *J Vasc Surg*. -- 2001. -- Sep. -- V. 34, № 3. -- p. 459-63; discussion 463-4.

473. Proebstle T. M., Alm B. J., Gockeritz O., Wenzel C., Noppeney T., Lebard C., Sessa C., Creton D., Pichot O. Five-year results from the prospective European multicentre cohort study on radiofrequency segmental thermal ablation for incompetent great saphenous veins // *Br J Surg*. -- 2015. -- Feb. -- V. 102, № 3. -- p. 212-8.

474. Qiu T., Zhang T., Liu L., Li W., Li Q., Zhang X., Jiao Y., Li W., Ma H., Zhang X. The anatomic distribution and pulmonary embolism complications of hospital-acquired lower extremity deep venous thrombosis // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. -- 2021. -- Nov. -- V. 9, № 6. -- p. 1391-1398.e3.

475. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases // *International journal of biological sciences*. -- 2013. -- V. 9, № 10. -- p. 1057.

476. Ramacciotti E., Hawley A. E., Farris D. M., Ballard N. E., Wroblewski S. K., Myers D. D., Jr., Henke P. K., Wakefield T. W. Leukocyte- and platelet-derived microparticles correlate with thrombus weight and tissue factor activity in an experimental mouse model of venous thrombosis // *Thromb Haemost*. -- 2009. -- Apr. -- V. 101, № 4. -- p. 748-54.

477. Raskob G. E., Angchaisuksiri P., Blanco A. N., Buller H., Gallus A., Hunt B. J., Hylek E. M., Kakkar A., Konstantinides S. V., McCumber M., Ozaki Y., Wendelboe A., Weitz J. I., ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. -- 2014. -- V. 34, № 11. -- p. 2363-2371.

478. Rasmussen M. S., Jorgensen L. N., Wille-Jorgensen P., Nielsen J. D., Horn A., Mohn A. C., Somod L., Olsen B., Investigators F. Prolonged prophylaxis with

dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study // *J Thromb Haemost.* -- 2006. -- Nov. -- V. 4, № 11. -- p. 2384-90.

479. Rectenwald J. E., Myers D. D., Jr., Hawley A. E., Longo C., Henke P. K., Guire K. E., Schmaier A. H., Wakefield T. W. D-dimer, P-selectin, and microparticles: novel markers to predict deep venous thrombosis. A pilot study // *Thromb Haemost.* -- 2005. -- Dec. -- V. 94, № 6. -- p. 1312-7.

480. Reikvam H., Steien E., Hauge B., Liseth K., Hagen K. G., Storkson R., Hervig T. Thrombelastography // *Transfus Apher Sci.* -- 2009. -- Apr. -- V. 40, № 2. -- p. 119-23.

481. Rhee S. J., Cantelmo N. L., Conrad M. F., Stoughton J. Factors influencing the incidence of endovenous heat-induced thrombosis (EHIT) // *Vasc Endovascular Surg.* -- 2013. -- Apr. -- V. 47, № 3. -- p. 207-12.

482. Ricci M. A., Fisk P., Knight S., Case T. Hemodynamic evaluation of foot venous compression devices // *J Vasc Surg.* -- 1997. -- Nov. -- V. 26, № 5. -- p. 803-8.

483. Rits J., Maurins U., Rabe E., Kadiss A., Prave S., Vigants R., Bruneniēks I., Pannier F. Lower prevalence of stump reflux after endovenous laser flush ablation of the great saphenous vein // *Vasa.* -- 2022. -- Jul. -- V. 51, № 4. -- p. 222-228.

484. Robert S., Ghiotto J., Pirotte B., David J. L., Masereel B., Pochet L., Dogne J. M. Is thrombin generation the new rapid, reliable and relevant pharmacological tool for the development of anticoagulant drugs? // *Pharmacol Res.* -- 2009. -- Mar. -- V. 59, № 3. -- p. 160-6.

485. Roberts H. R., Hoffman M., Monroe D. M. A cell-based model of thrombin generation // *Semin Thromb Hemost.* -- 2006. -- Apr. -- V. 32 Suppl 1. -- p. 32-8.

486. Robinson K. S., Anderson D. R., Gross M., Petrie D., Leighton R., Stanish W., Alexander D., Mitchell M., Flemming B., Gent M. Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the post-

arthroplasty screening study. A randomized, controlled trial // *Ann Intern Med.* -- 1997. -- Sep 15. -- V. 127, № 6. -- p. 439-45.

487. Rogers S. O., Jr., Kilaru R. K., Hosokawa P., Henderson W. G., Zinner M. J., Khuri S. F. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study // *J Am Coll Surg.* -- 2007. -- Jun. -- V. 204, № 6. -- p. 1211-21.

488. Rosendaal F. R. Venous thrombosis: prevalence and interaction of risk factors // *Haemostasis.* -- 1999. -- Dec. -- V. 29 Suppl S1. -- p. 1-9.

489. Rowan B. O., Kuhl D. A., Lee M. D., Tichansky D. S., Madan A. K. Anti-Xa levels in bariatric surgery patients receiving prophylactic enoxaparin // *Obes Surg.* -- 2008. -- Feb. -- V. 18, № 2. -- p. 162-6.

490. Sachdeva A., Dalton M., Amaragiri S. V., Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis // *Cochrane Database Syst Rev.* -- 2014. -- Dec 17. № 12. -- p. Cd001484.

491. Sajid M. S., Desai M., Morris R. W., Hamilton G. Knee length versus thigh length graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis in postoperative surgical patients // *Cochrane Database Syst Rev.* -- 2012. -- May 16. № 5. -- p. CD007162.

492. Salzman E. W., McManama G. P., Shapiro A. H., Robertson L. K., Donovan A. S., Blume H. W., Sweeney J., Kamm R. D., Johnson M. C., Black P. M. Effect of optimization of hemodynamics on fibrinolytic activity and antithrombotic efficacy of external pneumatic calf compression // *Ann Surg.* -- 1987. -- Nov. -- V. 206, № 5. -- p. 636-41.

493. Samama C. M., Laporte S., Rosencher N., Girard P., Llau J., Mouret P., Fisher W., Martínez-Martín J., Duverger D., Deygas B., Presles E., Cucherat M., Mismetti P. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery // *New England Journal of Medicine.* -- 2020.

494. Samama C. M., Samama M. Prevention of venous thromboembolism. Congress of European Society of Anaesthesiology // Congress of Eur. Soc. of anaest. -- Amsterdam, 1999. -- p. 39–43.
495. Samama M. M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study // Arch Intern Med. -- 2000. -- Dec 11-25. -- V. 160, № 22. -- p. 3415-20.
496. Samama M. M., Cohen A. T., Darmon J. Y., Desjardins L., Eldor A., Janbon C., Leizorovicz A., Nguyen H., Olsson C. G., Turpie A. G., Weisslinger N. 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 // N Engl J Med. -- 1999. -- Sep 9. -- V. 341, № 11. -- p. 793-800.
497. Samama M. M., Dahl O. E., Mismetti P., Quinlan D. J., Rosencher N., Cornelis M., de Vries H., van Beusekom I., Kahan J. P. An electronic tool for venous thromboembolism prevention in medical and surgical patients // Haematologica. -- 2006. -- Jan. -- V. 91, № 1. -- p. 64-70.
498. San Norberto García E. M., Merino B., Taylor J. H., Vizcaíno I., Vaquero C. Low-molecular-weight heparin for prevention of venous thromboembolism after varicose vein surgery in moderate-risk patients: a randomized, controlled trial // Ann Vasc Surg. -- 2013. -- Oct. -- V. 27, № 7. -- p. 940-6.
499. Sandler D., Martin J. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? // J Journal of the Royal Society of Medicine. -- 1989. -- V. 82, № 4. -- p. 203-205.
500. Saphir O., Lev M. The venous valve in the aged // Am Heart J. -- 1952. -- Dec. -- V. 44, № 6. -- p. 843-50.
501. Sasahara A. A., Sharma G., Barsamian E. M., Schoolman M., Cella G. Pulmonary thromboembolism: diagnosis and treatment // JAMA. -- 1983. -- V. 249, № 21. -- p. 2945-2950.

502. Satpathy A., Hayes S., Dodds S. Is compression bandaging accurate? The routine use of interface pressure measurements in compression bandaging of venous leg ulcers // *Phlebology*. -- 2006. -- V. 21, № 1. -- p. 36-40.
503. Schaub R. G., Lynch P. R., Stewart G. J. The response of canine veins to three types of abdominal surgery: a scanning and transmission electron microscopic study // *Surgery*. -- 1978. -- Apr. -- V. 83, № 4. -- p. 411-24.
504. Schmaier A. A., Ambesh P., Campia U. Venous Thromboembolism and Cancer // *Curr Cardiol Rep*. -- 2018. -- Aug 20. -- V. 20, № 10. -- p. 89.
505. Schmidt B., Michler R., Klein M., Faulmann G., Weber C., Schellong S. Ultrasound screening for distal vein thrombosis is not beneficial after major orthopedic surgery. A randomized controlled trial // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. -- 2003. -- Nov. -- V. 90, № 5. -- p. 949-54.
506. Schulman S., Angeras U., Bergqvist D., Eriksson B., Lassen M. R., Fisher W., Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S., Standardization Committee of the International Society on T., Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. -- 2010. -- Jan. -- V. 8, № 1. -- p. 202-4.
507. Scurr J. H., Coleridge-Smith P. D., Hasty J. H. Deep venous thrombosis: a continuing problem // *BMJ*. -- 1988. -- Jul 2. -- V. 297, № 6640. -- p. 28.
508. Serrano P. E., Parpia S., Linkins L. A., Elit L., Simunovic M., Ruo L., Bhandari M., Levine M. Venous Thromboembolic Events Following Major Pelvic and Abdominal Surgeries for Cancer: A Prospective Cohort Study // *Ann Surg Oncol*. -- 2018. -- Oct. -- V. 25, № 11. -- p. 3214-3221.
509. Sevitt S. The structure and growth of valve-pocket thrombi in femoral veins // *Journal of clinical pathology*. -- 1974. -- V. 27, № 7. -- p. 517-528.
510. Sevitt S., Gallagher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients // *Br J Surg*. -- 1961. -- Mar. -- V. 48. -- p. 475-89.



511. Shackford S. R., Davis J. W., Hollingsworth-Fridlund P., Brewer N. S., Hoyt D. B., Mackersie R. C. Venous thromboembolism in patients with major trauma // *Am J Surg.* -- 1990. -- Apr. -- V. 159, № 4. -- p. 365-9.
512. Shaikh M. A., Jeong H. S., Mastro A., Davis K., Lysikowski J., Kenkel J. M. Analysis of the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System and Caprini Risk Assessment Model in Predicting Venous Thromboembolic Outcomes in Plastic Surgery Patients // *Aesthet Surg J.* -- 2016. -- Apr. -- V. 36, № 4. -- p. 497-505.
513. Shalhoub J., Lawton R., Hudson J., Baker C., Bradbury A., Dhillon K., Everington T., Gohel M. S., Hamady Z., Hunt B. J., Stansby G., Warwick D., Norrie J., Davies A. H. Graduated compression stockings as adjuvant to pharmacothromboprophylaxis in elective surgical patients (GAPS study): randomised controlled trial // *Bmj.* -- 2020. -- May 13. -- V. 369. -- p. m1309.
514. Shang M. M., Yan R., Wang X. L., Gong W. P., Guo Z. Q. Comparison of 2013 and 2009 versions of Caprini risk assessment models for predicting VTE in Chinese cancer patients: a retrospective study // *J Thromb Thrombolysis.* -- 2020. -- Aug. -- V. 50, № 2. -- p. 446-451.
515. Shi J., Ye J., Zhuang X., Cheng X., Fu R., Zhao A. Application value of Caprini risk assessment model and elevated tumor-specific D-dimer level in predicting postoperative venous thromboembolism for patients undergoing surgery of gynecologic malignancies // *J Obstet Gynaecol Res.* -- 2019. -- Mar. -- V. 45, № 3. -- p. 657-664.
516. Shuman A. G., Hu H. M., Pannucci C. J., Jackson C. R., Bradford C. R., Bahl V. Stratifying the risk of venous thromboembolism in otolaryngology // *Otolaryngol Head Neck Surg.* -- 2012. -- May. -- V. 146, № 5. -- p. 719-24.
517. Sigel B., Edelstein A. L., Savitch L., Hasty J. H., Felix W. R., Jr. Type of compression for reducing venous stasis. A study of lower extremities during inactive recumbency // *Arch Surg.* -- 1975. -- Feb. -- V. 110, № 2. -- p. 171-5.

518. Silverstein M. D., Heit J. A., Mohr D. N., Petterson T. M., O'Fallon W. M., Melton L. J., 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study // *Arch Intern Med.* -- 1998. -- Mar 23. -- V. 158, № 6. -- p. 585-93.
519. Simioni P., Tormene D., Luni S., Caldato M., Girolami A. Clinical and laboratory expression of associated thrombophilic conditions (homozygous/heterozygous factor V Leiden mutation and heterozygous prothrombin variant 20210A) in an Italian family // *Blood Coagul Fibrinolysis.* -- 2000. -- Jun. -- V. 11, № 4. -- p. 379-84.
520. Simons G. R., Skibo L. K., Polak J. F., Creager M. A., Klapac-Fay J. M., Goldhaber S. Z. Utility of leg ultrasonography in suspected symptomatic isolated calf deep venous thrombosis // *Am J Med.* -- 1995. -- Jul. -- V. 99, № 1. -- p. 43-7.
521. Song C., Shargall Y., Li H., Tian B., Chen S., Miao J., Fu Y., You B., Hu B. Prevalence of venous thromboembolism after lung surgery in China: a single-centre, prospective cohort study involving patients undergoing lung resections without perioperative venous thromboembolism prophylaxis // *Eur J Cardiothorac Surg.* -- 2019. -- Mar 1. -- V. 55, № 3. -- p. 455-460.
522. Sørensen H. T., Mellekjaer L., Olsen J. H., Baron J. A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism // *N Engl J Med.* -- 2000. -- Dec 21. -- V. 343, № 25. -- p. 1846-50.
523. Soshitova N. P., Karamzin S. S., Balandina A. N., Fadeeva O. A., Kretchetova A. V., Galstian G. M., Pantelev M. A., Ataulakhanov F. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics // *Blood Coagulation&Fibrinolysis.* -- 2012. -- V. 23, № 6. -- p. 498-507.
524. Spencer F. A., Emery C., Lessard D., Anderson F., Emani S., Aragam J., Becker R. C., Goldberg R. J. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism // *Journal of general internal medicine.* -- 2006. -- Jul. -- V. 21, № 7. -- p. 722-7.

525. Spencer F. A., Lessard D., Emery C., Reed G., Goldberg R. J. Venous thromboembolism in the outpatient setting // *Arch Intern Med.* -- 2007. -- Jul 23. - - V. 167, № 14. -- p. 1471-5.
526. Spinedi L., Stricker H., Keo H. H., Staub D., Uthoff H. Feasibility and safety of flush endovenous laser ablation of the great saphenous vein up to the saphenofemoral junction // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* -- 2020. -- Nov. -- V. 8, № 6. -- p. 1006-1013.
527. Spiro M., Roberts V. C., Richards J. B. Effect of externally applied pressure on femoral vein blood flow // *Br Med J.* -- 1970. -- Mar 21. -- V. 1, № 5698. -- p. 719-23.
528. Stamatakis J. D., Kakkar V. V., Lawrence D., Bentley P. G. The origin of thrombi in the deep veins of the lower limb: a venographic study // *Br J Surg.* -- 1978. -- Jul. -- V. 65, № 7. -- p. 449-51.
529. Stein P. D., Beemath A., Meyers F. A., Skaf E., Sanchez J., Olson R. E. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer // *Am J Med.* -- 2006. -- Jan. -- V. 119, № 1. -- p. 60-8.
530. Stein P. D., Beemath A., Olson R. E. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients // *Am J Cardiol.* -- 2005. -- V. 95, № 12. -- p. 1525-1526.
531. Stein P. D., Matta F., Dalen J. E. Is the campaign to prevent VTE in hospitalized patients working? // *Chest.* -- 2011. -- Jun. -- V. 139, № 6. -- p. 1317-21.
532. Stein P. D., Matta F., Yaekoub A. Y., Ahsan S. T., Badshah A., Younas F., Denier J. E. Effect of compression stockings on venous blood velocity and blood flow // *Thromb Haemost.* -- 2010. -- Jan. -- V. 103, № 1. -- p. 138-44.
533. Sterne J. A. C., Savović J., Page M. J., Elbers R. G., Blencowe N. S., Boutron I., Cates C. J., Cheng H. Y., Corbett M. S., Eldridge S. M., Emberson J. R., Hernán M. A., Hopewell S., Hróbjartsson A., Junqueira D. R., Jüni P., Kirkham J. J., Lasserson T., Li T., McAleenan A., Reeves B. C., Shepperd S., Shrier I., Stewart

L. A., Tilling K., White I. R., Whiting P. F., Higgins J. P. T. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials // *Bmj*. -- 2019. -- Aug 28. -- V. 366. -- p. 14898.

534. Stevens S. M., Woller S. C., Bauer K. A., Kasthuri R., Cushman M., Streiff M., Lim W., Douketis J. D. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia // *J Thromb Thrombolysis*. -- 2016. -- Jan. -- V. 41, № 1. -- p. 154-64.

535. Strebel N., Prins M., Agnelli G., Büller H. R. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? // *Arch Intern Med*. -- 2002. -- Jul 8. -- V. 162, № 13. -- p. 1451-6.

536. Stroud W., Whitworth J. M., Miklic M., Schneider K. E., Finan M. A., Scalici J., Reed E., Bazzett-Matabele L., Straughn J. M., Jr., Rocconi R. P. Validation of a venous thromboembolism risk assessment model in gynecologic oncology // *Gynecol Oncol*. -- 2014. -- Jul. -- V. 134, № 1. -- p. 160-3.

537. Sufian S., Arnez A., Labropoulos N., Lakhanpal S. Incidence, progression, and risk factors for endovenous heat-induced thrombosis after radiofrequency ablation // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. -- 2013. -- Apr. -- V. 1, № 2. -- p. 159-64.

538. Sweetland S., Green J., Liu B., Berrington de Gonzalez A., Canonico M., Reeves G., Beral V., Million Women Study c. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study // *BMJ*. -- 2009. -- Dec 3. -- V. 339. -- p. b4583.

539. Taengsakul N., Saiwongse T., Sakornwattananon O., Kreesaeng P., Kantathavorn N. Incidence and Risk Factors for Venous Thromboembolism Following 2462 Major Abdomino-Pelvic Surgeries in Tertiary Hospital // *Vasc Health Risk Manag*. -- 2021. -- V. 17. -- p. 135-143.

540. Tan J., Lockhart S., Smith A., Burnand K. Venous haemodynamic effects of anti-thromboembolism stockings // *Phlebology*. -- 2006. -- V. 21, № 2. -- p. 74-79.

541. Tarnay T. J., Rohr P. R., Davidson A. G., Stevenson M. M., Byars E. F., Hopkins G. R. Pneumatic calf compression, fibrinolysis, and the prevention of deep venous thrombosis // *Surgery*. -- 1980. -- Oct. -- V. 88, № 4. -- p. 489-96.
542. Tchaikovski S. N., van Vliet H. A., Thomassen M. C., Bertina R. M., Rosendaal F. R., Sandset P. M., Helmerhorst F. M., Tans G., Rosing J. Effect of oral contraceptives on thrombin generation measured via calibrated automated thrombography // *Thromb Haemost.* -- 2007. -- Dec. -- V. 98, № 6. -- p. 1350-6.
543. Tekkesin N., Tekkesin M., Kaso G. Thromboelastography for the monitoring of the antithrombotic effect of low-molecular-weight heparin after major orthopedic surgery // *Anatol J Cardiol.* -- 2015. -- Nov. -- V. 15, № 11. -- p. 932-7.
544. ten Cate-Hoek A. J., Dielis A. W., Spronk H. M., van Oerle R., Hamulyak K., Prins M. H., ten Cate H. Thrombin generation in patients after acute deep-vein thrombosis // *Thromb Haemost.* -- 2008. -- Aug. -- V. 100, № 2. -- p. 240-5.
545. Teviotdale B. M., Gwynne J. F. Deep calf vein thrombosis and pulmonary embolism: a necropsy study // *N Z Med J.* -- 1967. -- Aug. -- V. 66, № 420. -- p. 530-4.
546. Tipirneni K. E., Bauter L., Arnold M. A., Audlin J. A., Ryan J., Marzouk M. Association of Prolonged-Duration Chemoprophylaxis With Venous Thromboembolism in High-risk Patients With Head and Neck Cancer // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* -- 2021. -- Apr 1. -- V. 147, № 4. -- p. 320-328.
547. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., Agnelli G., Galie N., Pruszczyk P., Bengel F., Brady A. J., Ferreira D., Janssens U., Klepetko W., Mayer E., Remy-Jardin M., Bassand J. P., Guidelines E. S. C. C. f. P. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J.* -- 2008. -- Sep. -- V. 29, № 18. -- p. 2276-315.

548. Tripolitis A. J., Bodily K. C., Blackshear W. M., Jr., Cairols M., Milligan E. B., Thiele B. L., Strandness D. E., Jr. Venous capacitance and outflow in the postoperative patient // *Ann Surg.* -- 1979. -- Nov. -- V. 190, № 5. -- p. 634-7.
549. Tsang S., Royse C. F., Terkawi A. S. Guidelines for developing, translating, and validating a questionnaire in perioperative and pain medicine // *Saudi J Anaesth.* -- 2017. -- May. -- V. 11, № Suppl 1. -- p. S80-s89.
550. Tsaplin S., Schastlivtsev I., Zhuravlev S., Barinov V., Lobastov K., Caprini J. A. The original and modified Caprini score equally predicts venous thromboembolism in COVID-19 patients // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* -- 2021. -- Nov. -- V. 9, № 6. -- p. 1371-1381 e4.
551. Tubiana R., Duparc J. Prevention of thrombo-embolic complications in orthopaedic and accident surgery // *The Journal of Bone Joint Surgery. British volume.* -- 1961. -- V. 43, № 1. -- p. 7-15.
552. Tucker A., Maass A., Bain D., Chen L., Azzam M., Dawson H., Johnston A. Augmentation of venous, arterial and microvascular blood supply in the leg by isometric neuromuscular stimulation via the peroneal nerve // *International Journal of Angiology.* -- 2010. -- V. 19, № 01. -- p. e31-e37.
553. Tuktamyshov R., Zhdanov R. The method of in vivo evaluation of hemostasis: Spatial thrombodynamics // *Hematology.* -- 2015. -- Dec. -- V. 20, № 10. -- p. 584-6.
554. Turner B. R. H., Machin M., Jasionowska S., Salim S., Onida S., Shalhoub J., Davies A. H. Systematic Review and meta-analysis of the Additional Benefit of Pharmacological Thromboprophylaxis for Endovenous Varicose Vein Interventions // *Ann Surg.* -- 2022. -- Sep 15.
555. Tzoran I., Saharov G., Brenner B., Delsart D., Roman P., Visona A., Jimenez D., Monreal M., Investigators R. Silent pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis in the lower limbs // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* -- 2012. -- Apr. -- V. 10, № 4. -- p. 564-71.

556. Uthoff H., Holtz D., Broz P., Staub D., Spinedi L. Rivaroxaban for thrombosis prophylaxis in endovenous laser ablation with and without phlebectomy // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* -- 2017. -- Jul. -- V. 5, № 4. -- p. 515-523.
557. Van Beek E., Buller H., Ten Cate J. Epidemiology of venous thromboembolism // *A textbook of vascular medicine.* London: Arnold. -- 1996. - - p. 471-88.
558. Van Es N., Le Gal G., Otten H.-M., Robin P., Piccioli A., Lecumberri R., Jara-Palomares L., Religa P., Rieu V., Rondina M. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data // *Annals of internal medicine.* -- 2017. -- V. 167, № 6. -- p. 410-417.
559. van Langevelde K., Lijfering W. M., Rosendaal F. R., Cannegieter S. C. Increased risk of venous thrombosis in persons with clinically diagnosed superficial vein thrombosis: results from the MEGA study // *Blood.* -- 2011. -- Oct 13. -- V. 118, № 15. -- p. 4239-41.
560. van Langevelde K., Srámek A., Rosendaal F. R. The effect of aging on venous valves // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* -- 2010. -- Oct. -- V. 30, № 10. - - p. 2075-80.
561. Vasilenko I., Vlasova E., Metelin V., Balkanov A., Bichenkov O. PO-22 - Thrombodynamics test for analysis of hemostasis in patients with malignant tumors and predicting thrombotic complications // *Thromb Res.* -- 2016. -- Apr. -- V. 140 Suppl 1. -- p. S184.
562. Verhoeff K., Raffael K., Connell M., Kung J. Y., Strickland M., Parker A., Anantha R. V. Relationship between anti-Xa level achieved with prophylactic low-molecular weight heparin and venous thromboembolism in trauma patients: A systematic review and meta-analysis // *J Trauma Acute Care Surg.* -- 2022. -- Aug 1. -- V. 93, № 2. -- p. e61-e70.

563. Verolino P., Sagnelli C., Grella R., Nicoletti G. F., Sica A., Faenza M. The Impact of Direct Oral Anticoagulant Prophylaxis for Thromboembolism in Thrombophilic Patients Undergoing Abdominoplastic Surgery // *Healthcare (Basel)*. -- 2022. -- Mar 3. -- V. 10, № 3.
564. Virchow R. Thrombose und Embolie: Gefässenzündung und Septische Infektion // *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. -- Frankfurt: Meidinger, Sohn und Co, 1856.
565. von Elm E., Altman D. G., Egger M., Pocock S. J., Gøtzsche P. C., Vandenbroucke J. P. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies // *Bmj*. -- 2007. -- Oct 20. -- V. 335, № 7624. -- p. 806-8.
566. Wakefield T. W., Myers D. D., Henke P. K. Mechanisms of Venous Thrombosis and Resolution // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. -- 2008. -- V. 28, № 3. -- p. 387-391.
567. Walker C. K., Sandmann E. A., Horyna T. J., Gales M. A. Increased Enoxaparin Dosing for Venous Thromboembolism Prophylaxis in General Trauma Patients // *Ann Pharmacother*. -- 2017. -- Apr. -- V. 51, № 4. -- p. 323-331.
568. Wall V., Fleming K. I., Tonna J. E., Nunez J., Lonardo N., Shipley R. W., Nirula R., Pannucci C. J. Anti-Factor Xa measurements in acute care surgery patients to examine enoxaparin dose // *Am J Surg*. -- 2018. -- Aug. -- V. 216, № 2. -- p. 222-229.
569. Wang C. J., Wang J. W., Weng L. H., Huang C. C., Yu P. C. Clinical significance of muscular deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty // *Chang Gung Med J*. -- 2007. -- Jan-Feb. -- V. 30, № 1. -- p. 41-6.
570. Wang H., Sun Z., Jiang W., Zhang Y., Li X., Wu Y. Postoperative prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) in patients undergoing high ligation and stripping of the great saphenous vein (GSV) // *Vasc Med*. -- 2015. -- Apr. -- V. 20, № 2. -- p. 117-21.



571. Wang M., Zhang G., Chen J., Li J., Che Y., Tang J., Li H., Li J., Ma Y. Current prevalence of perioperative early venous thromboembolism and risk factors in Chinese adult patients with inguinal hernia (CHAT-1) // *Sci Rep.* -- 2020. -- Jul 29. -- V. 10, № 1. -- p. 12667.
572. Warot M., Synowiec T., Wencel-Warot A., Daroszewski P., Bojar I., Micker M., Chęciński P. Can deep vein thrombosis be predicted after varicose vein operation in women in rural areas? // *Ann Agric Environ Med.* -- 2014. -- V. 21, № 3. -- p. 601-5.
573. Warwick D., Martin A. G., Glew D., Bannister G. C. Measurement of femoral vein blood flow during total hip replacement. Duplex ultrasound imaging with and without the use of a foot pump // *J Bone Joint Surg Br.* -- 1994. -- Nov. - - V. 76, № 6. -- p. 918-21.
574. Warwick D., Shaikh A., Gadola S., Stokes M., Worsley P., Bain D., Tucker A., Gadola S. Neuromuscular electrostimulation via the common peroneal nerve promotes lower limb blood flow in a below-knee cast // *Bone and Joint Research.* -- 2013. -- V. 2, № 9. -- p. 179-185.
575. Wessler S. Thrombosis in the presence of vascular stasis // *Am J Med.* -- 1962. -- Nov. -- V. 33. -- p. 648-66.
576. Wessler S., Yin E. T. Experimental hypercoagulable state induced by factor X: comparison of the nonactivated and activated forms // *J Lab Clin Med.* -- 1968. -- Aug. -- V. 72, № 2. -- p. 256-60.
577. Wessler S., Yin E. T. On the mechanism of thrombosis // *Prog Hematol.* -- 1969. -- V. 6. -- p. 201-32.
578. Wessler S., Yin E. T., Gaston L. W., Nicol I. A distinction between the role of precursor and activated forms of clotting factors in the genesis of stasis thrombi // *Thromb Diath Haemorrh.* -- 1967. -- Aug 15. -- V. 18, № 1-2. -- p. 12-23.
579. Westrich G. H., Specht L. M., Sharrock N. E., Windsor R. E., Sculco T. P., Haas S. B., Trombley J. F., Peterson M. Venous haemodynamics after total knee arthroplasty: evaluation of active dorsal to plantar flexion and several mechanical

compression devices // *J Bone Joint Surg Br.* -- 1998. -- Nov. -- V. 80, № 6. -- p. 1057-66.

580. White J. V., Katz M. L., Cisek P., Kreithen J. Venous outflow of the leg: anatomy and physiologic mechanism of the plantar venous plexus // *J Vasc Surg.* -- 1996. -- Nov. -- V. 24, № 5. -- p. 819-24.

581. White R. H. The epidemiology of venous thromboembolism // *Circulation.* -- 2003. -- Jun 17. -- V. 107, № 23 Suppl 1. -- p. I4-8.

582. Williams K., Moore H., Davies A. Haemodynamic changes with the use of neuromuscular electrical stimulation compared to intermittent pneumatic compression // *Phlebology.* -- 2015. -- V. 30, № 5. -- p. 365-372.

583. Wittram C., Maher M. M., Yoo A. J., Kalra M. K., Shepard J. A., McLoud T. C. CT angiography of pulmonary embolism: diagnostic criteria and causes of misdiagnosis // *Radiographics.* -- 2004. -- Sep-Oct. -- V. 24, № 5. -- p. 1219-38.

584. Wolkowski K., Wolkowski M., Urbanek T. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Thrombotic Risk Stratification in the Varicose Veins Surgery-Prospective Observational Study // *J Clin Med.* -- 2020. -- Dec 7. -- V. 9, № 12.

585. Wu M., KK, Thiagarajan M. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis // *Annual review of medicine.* -- 1996. -- V. 47, № 1. -- p. 315-331.

586. Wu M. K., Luo X. Y., Zhang F. X. Incidence and Risk Factors of Deep Venous Thrombosis in Asymptomatic Iliac Vein Compression: A Prospective Cohort Study // *Chin Med J (Engl).* -- 2016. -- Sep 20. -- V. 129, № 18. -- p. 2149-52.

587. Wu T., Xia X., Chen W., Fu J., Zhang J. The effect of anti-Xa monitoring on the safety and efficacy of low-molecular-weight heparin anticoagulation therapy: A systematic review and meta-analysis // *J Clin Pharm Ther.* -- 2020. -- Aug. -- V. 45, № 4. -- p. 602-608.

588. Wu Z. Q., Li K. X., Zhu Q., Li H. Z., Tang Z. Y., Wang Z. Application value of D-dimer testing and Caprini risk assessment model (RAM) to predict venous thromboembolism (VTE) in Chinese non-oncological urological inpatients: a

retrospective study from a tertiary hospital // *Transl Androl Urol.* -- 2020. -- Oct. -  
- V. 9, № 5. -- p. 1904-1911.

589. Xu J. X., Dong J., Ren H., Chen X. J., Yang Y., Chen R. X., Wang G. D.,  
Wang H. Z. Incidence and risk assessment of venous thromboembolism in cancer  
patients admitted to intensive care unit for postoperative care // *J BUON.* -- 2018.  
-- Jan-Feb. -- V. 23, № 1. -- p. 248-254.

590. Yago H., Yamaki T., Sasaki Y., Homma K., Mizobuchi T., Hasegawa Y.,  
Osada A., Sakurai H. Application of the Caprini Risk Assessment Model for  
Evaluating Postoperative Deep Vein Thrombosis in Patients Undergoing Plastic  
and Reconstructive Surgery // *Ann Vasc Surg.* -- 2020. -- May. -- V. 65. -- p. 82-  
89.

591. Yang X., Yu L., Yu T., Li F., Zhang Y., Yu Z., Zhang B., Ke J., Li H. Venous  
thromboembolism after adult thymus or thymic tumor resection: A single-center  
experience // *Thorac Cancer.* -- 2020. -- Aug. -- V. 11, № 8. -- p. 2291-2296.

592. Yarlagadda B. B., Brook C. D., Stein D. J., Jalisi S. Venous  
thromboembolism in otolaryngology surgical inpatients receiving  
chemoprophylaxis // *Head Neck.* -- 2014. -- Aug. -- V. 36, № 8. -- p. 1087-93.

593. Yilmaz S., Calbiyik M., Yilmaz B. K., Aksoy E. Potential role of  
electrostimulation in augmentation of venous blood flow after total knee  
replacement: A pilot study // *Phlebology.* -- 2016. -- V. 31, № 4. -- p. 251-256.

594. Yoshimura N., Hori Y., Horii Y., Takano T., Ishikawa H., Aoyama H. Where  
is the most common site of DVT? Evaluation by CT venography // *Jpn J Radiol.* -  
- 2012. -- Jun. -- V. 30, № 5. -- p. 393-7.

595. Young L., Ockelford P., Milne D., Rolfe-Vyson V., McKelvie S., Harper P.  
Post-treatment residual thrombus increases the risk of recurrent deep vein  
thrombosis and mortality // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* -- 2006. --  
Sep. -- V. 4, № 9. -- p. 1919-24.

596. Zahr Eldeen F., Roll G. R., Derosas C., Rao R., Khan M. S., Gunson B. K.,  
Hodson J., Mergental H., Ferraz-Neto B. H., Isaac J., Muiesan P., Mirza D. F.,

Iqbal A., Perera M. T. Preoperative Thromboelastography as a Sensitive Tool Predicting Those at Risk of Developing Early Hepatic Artery Thrombosis After Adult Liver Transplantation // *Transplantation*. -- 2016. -- Nov. -- V. 100, № 11. - p. 2382-2390.

597. Zeng H., Gao M., Chen J., Cui Y., Huang F., Zeng F., Yang Z., Li Y., Chen Z., Zhu Z., Chen H. Incidence and risk factors of venous thromboembolism after percutaneous nephrolithotomy: a single-center experience // *World J Urol*. -- 2021. -- Sep. -- V. 39, № 9. -- p. 3571-3577.

598. Zhan C., Miller M. R. Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization // *JAMA*. -- 2003. -- Oct 8. - V. 290, № 14. -- p. 1868-74.

599. Zhang C., Zhang Z., Mi J., Wang X., Zou Y., Chen X., Nie Z., Luo X., Gan R. The cumulative venous thromboembolism incidence and risk factors in intensive care patients receiving the guideline-recommended thromboprophylaxis // *Medicine (Baltimore)*. -- 2019. -- Jun. -- V. 98, № 23. -- p. e15833.

600. Zhou H., Hu Y., Li X., Wang L., Wang M., Xiao J., Yi Q. Assessment of the Risk of Venous Thromboembolism in Medical Inpatients using the Padua Prediction Score and Caprini Risk Assessment Model // *J Atheroscler Thromb*. -- 2018. -- Nov 1. -- V. 25, № 11. -- p. 1091-1104.

601. Zhou H., Wang L., Wu X., Tang Y., Yang J., Wang B., Yan Y., Liang B., Wang K., Ou X., Wang M., Feng Y., Yi Q. Validation of a venous thromboembolism risk assessment model in hospitalized chinese patients: a case-control study // *J Atheroscler Thromb*. -- 2014. -- V. 21, № 3. -- p. 261-72.

602. Zhou H. X., Peng L. Q., Yan Y., Yi Q., Tang Y. J., Shen Y. C., Feng Y. L., Wen F. Q. Validation of the Caprini risk assessment model in Chinese hospitalized patients with venous thromboembolism // *Thromb Res*. -- 2012. -- Nov. -- V. 130, № 5. -- p. 735-40.

603. Zhou J., May L., Liao P., Gross P. L., Weitz J. I. Inferior vena cava ligation rapidly induces tissue factor expression and venous thrombosis in rats // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* -- 2009. -- Jun. -- V. 29, № 6. -- p. 863-9.
604. Zhu X., Zhang T., Zhou L., Yin X., Dong Q. Stratification of venous thromboembolism risk in stroke patients by Caprini score // *Ann Palliat Med.* -- 2020. -- May. -- V. 9, № 3. -- p. 631-636.
605. Practical phlebology. Venous ultrasound. Practical phlebology. / Zygmunt J., Pichot O., Dauplaise T.: Practical phlebology. -- XVIII, 170 pages.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

**Таблица III Оценка риска систематической ошибки когортных исследований и исследований и исследований по типу случай-контроль с помощью шкалы Ньюкасл-Оттава**

| Автор, год              | Дизайн                          | Отбор | Сопоставимость | Экспозиция или исход | Общий балл |
|-------------------------|---------------------------------|-------|----------------|----------------------|------------|
| Zhou H, 2014 [601]      | Ретроспективное случай-контроль | ***   | **             | ***                  | 8          |
| de Bastos M, 2016 [176] | Ретроспективное наблюдательное  | ***   | **             | **                   | 8          |
| Chen X, 2018 [145]      | Ретроспективное случай-контроль | ****  | **             | ***                  | 9          |
| Bo H, 2020 [111]        | Проспективное наблюдательное    | ***   | *              | **                   | 6          |
| Liu X, 2016 [361]       | Ретроспективное случай-контроль | ***   | **             | ***                  | 8          |
| Zhou H, 2018 [600]      | Ретроспективное случай-контроль | ***   | **             | ***                  | 8          |
| Zhu X, 2020 [604]       | Ретроспективное наблюдательное  | **    | **             | ***                  | 7          |
| Tsaplin S, 2021 [550]   | Ретроспективное наблюдательное  | **    | **             | ***                  | 7          |
| Paz Rioz LH, 2021 [454] | Ретроспективное наблюдательное  | **    | *              | ***                  | 6          |
| Feng Y, 2021 [202]      | Проспективное наблюдательное    | ***   | **             | ***                  | 8          |
| Lin Y, 2021 [348]       | Проспективное наблюдательное    | ***   | **             | ***                  | 8          |
| Hu Y, 2020 [274]        | Ретроспективное случай-контроль | **    | **             | ***                  | 7          |
| Shang MM, 2020 [514]    | Ретроспективное случай-контроль | ***   | **             | ***                  | 8          |
| Khan S, 2019 [316]      | Retrospective observational     | **    | **             | ***                  | 7          |
| Serrano PE, 2018 [508]  | Проспективное наблюдательное    | ***   | **             | ***                  | 8          |
| Lu X, 2021 [367]        | Проспективное наблюдательное    | ****  | **             | **                   | 8          |
| Lobastov K, 2020 [364]  | Проспективное наблюдательное    | ***   | **             | **                   | 7          |
| Shi J, 2019 [515]       | Ретроспективное наблюдательное  | ***   | **             | ***                  | 8          |
| Stroud W, 2014 [536]    | Ретроспективное наблюдательное  | **    | **             | ***                  | 8          |
| Kim NE, 2020 [321]      | Ретроспективное наблюдательное  | ***   | -              | ***                  | 6          |

|                                 |                                 |      |    |     |   |
|---------------------------------|---------------------------------|------|----|-----|---|
| Laws A, 2018 [341]              | Ретроспективное наблюдательное  | **   | -  | *** | 5 |
| Frankel J, 2020 [207]           | Ретроспективное случай-контроль | **** | ** | *** | 9 |
| Hewes PD, 2015 [262]            | Ретроспективное наблюдательное  | ***  | ** | *** | 8 |
| Hachey KJ, 2016 [242]           | Ретроспективное наблюдательное  | **   | -  | *** | 5 |
| Tipirneni KE, 2021 [546]        | Ретроспективное наблюдательное  | ***  | ** | *** | 8 |
| Li Q, 2019 [345]                | Ретроспективное наблюдательное  | **   | ** | *** | 7 |
| Peng H, 2020 [458]              | Ретроспективное случай-контроль | ***  | ** | *** | 8 |
| Dashe J, 2019 [173]             | Ретроспективное наблюдательное  | ***  | ** | *** | 8 |
| Luksameearunothai K, 2017 [369] | Проспективное наблюдательное    | ***  | ** | **  | 7 |
| He L, 2021 [251]                | Ретроспективное наблюдательное  | **   | *  | *** | 6 |
| Krauss ES, 2019 [330]           | Ретроспективное наблюдательное  | ***  | *  | *** | 7 |
| Gold PA, 2020 [228]             | Ретроспективное наблюдательное  | **   | ** | *** | 7 |
| Heft J, 2020 [253]              | Ретроспективное наблюдательное  | **   | -  | *** | 5 |
| Wu ZQ, 2020 [588]               | Ретроспективное наблюдательное  | ***  | ** | *** | 8 |
| Zeng H, 2021 [597]              | Ретроспективное наблюдательное  | **   | ** | *** | 7 |
| Rhee SJ, 2013 [481]             | Ретроспективное наблюдательное  | ***  | ** | *** | 8 |
| Wolkowski K, 2020 [584]         | Проспективное наблюдательное    | ***  | ** | *** | 8 |
| Matthay ZA, 2022 [387]          | Ретроспективное наблюдательное  | ***  | ** | *** | 8 |
| Bahl V, 2010 [85]               | Ретроспективное наблюдательное  | **   | ** | *** | 7 |
| Lobastov K, 2016 [363]          | Проспективное наблюдательное    | ***  | ** | *** | 8 |
| Cramer JD, 2018 [169]           | Ретроспективное наблюдательное  | **   | ** | *** | 7 |
| Hanh BM, 2019 [247]             | Ретроспективное наблюдательное  | ***  | ** | *** | 8 |
| Taengsakul N, 2021 [539]        | Ретроспективное поперечное      | ***  | ** | *** | 8 |
| Wang M, 2020 [571]              | Ретроспективное поперечное      | **   | ** | *** | 7 |
| Shuman AG, 2012 [516]           | Ретроспективное наблюдательное  | **   | ** | *** | 7 |
| Yarlagadda BB, 2014 [592]       | Ретроспективное наблюдательное  | ***  | ** | *** | 8 |
| Bahl V, 2014 [86]               | Ретроспективное наблюдательное  | **   | ** | *** | 7 |
| Macht R, 2017 [376]             | Ретроспективное наблюдательное  | **   | -  | *** | 5 |
| Beswick DM, 2018 [105]          | Ретроспективное наблюдательное  | **   | ** | *** | 8 |
| Ali NE, 2021 [74]               | Ретроспективное наблюдательное  | **   | *  | *** | 6 |
| Song C, 2019 [521]              | Проспективное наблюдательное    | ***  | ** | *** | 8 |
| Yang X, 2020 [591]              | Проспективное наблюдательное    | ***  | ** | **  | 7 |

|                           |                                 |     |    |     |   |
|---------------------------|---------------------------------|-----|----|-----|---|
| Rannucci CJ, 2011 [434]   | Ретроспективное наблюдательное  | **  | ** | *** | 7 |
| Rannucci CJ, 2011 [437]   | Ретроспективное наблюдательное  | *** | ** | *** | 8 |
| Jeong HS, 2014 [284]      | Ретроспективное наблюдательное  | **  | ** | *** | 7 |
| Shaikh MA, 2016 [512]     | Ретроспективное наблюдательное  | **  | ** | *** | 7 |
| Cuena-Pardo J, 2019 [171] | Ретроспективное случай-контроль | **  | ** | **  | 6 |
| Yago H, 2020 [590]        | Проспективное наблюдательное    | *** | ** | *** | 8 |
| Modarressi A, 2018 [396]  | Ретроспективное наблюдательное  | **  | -  | *** | 5 |
| Kraft CT, 2019 [329]      | Ретроспективное наблюдательное  | *** | *  | *** | 7 |
| Obi AT, 2015 [428]        | Ретроспективное наблюдательное  | **  | ** | *** | 7 |
| Rannucci CJ, 2014 [439]   | Ретроспективное наблюдательное  | **  | ** | *** | 8 |
| Fu Y, 2018 [211]          | Ретроспективное случай-контроль | *** | ** | *** | 8 |
| Xu JX, 2018 [589]         | Ретроспективное наблюдательное  | **  | *  | *** | 6 |
| Zhang C, 2019 [599]       | Проспективное наблюдательное    | *** | ** | *** | 8 |
| Chen X, 2021 [144]        | Ретроспективное случай-контроль | *** | ** | *** | 8 |

Интерпретация: одна звезда (\*) соответствует 1 баллу; максимальное число баллов – 9; категория «Отбор» – 4 (\*\*\*\*), категория «Сопоставимость» – 2 (\*\*), категория «Экспозиция/исход» – 3 (\*\*\*). Высокий риск систематической ошибки (низкое качество): ≤5 баллов (отмечены темно-серой заливкой); средний риск систематической ошибки (среднее качество): 6 баллов (отмечены светло-серой заливкой); низкий риск систематической ошибки (высокое качество): ≥7 баллов.



**Таблица П2 Оценка риска систематической ошибки рандомизированных контролируемых исследований с помощью «RoB 2 tool»**

| Автор, год             | Домены оценки      |                           |                    |                  |                                  |                    | Общий риск         |
|------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------|
|                        | Рандомизация       | Отклонение от интервенции | Пропущенные данные | Измерение исхода | Отбор представляемых результатов | Общий риск         |                    |
| Lobastov K, 2021 [365] | Некоторые опасения | Некоторые опасения        | Низкий риск        | Низкий риск      | Низкий риск                      | Некоторые опасения | Некоторые опасения |
| Patel HD, 2020 [451]   | Низкий риск        | Некоторые опасения        | Некоторые опасения | Низкий риск      | Низкий риск                      | Некоторые опасения | Некоторые опасения |

**Таблица ПЗ Общая характеристика включенных в анализ исследований в зависимости от медицинской специальности**

| Автор, год   | Дизайн                          | Число пациентов | Популяция | Балл Каприни (средний или/или диапазон)                   | Профилактика ВТЭО                             | Срок наблюдения       | Симптоматичность ВТЭО | Частота ВТЭО по баллам Каприни | Заключение  |   |
|--|---------------------------------|-----------------|-----------|---|---|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|---|---|
| <b>Смешанная популяция терапевтических и хирургических пациентов многопрофильного стационара</b> |                                 |                 |           |   |   |                       |                       |                                |   |   |
| Zhou H, 2014[601]  | Ретроспективное случай-контроль | 998             | Смешанная | Средний балл 4,69±2,58 при ВТЭО против 3,16±1,82 без ВТЭО | Н/Д   | Н/Д                   | Симптоматические      | Н/Д                            | 0-1: ОР=1<br>2: ОР=1,4<br>3-4: ОР=1,7<br>5-6: ОР=3,3<br>7-8: ОР=9,4<br>≥9:<br>ОР=24,7 | Порог ≥5 баллов увеличивает риск ВТЭО в 4,8 раз.    |
| de Bastos M, 2016[176]   | Ретроспективное наблюдательное  | 11091           | Смешанная | Н/Д   | В соответствии с риском, 64% без профилактики | Период госпитализации | Симптоматические      | 0,3%                           | 0-1: 0,1%<br>2-4: 0,4%<br>≥5: 1,7%  | Порог ≥5 баллов увеличивает риск ВТЭО в 17 раз.     |
| Chen X, 2018[145]  | Ретроспективное случай-контроль | 390             | Смешанная | Н/Д   | Н/Д   | Н/Д                   | Симптоматические      | Н/Д                            | Н/Д   | Порог ≥4 баллов обладает большей чувствительностью. |

|                      |  |       |                 |   |  |     |                       |              |   |  |  |
|----------------------|--|-------|-----------------|---|--|-----|-----------------------|--------------|---|--|--|
| Во Н,<br>2020[111]   | Ретроспек-<br>тивное на-<br>блюдательное       | 24524 | Смес-<br>шанная | От 0 до $\geq 9$  | В соответ-<br>ствии с<br>риском с<br>помощью<br>ЭК, ИПК,<br>НФГ, НМГ | Н/Д | Симпто-<br>матические | 0,9%         | 0-1: 0,2%<br>2: 0,4%<br>3-4: 0,7%<br>5-6: 1,4%<br>7-8: 2,0%<br>$\geq 9$ : 3,3%              | Предполагае-<br>мый порог с<br>высокой чув-<br>ствительной<br>специ-<br>фичностью<br>составляет $\geq 5$<br>для хирургии<br>и $\geq 4$ для тера-<br>пии. |  |
| Итого                |  | 37003 |                 | От 0 до $\geq 9$  |  |     |                       | 0,3-<br>0,9% | 0-1: 0,1-<br>0,2%<br>2-4: 0,4-<br>0,7%<br>5-6: 1,4-<br>1,7%<br>7-8: 2,0%<br>$\geq 9$ : 3,3% | Пересмотрен-<br>ный порог со-<br>ставляет $\geq 9$<br>баллов.  |  |
| <b>Терапия</b>       |  |       |                 |   |  |     |                       |              |   |  |  |
| Ли Х,<br>2016[361]   | Ретроспек-<br>тивное слу-<br>чай-кон-<br>троль | 640   | Смес-<br>шанная | Средний балл<br>$3,92 \pm 2,22$ при<br>ВТЭО против<br>$2,11 \pm 1,48$ без<br>ВТЭО | Н/Д  | Н/Д | Симпто-<br>матические | Н/Д          | Н/Д   | Балл выше у<br>пациентов со<br>ВТЭО.   |  |
| Zhou Н,<br>2018[600] | Ретроспек-<br>тивное слу-<br>чай-кон-<br>троль | 1804  | Смес-<br>шанная | Средний балл<br>$5,24 \pm 2,90$ при<br>ВТЭО против<br>$3,28 \pm 1,84$ без<br>ВТЭО | Н/Д  | Н/Д | Симпто-<br>матические | Н/Д          | Н/Д   | Порог $\geq 5$ бал-<br>лов повышает<br>риск ВТЭО в<br>4 раза.  |  |
| Zhu X,<br>2020[604]  | Ретроспек-<br>тивное                           | 3824  | Инсульт         | От 0 до $> 8$ ;<br>Средний балл<br>$8,05 \pm 2,38$ при                            | ЭК и<br>НМГ/НФГ  | Н/Д | Н/Д                   | 0,55%        | 0-2: 0,68%<br>3-4: 0%<br>5-6: 0,18%   | Максималь-<br>ная частота<br>ВТЭО отме-  |  |

|                        |                                |      |          |                                  |         |                 |                  |           |  |  |                         |  |
|------------------------|--------------------------------|------|----------|----------------------------------|---------|-----------------|------------------|-----------|--|--|-------------------------|--|
|                        | наблюдательное                 |      |          |                                  |         |                 |                  |           |  |  | 7-8: 0,41%<br>≥9: 2,17% | цена у пациентов с >8 баллами.<br>Пересмотренный порог составляет ≥9 баллов.   |
| Итого                  |                                | 6268 |          |                                  |         |                 |                  |           |  |  | 0,55%                   |  |
| <b>COVID-19</b>        |                                |      |          |                                  |         |                 |                  |           |  |  |                         |  |
| Tsaplin S, 2021[550]   | Ретроспективное наблюдательное | 168  | COVID-19 | От 2 до 12; средний балл 5,4±1,8 | НМГ/НФГ | 180 дней        | Симптоматические | 6,5%      | Н/Д  |  |                         | Порог ≥7 баллов предсказывает ВТЭО с высокой чувствительностью и специфичностью.   |
| Raz Rioz LH, 2021[454] | Ретроспективное наблюдательное | 184  | COVID-19 | Н/Д                              | НМГ/НФГ | 52 (0-108) дней | Симптоматические | 14,7%     | 0-2: 0%<br>3-4: 4,5%<br>5-6: 7,4%<br>7-8: 17,6%<br>≥9: 28,0% |  |                         | Высокая предсказательная способность без установленного порога.<br>Балл ≥9 предполагает прогностическую прогностическую филактику. |
| Итого                  |                                | 352  |          | От 2 до 12                       |         |                 |                  | 6,5-14,7% | 0-2: 0%<br>3-4: 4,5%<br>5-6: 7,4%<br>7-8: 17,6%<br>≥9: 28,0% |  |                         | Пересмотренный порог составляет ≥7 баллов.   |

| Онкология           |                                 |      |                               |   |                        |                |   |       |   |   |
|---------------------|---------------------------------|------|-------------------------------|---|------------------------|----------------|---|-------|---|---|
| Feng Y, 202[202]    | Проспективное наблюдательное    | 468  | Рак с ПУЦВК                   | От 4 до 11; средний балл 5,89±1,4                                 | Н/Д                    | 21 день        | Симптоматические и бессимптомные (УЗАС) | 17,5% | 5: 10,1%<br>6: 17,8%<br>7: 22,4%<br>8: 50%<br>≥9: 33,3% | Порог ≥6 баллов предсказывает ВТЭО с высокой чувствительностью и специфичностью                     |
| Lin Y, 202[348]     | Проспективное наблюдательное    | 201  | Рак с ПУЦВК                   | Средний балл 8 при ВТЭО против 7 без ВТЭО                         | Н/Д                    | 28 дней        | Симптоматические и бессимптомные (УЗАС) | 53,7% | Н/Д   | Баллы являются независимым предиктором ВТЭО.  |
| Hu Y, 2020[274]     | Ретроспективное случай-контроль | 442  | Стационарные пациенты с раком | От 2 до >9; Средний балл 6 (5-8) при ВТЭО против 5 (3-6) без ВТЭО | ЭК, ИПК, НМГ, НФГ, ОАК | 13 (8-20) дней | Симптоматические                        | Н/Д   | ≥5: ОР=5,5<br>≥9: ОР=12                                 | Порог ≥5 баллов увеличивает риск ВТЭО в 5.5 раз, ≥9 баллов увеличивает риск ВТЭО в 12 раз.          |
| Shang MM, 2020[514] | Ретроспективное случай-контроль | 2878 | Стационарные пациенты с раком | Средний балл 5,3±1,9 при ВТЭО против 4,0±1,6 без ВТЭО             | Н/Д                    | Н/Д            | Симптоматические                        | Н/Д   | Н/Д   | Высокая чувствительность (84%) и умеренная специфичность (53%) при стратификации пациентов в группу |

|                          |   |     |  |   |   |             |  |       |  |  |
|--------------------------|---|-----|--|---|---|-------------|--|-------|--|--|
| Khan S,<br>2019[316]     | Ретроспек-<br>тивное<br>наблюда-<br>тельное | 447 | Абдоми-<br>нальная<br>хирур-<br>гия                | Средний балл<br>8 (6-13)  | НМГ/НФГ   | 60<br>дней  | Симпто-<br>матические                                      | 5,6%  | ≤9: 4,1%<br>≥10: 9,7%                  | Высокого<br>риска.<br>Порог ≥10<br>баллов повы-<br>шает риск<br>ВТЭО в 2,5<br>раза.                            |
| Serrano PE,<br>2018[508] | Проспек-<br>тивное<br>наблюда-<br>тельное   | 284 | Абдоми-<br>нальная<br>и тазо-<br>вая хи-<br>рургия | Средний балл<br>12 (7-16) при<br>ВТЭО против<br>11 (4-24) без<br>ВТЭО | НМГ/НФГ   | 180<br>дней | Симпто-<br>матические<br>бес-<br>симп-<br>томные<br>(УЗАС) | 7,2%  | Н/Д                                    | Каждый балл<br>увеличивает<br>риск ВТЭО в<br>1,17 раз.   |
| Lu X,<br>202[367]        | Проспек-<br>тивное<br>наблюда-<br>тельное   | 148 | Коло-<br>ректаль-<br>ная хи-<br>рургия             | От 7 до 15;<br>средний балл<br>11 (9-12)                              | В соответ-<br>ствии с<br>риском<br>ИПК и<br>НМГ/НФГ | 6 дней      | Симпто-<br>матические<br>бес-<br>симп-<br>томные<br>(УЗАС) | 24,3% | 5-8: 7,7%<br>9-11: 20,4%<br>≥12: 40,5% | Порог ≥11<br>баллов пред-<br>сказывает<br>ВТЭО с высо-<br>кой чувстви-<br>тельностью и<br>специфично-<br>стью. |
| Lobastov K,<br>2020[364] | Проспек-<br>тивное<br>наблюда-<br>тельное   | 80  | Коло-<br>ректаль-<br>ная хи-<br>рургия             | От 5 до 15;<br>средний балл<br>9,9±2,0                                | ЭК и<br>НМГ/НФГ                                     | 7 дней      | Симпто-<br>матические<br>бес-<br>симп-<br>томные<br>(УЗАС) | 26%   | <11: 10,2%<br>≥11: 51,6%               | Порог ≥11<br>баллов пред-<br>сказывает<br>ВТЭО с высо-<br>кой чувстви-<br>тельностью и<br>специфично-<br>стью. |
| Shi J,<br>2019[515]      | Ретроспек-<br>тивное                        | 974 | Хирур-<br>гия ги-<br>неколо-                       | Средний балл<br>6,75 при<br>ВТЭО против                               | В соответ-<br>ствии с<br>риском ЭК                  | 28<br>дней  | Симпто-<br>матические                                      | 1,75% | 0-1: 0%<br>2: 0%<br>3-4: 0%            | Наличие ≥8<br>баллов ASSO-<br>цируется с   |

|                      |                                |      |   |   |                                       |         |  |      |   |   |
|----------------------|--------------------------------|------|---|---|---------------------------------------|---------|--|------|---|---|
|                      | наблюдательное                 |      | гического рака                          | 5,47 без ВТЭО                                 | и НМГ/НФГ                             | 90 дней |  |      | 5-7: 4,2%<br>≥8: 50%                        | частотой ВТЭО 50% на фоне профилактики.                                   |
| Stroud W, 2014[536]  | Ретроспективное наблюдательное | 1123 | Хирургия гинекологического рака         | Средний балл 8,8 при ВТЭО против 6,4 без ВТЭО | НМГ/НФГ и/или ИПК                     | 90 дней |  | 3,3% | 0-1: 0%<br>2: 0%<br>3-4: 0%<br>≥5: 3,3%     | Все случаи ВТЭО обнаружены при наличии ≥5 баллов на фоне профилактики.    |
| Kim NE, 2020[321]    | Ретроспективное наблюдательное | 750  | Хирургия рака молочной железы           | Н/Д   | В соответствии с риском ИПК и НМГ/НФГ | 30 дней |  | 0,8% | 1-2: 0%<br>3-4: 0%<br>5-8: 1,0%<br>≥9: 1,6% | Достоверная корреляция между балами и частотой ВТЭО на фоне профилактики. |
| Laws A, 2018[341]    | Ретроспективное наблюдательное | 522  | Хирургия рака молочной железы           | От 2 до 11                                    | В соответствии с риском ИПК и НМГ/НФГ | 30 дней |  | 0,2% | <5: 1,6%<br>5-7: 0%<br>≥9: 0%               | Низкая частота ВТЭО на фоне профилактики.                                 |
| Patel HD, 2020[451]  | РКИ                            | 501  | Хирургия урологического рака (простата) | Средний балл 6                                | ИПК и НМГ/НФГ                         | 30 дней |  | 2,4% | ≤6: 1,5%<br>≥7: 1,3%                        | Низкий риск ВТЭО на фоне профилактики независимо от баллов.               |
| Frankel J, 2020[207] | Ретроспективное слу-           | 149  | Хирургия рака                           | От 5 до 13; средний балл 7 (6-7) при          | Н/Д                                   | 90 дней |  | Н/Д  | Н/Д   | Порог ≥7 баллов предсказывает ВТЭО  |

|                        |                                |      |                        |   |                       |         |  |  |  |   |   |
|------------------------|--------------------------------|------|------------------------|---|-----------------------|---------|--|--|--|---|---|
|                        | чай-контроль                   |      | про-статы              | VTЭO против 6 (6-7) без VTЭO  |                       |         |  |  |  |   | с высокой чувствительностью и специфичностью. |
| Hewes PD, 2015[262]    | Ретроспективное наблюдательное | 70   | Хирургия рака пищевода | Средний балл 13,0 (11-15) при VTЭO против 16,5 (15,5-17,5) без VTЭO | ИПК или ИПК и НМГ/НФГ | 60 дней | Симптоматические   | 14,3%  | Н/Д                                      | Порог $\geq 15$ баллов предсказывает VTЭO с высокой чувствительностью и специфичностью. |   |
| Nashey KJ, 2016[242]   | Ретроспективное наблюдательное | 232  | Хирургия рака легкого  | Н/Д   | ЭК и НМГ/НФГ          | 60 дней | Симптоматические   | 5,2%   | 0-4: 0%<br>5-8: 1,7%<br>$\geq 9$ : 10,3% | Порог $\geq 9$ баллов предсказывает VTЭO с высокой чувствительностью и специфичностью.  |   |
| Tirimeni KE, 2021[546] | Ретроспективное наблюдательное | 247  | Хирургия головы и шеи  | Средний балл 10,6 $\pm$ 1,3   | НМГ/НФГ               | 30 дней | Симптоматические   | 2,4%   | Н/Д                                      | При баллах $\geq 8$ продленная фармакопрофилактика снижает риск VTЭO.                   |   |
| Итого                  |                                | 9516 |                        | От 2 до 15  |                       |         | Любой: 0,2-53,7%<br>Симптоматический и бессимптомный: 7,2-53,7%<br>Симптоматический: 0,2-14,3% | 0-4: 0-1,6%<br>5-8: 1,0-50%<br>$\geq 9$ : 0-33%<br>9-11: 9,7-20,4%<br>$\geq 11$ : 51,6%<br>$\geq 12$ : 40,5% |  | Пересмотренный порог составляет $\geq 9$ баллов.  |   |



| Ожоги                                  |  |      |                                       |   |   |                            |                                   |              |  |  |
|--|--|------|---------------------------------------|---|---|----------------------------|-----------------------------------|--------------|--|--|
| Li Q,<br>2019[345]                     | Ретроспек-<br>тивное на-<br>блюдательное       | 1939 | Ожоги                                 | От 0 до $\geq 9$ ;<br>средний балл<br>7,2 при ВТЭО<br>против 4,7 без<br>ВТЭО      | Нет   | 90<br>дней                 | Симпто-<br>матические             | 0,7%         | 0-2: 0,18%<br>3-4: 0,69%<br>5-6: 0,78%<br>7-8: 3,66%<br>$\geq 9$ : 8,82% | Балл $\geq 8$ ассо-<br>циируется с<br>повышенным<br>риском<br>ВТЭО.  |
| Peng H,<br>2020[458]                   | Ретроспек-<br>тивное слу-<br>чай-кон-<br>троль | 845  | Ожоги                                 | Средний балл<br>$9,87 \pm 1,46$ при<br>ВТЭО против<br>$4,30 \pm 2,71$ без<br>ВТЭО | Нет   | 90<br>дней                 | Симпто-<br>матические             | 1,8%         | Н/Д  | Балл выше у<br>пациентов со<br>ВТЭО.   |
| Итого                                  |  | 2784 |                                       | От 0 до $\geq 9$  |   |                            |                                   | 0,7-<br>1,8% | 0-2: 0,18%<br>3-4: 0,69%<br>5-6: 0,78%<br>7-8: 3,66%<br>$\geq 9$ : 8,82% | Пересмотрен-<br>ный порог со-<br>ставляет $\geq 9$<br>баллов.  |
| Травматология и ортопедия              |  |      |                                       |   |   |                            |                                   |              |  |  |
| Dashe J,<br>2019[173]                  | Ретроспек-<br>тивное на-<br>блюдательное       | 848  | Перелом<br>костей<br>конеч-<br>ностей | Н/Д   | В соответ-<br>ствии с<br>риском<br>ОАК, АСК,<br>НМГ/НФГ | $\geq 30$<br>(288)<br>дней | Симпто-<br>матические             | 3,8%         | Н/Д  | Порог $\geq 12$<br>баллов пред-<br>сказывает<br>ВТЭО с высо-<br>кой чувстви-<br>тельностью и<br>специфично-<br>стью. |
| Luksame-<br>earunothai K,<br>2017[369] | Проспек-<br>тивное на-<br>блюдательное         | 92   | Перелом<br>бедр<br>(до опе-<br>рации) | От 10 до 15;<br>Средний балл<br>$12,1 \pm 1,4$                                    | нет   | Н/Д                        | Бес-<br>симп-<br>томные<br>(УЗАС) | 16,3%        | Н/Д  | Порог $\geq 12$<br>баллов пред-<br>сказывает<br>ВТЭО с высо-<br>кой чувстви-<br>тельностью и                         |

|                           |   |      |   |   |                              |                                  |   |                |  |  |
|---------------------------|---|------|---|---|------------------------------|----------------------------------|---|----------------|--|--|
| He L,<br>2021[251]        | Ретроспек-<br>тивное<br>наблюда-<br>тельное | 903  | Экс-<br>тренная<br>травма                   | От 1 до 18;<br>Средний балл<br>9 (5-11) | НМГ/НФГ                      | 12 (8-<br>19)<br>дней            | Симпто-<br>матические<br>и<br>бес-<br>симп-<br>томные<br>(УЗАС) | 21,4%          | 1-2: 1,5%<br>3-4: 5,3%<br>5-6: 7,2%<br>7-8: 14,6%<br>9-10: 15,5%<br>≥11: 47,1%                 | специфично-<br>стью.<br>Порог ≥11<br>баллов пред-<br>сказывает<br>ВТЭО с высо-<br>кой чувстви-<br>тельностью и<br>специфично-<br>стью. |
| Krauss ES,<br>2019[330]   | Ретроспек-<br>тивное<br>наблюда-<br>тельное | 1078 | Эндо-<br>протези-<br>рование<br>ТБС и<br>КС | От 5 до 20                              | ОАК, АСК,<br>ИПК             | 60<br>дней                       | Симпто-<br>матические<br>ские                                   | 0,74%          | <10: 0,15%<br>≥10: 1,8%  | Порог ≥10<br>баллов пред-<br>сказывает<br>ВТЭО с высо-<br>кой чувстви-<br>тельностью и<br>специфично-<br>стью.                         |
| Gold<br>РА, 2020[22<br>8] | Ретроспек-<br>тивное<br>наблюда-<br>тельное | 2155 | Эндо-<br>протези-<br>рование<br>ТБС и<br>КС | От 5 до 22;<br>Средний балл<br>9,49     | ОАК, АСК,<br>НМГ/НФГ,<br>ИПК | ≥90<br>дней<br>(11 ме-<br>сяцев) | Симпто-<br>матические<br>ские                                   | 1,16%          | <11: 1,0%<br>≥11: 1,3%   | Низкий риск<br>ВТЭО, когда<br>фармакопро-<br>филактика<br>назначается<br>по баллам Ка-<br>прини.                                       |
| Итого                     |   | 5076 |   | От 1 до 22                              |                              |                                  |   | 0,74-<br>21,4% | 1-2: 1,5%<br>3-4: 5,3%<br>5-6: 7,2%<br>7-8: 14,6%<br>9-10: 1,8-<br>15,5%<br>≥11: 1,3-<br>47,1% | Пересмотрен-<br>ный порог со-<br>ставляет ≥11<br>баллов.   |

| Урология и гинекология |                                |      |                        |   |   |          |                                 |           |                                      |  |
|------------------------|--------------------------------|------|------------------------|---|---|----------|---------------------------------|-----------|--------------------------------------|--|
|                        | Ретроспективное наблюдательное | 783  | Урология и гинекология | От 1 до 10; Средний балл 4                                | ИПК                                       | 30 дней  | Симптоматические                | 0,26%     | 1-2: 0%<br>3-4: 0,2%<br>≥5: 0,4%     | Низкий риск на фоне про-филактики. Шкала Ка-прини обеспе-чивает хоро-шую стратеги-фикацию. |
| Heft J, 2020[253]      |                                |      |                        |   |   |          |                                 |           |                                      |  |
| Wu ZQ, 2020[588]       | Ретроспективное наблюдательное | 1453 | Урология               | Средний балл 5,76±1,96 при ВТЭО против 4,35±1,47 без ВТЭО | Нет                                       | Н/Д      | Симптоматические                | 2,3%      | <5: 1,0%<br>≥5: 4,2%                 | Порог ≥5 баллов предска-зывает ВТЭО с высокой чувствитель-ностью и спе-цифичностью.        |
| Zeng H, 2021[597]      | Ретроспективное наблюдательное | 896  | Урология               | Н/Д   | В соответ-ствии с риском ЭК, ИПК, НМГ/НФГ | Н/Д      | Симптоматические                | 2,8%      | Н/Д                                  | Порог ≥3 баллов повышает риск ВТЭО в 3,2 раза.   |
| Итого                  |                                | 3132 |                        | От 1 до 10  |   |          |                                 | 0,26-2,8% | 1-2: 0%<br>3-4: 0,2%<br>≥5: 0,4-4,2% | Пересмотрен-ный порог со-ставляет ≥5 баллов.   |
| Сосудистая хирургия    |                                |      |                        |   |   |          |                                 |           |                                      |  |
| Rhee SJ, 2013[481]     | Ретроспективное наблюдательное | 519  | Венозная об-литера-ция | Средний балл 6,9±2,7 при ВТЭО против 5,0±2,1 без ВТЭО     | ЭК  | 1-8 дней | Бес-симп-томные (ЭТИГ при УЗАС) | 4,0%      | Н/Д                                  | Баллы были выше при ЭТИГ и повы-шали риск в 1,6 раз.                                       |

|                                   |      |  |  |              |                                |   |          |   |   |
|-----------------------------------|------|--|--|--------------|--------------------------------|---|----------|---|---|
| Wolkowski K, 2020[584]            | 141  | Стриппинг  | От 2 до 8; средний балл 5 (5-5) при ВТЭО против 4 (2-8) без ВТЭО | ЭК и НМГ/НФГ | 30 дней                        | Симптоматические и бессимптомные (УЗАС) | 3,5%     | <5: 0%<br>≥5: 9,6%  | Более высокий балл (5 баллов во всех случаях) у пациентов с ВТЭО. |
| Matthay ZA, 2022[387]             | 1449 | Большая открытая и эндовазкулярная артериальная хирургия | Средний балл 8 (6-10) при ВТЭО против 5 (4-7) без ВТЭО           | ОАК, НМГ/НФГ | 90 дней                        | Симптоматические                        | 3,4%     | 2-6: 1,6%<br>7-9: 5,6%<br>≥10: 14,7%                                      | Балл ≥7 ассоциируется с повышенным риском ВТЭО.                   |
| Итого                             | 2109 |  | От 2 до 8  |              |                                |   | 3,4-4,0% | 2-6: 1,6%<br>≥5: 9,6%<br>7-9: 5,6%<br>≥10: 14,7%                          | Пересмотренный порог составляет ≥7 баллов.                        |
| <b>Общая и смешанная хирургия</b> |      |  |  |              |                                |   |          |   |   |
| Bahl V, 2010[85]                  | 8216 | Общая, сосудистая и урологическая хирургия               | От 0 до ≥9   | Н/Д          | 30 дней                        | Симптоматические                        | 1,44%    | 0-1: 0%<br>2: 0,7%<br>3-4: 0,97%<br>5-6: 1,33%<br>7-8: 2,58%<br>≥9: 6,51% | Достоверная корреляция между баллами и риском ВТЭО.               |
| Lobastov K, 2016[363]             | 140  | Абдоминальная, краниальная,                              | От 5 до 15; Средний балл 9,5±2,7                                 | ЭЕ и НМГ/НФГ | От 5 до 131 (22, 4±19,2) дней; | Симптоматические и бессимп-             | 28%      | 5-8: 2%<br>9-11: 26%<br>12-15: 65%  | Порог ≥11 баллов предсказывает ВТЭО с высокой чувстви-            |

|                         |                                |         |  |                                       |  |  |                |   |       |   |  |
|-------------------------|--------------------------------|---------|--|---------------------------------------|--|--|----------------|---|-------|---|--|
| Sramer JD, 2018[169]    | Ретроспективное наблюдательное | 1236115 | Общая хирургия   | Н/Д                                   | Н/Д  | Н/Д  | 30 дней        | Симптоматические                        | 1,2%  | 0-2: 0,3%<br>3-4: 0,6%<br>5-6: 1,3%<br>≥7: 2,9%                   | Порог ≥7 баллов увеличивает риск ВТЭО в 7 раз.                     |
| Hanh VM, 2019 [247]     | Проспективное наблюдательное   | 2790027 | Вся экстренная и плановая хирургия                       | От 0 до ≥9                            | Н/Д  | Н/Д  | 90 дней        | Симптоматические                        | 0,11% | 0-2: 0,04%<br>3-4: 0,11%<br>5-6: 0,19%<br>7-8: 0,35%<br>≥9: 0,45% | Порог ≥9 баллов увеличивает риск ВТЭО в 11 раз.                    |
| Lobastov K, 2021[365]   | РКИ                            | 407     | Абдоминальная, тазовая, краниальная, спинальная хирургия | От 9 до 23;<br>Средний балл 11,4±1,9  | Эк и НМГ/НФГ с/без ИПК                               | Эк и НМГ/НФГ   | 10 (8-13) дней | Симптоматические и бессимптомные (УЗАС) | 8,6%  | ≥11: 8,6%   | Дополнительное использование ИПК снижает риск ВТЭО при ≥11 баллах. |
| Taengsakul N, 2021[539] | Ретроспективное поперечное     | 2462    | Абдоминальная и тазовая хирургия                         | От 0 до 16;<br>Средний балл 4,72±1,87 | В соответствии с риском ЭК, ИПК, НМГ/НФГ             | В соответствии с риском ЭК, ИПК, НМГ/НФГ             | 180 дней       | Симптоматические                        | 0,48% | Н/Д   | Порог ≥5 баллов увеличивает риск ВТЭО в 7,7 раз.                   |
| Wang M, 2020[571]       | Ретроспективное поперечное     | 13866   | Грыжесечение   | Н/Д                                   | Отсутствие фармакопрофилактики в большинстве случаев | Отсутствие фармакопрофилактики в большинстве случаев | Н/Д            | Симптоматические                        | 0,12% | 0-2: 0%<br>3-4: 0,02%<br>≥5: 0,2%                                 | Достоверная корреляция между баллами и частотой ВТЭО.              |

|                                |   |             |                                      |  |  |            |                          |              |  |   |
|--------------------------------|---|-------------|--------------------------------------|--|--|------------|--------------------------|--------------|--|---|
| Итого                          |   | 405123<br>3 |                                      | От 0 до 23   |  |            |                          | 0,11-<br>28% | 0-2: 0-0,7%<br>3-4: 0,02-<br>0,97%<br>≥5: 0,2%<br>5-6: 0,19-<br>1,33%<br>≥7: 2,9%<br>7-8: 0,35-<br>2,58%<br>≥9: 0,45-<br>6,51%<br>9-11: 26%<br>≥11: 8,6%<br>12-15: 65% | Пересмотрен-<br>ный порог со-<br>ставляет ≥11<br>баллов.                  |
| <b>Хирургия головы и шеи</b>   |   |             |                                      |  |  |            |                          |              |  |   |
| Shuman AG,<br>2012[516]        | Ретроспек-<br>тивное<br>наблюда-<br>тельное | 2016        | Отори-<br>нола-<br>ринголо-<br>логия | От 0 до ≥9;<br>средний балл<br>7,4 при ВТЭО<br>против 4,8 без<br>ВТЭО      | Без фарма-<br>копрофи-<br>лактики                  | 30<br>дней | Симпто-<br>мати-<br>ские | 1,3%         | 0-1: 0%<br>2: 0,5%<br>3-4: 0,2%<br>5-6: 0,9%<br>7-8: 2,4%<br>≥9: 18,3%   | Порог ≥9 бал-<br>лов значи-<br>тельно увели-<br>чивается ча-<br>сто ВТЭО. |
| Yarlagadda<br>BB,<br>2014[592] | Ретроспек-<br>тивное<br>наблюда-<br>тельное | 704         | Отори-<br>нола-<br>ринголо-<br>логия | От 2 до 16;<br>Средний балл<br>9,87 при<br>ВТЭО против<br>5,62 без<br>ВТЭО | В соответ-<br>ствии с<br>риском<br>ИПК и<br>НФ/НМГ | Н/Д        | Симпто-<br>мати-<br>ские | 2,13%        | 0-6: 0%<br>7-8: 3,01%<br>≥9: 13,16%  | Порог ≥9 бал-<br>лов значи-<br>тельно увели-<br>чивается ча-<br>сто ВТЭО. |
| Vahl V,<br>2014[86]            | Ретроспек-<br>тивное<br>наблюда-<br>тельное | 3498        | Отори-<br>нола-<br>ринголо-<br>логия | Средний балл<br>5,14   | ИПК с/без<br>НФГ/НМГ                               | 30<br>дней | Симпто-<br>мати-<br>ские | 1,3%         | <7: 0,5%<br>7-8: 2,15%<br>≥9: 14,5%  | При ≥9 бал-<br>лах фармако-<br>профилактика<br>снижает риск<br>ВТЭО.      |

|                          |   |       |   |            |     |            |                       |               |  |   |
|--------------------------|---|-------|---|------------|-----|------------|-----------------------|---------------|--|---|
| Cramer JD,<br>2018[169]  | Ретроспек-<br>тивное<br>наблюда-<br>тельное | 31896 | Отори-<br>нола-<br>ринголо-<br>гия  | Н/Д        | Н/Д | 30<br>дней | Симпто-<br>матические | 0,5%          | 0-2: 0%<br>3-4: 0,5%<br>5-6: 1,1%<br>≥7: 1,7%  | Порог ≥7 бал-<br>лов увеличивает<br>риск<br>ВТЭО в 7 раз.   |
| Macht R,<br>2017[376]    | Ретроспек-<br>тивное<br>наблюда-<br>тельное | 1012  | Хирур-<br>гия щи-<br>товид-<br>ной и<br>паращи-<br>товид-<br>ной же-<br>лез | Н/Д        | Н/Д | 30<br>дней | Симпто-<br>матические | 0,1%          | <9: 0%<br>≥9: 5,8%   | Порог ≥9 бал-<br>лов значи-<br>тельно увели-<br>чивает ча-<br>стоту ВТЭО.   |
| Beswick DM,<br>2018[105] | Ретроспек-<br>тивное<br>наблюда-<br>тельное | 2369  | Эндо-<br>скопиче-<br>ская хи-<br>рургия<br>пазух                            | Н/Д        | Н/Д | 30<br>дней | Симпто-<br>матические | 0,17%         | <8: 0,09%<br>≥8: 2,2%  | Порог ≥8 бал-<br>лов увеличивает<br>риск<br>ВТЭО в 26<br>раз.   |
| Ali NE,<br>2021[74]      | Ретроспек-<br>тивное<br>наблюда-<br>тельное | 387   | Ото-<br>нейро-<br>хирур-<br>гия   | От 2 до 15 | Н/Д | 30<br>дней | Симпто-<br>матические | 1,3%          | <9: 1%<br>≥9: 12,5%  | Каждый балл<br>увеличивает<br>риск ВТЭО в<br>1,4 раза. Мак-<br>симальная ча-<br>стота ВТЭО<br>при ≥9 бал-<br>лах. |
| Итого                    |   | 39866 |   | От 0 до 16 | Н/Д |            |                       | 0,1-<br>2,13% | 0-2: 0-0,5%<br>3-4: 0,2-<br>0,5%<br>5-6: 0,9-<br>1,1%<br>7-8: 2,15-<br>3,01%<br>≥8: 2,2% | Пересмотрен-<br>ный порог со-<br>ставляет ≥9<br>баллов  |

| <b>Торакальная хирургия</b>                     |                                |      |   |            |                         |          |   |           |  |   |
|---|--------------------------------|------|---|------------|-------------------------|----------|---|-----------|--|---|
|   |                                |      |   |            |                         |          |   |           | ≥9: 5,8-18,3%  |   |
| Song C, 2019[521]                               | Проспективное наблюдательное   | 262  | Резекция легкого                        | Н/Д        | Нет                     | 30 дней  | Симптоматические и бессимптомные (УЗАС) | 11,5%     | 0-4: 0%<br>5-8: 12,3%<br>≥9: 40%                     | Достоверная корреляция между баллами и частотой ВТЭО. |
| Yang X, 2020[591]                               | Проспективное наблюдательное   | 192  | Тимэктомия                              | Н/Д        | Нет                     | ≥30 дней | Симптоматические и бессимптомные (УЗАС) | 8,9%      | 0-4: 0%<br>5-8: 10,3%<br>≥9: 37,5%                   | Достоверная корреляция между баллами и частотой ВТЭО. |
| Итого   |                                | 454  |   | Н/Д        |                         |          |   | 8,9-11,5% | 0-4: 0%<br>5-8: 10,3-12,3%<br>≥9: 37,5-40%           | Пересмотренный порог составляет ≥5 баллов.            |
| <b>Пластическая и реконструктивная хирургия</b> |                                |      |   |            |                         |          |   |           |  |   |
| Rapicci CJ, 2011[434]                           | Ретроспективное наблюдательное | 1126 | Пластическая, реконструктивная хирургия | От 3 до ≥9 | Без фармакопрофилактики | 60 дней  | Симптоматические                        | 1,69%     | 3-4: 0,61%<br>5-6: 1,27%<br>7-8: 2,69%<br>≥9: 11,32% | Порог ≥9 баллов увеличивает риск ВТЭО в 21 раз.       |



|                                 |  |       |  |  |                      |            |                  |      |   |   |
|---------------------------------|--|-------|--|--|----------------------|------------|------------------|------|---|---|
| Рапписси СЛ,<br>2011[437]       | Ретроспек-<br>тивное на-<br>блюдательное       | 3334  | Пластическая, реконструктивная хирургия  | Средний балл<br>4,5  | ИПК с/без<br>НМГ/НФГ | 60<br>дней | Симптоматические | Н/Д  | 3-4: 0,42%<br>5-6: 1,20%<br>7-8: 1,84%<br>≥9: 5,7%                    | Порог ≥9 баллов увеличивают риск ВТЭО в 2,7 раз.                          |
| Jeong HS,<br>2014[284]          | Ретроспек-<br>тивное на-<br>блюдательное       | 1598  | Пластическая, реконструктивная хирургия  | Н/Д  | ИПК с/без<br>НМГ/НФГ | 30<br>дней | Симптоматические | 1,5% | 0-2: 1,09%<br>3-4: 1,12%<br>5-6: 1,45%<br>7-8: 1,67%<br>≥9: 3,64%     | Порог ≥5 баллов увеличивают риск ВТЭО в 2,84 раз без фармакопрофилактики. |
| Shaikh MA,<br>2016[512]         | Ретроспек-<br>тивное на-<br>блюдательное       | 1598  | Пластическая, реконструктивная хирургия  | От 1 до 17;<br>средний балл<br>5,88 при<br>ВТЭО против<br>5,24 без<br>ВТЭО           | ИПК и<br>НМГ/НФГ     | 30<br>дней | Симптоматические | 1,5% | 0-1: 0%<br>2: 1,1%<br>3-4: 1,1%<br>5-6: 1,4%<br>7-8: 1,7%<br>≥9: 3,6% | Порог ≥9 баллов предположен для группы очень высокого риска.              |
| Cramer JD,<br>2018[169]         | Ретроспек-<br>тивное на-<br>блюдательное       | 27280 | Пластическая хирургия                    | Н/Д  | Н/Д                  | 30<br>дней | Симптоматические | 0,7% | 0-2: 0,4%<br>3-4: 0,5%<br>5-6: 0,9%<br>≥7: 1,6%                       | Порог ≥7 баллов увеличивают риск ВТЭО в 7 раз.                            |
| Suena-<br>Pardo J,<br>2019[171] | Ретроспек-<br>тивное слу-<br>чай-кон-<br>троль | 1598  | Пластическая и реконструктивная хирургия | От 2 до 10;<br>средний балл<br>5,68±2,01 при<br>ВТЭО против<br>3,45±1,06 без<br>ВТЭО | Н/Д                  | Н/Д        | Симптоматические | Н/Д  | Н/Д   | Порог ≥7 баллов увеличивают риск ВТЭО в 61 раз.                           |

|                            |   |       |  |  |                      |            |   |        |   |   |
|----------------------------|---|-------|--|--|----------------------|------------|---|--------|---|---|
| Уаго Н,<br>2020[590]       | Ретроспек-<br>тивное<br>наблюда-<br>тельное | 89    | Плаستي-<br>ческая,<br>рекон-<br>струк-<br>тивная,<br>веноз-<br>ная,<br>лимфа-<br>тическая<br>хирур-<br>гия | Средний балл<br>6,75±1,98 при<br>ВТЭО против<br>3,0±0,8 без<br>ВТЭО                  | ЭК и ИПК             | 7 дней     | Симпто-<br>матические<br>и<br>бес-<br>симп-<br>томные<br>(УЗАС) | 8%     | 0-2: 5%<br>3-4: 0%<br>5-6: 16%<br>7-8: 50%<br>≥9: 67%         | Балл 7-8 уве-<br>личивает риск<br>ВТЭО в 13<br>раз, порог ≥9<br>баллов увели-<br>чивает риск<br>ВТЭО в 20<br>раз. |
| Modarressi<br>А, 2018[396] | Ретроспек-<br>тивное<br>наблюда-<br>тельное | 192   | Рекон-<br>струк-<br>тивная<br>хирур-<br>гия мо-<br>лочных<br>желез   | От 4 до 8;<br>средний балл<br>6,7 (6-7) при<br>ВТЭО против<br>5,6 (8-4) без<br>ВТЭО. | ЭК, ИПК и<br>НМГ/НФГ | 90<br>дней | Симпто-<br>матические   | 3,1%   | 3-4: 0%<br>5-6: 1,4%<br>7-8: 11,1%                            | Порог ≥5 бал-<br>лов ассоции-<br>руется с по-<br>вышенным<br>риском ВТЭО<br>на фоне про-<br>филактики.            |
| Крафт СТ,<br>2019[329]     | Ретроспек-<br>тивное<br>наблюда-<br>тельное | 175   | Рекон-<br>струк-<br>тивная<br>хирур-<br>гия<br>брюш-<br>ной<br>стенки                                      | Средний балл<br>8,5 при ВТЭО<br>против 5,26<br>без ВТЭО                              | НМГ/НФГ              | Н/Д        | Н/Д   | 2,3%   | Н/Д   | При ВТЭО<br>балл досто-<br>верно выше.  |
| Итого                      |   | 36990 |  | От 1 до 17   |                      |            |   | 0,7-8% | 0-2: 0-5%<br>3-4: 0-<br>1,20%<br>5-6: 0,9-<br>16%<br>≥7: 1,6% | Пересмотрен-<br>ный порог со-<br>ставляет ≥9<br>баллов.   |

| ОРИТ                      |  |      |   |   |                  |                        |  |       |  |  |  |
|---------------------------|--|------|---|---|------------------|------------------------|--|-------|--|--|--|
| Оби АТ,<br>2015[428]      | Ретроспек-<br>тивное на-<br>блюдате-<br>льное  | 4844 | Хирур-<br>гическое<br>ОРИТ                                | От 0 до $\geq 9$  | Н/Д              | 19,8<br>дней           | Симпто-<br>матические                  | 7,9%  | 0-2: 3,5%<br>3-4: 5,5%<br>5-6: 6,6%<br>7-8: 8,6%<br>$\geq 9$ : 11,5% | Порог $\geq 9$ бал-<br>лов повышает<br>риск ВТЭО.                        | 7-8: 1,67-<br>50%<br>$\geq 9$ : 3,64-<br>67% |
| Ранписси СJ,<br>2014[439] | Ретроспек-<br>тивное на-<br>блюдате-<br>льное  | 2285 | Хирур-<br>гическое<br>ОРИТ                                | From 1 to 21  | LMWH/LD<br>UH    | Н/Д                    | Симпто-<br>матические                  | 5,73% | Н/Д  | Недооценка<br>$\geq 2$ баллов<br>увеличивает<br>риск ВТЭО в<br>2,5 раза. |  |
| Fu Y,<br>2018[211]        | Ретроспек-<br>тивное слу-<br>чай-кон-<br>троль | 141  | Хирур-<br>гическое<br>и тера-<br>певтиче-<br>ское<br>ОРИТ | От 3 до 12;<br>средний балл<br>10 (7-12) при<br>ВТЭО против<br>6 (3-10) без<br>ВТЭО | Н/Д              | Н/Д                    | Симпто-<br>матические                  | Н/Д   | Н/Д  | Балл выше у<br>пациентов со<br>ВТЭО.                                     |  |
| Xu JX,<br>2018[589]       | Ретроспек-<br>тивное на-<br>блюдате-<br>льное  | 2127 | Хирур-<br>гическое<br>и тера-<br>певтиче-<br>ское<br>ОРИТ | От 2 до $\geq 11$   | ИПК и<br>НМГ/НФГ | 17 (12-<br>25)<br>дней | Симпто-<br>матические                  | 3,1%  | 0-4: 0%<br>5-6: 1,2%<br>7-8: 2,8%<br>9-10: 2,9%<br>$\geq 11$ : 6,4%  | Порог $\geq 11$<br>баллов увели-<br>чивает риск<br>ВТЭО.                 |  |
| Zhang<br>C, 2019[599]     | Ретроспек-<br>тивное на-<br>блюдате-<br>льное  | 281  | Хирур-<br>гическое<br>и тера-<br>певтиче-<br>ское<br>ОРИТ | От 1 до 17;<br>Средний балл<br>6  | ЭК и<br>НМГ/НФГ  | 28<br>дней             | Симпто-<br>матические<br>бес-<br>симп- | 8,89% | 6-10:<br>ОР=3,44<br>$\geq 11$ :<br>ОР=8,67                           | Порог $\geq 11$<br>баллов увели-<br>чивает риск<br>ВТЭО в 9 раз.         |  |

|                      |  |       | ское<br>ОРИТ | Средний балл<br>9 (6-12) при<br>ВТЭО против<br>7 (5-10) без<br>ВТЭО | ЭК и<br>НМГ/НФГ | Н/Д | ТОМНЫЕ<br>(УЗАС)      | Н/Д           | Н/Д  | Баллы досто-<br>верно пред-<br>сказывают<br>ВТЭО.             |
|----------------------|--|-------|--------------|---|-----------------|-----|-----------------------|---------------|--|---|
| Chen X,<br>2021[144] | Ретроспек-<br>тивное слу-<br>чай-кон-<br>троль | 434   | ОРИТ         | От 0 до 21  |                 |     | Симпто-<br>матические |               |  | Пересмотрен-<br>ный порог со-<br>ставляет $\geq 9$<br>баллов. |
| Итого                |  | 10112 |              |   |                 |     |                       | 3,1-<br>8,89% | 0-2: 0-3,5%<br>3-4: 0-5,5%<br>5-6: 1,2-<br>6,6%<br>7-8: 2,8-<br>8,6%<br>9-10: 2,9%<br>$\geq 9$ : 11,5%<br>$\geq 11$ : 6,4% |   |

Таблица П4 Три подхода к синтезу данных у онкологических пациентов

|                      | 1   | 2            | 3    | 4 | 5              | 6        | 7      | 8     | 9           | 10 | 11   | 12 | 13 | 14 | 15    |
|----------------------|-----|--------------|------|---|----------------|----------|--------|-------|-------------|----|------|----|----|----|-------|
| <b>Подход 1</b>      |     |              |      |   |                |          |        |       |             |    |      |    |    |    |       |
| Feng Y, 202[202]     | x   | x            | x    | x | 18/179         | 33/185   | 13/58  | 12/24 | 4/12        |    |      | x  | x  | x  | x     |
| Khan S, 2019[316]    | x   | x            | x    | x | x              |          | 14/338 |       |             |    | 7/72 |    |    | x  | x     |
| Lu X, 2021[367]      | x   | x            | x    | x |                | 1/13     |        |       | 20/98       |    |      |    |    |    | 15/37 |
| Shi J, 2019[515]     | x   | 0/31         | 0/90 |   | 35/835         |          | 9/18*  |       | ?           |    | ?    | ?  | ?  | ?  | ?     |
| Stroud W, 2014[536]  | 0/1 | 0/4          | 0/85 |   |                | 37/1033* |        |       | ?           |    | ?    | ?  | ?  | ?  | ?     |
| Kim NE, 2020[321]    |     | 0/431        |      |   | 4/386          |          | 1/64** |       | ?           |    | ?    | ?  | ?  | ?  | ?     |
| Laws A, 2018[341]    |     | 1/60         |      |   | 0/431          |          | 0/31   |       |             |    |      | x  | x  | x  | x     |
| Patel HD, 2020[451]  | ?   | ?            | ?    | ? | 4/258*         |          | 3/235* |       | ?           |    | ?    | ?  | ?  | ?  | ?     |
| Hachey KJ, 2016[242] |     | 0/16         |      |   | 2/119          |          |        |       | 10/97**     |    | ?    | ?  | ?  | ?  | ?     |
| Итого                |     | 1/181 (0,6%) |      |   | 99/1688 (5,9%) |          |        |       | 25/85 (33%) |    |      |    |    |    | 0/0   |
| <b>Подход 2</b>      |     |              |      |   |                |          |        |       |             |    |      |    |    |    |       |
| Feng Y, 202[202]     | x   | x            | x    | x | 18/179         | 33/185   | 13/58  | 12/24 | 4/12        |    |      | x  | x  | x  | x     |
| Khan S, 2019[316]    | x   | x            | x    | x | x              |          | 14/338 |       |             |    | 7/72 |    |    | x  | x     |
| Lu X, 2021[367]      | x   | x            | x    | x |                | 1/13     |        |       | 20/98       |    |      |    |    |    | 15/37 |
| Shi J, 2019[515]     | x   | 0/31         | 0/90 |   | 35/835         |          | 9/18*  |       | ?           |    | ?    | ?  | ?  | ?  | ?     |
| Stroud W, 2014[536]  | 0/1 | 0/4          | 0/85 |   |                | 37/1033* |        |       | ?           |    | ?    | ?  | ?  | ?  | ?     |
| Kim NE, 2020[321]    |     | 0/431        |      |   | 4/386          |          | 1/64** |       | ?           |    | ?    | ?  | ?  | ?  | ?     |

|                      |            |      |                 |          |        |                |        |      |               |       |   |   |   |
|----------------------|------------|------|-----------------|----------|--------|----------------|--------|------|---------------|-------|---|---|---|
| Laws A, 2018[341]    | 1/60       |      | 0/431           |          |        | 0/31           |        |      | x             | x     | x | x | x |
| Patel HD, 2020[451]  | ?          | ?    | ?               | 4/258*   | 3/235* | ?              | ?      | ?    | ?             | ?     | ? | ? |   |
| Hachey KJ, 2016[242] | 0/16       |      | 2/119           |          |        | 10/97**        |        |      | ?             | ?     | ? | ? |   |
| Итого                | 0/447 (0%) |      | 90/1457 (6,2%)  |          |        | 35/271 (12,9%) |        |      | 15/37 (40,5%) |       |   |   |   |
| <b>Подход 3</b>      |            |      |                 |          |        |                |        |      |               |       |   |   |   |
| Feng Y, 202[202]     | x          | x    | x               | 18/179   | 33/185 | 13/58          | 12/24  | 4/12 | x             | x     | x | x |   |
| Khan S, 2019[316]    | x          | x    | x               | x        | 14/338 |                |        | 7/72 |               |       | x | x |   |
| Lu X, 2021[367]      | x          | x    | x               | 1/13     |        |                | 20/98  |      |               | 15/37 |   |   |   |
| Shi J, 2019[515]     | x          | 0/31 | 0/90            | 35/835   |        |                | 9/18*  |      |               | ?     | ? | ? |   |
| Stroud W, 2014[536]  | 0/1        | 0/4  | 0/85            | 37/1033* |        |                |        |      |               | ?     | ? | ? |   |
| Kim NE, 2020[321]    | 0/431      |      |                 | 4/386    |        |                | 1/64** |      |               | ?     | ? | ? |   |
| Laws A, 2018[341]    | 1/60       |      | 0/431           |          |        | 0/31           |        |      | x             | x     | x | x |   |
| Patel HD, 2020[451]  | ?          | ?    | ?               | 4/258*   | 3/235* | ?              | ?      | ?    | ?             | ?     | ? | ? |   |
| Hachey KJ, 2016[242] | 0/16       |      | 2/119           |          |        | 10/97**        |        |      | ?             | ?     | ? | ? |   |
| Итого                | 0/658 (0%) |      | 119/3383 (3,5%) |          |        | 7/72 (9,7%)    |        |      | 0/0           |       |   |   |   |

\*верхняя граница не обнаружена в оригинальной публикации, поэтому была извлечена из среднего значения со стандартным отклонением или интерквартильного размаха; \*\* верхняя граница не обнаружена в оригинальной публикации и не может быть предположена.

Группировка пациентов по баллам при подходе 1: 1-4 балла, 5-7 баллов, 8-11 баллов и  $\geq 12$  баллов; при подходе 2: 1-4 балла, 5-8 баллов, 9-11 баллов и  $\geq 12$  баллов; при подходе 3: 1-4 балла, 5-9 баллов, 10-13 баллов и  $\geq 14$  баллов. Каждая из четырех групп обозначена степенью серой заливки. При каждом подходе данные исследователей, не имеющие соответствующие группы пациентов, игнорируются (ячейки без заливки).

Таблица П5 Синтез данных под другим специальностям

| Общая и смешанная хирургия               |            |                |                |                |               |                |                |  |  |
|--|------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|--|--|
| Баллы                                    | 0-1        | 2              | 3-4            | 5-6            | 7-8           | 9-11           | 12-15          |  |  |
| Bahl V, 2010[85]                         | 0/76       | 6/888          | 29/3001        | 40/3012        | 26/1008       |                | 17/261         |  |  |
| Lobastov K, 2016[363]                    | x          | x              | x              | 1/51           |               | 12/46          | 26/40          |  |  |
| Итого                                    | 0/76 (0%)  | 6/888 (0,7%)   | 29/3001 (1,0%) | 67/4071 (1,6%) |               | 55/347 (15,9%) |                |  |  |
| Хирургия головы и шеи                    |            |                |                |                |               |                |                |  |  |
| Баллы                                    | 0-1        | 2              | 3-4            | 5-6            | 7-8           | 9-11           | 12-15          |  |  |
| Shuman AG, 2012[516]                     | 0/29       | 1/203          | 1/624          | 7/811          | 7/289         |                | 11/60          |  |  |
| Yarlagadda BB, 2014[592]                 | 0          | 0/30           | 0/195          | 0/228          | 5/168         |                | 9/66           |  |  |
| Итого                                    | 0/29 (0%)  | 1/233 (0,4%)   | 1/819 (0,1%)   | 7/1039 (0,7%)  | 12/457 (2,6%) |                | 20/126 (15,6%) |  |  |
| Торакальная хирургия                     |            |                |                |                |               |                |                |  |  |
| Баллы                                    | 0-4        | 5-8            | 9-11           | 12-15          | 16-20         | 21-24          | 25-29          |  |  |
| Song C, 2019[521]                        | 0/63       | 22/179         |                |                | 8/20          |                |                |  |  |
| Yang X, 2020[591]                        | 0/61       | 8/107          |                |                | 9/24          |                |                |  |  |
| Итого                                    | 0/124 (0%) | 30/286 (10,5%) |                |                | 17/44 (38,6%) |                |                |  |  |
| Пластическая и реконструктивная хирургия |            |                |                |                |               |                |                |  |  |
| Баллы                                    | 0-1        | 2              | 3-4            | 5-6            | 7-8           | 9-11           | 12-15          |  |  |
| Pannucci CJ, 2011[434]                   | x          | x              | 3/500          | 5/400          | 5/176         |                | 6/50           |  |  |
| Pannucci CJ, 2011[437]                   | x          | x              | 6/1464         | 14/1165        | 10/544        |                | 11/162         |  |  |
| Jeong HS, 2014[284]                      |            | 1/92           | 6/536          | 9/621          | 4/239         |                | 4/110          |  |  |
| Shaikh MA, 2016[512]                     | 0/2        | 1/87           | 6/538          | 9/624          | 4/237         |                | 4/110          |  |  |
| Yago H, 2020[590]                        |            | 2/42           | 0/21           | 2/19           | 2/5           |                | 1/1            |  |  |
| Modarressi A, 2018[396]                  | x          | x              | 0/15           | 2/141          | 4/36          |                | x              |  |  |

|                   |              |                |                 |                 |                 |        |
|-------------------|--------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|
| Итого             | 1/225 (0,4%) | 21/3044 (0,7%) | 41/2970 (1,4%)  | 29/1237 (2,3%)  | 26/463 (5,6%)   |        |
| <b>ОРИТ</b>       |              |                |                 |                 |                 |        |
| Баллы             | 0-2          | 3-4            | 5-6             | 7-8             | 9-10            | ≥11    |
| Оби АТ, 2015[428] | 9/250        | 63/1138        | 101/1533        | 103/1200        | 83/723          |        |
| Хи JX, 2018[589]  | 0/1          | 0/9            | 2/167           | 26/924          | 23/791          | 15/235 |
| Итого             | 9/251 (3,5%) | 63/1147 (5,5%) | 103/1700 (6,1%) | 129/2124 (6,1%) | 121/1749 (6,9%) |        |

Степень серой заливки соответствует частоте развития ВТЭО от минимальной к максимальной



**Таблица Пб. Вопросы для электронного анкетирования отечественных специалистов с целью оценки приверженности к использованию шкалы Каприни**

| Вопрос   | Варианты ответа  |
|--|--|
| Укажите ваш город  | Свободный ввод   |
| Выберите характеристику, которая в наибольшей степени соответствует вашему ЛПУ               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Федеральный научный, научно-исследовательский, лечебный, образовательный центр</li> <li>• Областная клиническая больница</li> <li>• Районная клиническая больница</li> <li>• Городская клиническая больница</li> <li>• Ведомственное учреждение</li> <li>• Поликлиника, амбулаторный центр</li> <li>• Частная клиника с амбулаторной и/или стационарной помощью</li> <li>• Другое (свободный ввод)</li> </ul>   |
| Выберите характеристику, которая в наибольшей степени соответствует профилю вашего отделения | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Общая хирургия</li> <li>• Сосудистая хирургия</li> <li>• Рентгенэндоваскулярная хирургия</li> <li>• Флебология</li> <li>• Кардиохирургия</li> <li>• Онкохирургия</li> <li>• Нейрохирургия</li> <li>• Колопроктология</li> <li>• Акушерство и гинекология</li> <li>• Оториноларингология</li> <li>• Эндокринная хирургия</li> <li>• Пластическая и реконструктивная хирургия</li> <li>• Комбустиология</li> <li>• ОРИТ</li> <li>• Терапия (любая специальность)</li> <li>• Онкология (включая химиотерапию и лучевую терапию)</li> <li>• Диагностическое подразделение (любое)</li> <li>• Другое (свободный ввод)</li> </ul> |
| Используете ли Вы в своей практике шкалу Каприни?  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Да, всегда (является обязательной в соответствии с локальными протоколами)</li> <li>• Да, иногда (не является обязательной, используется на усмотрение врача)</li> <li>• Нет, но осведомлён (шкалу знаю, но использовать не приходилось)</li> <li>• Нет, никогда (шкалу не знаю, никогда не видел)</li> </ul>   |

|   |   |
|---|---|
| <p>Если вы знакомы со шкалой Каприни, то как долго?</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Менее 1 года</li> <li>• 1-3 года</li> <li>• 3-5 лет</li> <li>• 5-10 лет</li> <li>• Более 10 лет</li> <li>• Не знаком</li> </ul>  |
| <p>Выберите наиболее подходящую характеристику той версии шкалы Каприни, которую Вы используете в своей практике?</p>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бумажный вариант вне медицинской документации</li> <li>• Бумажный вариант, интегрированный в медицинскую документацию</li> <li>• Электронный вариант вне медицинской документации</li> <li>• Электронный вариант, интегрированный в медицинскую документацию</li> <li>• Не использую</li> </ul>                |
| <p>Какие методы первичной профилактики ВТЭО доступны в вашем ЛПУ?</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нефракционированный гепарин</li> <li>• Низко-молекулярные гепарины</li> <li>• Фондапаринукс</li> <li>• ПОАК</li> <li>• Эластичные бинты</li> <li>• Компрессионный противэмболический трикотаж</li> <li>• Интермиттирующая пневматическая компрессия</li> <li>• Электрическая стимуляция мышц голени</li> </ul> |
| <p>Используете ли Вы шкалу Каприни для принятия решений по первичной профилактике ВТЭО (объем и длительность использования методов профилактики)?</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Да</li> <li>• Нет</li> </ul>   |
| <p>Какие из альтернативных шкал для индивидуальной оценки риска развития ВТЭО Вы используете в своей практике?</p>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Padua</li> <li>• IMPROVE</li> <li>• Khorana</li> <li>• Rogers</li> <li>• Samama</li> <li>• Никакие</li> <li>• Другое (свободный ввод)</li> </ul>   |
| <p>Считаете ли Вы целесообразным применение пациент-ориентированного опросника на основе шкалы Каприни, заполняемого самим пациентом?</p>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Да</li> <li>• Нет</li> </ul>   |

**Таблица П7. Вопросы для телефонного интервью пациентов, выписанных из стационара, на предмет наличия новых симптоматических эпизодов ВТЭО**

| <b>Вопрос</b>  | <b>Комментарий</b>  |
|--|---|
| После того, как Вас выписали из больницы, были ли Вы повторно госпитализированы?   | Если да, то пожалуйста предоставьте медицинскую документацию о повторной госпитализации по электронной почте.   |
| После того, как Вас выписали из больницы, был ли у Вас диагностирован тромбоз глубоких вен, тромбоз поверхностных вен, тромбоэмболия легочной артерии или любой другой вид тромбоза?   | Если да, то пожалуйста предоставьте медицинскую документацию об этом диагнозе по электронной почте.   |
| После того, как Вас выписали из больницы, Вы продолжали принимать, возобновляли прием или Вам вновь прописывали какие-либо препараты для разжижения крови?   | Если да, то пожалуйста, предоставьте назначение врача на такие препараты по электронной почте.  |
| Принимаете ли Вы сейчас или применяли ли Вы после выписки из больницы такие препараты, как гепарин, низкомолекулярный гепарин, эноксапарин, надропарин, далтепарин, бемипарин, парнапарин, ривароксабан, апиксабан, дабигатран, варфарин, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор, прасугрел, дипиридамо́л, сулодексид? | Если да, то пожалуйста предоставьте по электронной почте назначения врача на такие препараты с указанием дозы и продолжительность приема. Если Вы не уверены, пожалуйста, предоставьте список всех лекарств, которые Вы принимали после выписки.  |
| После того, как Вас выписали из больницы, Вы испытывали одышку, боли в груди, кашель, отмечали наличие крови в мокроте, теряли сознание, испытывали боли в ноге, отмечали ее отек, покраснение кожи, наличие болезненных уплотнений на ноге?   | Если да, то Вам необходимо немедленно обратиться к врачу. Пожалуйста, пришлите его заключение по электронной почте.   |
| После того, как Вас выписали из больницы, были ли у Вас какие-либо кровотечения?   | Если да, то потребовало ли это обращения за медицинской помощью? Проходили ли вы специальные медицинские вмешательства для диагностики или лечения? Вы вызывали скорую помощь или были госпитализированы? Если да, пожалуйста, предоставьте медицинскую документацию, связанную с этим кровотечением, по электронной почте. |

**Таблица П8. Причины исключения пациентов из анализа per-protocol**

| <b>Характеристика, n/n всего (%)</b>                      | <b>Группа ИПК</b> | <b>Группа контроля</b> |
|---|-------------------|------------------------|
| Досрочное прекращение профилактики из-за кровотечения     | 7/204 (3,4)       | 11/203 (5,4)           |
| Досрочное прекращение профилактики из-за повреждения кожи | 4/204 (2,0)*      | 1/203 (0,5)**          |
| Досрочное прекращение профилактики по другим причинам     | 0/204 (0,0)       | 0/203 (0,0)            |
| Необходимость изменения режима профилактики               | 0/204 (0,0)       | 0/203 (0,0)            |
| Пропуск $\geq$ УЗАС                                       | 0/204 (0,0)       | 0/203 (0,0)            |
| Пропуск финального УЗАС перед выпиской                    | 0/204 (0,0)       | 0/203 (0,0)            |
| Отказ от секционного исследования                         | 0/204 (0,0)       | 0/203 (0,0)            |
| Невозможность оценки комплаентности к ИПК                 | 0/204 (0,0)       | 0/203 (0,0)            |
| Грубое несоответствие с первичной документацией           | 0/204 (0,0)       | 0/203 (0,0)            |
| Нарушение получения информированного согласия             | 0/204 (0,0)       | 0/203 (0,0)            |
| Нарушение процедур исследования                           | 0/204 (0,0)       | 0/203 (0,0)            |
| Невозможность получения данных для оценки финальной цели  | 0/204 (0,0)       | 0/203 (0,0)            |
| Любое другое грубое отклонение от протокола               | 0/204 (0,0)       | 0/203 (0,0)            |

\*В группе ИПК 4 пациента с кровотечением имели параллельно некрозы кожи и досрочно прекратили любую профилактику

\*\*В группе контроля 1 пациент с кровотечением имел параллельно некроз кожи и досрочно прекратил любую профилактику

**Таблица П9. Результаты анализа по первичной конечной точке в популяции per-protocol**

| <b>Показатель</b>  | <b>Группа ИПК<br/>(n=197)</b> | <b>Группа контроля<br/>(n=192)</b> |
|--|-------------------------------|------------------------------------|
| Бессимптомный венозный тромбоз нижних конечностей, n/n всего (%) | 1/197 (0.5%)                  | 33/192 (17.2%)                     |
| Относительный риск (95% ДИ)                                      | 0.030 (0.004-0.214)           | Референс                           |
| Медиана дней до достижения первичной конечной точки (ИКР)        | 5 (-)                         | 6 (5-7.5)                          |
| Нескорректированное ОУ (95% ДИ)                                  | 0.029 (0.004-0.214)           | Референс                           |
| Скорректированное ОУ (95% ДИ)                                    | 0.037 (0.005-0.272)           | Референс                           |

**Таблица П10. Результаты анализа чувствительности**

| <b>Показатель, n/n всего (%)</b>                  | <b>Группа ИПК</b> | <b>Группа контроля</b> | <b>ОР (95% ДИ)</b>     |
|---|-------------------|------------------------|------------------------|
| <b>Различная комплаентность к ИПК</b>             |                   |                        |                        |
| Пациенты с показателем комплаентности $\geq 90\%$ | 0/176 (0,0)       | 34/203 (16,7)          | 0,017<br>(0,001-0,271) |
| <b>Различная длительность наблюдения</b>          |                   |                        |                        |
| Пациенты со сроком наблюдения $\geq 7$ дней       | 0/181 (0,0)       | 16/172 (9,3)           | 0,029<br>(0,002-0,477) |
| <b>Различное число контрольных УЗАС</b>           |                   |                        |                        |
| Пациенты с числом УЗАС $\geq 2$                   | 0/178 (0,0)       | 18/176 (10,2)          | 0,027<br>(0,002-0,440) |

Таблица П11. Результаты запланированного анализа подгрупп

| Подгруппа                              | ИПК<br>n/n всего (%) | Контроль<br>n/n всего (%) | ОР<br>(95% ДИ)      | P*    |
|--|----------------------|---------------------------|---------------------|-------|
| <b>Хирургический профиль</b>           |                      |                           |                     |       |
| Абдоминальный                          | 1/131 (0,8)          | 31/147 (21,1)             | 0,036 (0,005-0,261) | 0,001 |
| Не абдоминальный                       | 0/73 (0,0)           | 3/56 (5,4)                | 0,110 (0,006-2,088) |       |
| <b>Вид вмешательства</b>               |                      |                           |                     |       |
| Открытое                               | 1/134 (0,7)          | 26/138 (18,8)             | 0,040 (0,005-0,288) | 0,001 |
| Не открытое                            | 0/70 (0,0)           | 8/65 (12,3)               | 0,055 (0,003-0,929) |       |
| <b>Экстренность вмешательства</b>      |                      |                           |                     |       |
| Плановое                               | 1/193 (0,5)          | 26/183 (14,2)             | 0,036 (0,005-0,266) | 0,001 |
| Не плановое                            | 0/11 (0,0)           | 8/20 (40,0)               | 0,103 (0,007-1,631) |       |
| <b>Радикальность вмешательства</b>     |                      |                           |                     |       |
| Радикальное                            | 1/192 (0,5)          | 28/175 (16,0)             | 0,033 (0,004-0,237) | 0,001 |
| Паллиативное                           | 0/12 (0,0)           | 6/28 (21,4)               | 0,17 (0,01-2,82)    |       |
| <b>Вид обезболивания</b>               |                      |                           |                     |       |
| Общее                                  | 1/173 (0,6)          | 31/157 (19,7)             | 0,030 (0,004-0,212) | 0,001 |
| Не общее                               | 0/31 (0,0)           | 3/46 (6,5)                | 0,21 (0,01-3,93)    |       |
| <b>Злокачественное новообразование</b> |                      |                           |                     |       |
| Да                                     | 1/173 (0,6)          | 31/157 (19,7)             | 0,029 (0,004-0,212) | 0,070 |
| Нет                                    | 0/31 (0,0)           | 3/46 (6,5)                | 0,21 (0,01-3,93)    |       |
| <b>Начало введения НМГ</b>             |                      |                           |                     |       |
| Перед операцией                        | 1/104 (1,0)          | 25/101 (24,8)             | 0,039 (0,005-0,281) | 0,007 |
| После операции                         | 0/83 (0,0)           | 7/85 (8,2)                | 0,068 (0,003-1,176) |       |
| Отсроченное                            | 0/17 (0,0)           | 2/17 (11,8)               | 0,20 (0,01-3,88)    |       |
| <b>Интраоперационная ИПК</b>           |                      |                           |                     |       |
| Да                                     | 0/100 (0,0)          | 9/102 (8,8)               | 0,054 (0,003-0,910) | 0,001 |
| Нет                                    | 1/104 (1,0)          | 25/101 (24,8)             | 0,039 (0,005-0,281) |       |
| <b>Балл Каприни</b>                    |                      |                           |                     |       |
| <11                                    | 1/58 (1,7)           | 4/63 (6,3)                | 0,28 (0,03-2,43)    | 0,525 |
| ≥11                                    | 0/145 (0,0)          | 30/140 (21,4)             | 0,016 (0,001-0,256) |       |
| <b>Клинический центр</b>               |                      |                           |                     |       |
| КБ№1 УДП РФ                            | 0/100 (0,0)          | 9/102 (8,8)               | 0,054 (0,003-0,910) | 0,710 |
| ГКБ №24 ДЗМ                            | 1/103 (1,0)          | 25/101 (24,8)             | 0,039 (0,005-0,281) |       |
| <b>Длительность пребывания в ОРИТ</b>  |                      |                           |                     |       |
| ≤1 сут.                                | 0/144 (0,0)          | 9/103 (8,7)               | 0,079 (0,01-0,618)  | 0,426 |
| ≥2 сут.                                | 1/60 (1,7)           | 25/100 (25,0)             | 0,067 (0,009-0,479) |       |
| <b>Срок госпитализации</b>             |                      |                           |                     |       |
| ≤9 дней                                | 0/78 (0,0)           | 9/87 (10,3)               | 0,124 (0,016-0,956) | 0,105 |
| ≥10 дней                               | 1/126 (0,8)          | 25/116 (21,6)             | 0,037 (0,005-0,267) |       |

\*p для взаимодействия рассчитано с помощью регрессии Кокса (категориальные величины)