

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

На правах рукописи

Вагин Иван Владимирович

**ПРОГНОЗ И ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ РАСШИРЕННЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА ОРГАНАХ
БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ НА ОСНОВЕ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ**

3.1.9. Хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Карипиди Геннадий Константинович

Краснодар – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ, ПРОГНОЗИРОВАНИИ И МЕТОДАХ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Эпидемиология, риски и механизмы развития тромбоэмболических осложнений в практике абдоминальной хирургии.....	12
1.2 Прогнозирование и диагностика венозных тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде	21
1.3 Профилактика тромбоэмболических осложнений в хирургической практике	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Общая характеристика больных.....	37
2.2 Методы исследования.....	48
2.2.1 Исследование свертывающей системы крови.....	48
2.2.2 Исследование тромбодинамики	52
2.2.3 Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей	57
2.2.4 Статистические исследования	59
ГЛАВА 3. ЗНАЧЕНИЕ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСТРЕННЫХ РАСШИРЕННЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ.....	61
3.1 Создание прогностической карты риска тромбоэмболических осложнений для больных после проведенных расширенных оперативных вмешательств на органах брюшной полости (ретроспективное статистическое исследование).....	61
3.2 Состояние системы гемостаза у больных с экстренной хирургической патологией в периоперационном периоде.....	70

3.3 Тест тромбодинамики в комплексной оценке риска тромбоземболических осложнений у больных с экстренной хирургической патологией в периоперационном периоде.....	77
3.4 Состояние венозной системы нижних конечностей у больных с экстренной хирургической патологией в периоперационном периоде	81
ГЛАВА 4. ПРИМЕНЕНИЕ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ В КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ СИСТЕМЫ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ РАСШИРЕННЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ПОВОДУ ЭКСТРЕННОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ	89
4.1. Тест тромбодинамики в комплексной оценке риска тромбоземболических осложнений у больных основной группы с экстренной хирургической патологией в послеоперационном периоде.....	89
4.2 Результаты применения теста «Тромбодинамика» в комплексной оценке риска послеоперационных тромбоземболических осложнений у больных с экстренной хирургической патологией.....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Раннее выявление и профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей и связанных с ним тромбоэмболических осложнений (ТЭО) остаются актуальной проблемой на пути совершенствования хирургической помощи [60, 114], так как среди причин послеоперационной летальности тромбоз легочной артерии составляет 10–21% и занимает 2–3-е место после перитонита и сердечно-сосудистой недостаточности [162].

Более 25% случаев тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) возникают после обширных хирургических вмешательств [235, 240]. Основную роль в возникновении послеоперационных тромбоэмболических осложнений играют характер, травматичность и длительность оперативных вмешательств. Операционная травма, анемия, повреждение эндотелия и другие факторы приводят к активации системы гуморального и тканевого гемостаза и снижению фибринолитической активности крови. Кроме того, гиподинамия и расслабление мышц нижних конечностей во время проведения общего обезболивания и в раннем послеоперационном периоде приводят к снижению скорости кровотока в венах нижних конечностей [151]. Поэтому опасность тромбоэмболических осложнений во многом зависит и от продолжительности самого оперативного вмешательства [252].

Бессимптомное течение тромбоза глубоких вен в послеоперационном периоде, развитие ТЭЛА в целом ряде случаев после выписки из стационара создают иллюзию относительно низкой частоты тромбоэмболических осложнений. По степени риска послеоперационных тромбоэмболических осложнений, абдоминальные операции находятся на втором месте после ортопедических оперативных вмешательств и достигают 37% всех тромбоэмболических осложнений, развившихся после оперативных вмешательств [231]. Так, при операциях на органах брюшной полости к 8-м

суткам послеоперационного периода риски развития ТГВ и ТЭЛА составляют более 50%. Спустя месяц после операции эти риски сохраняются в 10–12% наблюдений.

По данным патологоанатомических исследований, в 50–80% случаев ТЭЛА не диагностируется вообще, а во многих случаях ставится лишь предположительный диагноз.

В настоящее время разработан и используется новый тест «Тромбодинамика» для мониторинга гемокоагуляционных нарушений в раннем послеоперационном периоде, в том числе и для определения рисков кровоточивости вследствие проводимой профилактики венозных тромбоэмболических осложнений. Авторы описывают его, как метод ранней диагностики нарушений системы гемостаза, который определяет пространственные процессы, которые происходят при формировании сгустка. Согласно инструкции по применению аппарата, для проведения теста «Тромбодинамика» для исследования используется тонкий слой плазмы. Для его проведения образцы плазмы помещаются в специальные каналы измерительной кюветы водяного термостата. После помещения в кювету вставки-активатора начинается процесс свертывания крови в виде роста фибринового сгустка на активаторе. Этот процесс регистрируется и фиксируется в виде снимков с помощью цифровой видеокамеры, встроенной в прибор. Полученные снимки позволяют рассчитать численные значения пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка: время задержки роста и его скорость, а также наличие спонтанного тромбообразования, если оно произошло вдали от активатора.

Метод тромбодинамики позволяет своевременно диагностировать нарушения в системе гемостаза и адекватно контролировать лечение, в частности, антикоагулянтную терапию, а также определять эффективность трансфузии свежезамороженной плазмы, что чрезвычайно важно для лечения больных в послеоперационном периоде.

Степень разработанности темы. Анализируя последние отечественные и международные клинические рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде у хирургических больных следует отметить, что, несмотря на большое число публикаций, посвященных решению данной проблемы, множество изученных факторов риска с разным прогностическим значением, которые способствуют развитию или являются предикторами ВТЭО, вопросы прогнозирования и выбора метода профилактики остаются открытыми и далеки от своего окончательного решения. Среди причин послеоперационной летальности ВТЭО и тромбоз легочной артерии составляет 10–21 % и занимает 2–3-е место после перитонита и сердечно-сосудистой недостаточности. Несмотря на значительный прогресс в разработке методов прогнозирования венозных тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде, проблема создания персонализированного и в то же время основанного на комплексном подходе, методов надежного прогнозирования остается актуальной и на сегодняшний день [74, 117]. Отсутствие единых прогностических шкал создает значительные трудности для врача в вопросах стратификации рисков и выборе рациональной и персонализированной тактики при проведении профилактики ВТЭО [99, 184, 204]. В связи с этим ведутся попытки реализации новых подходов с расширением списка возможных рисков и маркеров ВТЭО у различных групп пациентов. Разработанные шкалы прогноза ВТЭО на основе стратификации факторов риска, хорошо зарекомендовавшие себя в плановой хирургии, не всегда являются достаточно точными в ургентных ситуациях, когда число этих факторов значительно увеличивается, а некоторые не могут быть определены в сжатые сроки предоперационного периода у экстренного больного. традиционные методы диагностики обладают низкой чувствительностью и специфичностью. Это не позволяют использовать тот или иной тест для глобальной оценки и мониторинга системы гемостаза в

периоперационном периоде. Поэтому, в последние годы во всем мире идет активное создание новых интегральных методов оценки системы гемостаза [73, 241]. Основная линия этого поиска – стремление создать корректную экспериментальную модель гемостаза и тромбоза, приблизить свертывание *in vivo* к ситуации *in vitro*, или «глобальный тест гемостаза».

Таким образом, нерешенные вопросы механизмов тромбообразования у хирургических больных, сохраняющаяся высокая частота ВТЭО, недостаточно разработанные методы прогноза и профилактики, а также необходимость глобального и в то же время персонифицированного подхода к оценке состояния гемостаза по нашему мнению, основой повышения эффективности профилактики ВТЭО определили необходимость выполнения данного исследования.

Цель настоящего исследования: уменьшение количества венозных тромбоэмболических осложнений у больных после расширенных операций на органах брюшной полости путем применения эффективной системы прогноза и профилактики, основанной на использовании теста «Тромбодинамика».

Задачи исследования:

1. Выявить характерные изменения в системе гемостаза у больных, перенесших расширенные оперативные вмешательства на органах брюшной полости, которые способствуют развитию послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений, а также влияющие на выбор лечебной тактики.
2. Разработать шкалу оценки риска развития венозных тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде для пациентов с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, осложненными перитонитом.
3. Определить порядок применения теста «Тромбодинамика» для диагностики нарушений гемостаза у больных после расширенных операций на органах брюшной полости.

4. Определить диагностическую и прогностическую значимость показателей теста «Тромбодинамика» в периоперационном периоде у больных после расширенных операций на органах брюшной полости для контроля эффективности проводимой профилактики послеоперационных тромбоэмболических осложнений.

5. На основе комплексного подхода к мониторингу системы гемостаза в периоперационном периоде с использованием предложенной оценочной шкалы и теста тромбодинамики снизить частоту венозных тромбоэмболических осложнений у больных после расширенных оперативных вмешательств по поводу острых хирургических заболеваний органов брюшной полости.

Научная новизна исследования. Впервые:

1. Научно обоснована необходимость внедрения теста «Тромбодинамика» для диагностики и мониторинга нарушений в системе гемокоагуляции у больных после расширенных абдоминальных хирургических вмешательств.

2. С помощью математических методов анализа разработана и внедрена в клиническую практику модифицированная шкала прогноза вероятности наступления венозных тромбоэмболических осложнений у больных после расширенных абдоминальных хирургических вмешательств.

3. Проведена оценка эффективности теста «Тромбодинамика» и надежности прогноза возможных тромбоэмболических осложнений у пациентов с ургентной абдоминальной патологией.

4. Проведена динамическая оценка показателей плазменного гемостаза при проведении антикоагулянтной терапии с использованием теста «Тромбодинамика».

5. Выявлена преимущественная роль некоторых показателей плазменного гемостаза при оценке эффективности различных видов антикоагулянтов.

Методология и методы исследования. Исследование является одноцентровым, контролируемым, рандомизированным, проспективным, сравнительным в параллельных группах. Пациенты разделены на 2 группы:

основную и группу сравнения. Схема лечения в основной группе: хирургическое + скорригированная схема антикоагулянтной терапии с учетом теста тромбодинамики. В контрольной группе лечение состоит в хирургическом пособии со стандартной схемой введения антикоагулянтов. Регистрация побочных эффектов осуществлялась на всех этапах исследования.

Основные научные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Подавляющему числу больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, осложненными вторичным перитонитом, характерны нарушения системы гемостаза и активация системы свертывания на фоне замедления кровотока в венах нижних конечностей. Степень выраженности этих нарушений напрямую зависит от тяжести вторичного перитонита, эндогенной интоксикации и полиорганной дисфункции.
2. Включение теста «Тромбодинамика» в комплекс диагностических мероприятий позволит оптимизировать оценку состояния системы гемостаза в послеоперационном периоде у хирургических больных и осуществить коррекцию доз препаратов для профилактической антикоагулянтной терапии.
3. Применение предложенной шкалы оценки риска тромбоземболических осложнений и теста «Тромбодинамика» способствует уменьшению числа тромбоземболических осложнений у больных с расширенными хирургическими вмешательствами на органах брюшной полости.

Теоретическая значимость исследования. Теоретическая значимость работы заключается в углублении представлений о состоянии системы гемостаза у больных с острой хирургической патологией как в до- так и в послеоперационном периоде. Полученные данные свидетельствуют о возможности эффективно оценивать риски возникновения ТЭО, а также своевременно проводить коррекцию системы гемостаза.

Практическая значимость исследования. Комплексный подход к диагностике венозных послеоперационных тромбоэмболических осложнений с применением разработанной шкалы оценки риска тромбоэмболических осложнений и теста «Тромбодинамики» позволит снизить частоту послеоперационных осложнений, сократит сроки пребывания в стационаре и временную нетрудоспособность, позволит снизить прямые и косвенные затраты на лечение. Все вышеизложенное приведет к улучшению результатов лечения больных, перенесших расширенные операции на органах брюшной полости.

Личный вклад автора в исследование. Автором исследования лично определены и сформированы цели и задачи исследования, разработана структура диссертации, последовательно выполнена при непосредственном участии на всех этапах работы: сбор, регистрация и систематизация материала, статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов, написание научных статей, освещение докладов с результатами работы на обществе хирургов и научно-практических конференциях, оформление диссертационной работы. Самостоятельно проведены тесты «Тромбодинамики», осуществлен отбор и принято непосредственное участие в оперативном и послеоперационном лечении пациентов, включенных в исследование. Разработана шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность проведенного исследования определяется формированием достаточного количества клинических наблюдений ($n = 261$) групп сравнения и обработкой полученных результатов современными методами статистического анализа.

Апробация диссертации проведена на объединенном заседании кафедры факультетской и госпитальной хирургии, кафедр хирургии № 1 и 2 ФПК и ППС, кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Внедрение результатов исследования в практику. Основные результаты работы внедрены в практику хирургических отделений ГБУЗ МБУЗ КГК БСМП (3 акта внедрения). Научные положения диссертации используются в лекциях и практических занятиях, проводимых на кафедре факультетской и госпитальной хирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Публикации по материалам диссертации. По теме диссертации опубликовано 3 печатных работы, все – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка сокращений, библиографического списка. Библиография содержит 150 отечественных и 106 зарубежных источников. Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, иллюстрирована 35 таблицами и 20 рисунками.

ГЛАВА 1.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ, ПРОГНОЗИРОВАНИИ И МЕТОДАХ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология, риски и механизмы развития тромбоэмболических осложнений в практике абдоминальной хирургии

Проблема венозных тромбоэмболических осложнений, выраженная послеоперационным тромбозом глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), является наиболее распространенной причиной предотвратимой летальности хирургических больных. Уже более 150 лет она сохраняет свою актуальность, находится в центре внимания хирургов и далека от окончательного разрешения [78, 113, 122, 141]. По данным Минздрава РФ, в России ежегодно регистрируется более 80 тыс. случаев подобных осложнений после хирургических вмешательств [20].

Общая частота развития послеоперационного венозного тромбоза у хирургических больных высокого риска составляет от 28 до 50%, проксимального тромбоза – 8,6%, легочной эмболии – 9,3% [11, 12, 215]. Насчитывается 3–4 пациента в год на 10 тыс. человек с ТЭЛА, обнаруженной в послеоперационном периоде [141]. По данным патологоанатомических исследований, частота тромбоэмболии легочной артерии в России за последние 40 лет выросла в 5 раз и регистрируется у 21,5% умерших больных [63]. В США, по некоторым сообщениям, осложнение тромбоза глубоких вен нижних конечностей в виде массивной тромбоэмболии легочной артерии ежегодно является причиной 300 тыс. летальных исходов [81, 162]. В клиниках Великобритании в структуре общей летальности ТЭЛА занимает 10%. Каждый год, с учетом мировых статистических данных, число

пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) в РФ после различных операций увеличивается на 90–100 тыс. человек [97].

В связи с последними успехами хирургии и диагностики отмечается тенденция к росту количества хирургических операций больших объемов, связанных с острыми заболеваниями органов брюшной полости, а также осложнениями онкологических процессов. Именно после расширенных оперативных вмешательств возникает 65% случаев тромбозов глубоких вен нижних конечностей [30, 97, 195, 215]. Бессимптомное течение заболевания и полиморфизм клиники [81, 141] приводят к тому, что болезнь обнаруживается лишь у 1 из 8 больных с верифицированным диагнозом ТГВ [72, 123, 168].

На сегодняшний день в литературе описано множество факторов с разным прогностическим значением, которые способствуют развитию ВТЭО или являются их предикторами.

Первую группу факторов риска тромботических осложнений представляют операционные факторы, вторую – индивидуальные [26, 99]. К операционным относят вид операции, длительность и травматичность вмешательства, а также предполагаемую операционную кровопотерю [113, 198]; к индивидуальным факторам самого пациента – наследственные тромбофилии; мутации гена фактора V (A506G – Лейден) и протромбина (G20210A); дефицитные состояния антитромбина III, протеина C и (или) S; повышение содержания в крови факторов VII, VIII, IX, XI, С-реактивного протеина, интерлейкина-8; наличие фактора Виллебранда, гипергомоцистеинемии или волчаночного антикоагулянта, а также острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, осложненных перитонитом; травматичность самой операции; фактор иммобилизации в послеоперационном периоде; наличие центральных венозных катетеров; системная красная волчанка; сахарный диабет; онкопроцесс и миелопролиферативные заболевания; проводимая гормональная терапия; ожирение; курение; возраст и пол [67, 74, 137, 188, 191, 196, 217, 223, 228,

236, 239,]. При сочетании нескольких предрасполагающих факторов частота ТЭО значительно возрастает [211].

У большинства пациентов острые заболевания органов брюшной полости осложняются развитием перитонита разной степени выраженности. Наличие гнойно-септического процесса в данных областях значительно увеличивает вероятность развития ВТЭО [31, 115, 133]. В настоящее время доказана корреляция между степенью тяжести перитонита и риском развития венозных тромбозомболических осложнений в раннем послеоперационном периоде [71, 129, 160, 200]. Вынужденная иммобилизация пациента в данном периоде приводит к венозному застою глубоких вен нижних конечностей [73, 82, 122, 151], а повышение внутрибрюшного давления и развитие синдрома внутрибрюшного сдавливания – к замедлению кровотока по нижней полой вене и уменьшению венозного возврата в правые отделы сердца, что в свою очередь вызывает снижение сердечного выброса и относительную сердечно-сосудистую недостаточность [48, 55, 124, 131, 179, 199].

Сама операционная травма и кровопотеря являются пусковым механизмом для целого ряда патофизиологических процессов, инициирующих начало возникновения венозного тромбоза [1, 56]. Происходит массивный выброс медиаторов воспаления, которые приводят в действие систему свертывания крови [26, 113]. Гиперкатехоламинемия ускоряет агрегацию и образование тромбоцитов и способствует выделению тромбопластических факторов в свободный кровоток, что активирует все звенья гемостаза [69]. Благодаря интраоперационной травме эндотелия сосудов запускается работа внешних и внутренних путей свертывающей системы и создается значительное количество тромбина [87]. При этом нарушаются процессы выделения антикоагулянтных факторов эндотелия и формируется локальный тромбоцитарный, а затем и фибриновый тромб.

Операционный стресс, наличие выраженной эндогенной интоксикации при заболеваниях органов брюшной полости приводят к развитию эндотелиальной дисфункции. Сосудистый эндотелий в норме обеспечивает

баланс между антитромботическими процессами и механизмами свертывания крови [34]. В частности, эндотелиальный фактор релаксации (NO) активирует гуанилатциклазу. Следствием этого является повышение внутриклеточной концентрации цГМФ и снижение содержания ионов кальция, что в конечном итоге приводит к расширению сосудов и уменьшению скорости кровотока [43]. Кроме того, NO способен подавлять агрегацию, индуцированную АДФ и другими веществами, и адгезию тромбоцитов к эндотелиальному покрову, а также регулировать таким образом состояние пристеночного гемостаза. Клетки эндотелия вырабатывают различные антикоагулянты. К ним относятся гепариноподобные протеингликаны, тромбомодулин-зависимый белок С и антитромбин III, антитромбоцитарные соединения (простациклин и оксид азота, которые подавляют агрегацию тромбоцитов) и фибринолитические плазминогенные активаторы тканевого и урокиназного типа [31, 86, 101]. Проведенные исследования с использованием многофакторного анализа показали, что единственным независимым предиктором нарушений функции эндотелия является уровень гомоцистеина [16, 100, 128, 181]. Частота встречаемости гипергомоцистеинемии у больных с венозными тромбозами составляет 30–50% [149], а риск развития артериального тромбоза у пациентов с повышенным уровнем гомоцистеина увеличен более чем в 10 раз. Данное патологическое состояние оказывает токсическое влияние на эндотелий сосудов [68]. В то же время установлено, что отношение шансов возникновения и развития рецидива ВТЭО не зависит от уровня гомоцистеина в сыворотке крови, пола и возраста больного [100]. При нарушении функции эндотелия запускаются механизмы венозной трансформации, которые до настоящего времени изучены недостаточно [53, 244]. Гипоксия, возникающая вследствие сбоя работы регионарного кровотока, вызывает экспрессию генов, кодирующих медиаторы воспаления и факторы роста [27]. Наряду с этим развивается асептический воспалительный процесс стенок сосудов [62, 75, 232]. На микроскопическом

уровне это проявляется дистрофическими и дегенеративными изменениями соединительной ткани венозной стенки, нарушением клапанной и каркасной функции, что приводит к варикозной трансформации. Эти изменения в дальнейшем определяют морфофункциональные нарушения венозного оттока и стаз крови в венах нижних конечностей [66].

Обширные и травматичные оперативные вмешательства на органах брюшной полости приводят к временной иммобилизации пациента. Впервые данное явление и его взаимосвязь с ВТЭО была описана G. Bauer в 1944 г. По современным статистическим исследованиям, несмотря на развитие методов прогноза, диагностики и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, временная иммобилизация пациента или его нижних конечностей является этиологической причиной 1,5–3% всех имеющихся ВТЭО [193].

Наибольшее число расширенных оперативных вмешательств по поводу острых заболеваний органов брюшной полости выполняется у групп больных пожилого и старческого возраста, зачастую с отягощенным соматическим анамнезом [46, 129, 138, 195]. В настоящее время установлено, что частота развития венозных тромбозов у пациентов старше 70 лет в 10 раз выше, чем у больных молодого и среднего возраста [72, 148]. Коморбидные состояния, чаще представленные в группах пожилого и старческого возраста, также оказывают влияние на увеличение частоты ВТЭО. К ним относятся: хронические инфекции мочевыводящих путей, осложненный кариес или острая респираторная инфекция, тромбофлебит. V. Chopra (2013), J. Parienti (2015), N.G. Connors, J.D. Caldwell (2017) с соавт. представили результаты метаанализа исследований более чем 29 тыс. пациентов, согласно которым периферические венозные катетеры несут вдвое большие риски развития тромбоза глубоких вен по сравнению с центральными.

Одними из часто встречающихся сопутствующих заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста являются различные неврологические патологии, чаще последствия перенесенного острого

нарушения мозгового кровообращения или только что произошедшего ишемического инсульта [139, 161, 248]. Многочисленные исследования свидетельствуют об их значимости в развитии тромбоэмболических осложнений у хирургических больных [49, 51, 88, 117]. Наличие в анамнезе недавно перенесенного инсульта значительно отягощает прогноз. При разработке стратегии антикоагулянтной терапии и профилактики ВТЭО необходим персонализированный подход с учетом особенностей нарушений гемостаза в каждом конкретном случае [89, 117, 237, 238].

Сахарный диабет (СД) 2 типа – одно из самых распространенных в мире заболеваний, которое имеет тенденцию к неуклонному росту числа больных. Для многих хирургических пациентов болезнь является серьезной сопутствующей патологией, которая в значительной мере способствует развитию сосудистых осложнений различного характера, что подтверждено многочисленными исследованиями [38, 45, 61]. У пациентов, имеющих данное заболевание, на фоне генетической предрасположенности появляются разнообразные изменения в системе гемостаза. Это, в свою очередь, повышает риск развития ВТЭО в послеоперационном периоде более чем в 2 раза [89, 106]. У большинства обследованных с хирургической патологией, сопутствующим сахарным диабетом 2 типа или наличием волчаночного антикоагулянта с PAI-1-675 5G > 4G были выявлены тромбофилические состояния в виде сочетания гипергомоцистеинемии и мутации в гене *MTRR* 66 A > G, у прочих пациентов – диагностированы тромбофилические состояния с *MTRR* 66 A > G и *PAI-1-675* 5G > 4G, а также мутации *V* фактора Лейдена [107].

Другими исследованиями установлено, что у больных сахарным диабетом 2 типа имеется повышение выброса в кровяное русло гликопротеидов Ib и IIb/IIIa, что приводит к увеличению адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов и усиливает их взаимодействие с фибриногеном и фактором Виллебранда [226]. Кроме того, тромбоксан, который выделяют активные тромбоциты, может вызывать спазм

периферических сосудов. У пациентов, страдающих СД, нарушена чувствительность тромбоцитов к инсулину [187]. В связи с этим ингибирующий эффект данного гормона на агрегацию тромбоцитов в виде супрессии P2Y₁₂-рецепторов у них не определяется. Считается, что СД является независимым фактором риска. Он оказывает влияние на возможность развития тромбозных осложнений после операции за счет имеющихся нарушений в системе фибринолиза и эндотелиальной дисфункции [29, 38, 108, 147, 176, 219].

Различные сердечно-сосудистые заболевания, несущие дополнительные риски развития венозных тромбозных осложнений, являются частой сопутствующей патологией, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Вероятность их появления у данной категории больных значительно увеличивается, так как к хирургическим присоединяются еще и проблемы кардиологического характера в виде наличия аритмии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемической болезни сердца и других заболеваний [13, 15]. В ряде исследований, проводимых у больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца и проявлениями ХСН, выявлена гипергомоцистеинемия, которая относится к факторам риска развития ТЭО.

Большие и расширенные операции в абдоминальной хирургии нередко проводятся по поводу осложнений злокачественных новообразований различной локализации [20, 140, 175]. Пациенты онкологического профиля относятся к группе высокого риска, так как вероятность развития у них ВТЭО в послеоперационном периоде выше в 4–7 раз, чем у больных без онкологической патологии [32, 122, 245]. У таких пациентов еще до проведения оперативного лечения регистрируются гиперкоагуляционные сдвиги, которые связаны как со специфическими прокоагулянтами, выделяемыми клетками опухоли, так и с неспецифическими факторами (раковый прокоагулянт, цистеинпротеаза и др.) [137, 185].

Оперативные вмешательства, предпринимаемые по поводу опухолевого процесса, значительно увеличивают риск и частоту развития тромбоемболических осложнений [7, 138, 163]. У онкологических больных это связано с изменением системы гемостаза: поступлением в кровоток активаторов фибринолиза, высокоактивного тканевого тромбопластина, а также специфических прокоагулянтов, плазминогена, активаторов плазминогена урокиназного типа и его ингибиторов – PAI-I и анексина-II [170]. Определенную роль также играют изменения активности D-димера, фибринопептида-A, фактора VIIa, протромбина 1–2 и комплекса тромбин-антитромбин [210].

Рост опухоли и паратуморозное воспаление приводят к выделению в кровоток биологически активных веществ (интерлейкинов, цитокинов, α -факторов некроза опухоли и др.), которые вызывают повреждение эндотелия сосудов и способствуют развитию эндотелиальной дисфункции [129, 138]. Растущая опухоль может сдавливать центральные сосуды, инфильтрировать их, вызывать затруднение кровотока и повышать возможности тромбообразования в месте инфильтрации. Проводимая цитостатическая химиотерапия и заместительная гормональная терапия также приводит к повреждению как самой опухолевой ткани, так и эндотелия кровеносных сосудов, что способствует спонтанному образованию тромбов [218].

Врожденная предрасположенность к тромбозам (тромбофилия) также должна рассматриваться как один из предрасполагающих к ВТЭО факторов [50, 119, 194, 256]. У больных с тромбозами глубоких вен голени ее частота составляет приблизительно 8% [40].

В настоящее время известно большое количество различных мутаций, которые в разной степени способствуют процессу возникновения ВТЭО [94]. Однако, в соответствии с рекомендациями Британского общества гематологов, название «наследственные тромбофилии» принято использовать только в отношении тех генетических дефектов системы свертывания крови, которые увеличивают риски развития

тромбоэмболических осложнений в два и более раза [40, 156]. Исходя из этого, в настоящее время к «наследственным тромбофилиям» стоит относить: мутации генов *SERPINC1*, *PROC*, *PROS1*, которые вызывают дефицит антитромбина III (АТ III) и протеинов С и S (РС, PS); мутацию Лейдена (*FVL*) и мутацию *G20210A* (*G20210A PT*) в гене протромбина [156]. У обследованных пациентов выявлены: *FVL* – в гене фактора V, *G20210A* – в гене протромбина, *C677T* – в гене 5,10-МТГФР и аллельных вариантов гена ингибитора активатора плазминогена *1 PAH* и гена *CYP2C9* [26, 67, 94, 194, 241]. Кроме этого, обнаружены мутации, влияющие на метаболизм варфарина и полиморфизмы факторов свертывающей и противосвертывающей систем крови. Проведенное генетическое типирование показало, что у всех пациентов тромбофилия была обусловлена генетическими дефектами сосудисто-тромбоцитарного сегмента гемостаза [220]. Данные последних исследований свидетельствуют о том, что мутации *A506G* в гене фактора V и *G20210A* в гене фактора II не являются абсолютными предикторами тромбоэмболических осложнений, так как при их наличии не исключается развитие у пациента болезни Виллебранда [6, 206]. Мутации *C677T* и *A1298C* в гене *MTHFR* часто выявляются у клинически здоровых людей и также не принимаются в качестве фактора риска ВТЭО [197].

При наследственной предрасположенности и генетической детерминированности к тромбофилии эффективность общепринятой профилактики ВТЭО снижается [256], поэтому одним из направлений индивидуализации антикоагулянтной терапии может стать генетическое типирование пациентов. Стоит также добавить, что склонность к венозным тромбоэмболическим осложнениям формируется при ряде приобретенных гематологических нарушений, таких как антифосфолипидный синдром и миелопролиферативные заболевания.

Риск развития ВТЭО возрастает у женщин, принимающих синтетические эстрогены и прогестерон [78]. Особенно это относится к

высоким дозам эстрогенов [155]. Эстрогены обладают вазодилатирующим эффектом, влияют на замедление кровотока в венах, усиливают образование тромбина и VIII фактора, что приводит к увеличению эндогенного тромбинового потенциала [167, 217]. В настоящее время описана новая нозологическая форма гормониндуцированной флебопатии [143]. Длительное использование оральных контрацептивов может повышать уровень гомоцистеина и влиять на метаболизм пиридоксина. Подобным эффектом обладает и азауридин, который применяют при лечении окклюзионных заболеваний артерий [149].

Таким образом, серьезная угроза тромбообразования возникает уже в периоперационном периоде и продолжает существовать длительное время [2, 54, 200]. Многофакторность этого процесса и большое количество факторов риска определяют необходимость проведения раннего прогнозирования и диагностики гемокоагуляционных нарушений, а также требуют выполнения дальнейших исследований для выявления новых предпосылок и методов мониторинга состояния свертывающей системы крови в до и послеоперационном периодах.

1.2 Прогнозирование и диагностика венозных тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде

Несмотря на то, что большинство причин, способствующих развитию тромбоэмболических осложнений, хорошо изучены, объективный анализ и стратификация многофакторных рисков остаются затруднительными [129]. От адекватной оценки опасности развития ТЭО во многом зависит и эффективность периоперационной профилактики [74, 190].

Первые попытки прогнозирования тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде проводились путем эмпирического создания групп риска на основе данных анамнеза и клинических исследований системы гемостаза [173]. В зависимости от количественного сочетания

выбранных факторов и их значимости происходило формирование групп повышенного риска. В связи с тем, что информации о патогенетических механизмах развития тромбоэмболических осложнений было недостаточно, в итоговом результате не учитывались нарушения микроциркуляции как пускового механизма, а также отсутствовали многие объективные критерии, позволяющие осуществить надежный прогноз.

Существует большое количество способов прогнозирования, рекомендаций и моделей стратификации рисков ВТЭО, представляющих практический интерес [24, 75, 211]. В настоящее время в клинической практике разработаны и применены несколько шкал прогноза развития ТЭЛА. Первая – модифицированный индекс GENEVA [111], который позволяет оценить риск возникновения тромбоэмболии легочной артерии по клиническим признакам. Вторая – валидизированная канадская шкала P.S. Wells, созданная для определения вероятности тромбоза глубоких вен по клиническим данным [251]. Она не может быть использована в прогнозировании, так как применяется уже при наличии признаков ТГВ или ТЭЛА. В сочетании с мониторингом уровня D-димера и/или УЗИ сосудов нижних конечностей шкала P.S. Wells является важным инструментом в комплексном алгоритме диагностики уже случившихся венозных тромбоэмболических осложнений [110].

Шкала Padua, созданная в университете г. Падуи, служит в качестве прогностического инструмента для обнаружения у нехирургических больных вероятности тромбоза глубоких вен и/или ТЭЛА в условиях стационара. Для стратификации риска ВТЭО у онкологических пациентов и отбора больных, которым целесообразна медикаментозная профилактика тромбоэмболических осложнений, используется четвертая шкала риска – A. Khorana [136, 210].

В 2011 г. J. Hippisley-Cox и C. Coupland создали алгоритм прогнозирования риска венозных тромбозов в общей популяции больных. Он состоял из 15 признаков. Помимо стандартных факторов риска в виде пола, веса, сердечной недостаточности и варикозной болезни, большое внимание

при разработке данного алгоритма было уделено наличие острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости и злокачественного новообразования. При прогнозе риска ТЭЛА у онкологических больных необходимо также учитывать локализацию опухоли, факт проведения предоперационной терапии эритропоезином, повышение концентрации лейкоцитов более $11 \times 10^9/\text{л}$ и уровень гемоглобина более 100 г/л.

На сегодняшний день общепризнанным методом индивидуального прогнозирования рисков развития ВТЭО считается шкала J. Cargrini [74]. Она учитывает совокупность множества специфических и неспецифических факторов, связанных с видом патологического процесса, индивидуальными особенностями отдельно взятого пациента и предполагаемого оперативного вмешательства. В настоящее время шкала J. Cargrini является наиболее подтвержденной и широко применяемой в различных областях хирургии для прогноза риска тромбэмболических осложнений. Ее обоснованность доказана ретроспективными исследованиями результатов лечения более чем 16 тысяч больных, которые перенесли оперативные вмешательства различной тяжести и степени травматичности [12, 84]. При этом у пациентов с низким или средним риском развития ВТЭО во всех случаях выявлено соответствие между результатами прогноза шкалы и частотой развития венозных тромбозов в послеоперационном периоде. Однако в группах больных хирургического профиля с высокими рисками развития венозных тромбэмболических осложнений оценка эффективности применения шкалы J. Cargrini встречается крайне редко, в виде единичных сообщений [4, 215].

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в разработке методов прогнозирования ВТЭО в послеоперационном периоде, проблема создания персонифицированных и в то же время основанных на комплексном подходе методов надежного прогнозирования остается актуальной и на сегодняшний день [74, 85, 118]. Отсутствие единых прогностических шкал создает значительные трудности для врача в вопросах стратификации рисков и выборе рациональной и персонализированной тактики при проведении

профилактики ВТЭО [99, 184, 211]. В связи с этим ведутся попытки реализации новых подходов с расширением списка возможных рисков и маркеров венозных тромбозомболических осложнений у различных групп пациентов [42, 74, 142, 229, 246].

Современная диагностика и прогноз возникновения любых периоперационных осложнений, в том числе и тромбозомболических, невозможны без тестирования вероятности развития тромбоза [73, 130, 237]. При этом крайне важен системный подход к оценке риска, а также учет многообразных факторов [86].

На сегодняшний день для диагностики венозных тромбозомболических осложнений в клинической практике широко применяются такие высокотехнологичные методы, как флебография, ультразвуковой мониторинг состояния кровотока в венах нижних конечностей с доплерографией и дуплексным или триплексным сканированием, компьютерная ангиография и другие. Высокая стоимость оборудования для реализации этих технологий делает их не всегда доступными для широкого применения, а сложность выполнения исследования требует наличия обученного и высококвалифицированного медицинского персонала. Некоторые из этих способов обладают высокой степенью инвазивности или имеют ряд других ограничений. Поэтому необходим дальнейший поиск методов диагностики и мониторинга нарушений систем кровообращения и гемостаза у хирургических больных.

В сочетании с данными лазерной доплеровской флоуметрии известен еще один способ прогнозирования тромбозомболических осложнений и мониторинга состояния свертывающей системы крови, основанный на определении показателя Международного нормализованного отношения (МНО). Он рекомендован комитетом экспертов ВОЗ, Международным комитетом по изучению тромбозов и гемостаза и Международным комитетом по стандартизации в гематологии в качестве дополнительного

способа определения протромбинового теста [5, 24, 144, 209]. МНО рассчитывается по формуле:

$$INR \text{ (МНО)} = \frac{\text{тромбиновое время пациента}}{\text{нормальное среднее тромбиновое время}} \times ISI,$$

где ISI (International sensitivity index of thromboplastin), он же МИЧ (Международный индекс чувствительности), – показатель чувствительности тромбопластина к снижению концентрации факторов протромбинового комплекса относительно международного стандарта. У здоровых людей МНО близко к 1. Его снижение говорит о гиперкоагуляционных нарушениях гемостаза и расценивается как риск тромбообразования.

При внутрисосудистом формировании тромба в циркулирующей крови всегда появляются продукты деградации фибрина, поэтому при диагностике тромбообразования определенный интерес вызывает изучение уровня концентрации продукта разрушения поперечно-сшитого (стабилизированного) нерастворимого волокнистого белка или D-димера. Считается, что при наличии сформированного тромба или фибрина этот показатель характеризует уровень активации системы гемостаза и фибринолиза [95].

В настоящее время предложено более 30 возможных методик для измерения D-димера, основанных на реакции моноклональных антител, специфичных к его эпитопам. Все они имеют различную чувствительность, специфичность, диагностическую значимость (положительную и отрицательную), а также стоимость и доступность [3, 17, 93]. У здоровых людей концентрация D-димера не превышает 240 нг/500 FEU (фибриноген эквивалентных единиц)/мл.

В основном все методы определения концентрации D-димера при его высокой чувствительности (95–98%) обладают негативной прогностической ценностью, то есть позволяют исключить наличие тромбоза при скоплении белкового фрагмента в плазме меньше определенной пороговой величины [28, 213]. Некоторые исследователи отмечают недостаточную специфичность

исследования, которая заключается в том, что повышение уровня D-димера не гарантирует подтверждение диагноза «тромбоз» [35].

В исследовании BLSA обнаружено, что у 776 больных средней возрастной группы (68 ± 14 лет) увеличено значение D-димера [134]. Кроме этого, у пациентов с полиорганной недостаточностью выявлена взаимосвязь повышения уровня белкового фрагмента с некоторыми инфекционными и воспалительными заболеваниями, а также установлены прямые корреляции с провоспалительными цитокинами ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8. По данным больших популяционных исследований отмечено, что у 32% больных рост уровня концентрации D-димера был выявлен при отсутствии клинических признаков тромбоза [33]. В связи с этим авторы сделали вывод о том, что в ряде случаев причинами его повышения стали пол (женский), возраст (пожилой или старческий), наличие острого воспалительного процесса, высокое давление в малом круге кровообращения, обусловленное разными патогенетическими причинами, и хроническая декомпенсированная сердечная недостаточность. В хирургической практике повышение концентрации D-димера у больных в раннем послеоперационном периоде ассоциируется с более высоким объемом послеоперационной кровопотери и активацией XIIa-зависимого фибринолиза [91]. В клинической практике определение содержания D-димера в крови используют в качестве первого этапа в алгоритме диагностики венозных тромбозов, а также применяют в дополнение к инструментальным методам исследования [109, 228].

Предиктивная ценность метода заключается в том, что концентрация белкового фрагмента ниже порогового уровня (менее 240) позволяет надежно исключать наличие тромбоза любой локализации [213].

Очевидно, что традиционные методы диагностики обладают низкой чувствительностью и специфичностью. Они не позволяют использовать тот или иной тест для глобального анализа и мониторинга системы гемостаза в периоперационном периоде. Поэтому в последние годы во всем мире идет активное создание новых интегральных методов оценки данной

системы [52, 73]. Основная линия этого поиска – стремление создать корректную экспериментальную модель гемостаза и тромбоза, приблизить свертывание *in vivo* к ситуации *in vitro* или «глобальному тесту гемостаза».

Одним из таких интегральных методов оценки системы гемостаза является активно применяемая в настоящее время тромбоэластография [92, 120, 132, 178, 186], ключом к трактованию которой является клеточная модель свертывания крови. Метод тромбоэластографии и тест генерации тромбина выявляют замедление фазы активации свертывания с последующей нормальной, чаще ускоренной фазой распространения процесса. Ускоренное формирование плотного сгустка может служить показателем высокой вероятности развития тромбоэмболических осложнений [117]. Проведенные электронные микроскопические исследования фаз свертывания доказали, что небольшие изменения соответствуют временным показателям образования первых волокон фибрина, скорости достижения плотности и формирования сгустка. Возможность оценки четырех основных компонентов системы гемостаза является преимуществом тромбоэластографии перед стандартными гемостазиологическими тестами. Среди них выделяют: коагуляционный каскад, тромбоциты, противосвертывающие механизмы и систему фибринолиза [104, 207, 237]. Перспективным является проведение ТЭГ-теста на функциональный фибриноген при различных коагулопатиях, гиперфибриногенемиях, а также нарушениях функциональных способностей тромбоцитов. При этом различие более 2 г/л между уровнем фибриногена плазмы по Клаусу и результатам теста может служить показателем дисфибриногенемии [23, 36].

Существенным недостатком тромбоэластографии является отсутствие возможности учитывать повреждение сосудистой стенки, которое является одним из основных факторов тромбообразования [23]. Этому недостатка лишен инновационный интегральный тест тромбодинамики, разработанный в лаборатории физической биохимии ГНЦ РАМН [8]. Данный тест предназначен для исследования *in vitro* пространственных процессов,

происходящих при формировании сгустка в условиях, приближенных к процессу внутрисосудистого тромбообразования. При этом сам активатор свертывания расположен вдали от проходящего процесса. Тест обладает высокой чувствительностью и может использоваться для диагностики как гипер-, так и гипокоагуляционных нарушений в системе гемостаза [10].

При применении других методов изучения плазменного звена гемостаза всегда присутствует момент перемешивания изучаемого объема плазмы, активация процесса свертывания крови и формирования сгустка при этом происходит во всем ее объеме. При проведении теста «Тромбодинамика» активатор свертывания, содержащий тромбопластин, располагается на плоской поверхности. Это позволяет имитировать повреждение сосудистой стенки, а также наблюдать и фиксировать пространственный процесс роста сгустка в глубину образца плазмы [9, 10, 35, 116, 148]. Тест «Тромбодинамика» разделяет процессы активации свертывания, формирования и роста фибринового сгустка, что позволяет глобально оценивать нарушения не только системы гемостаза, но и отдельных ее составляющих [25, 101].

Помимо указанных преимуществ в определении пространственных параметров роста сгустка, к достоинствам теста относят высокую чувствительность при диагностике гипер- и гипокоагуляционных состояний при отсутствии клинических проявлений и реакций показателей других тестов [9]. В более ранних исследованиях тест «Тромбодинамика» использовался для изучения состояния свертывающей системы крови при гемофилиях и некоторых других состояниях, связанных с недостатком факторов свертывания [52, 70]. Кроме того, он оказался чувствительным к прокоагулянтным изменениям в плазме, вызванным добавлением тромбоцитарных микровезикул, рекомбинантного активированного фактора VII и аптамера антагониста ингибитора пути тканевого фактора [146].

К недостаткам теста относят проблему стандартизации протокола и реагентов, а также сложность преаналитического этапа [119]. Однако,

несмотря на его очевидные преимущества при мониторинге системы гемостаза в периоперационном периоде, внедрение теста тромбодинамики в клиническую практику идет недостаточно интенсивно. Существует информация о его применении с целью контроля системы гемостаза у онкологических больных [135], лечения дерматологических пациентов, а также хирургических пациентов с тромбогеморрагической пурпурой [35].

1.3 Профилактика тромбоэмболических осложнений в хирургической практике

Основным регламентирующим документом Российской Федерации, который определяет проведение профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений, является Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 56377-2015. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбоэмболических синдромов (Стандартинформ, 2015). Среди прочих источников выделяют Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) (Флебология, 2015). Подходы к лечению уже развившихся ВТЭО у онкологических больных изложены в рекомендациях ведущих научных обществ: рекомендации ACCP – American College of Chest Physicians; ASCO – American Society of Clinical Oncology; ESMO – European Society for Medical Oncology [208].

В настоящее время в мировой практике наиболее востребованы клинические рекомендации по профилактике и лечению ВТЭО, основанные на принципах доказательной медицины. Так, в 9-м руководстве (обновление в 2016 г.) Американского колледжа пульмонологов (ACCP) предлагается 2 уровня (grade) доказательности (1 – мы рекомендуем, 2 – мы предлагаем) и 3 степени (level) рекомендаций (А – высокая, В – умеренная, С – низкая или очень низкая) [203]. Согласно рекомендациям Международного союза ангиологов (IUA) 2013 г., среди уровней доказательности (УД) выделяют высокие, умеренные и низкие.

Прежде всего, к периоперационным профилактическим мерам относят адекватную инфузионную терапию, которая позволяет, с одной стороны, восполнить дефицит объема циркулирующей жидкости, с другой – обеспечить состояние гемодилуции при показателях гематокрита 25–30%, по возможности снизить травматичность самого оперативного вмешательства за счет внедрения миниинвазивных технологий и щадящих способов операции, а также предоставить своевременную дооперационную или периоперационную компенсацию хронической сопутствующей патологии [14, 97, 158, 221].

Одним из самых простых и эффективных методов профилактики ВТЭО у больных с низкой степенью риска является ранняя активизация пациента после проведенного оперативного вмешательства [72]. Для улучшения венозного кровотока в нижних конечностях пациентам с низким и средним риском ВТЭО активно назначают эластическую компрессию, которая проводится с помощью бинтов или компрессионного трикотажа. Данный способ является одним из главных в профилактике тромбоэмболических осложнений в группах больных с низким риском их развития. Посредством улучшения функции мышечной помпы и ускорения кровотока в венозной системе голени он оказывает положительное воздействие не только на состояние венозного кровотока нижних конечностей [253], но и на другие, отдельные составляющие системы гемостаза. Доказано, что при применении эластической компрессии нижних конечностей увеличивается выработка плазминогена, что приводит к усилению фибринолитической активности крови. Однако в связи с тем, что больные, а также медицинский персонал не часто используют эластичные бинты, они не всегда обеспечивают адекватную компрессию, иногда нарушают кровоснабжение конечностей, а также могут мигрировать в пределах конечности при движении пациента [18, 61, 154, 222, 233]. Поэтому большинство авторов отдают предпочтение не бинтам, а компрессионному трикотажу. Считается, что применение чулок до паха значительно более эффективно по сравнению с гольфами,

обеспечивающими компрессию только до уровня коленного сустава. В других клинических исследованиях не выявлено достоверных преимуществ чулка над гольфом у пациентов после абдоминальных операций [216].

При давлении 30–40 мм рт. ст. эластическая компрессия препятствует застою крови в венах и не обладает высокой эффективностью [845]. Абсолютная частота тромбоза глубоких вен при изолированном использовании методики у пациентов из категории высокого риска в среднем составляет 13,2% [177]. При этом не отмечено существенного влияния на частоту ТЭЛА. Имеются данные о том, что стандартный компрессионный профиль абсолютно не ускоряет опорожнение суральных синусов, которые играют важнейшую роль в развитии тромбоэмболических осложнений [253].

С целью повышения эффективности стимуляции мышечной помпы голени разработана технология последовательно проводимой и прерывистой пневматической компрессии нижних конечностей. Для реализации метода на них накладывают специальные манжеты, а для компрессии используют показатели давления величиной 40–50 мм рт. ст. [22, 37, 58, 65, 163, 183, 208].

На современном этапе основной проблемой является разработка и внедрение в клиническую практику мобильных устройств для осуществления пневматической компрессии. По параметрам и эффективности они не уступают стационарным (Приказ Минздрава России от 29.01.2016 № 38н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Гериатрия»). Между тем низкая комплаентность пациентов и медицинского персонала ограничивает применение подобных устройств [140].

Методика электрической стимуляции мышц голени для ускорения венозного оттока и профилактики тромбоэмболических осложнений появилась достаточно давно и с тех пор непрерывно совершенствовалась. Проведенные исследования показали, что электростимуляция, также, как и пневмокомпрессия, способствует ускорению венозного кровотока в нижних конечностях и не уступает по эффективности [18, 41, 85, 112, 164].

Вхождение данной методики в состав комплексной профилактической программы позволило достоверно снизить частоту ВТЭО [39, 77, 224]. В то же время существуют работы, в которых не отмечено достоверного усиления кровотока в венах голени на фоне электрической стимуляции мышц [165]. Вопросы электрической стимуляции мышечно-венозной помпы до конца не изучены [192], а применение отдельных профессиональных электромышечных стимуляторов требует специальной подготовки медицинского персонала.

Лекарственные препараты, применяемые для профилактики ТГВ, представлены широким рядом антикоагулянтов. К ним относятся: обычный нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярный гепарин (НМГ), непрямые антикоагулянты, а также низкомолекулярные декстраны и дезагреганты.

Нефракционированный гепарин блокирует механизмы гемокоагуляции за счет образования комплекса с антитромбином III. При этом в крови повышается концентрация ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), а также подавляются VIIa-Xa факторы. Эффект антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином может различаться у разных пациентов, так как помимо антитромбина III он может образовывать комплексы и с различными другими белками плазмы, и с кровяными клетками. Малая биодоступность нефракционированного гепарина, непредсказуемость эффекта, необходимость постоянного мониторинга свертывающей системы, а также возможность развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении значительно снижает возможности препарата при проведении профилактики тромбоэмболических осложнений у хирургических больных [99, 202]. При развитии данного заболевания ряд исследователей отмечают большую опасность летального исхода у пациентов стационаров [103, 191]. Тромбоцитопения сопровождается повышением 30-дневной летальности у больных после общехирургических, сосудистых и травматолого-ортопедических операций [116, 241].

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) в меньшей степени связываются с плазменными белками, не удлиняют АЧТВ, обладают более высокой анти-Ха активностью и не вызывают тромбоцитопению [6, 65, 145, 205]. В настоящее время они назначаются чаще всего хирургическим больным со средним и высоким риском развития тромбоэмболических осложнений [138, 242, 254].

К группе непрямых антикоагулянтов относятся производные кумарина (пелентан, синкумар, варфарин и др.). При их приеме у больных вырабатываются функционально неактивные формы факторов свертывания крови II, VII, IX и X, с последующим снижением ее коагуляционного потенциала. Наиболее широкое применение в клинической практике получил варфарин – синтетический антагонист витамина К – варфарина, однако стоит отметить, что его применение несет за собой риск развития побочных эффектов, в частности, кровотечений [153, 210]. Кроме того, использование данного препарата должно было сопровождаться регулярным контролем международного нормализованного отношения (МНО), а после его отмены – длительным периодом восстановления нормальных показателей гемостаза [81, 225, 246].

В последние годы в клинической практике для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений начали широко применяться два новых оральных антикоагулянта: ингибитор II А-фактора свертывания крови дабигатрана этексилат (коммерческое название «Прадакса») и ингибитор фактора Ха – ривароксабан («Ксарелто») [201, 243]. В ряде исследований доказано, что по эффективности и безопасности они превосходят варфарин [59, 123, 125, 166, 210]. Согласно данным IMS, ривароксабан является наиболее изученным и самым назначаемым непрямым оральным антикоагулянтом в мире [47].

В литературе нет единого мнения о выборе времени начала антикоагулянтной терапии и продолжительности ее проведения при осуществлении различных хирургических вмешательств. Эти вопросы

требуют проведения дальнейших исследований [80, 137]. Считается, что первая инъекция низкомолекулярных гепаринов должна производиться за 12 ч до операции, таким образом достигается достаточный антитромботический эффект при низких рисках кровотечения. Ее введение за 2 ч до операции представляет большие риски развития геморрагических осложнений во время хирургического вмешательства и появления спинальной гематомы при регионарной анестезии в период максимальной активности препарата [182, 198, 201]. Другие не находят разницы в эффективности антикоагулянтной терапии при дооперационном (за 2 ч до операции) и послеоперационном старте (через 6 ч после операции) начала лечения [6, 246, 249].

В подавляющем большинстве случаев в группах пациентов с низким и средним риском развития ТЭО длительность антикоагулянтной терапии не превышает 10 дней. Однако в последние годы установлено, что данные риски сохраняются и в позднем послеоперационном периоде, что определяет необходимость индивидуализированного подхода, тщательного мониторинга антикоагуляционного эффекта в связи с возможностью развития геморрагических осложнений [224]. Выполненные ранее исследования показывают, что увеличение сроков проведения антикоагулянтной терапии с 10 дней до 1 месяца значительно и достоверно снижает риск развития тромбозов глубоких вен и легочных тромбоэмболий в позднем послеоперационном периоде [234, 247].

Лечение острых венозных тромбозов, возникающих в указанном периоде, также относится к методам профилактики ТЭЛА [247]. В настоящее время в основном применяют активные способы лечения с использованием эндоваскулярных технологий восстановления венозного кровотока, общей и регионарной тромболитической терапии в сочетании с установкой съемных моделей кава-фильтров [5, 57, 255]. Кава-фильтры эффективно решают задачу по предотвращению легочной эмболии. Однако длительное нахождение инородного тела в нижней полой вене способно стать причиной различных, в том числе и жизнеугрожающих осложнений [57, 171, 202].

Неправильный выбор препарата и определение сроков начала и проведения антикоагулянтной терапии может послужить причиной развития летальных осложнений в виде массивной тромбоземболии основного ствола легочной артерии. При этом выполнение рекомендаций протоколов по профилактике ВТЭО полностью не исключает вероятность их развития. Стандартные превентивные протоколы демонстрируют значимую клиническую эффективность, однако в группе высокого риска частота развития послеоперационных венозных тромбоземболических осложнений может достигать 50% на фоне применения рутинных профилактических мероприятий [4]. Это связано с наличием внутри указанной группы подгруппы чрезвычайно высокого риска (> 11 баллов по шкале Caprini), где требуется более интенсивная профилактика послеоперационных ВТЭО [180, 215]. В этих случаях врачи недооценивают риски их возникновения, а профилактические мероприятия назначают в недостаточном объеме. Длительность профилактики не соответствует существующим стандартам. При экспертной проверке установлено, что группы риска определялись правильно врачами-хирургами лишь в 68,6% случаев. У 22,7% больных хирурги недооценивали опасность ВТЭО и лишь у 8,7% – переоценивали [113].

В международном регистре ENDORSE сообщается, что в Российской Федерации адекватная профилактика ВТЭО с учетом факторов риска проводилась только у 26% больных хирургического профиля. Это ниже среднего мирового показателя в 2,3 раза [126]. Отчасти это связано с отсутствием единых прогностических шкал для стратификации рисков ВТЭО в абдоминальной хирургии [99].

Обобщая вышесказанное, можно признать, что в настоящее время не существует методов диагностики и мониторинга состояния свертывающей системы крови, которые в полной мере удовлетворили бы потребности практической хирургии. Недостаточно четко разработаны критерии стратификации рисков после проведения расширенных операций на органах

брюшной полости. Нерешенные вопросы механизмов тромбообразования у хирургических больных, сохраняющаяся высокая частота ВТЭО в послеоперационном периоде, недостаточно разработанные методы прогноза и профилактики, а также необходимость глобального и в то же время персонафицированного подхода к оценке состояния гемостаза определили необходимость выполнения данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных

В основу работы положено изучение результатов лечения 261 больного с острой хирургической абдоминальной патологией, находившихся на лечении в МБУЗ КГК БСМП с 2013 по 2018 г. Им были проведены расширенные хирургические вмешательства на органах брюшной полости. Все пациенты разделены на 2 группы. У 123 больных, составивших основную группу, профилактика тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде осуществлялась с учетом данных исследования тромбодинамики. В контрольную группу вошло 138 человек. Им проводилась стандартная профилактика послеоперационных ТЭО в соответствии с протоколами обследования и лечения хирургических больных.

Критерии включения в исследование: больные с острой хирургической патологией органов брюшной полости до и после проведения расширенных или симультанных оперативных вмешательств, наличие информированного согласия пациента и готовность к сотрудничеству.

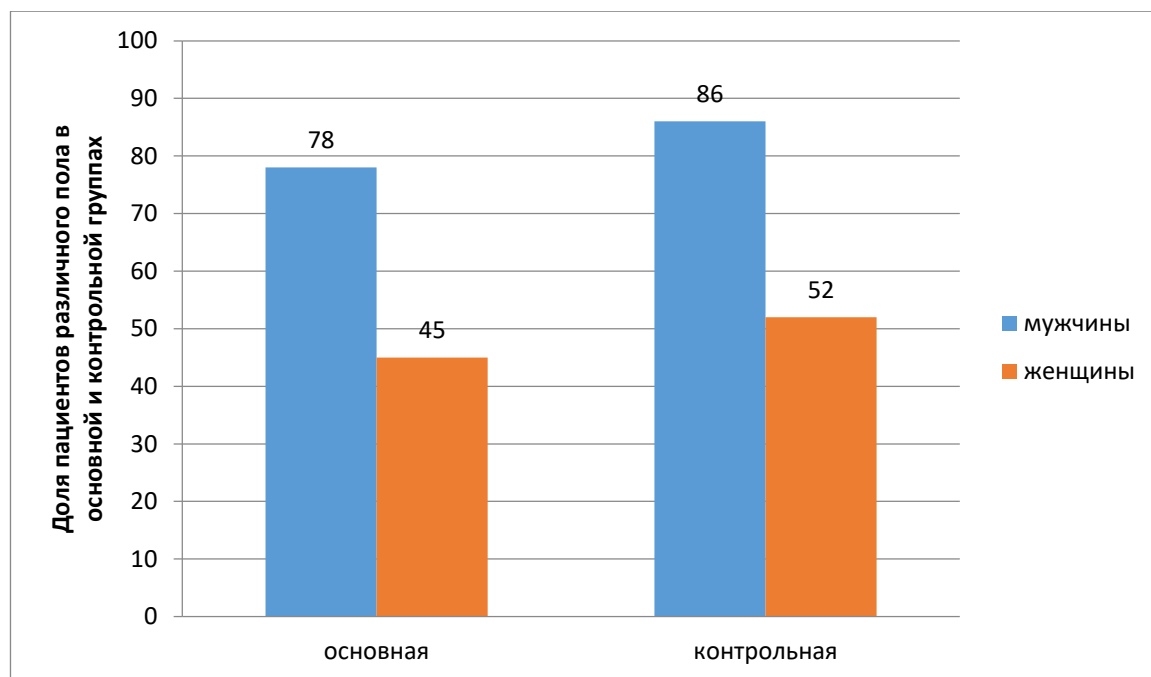
Критерии исключения: наличие кровотечения, онкологического процесса, смерть пациента, наступившая в результате прогрессирования заболевания или хирургических осложнений в 1-е сутки после операции, травматические повреждения органов брюшной полости, злоупотребление алкоголем или наркотическая зависимость пациента, отказ больного от дальнейшего участия в исследовании.

Группы наблюдения были сопоставимы по возрасту (таблица 1) и полу. Средний возраст больных в обеих группах составил в основной группе $43,3 \pm 11,6$ лет, в контрольной группе – $45,2 \pm 9,7$ лет. Доли различных возрастных подгрупп не имели статистически значимого различия (для всех возрастных подгрупп $p > 0,05$).

Таблица 1 – Распределение больных по возрасту в группах наблюдения

Группы наблюдения	Возраст пациентов (в годах)						Всего
	< 20	20–30	30–40	40–50	50–60	> 60	
Основная	3 (2,4%)	11 (8,9%)	17 (13,8%)	49 (39,8%)	22 (17,9%)	21 (17,1%)	123 (100%)
Контрольная	3 (2,2%)	8 (5,8%)	12 (8,7%)	51 (36,9%)	25 (18,1%)	39 (28,7%)	138 (100%)
Уровень достоверности по критерию Хи-квадрат	0,887	0,329	0,189	0,633	0,962	0,033	

Распределение больных по полу представлено на рисунке 1. Мужчин в основной группе было 78 (63,4%), женщин – 45 (36,6%), в контрольной – 86 (62,3%) и 52 (37,7%) соответственно, что указывает на статистически не значимое различие ($p = 0,855$) в гендерном составе сравниваемых групп.

**Рисунок 1** – Распределение больных по полу в группах наблюдения

Количество и структура оперативных вмешательств представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Структура и количество оперативных вмешательств в группах наблюдения

Вид операции	Группы наблюдения		Уровень достоверности по критерию Хи-квадрат
	основная	контрольная	
Резекция тонкой кишки	47 (38,2%)	53 (38,4%)	0,975
Дуоденопластика	23 (18,7%)	28 (20,3%)	0,747
Грыжесечение при больших вентральных грыжах	22 (17,9%)	19 (13,8%)	0,362
Резекция толстой кишки	10 (8,1%)	13 (9,4%)	0,714
Некрэктомии при панкреонекрозе	9 (7,3%)	13 (9,4%)	0,542
Симультанные операции	7 (5,7%)	5 (3,6%)	0,426
Резекция желудка	5 (4,1%)	7 (5,1%)	0,699
Итого	123 (100%)	138 (100%)	

Расширенные оперативные вмешательства, выполненные у больных в группах наблюдения, распределились следующим образом. У 100 (38,3%) пациентов (47 (38,2%) основной и 53 (38,4%) контрольной групп произведены обширные резекции тонкой кишки. В случаях острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости с некрозом участка тонкой кишки они выполнялись у 80 человек. В 20 наблюдениях причиной некроза тонкой кишки являлось сдавливание петли тонкого кишечника в грыжевых воротах при ущемленных вентральных грыжах.

У 23 (18,7%) больных основной и 28 (20,3%) контрольной групп (статистически значимых различий в долях нет, $p = 0,747$) произведена дуоденопластика по поводу перфорации пептической язвы двенадцатиперстной кишки. Всего данная операция была выполнена в 51 (19,5%) случае в обеих группах наблюдения.

У 22 (17,9%) пациентов основной и 19 (13,8%) контрольной групп ($p = 0,362$) были выполнены операции по поводу ущемления послеоперационных вентральных грыж с кишечной непроходимостью в грыжевом мешке.

Вследствие перфорации дивертикула толстой кишки резекции толстого кишечника выполнялась у 10 (8,1%) пациентов основной и 13 (9,4%) контрольной групп (статистически значимых различий в долях нет, $p = 0,714$).

Обширные некрэктомии в сочетании со вскрытием и дренированием забрюшинной клетчатки при панкреонекрозах произведены в 22 наблюдениях: 9 (7,3%) больных основной группы и 13 (9,4%) контрольной ($p = 0,542$).

Симультанные операции в основном были представлены дуоденопластикой и холецистэктомией при сочетании перфорации язвы и желчнокаменной болезни, а также при пенетрации язвы в стенку желчного пузыря с формированием холецисто-дуоденального свища у 12 пациентов (7 (5,7%) в основной группе и 5 (3,6%) в контрольной) ($p = 0,426$).

Резекция желудка выполнялась при перфоративных язвах в 5 (4,1%) случаях у больных основной и 7 (5,1%) контрольной групп.

Следовательно, структура оперативных вмешательств в основной и контрольной группах была одинакова, так как статистически значимого различия в долях не установлено ($p > 0,05$).

У всех пациентов основной и контрольной групп течение ведущего хирургического заболевания осложнялось развитием перитонита. Распределение больных по степени тяжести перитонита на основании Мангеймского индекса перитонита (MPI) представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Значение медианы Me (25%; 75%) Мангеймского индекса у больных основной и контрольной групп при различной степени тяжести перитонита

Нозологическая единица	Группы наблюдения		Уровень значимост и Хи-квадрат для доли	Уровень значимост и Манна - Уитни для индекса
	Основная (n = 123), баллы	Контрольная (n = 138), баллы		
Странгуляционная кишечная непроходимость	22 (20; 23) (n = 37)	22 (21; 24) (n = 43)	0,851	0,080
Ущемленная грыжа с некрозом петли кишки	19 (18,75; 21) (n = 8)	19 (17,75; 20) (n = 12)	0,507	0,315
Перфорация язвы желудка, ДПК	16 (15; 17) (n = 28)	16 (15; 17) (n = 35)	0,625	0,755
Перфорация язвы ДПК + осложнения ЖКБ	16 (15,5; 18) (n = 7)	16 (16; 17) (n = 5)	0,426	0,684
Панкреонекроз	20 (19; 20) (n = 9)	19 (17; 21) (n = 13)	0,542	0,664
ОКН в грыжевом мешке при гигантских вентральных грыжах	18,5 (18; 19) (n = 22)	19 (18; 20) (n = 19)	0,362	0,204
Перфорация толстой кишки	24 (23; 25) (n = 9)	24 (23; 25,5) (n = 7)	0,451*	0,711
Заворот толстой кишки	22 (21,5; 22,5) (n = 3)	22,5 (21,75,23) (n = 4)	0,878**	–

где * – оценка с поправкой Йейтса, ** – оценка по точному критерию

Фишера

Как следует из таблицы 4, наиболее тяжелые перитониты встречались у больных с заворотом и перфорацией толстой кишки, а также у пациентов со странгуляционной кишечной непроходимостью более 21 балла, что соответствует 2-й степени тяжести перитонита по МРІ. В случаях панкреонекроза и ущемленной вентральной грыжи с некрозом ущемленной петли кишки, а также у больных с непроходимостью в грыжевом мешке при наличии гигантской послеоперационной вентральной грыжи показатели МРІ по основной и контрольной группам для медианы составляли в 18–20 баллов. Статистически значимых различий между основной и контрольной группами среди долей видов основного хирургического заболевания по критерию Хи-квадрат не выявлено (таблица 4).

Таблица 4 – Значение медианы Me (25%; 75%) индекса по шкале MODS в группах наблюдения по степени выраженности полиорганной дисфункции

Нозологическая единица	Группы наблюдения		Уровень значимости Хи-квадрат для доли	Уровень значимости Манна – Уитни для индекса
	Основная (n = 39), баллы	Контрольная (n = 43), баллы		
Странгуляционная кишечная непроходимость	2 (1,5; 2) (n = 11)	2 (2; 2) (n = 9)	0,463	0,684
Ущемленная грыжа с некрозом петли кишки	–	–		1
Перфорация язвы ДПК	–	1 (1; 2) (n = 2)	0,181	1
Перфорация язвы ДПК + осложнения ЖКБ	–	–		1
Панкреонекроз	3 (2; 3)	3 (3; 3,25)	0,683	0,109

	(n = 9)	(n = 12)		
Нозологическая единица	Группы наблюдения		Уровень значимости Хи-квадрат для доли	Уровень значимости Манна – Уитни для индекса
	Основная (n = 39), баллы	Контрольная (n = 43), баллы		
ОКН в грыжевом мешке при гигантских вентральных грыжах	1 (1; 2) (n = 7)	1 (1; 2) (n = 9)	0,781	0,958
Перфорация толстой кишки	1 (1; 1) (n = 9)	2 (1,5; 2) (n = 7)	0,451*	0,101
Заворот толстой кишки	2 (2; 3) (n = 3)	2,5 (2; 3) (n = 4)	0,878**	–

* – оценка с поправкой Йейтса, ** – оценка по точному критерию Фишера

При различной степени тяжести перитонита, по критерию Манна – Уитни не установлено статистически значимых различий между медианами баллов MPI для основной и контрольной групп. У 39 (31,7%) пациентов основной группы и 43 (31,2%) контрольной ($p = 0,925$) были выявлены признаки полиорганной дисфункции, степень тяжести которой оценивалась по шкале MODS (таблица 4).

Выраженность и частота случаев выявленной полиорганной дисфункции, возможно, связаны со степенью тяжести гнойно-септического процесса. Признаки полиорганной недостаточности были отмечены у больных, страдающих панкреонекрозом, странгуляционной тонкокишечной непроходимостью, а также заворотами толстой кишки. Почти у всех пациентов, имеющих данные заболевания, присутствовали эти ярко выраженные признаки. Доля в каждой группе составляла 100%. Для других заболеваний доля пациентов с признаками полиорганной недостаточности либо была равна нулю, либо статистически значимо ($p < 0,05$) была меньше

100%, Так, для больных странгуляционной кишечной непроходимостью она составляла 20–30%.

У 92 (74,8%) пациентов основной и 115 (83,3%) больных контрольной групп ($p = 0,090$) при предоперационном обследовании были выявлены сопутствующие заболевания, которые также могли оказать влияние на развитие тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде (таблица 5).

Таблица 5 – Количество сопутствующих заболеваний и их доли в группах наблюдения

Сопутствующее заболевание	Группы наблюдения		Критерий Хи-квадрат
	Основная (n = 123)	Контрольная (n = 138)	
Гипертоническая болезнь	37 (30,1%)	48 (34,8%)	0,419
ИБС, стенокардия	35 (28,5%)	43 (31,2%)	0,634
Ожирение 2–3 ст.	9 (7,3%)	11 (8,0%)	0,843
ПИКС	7 (5,7%)	9 (6,5%)	0,781
Последствия ОНМК	2 (1,6%)	4 (2,9%)	> 0,05*
Сахарный диабет	2 (1,6%)	3 (2,2%)	> 0,05*
Наследственные тромбофилии	2 (1,6%)	2 (1,4%)	
Пневмония	2 (1,6%)	–	> 0,05*
Системные заболевания	–	1 (0,7%)	> 0,05*
ХОБЛ	1 (0,8%)	–	> 0,05*
ИТОГО заболеваний:	97	121	
Больные, имеющие сопутствующие заболевания	92 (74,8%)	115 (83,3%)	0,090
Больные, не имеющие сопутствующие заболевания	31 (25,2%)	23 (16,7%)	0,090

*– оценка по точному критерию Фишера

В основной группе выявлено 97 заболеваний у 92 пациентов (31 больной не имели сопутствующих заболеваний), в контрольной – 121 заболевание у 115 пациентов (23 больных не имели сопутствующих заболеваний). В связи с этим проводилось сравнение двух групп для выявления одинаковости по наличию и разновидности сопутствующих заболеваний.

Наиболее часто они были представлены ИБС, стенокардией (28,5% – в основной и 31,2% – в контрольной группах) и ее осложнениями в виде постинфарктного кардиосклероза (5,7% – в основной и 6,5% – в контрольной группах), гипертонической болезнью (30,1% – в основной и 34,8% – в контрольной группах), а также ожирением 2–3 степени (7,3% – в основной и 8,0% – в контрольной группах).

Характерно, что в 2 (1,6%) наблюдениях основной группы и в 2 (1,4%) случаях контрольной до операции выявлены серьезные сопутствующие заболевания в виде наследственной тромбофилии, что в значительной мере повлияло на выбор методов профилактики тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде. Между сравниваемыми группами по количеству сопутствующих заболеваний и их долями в группах статистически значимых различий не установлено.

Помимо определения соматической сопутствующей патологии все пациенты основной и контрольной групп осматривались на предмет наличия признаков хронической венозной недостаточности (ХВН) нижних конечностей. Степень выраженности и наличие признаков ХВН определяли по классификации CEAP (таблица 6).

Важно отметить, у 82 (66,7%) пациентов основной группы и 86 (62,3%) контрольной признаков ХВН при осмотре нижних конечностей не выявлено, а доли таких больных в сравниваемых группах не отличались ($p = 0,465$). Значения долей подгрупп без признаков ХВН (C0) в наблюдаемых группах были статистически значимо больше долей остальных признаков ХВН ($p < 0,05$). Чаще всего в обеих группах выявлялись телеангиоэктазии или

ретикулярные варикозные вены, что соответствует классу С1 по классификации СЕАР. Больным с более выраженными признаками ХВН в периоперационном периоде выполнялось ультразвуковое исследование нижних конечностей. Методика проведения УЗИ вен нижних конечностей описана в разделе 2.23 «Методы исследования».

Таблица 6 – Количество пациентов с признаками ХВН и их доли в группах наблюдения

Признак ХВН	Группы наблюдения		Уровень значимости Хи-квадрат
	Основная (n = 123)	Контрольная (n = 138)	
Нет признаков ХВН (С0)	82 (66,7%)	86 (62,3%)	0,465
Телеангиоэктазии или ретикулярные варикозные вены (С1)	20 (16,3%)	27 (19,6%)	0,488
Варикозно-измененные подкожные вены не более 3 см (С2)	11 (8,9%)	10 (7,2%)	0,615
Варикозно-измененные подкожные вены + отек (С3)	4 (3,3%)	6 (4,3%)	0,646
Трофические изменения (гиперкератоз, дерматосклероз) (С4)	3 (2,4%)	4 (2,9%)	0,819
Зажившая венозная трофическая язва (С5)	2 (1,6%)	3 (2,2%)	0,748
Активная трофическая венозная язва (С6)	1 (0,8%)	2 (1,4%)	0,631
Итого	123 (100%)	138 (100%)	

Следует отметить, что в 3 (2,4%) наблюдениях основной группы и в 4 (2,9%) случаях контрольной ($p = 0,819$) больные поступали в стационар уже с признаками состоявшихся ТЭО на фоне экстренной хирургической патологии, подтвержденными на ультразвуковом исследовании вен нижних конечностей. Это проявлялось наличием тромбов в просвете вен нижних конечностей различной локализации, вызывающих их окклюзию или флотирующих в просвете сосуда. Локализация и характер тромбов в венах нижней конечности представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Количество больных и их доля в основной и контрольной группе, имеющих различную локализацию и характер тромбозов вен нижних конечностей при поступлении в стационар

Локализация и характер тромбоза		Группы больных				Уровень значимости
		основная		контрольная		
		Абс.	%	Абс.	%	
Тромбоз вен голени	окклюзия	1	0,8%	–	–	
	флотация	–		–	–	
Тромбоз БПВ бедра	окклюзия	1	0,8%	1	0,7%	
	флотация	–	–	1	0,7%	
Тромбоз общей бедренной вены	окклюзия	–	–	–		
	флотация	1	0,8%	1	0,7%	
Илеофemorальный тромбоз	окклюзия	–	–	–		
	флотация	–	–	1	0,7%	
Итого		3	2,4%	4	2,9%	0,878

Как видно из таблицы 7, подавляющее число пациентов обеих групп с уже состоявшимися тромбозами имело проксимальную локализацию тромбозов вен нижних конечностей в виде тромбозов большой подкожной вены, общей бедренной вены и

илеофemorального тромбоза. Только у 1 из 7 этих больных выявлены поражения на уровне голени. Присутствие клинических признаков ХВН, наличие и распространенность тромбоза вен нижних конечностей могло оказать влияние на качество проводимой в послеоперационном периоде профилактики ТЭО. Этим пациентам выполнялся УЗИ-мониторинг состояния вен нижних конечностей в течение всего периоперационного периода.

В подавляющем большинстве случаев в обеих группах причиной летального исхода служила прогрессирующая полиорганная недостаточность, которая являлась результатом выраженной эндогенной интоксикации при прогрессировании вторичного перитонита. Общая летальность в основной группе составила 11,4% (14 больных). В контрольной группе послеоперационная летальность достигла 13,8% (19 больных) (рисунок 2).

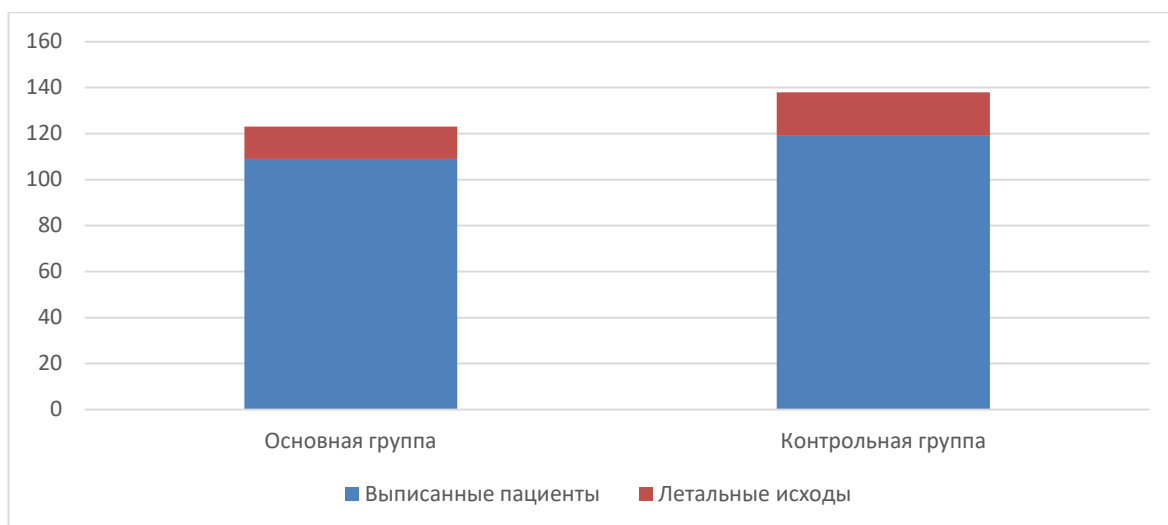


Рисунок 2 – Общая летальность в основной и контрольной группе

2.2 Методы исследования

2.2.1 Исследование свертывающей системы крови

Всем пациентам основной и контрольной групп в процессе наблюдения и лечения выполнялось исследование свертывающей системы крови в соответствии с современными стандартами обследования и лечения больных

с острой хирургической патологией органов брюшной полости. Исследования проводились на базе клинической лаборатории КГК БСМП с использованием аппаратов «ACL 9000» и «ACL TOP 500». При этом определялись показатели протромбинового времени (ПТВ), расчетное АЧТВ, МНО и уровень фибриногена. Референсные значения указанных параметров коагулограммы приведены в таблице 8.

Таблица 8 – Нормальные показатели коагулограммы

Показатель (единицы измерения)	Референсные значения*
(ПТВ) Протромбиновое время (с)	9,4–12,5
МНО (у. е.)	0–1,2
АЧТВ (с)	25,1–36,5
Ratio	0–1,2
Фибриноген (расчетный) (г/л)	3,0–6,1

* Нормативные и технические документы, устанавливающие требования к анализаторам коагулометрическим, автоматическим ACL TOP модификаций ACL TOP 350 CTS, ACL TOP 550 CTS, ACL TOP 750 CTS, ACL TOP 750, ACL TOP 750 LAS ГОСТ Р 50444-92. Приборы, аппараты и оборудование медицинское. Общие технические условия. ГОСТ 8.557–2007 ГСИ. Государственная поверочная схема для средств измерений спектральных, интегральных и редуцированных коэффициентов направленного пропускания и оптической плотности в диапазоне длин волн от 0,2 до 50,0 мкм, диффузного и зеркального отражений в диапазоне длин волн от 0,2 до 20,0 мкм. Техническая документация фирмы Instrumentation Laboratory Co., США.

С целью получения достоверных результатов в основной и контрольной группе, исследования выполнялись в определенное время и в соответствии с протоколом. Первое исследование свертывающей системы крови проводилось при поступлении больного в стационар, второе – через час после операции. В дальнейшем они выполнялись на 3-и, 5-е и 7-е сутки послеоперационного периода и на 10–12-е сутки после операции перед

выпиской больного на амбулаторное лечение. Кроме стандартных тестов системы гемостаза, у больных основной группы в эти же сроки проводился тест «Тромбодинамика». Уровень содержания D-димера в сыворотке крови определялся с помощью аппарата Cobas h 232. За референтные показатели концентрации D-димера для здоровых людей принимали от 0 до 0,5 нг/мл (Руководство по эксплуатации на экспресс-анализатор иммунохимический Cobas h 232. Нормативные документы, устанавливающие требования к экспресс-анализаторам иммунохимическим Cobas h 232 1 ГОСТ Р 50444–92. Приборы, аппараты и оборудование медицинские. Общие технические условия. 2 ГОСТ Р 51522.1–2011 Совместимость технических средств электромагнитная. Электрическое оборудование для измерения, управления и лабораторного применения. Часть 1. Общие требования и методы испытаний.). При значениях 0,5–1,0 нг/мл результат считался сомнительным. В этих случаях повторное исследование выполняли через 2–3 ч, в зависимости от динамики клинических симптомов. Показатели более 1,0 нг/мл расценивали как положительные, с высоким риском развития ТЭО.

Кроме того, оценку свертывающей системы крови проводили на электрокоагулографе Н-334 по стандартной методике Н.А. Ветлицкой (1988) с определением следующих параметров (рисунок 3):

1. Тсв – время от начала исследования до первого импульса с минимальной амплитудой.
2. Трф – время начала ретракции и фибринолиза (интервал А-К). Время от начала исследования до первого импульса с увеличенной амплитудой после образования сгустка.
3. Ам – максимальная амплитуда.
4. Ао – минимальная амплитуда.
5. Арф – амплитуда ретракции и фибринолиза.
6. Тпс – время существования плотного сгустка. Измеряется от начала формирования плотного сгустка до начала фибринолиза.
4. СК – степень коагуляции, рассчитывается по формуле:

$$СК = \frac{(Ам-Ао) \times 100(\%)}{Ам}, \quad (1)$$

При гиперкоагуляции СК повышается до 96–99%, при коагулопатии потребления снижается до 60–68%.

5. КА – коагулирующая активность крови, определяется по формуле:

$$КА = СК/Тсв, \quad (2)$$

Показатель, учитывающий все факторы свертывания. Норма – $16,7 \pm 2,7$ у. е.

6. СФ – степень фибринолиза. Показатель свидетельствует, какой процент свернувшейся крови подвергается ретракции и фибринолизу. Рассчитывается по формуле:

$$СФ = \frac{Арф-Ао \times 100(\%)}{Ам-Ао}, \quad (3)$$

7. ФП – фибринолитический потенциал крови, рассчитывается через 10 мин после начала фибринолиза по формуле:

$$ФП = Сф/Тпс + 10 \text{ мин.} \quad (4)$$

Норма – $0,9 \pm 0,27$ у. е.

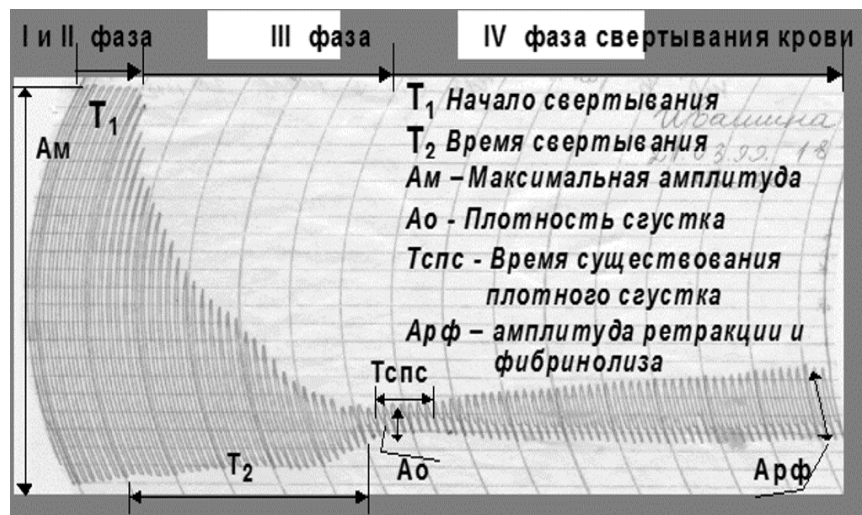


Рисунок 3 – Методика анализа электрокоагулограммы

2.2.2 Исследование тромбодинамики

Всем 123 пациентам основной группы в комплексе обследования проводился анализ тромбодинамики с использованием лабораторной диагностической системы «Регистратор тромбодинамики Т-2» (рисунок 4), разработанной и произведенной компанией «ГемаКор» в сотрудничестве с «ГемаКор Лабс», «velixX», «WildDesign», «ErgoSign» (Германия) и имеющей регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13248 и сертификат соответствия № РОСС RU.ИМ40.Н00006.



Рисунок 4 – Регистратор тромбодинамики Т-2

Тест тромбодинамики – новый глобальный коагулологический тест, основанный на современных представлениях о пространственных аспектах свертывания крови. Его главной особенностью является регистрация и видеофиксация под микроскопом процессов формирования и роста фибринового сгустка. В отличие от других коагулографических тестов, при проведении теста «Тромбодинамика» образец крови не перемешивается, благодаря чему возникает возможность наблюдения роста в глубину образца плазмы.

Методика проведения теста

1) Взятие образца крови и подготовка его к исследованию. Методика взятия образца крови объемом 5 мл для исследования была стандартизирована и строго соблюдалась во всех случаях проведения теста.

Для забора крови использовались только пластиковые пробирки, для проведения коагулологических тестов – Vacutainer plastic производителя «BD Vacutainer Sarstedt Monovette», содержащие 105 mM цитрата натрия, или Monovette производителя «Greiner Bio-One Vacuette», содержащие 106 mM цитрата натрия. Соотношение кровь/цитрат натрия выдерживалось равным 9:1. Для равномерного распределения антикоагулянта сразу после взятия крови в пробирку ее несколько раз плавно переворачивали.

2) Центрифугирование. Центрифугирование пробирки проводилось в течение 15 мин при 1600 g. При этом в верхнем слое образца формируется бедная тромбоцитами плазма. Затем из верхнего слоя в микропробирку переносится 40% от общего объема образца (2 мл) и проводится повторное центрифугирование в течение 5 мин при 10000 g. Полученный образец представляет собой свободную от тромбоцитов плазму, 90% которого помещают в микропробирку для проведения исследования и аналитического этапа.

3) Исследование и аналитический этап. Для проведения исследования использовали реагенты и оборудование из диагностического набора для лабораторной системы «Регистратор Тромбодинамики Т-2». **Реагент I** – ингибитор контактной активации (готовый к использованию). Он представляет собой лиофильно высушенный раствор белка, являющегося ингибитором контактной активации свертывания. **Реагент II** – кальция ацетат (готовый к использованию). **Вставка-активатор** – пластиковая пластина, на нижней торцевой части которой иммобилизован активатор свертывания – тромбопластин толщиной 30–50 нм. **Измерительная кювета** – плоская прозрачная пластиковая кювета с двумя измерительными каналами (толщина канала – 1 мм). За 15 мин до начала проведения исследования 120 мкл подготовленного образца плазмы переносят в микропробирку с реагентом I, после перемешивания устанавливают пробирку с полученным раствором в гнездо термостата прибора при температуре 37 °C. За 3–5 мин до начала исследования помещают измерительную кювету во вставку-фиксатор

корпуса термостата. Одновременно микропробирка с реагентом II устанавливается в термостат прибора. Вставка-активатор, которая хранится при температуре 4–8 °С, вынимается из холодильника и готовится при комнатной температуре. Непосредственно перед началом исследования 120 мкл плазмы в смеси с реагентом I переносятся в микропробирку с реагентом II. Полученный раствор перемешивается и добавляется в один из каналов измерительной кюветы. Сразу после этого в кювету устанавливают вставку-активатор, закрывают крышку термостата и нажимают кнопку «Старт» в программном обеспечении. Исследование длится 30 мин. Цифровой микроскоп и камера прибора регистрируют процесс изменения размеров и скорость роста сгустка. Полученные показатели выводятся на дисплей ПК, интегрированного в прибор, а оригинальное программное обеспечение проводит автоматический подсчет требуемых значений.

Структурированное нанопокрывание (тромбопластин) вставки-активатора имитирует повреждение сосудистой стенки и активирует процесс свертывания крови. При этом в кювете создаются условия роста фибринового сгустка, приближенные к условиям «in vivo», и формируется имитация пространственного процесса образования сгустка от стенки сосуда вглубь его просвета (рисунок 5).

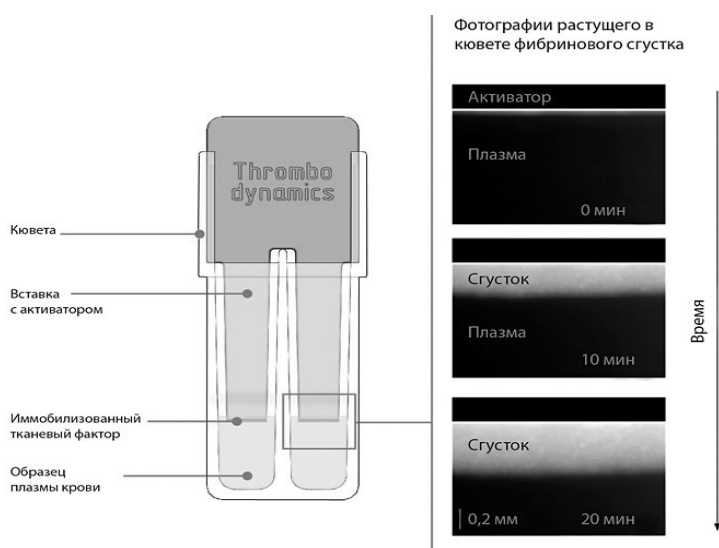


Рисунок 5 – Схема устройства кюветы и образования сгустка при проведении теста «Тромбодинамика»

В качестве основных показателей теста и их нормальных значений были использованы данные, представленные в Методических рекомендациях «Практические рекомендации по применению теста Тромбодинамики в клинико-лабораторной диагностике системы гемостаза» (Москва, 2011):

1. T_{lag} (Lag Time) – время задержки роста сгустка (характеризует начальную фазу формирования сгустка).
2. V_0 – начальная скорость роста сгустка (характеризует начальную фазу формирования сгустка).
3. V_s – стационарная скорость роста сгустка (характеризует пространственную фазу формирования сгустка).
4. D и CS – плотность и размеры сгустка (характеризуют структуру фибринового сгустка, концентрацию фибриногена в плазме крови и процесс роста сгустка в целом).
5. T_{sp} – время образования спонтанных сгустков (характеризует прокоагуляционный потенциал плазмы). Образование сгустков вдали от активатора характеризуется как состояние гиперкоагуляции.

Референсные значения параметров теста представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Референтные значения параметров теста «Тромбодинамика»

Показатель (единицы измерения)	Референсные значения
Задержка роста сгустка (мин)	0,8–1,5
Начальная скорость роста сгустка (мкм/мин)	36–56
Стационарная скорость роста (мкм/мин)	20–30
Плотность сгустка (усл. ед.)	–
Размеры сгустка на 30 мин (мкм)	730–1120

Наряду с численными параметрами, получали последовательную серию снимков растущего фибринового сгустка, которые наглядно характеризовали состояние гемостаза пациента на момент исследования. При формировании

спонтанных сгустков в кювете определяли время начала и стационарную скорость их образования (рисунок 6).

Полученные изображения с цифровой камеры и микроскопа позволяли обнаружить изменение формы и размеров формирующегося сгустка в зависимости от прошедшего времени исследования. Линейная аппроксимация этой зависимости, рассчитанная с 10 до 40 мин, считалась показателем скорости стационарного роста сгустка. При формировании спонтанных сгустков в образце плазмы определялось время начала свертывания вдали от активатора. В зависимости от времени запуска проводимого исследования, вычислялась площадь образца, занятого спонтанными сгустками.

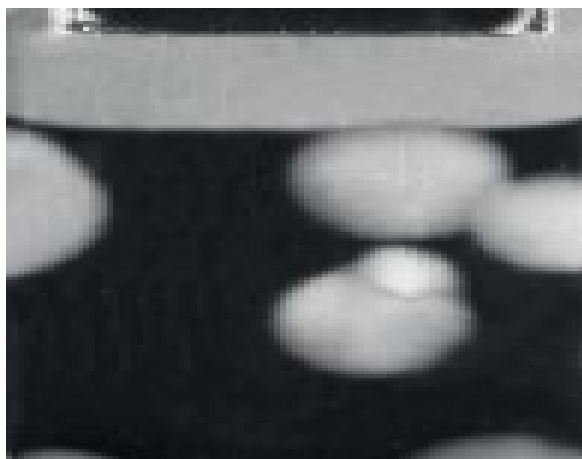


Рисунок 6 – Спонтанно растущие фибриновые сгустки

Время достижения площади свернувшейся плазмы 5% от площади всей выделенной области или время достижения средней интенсивности светорассеяния в отмеченной области, 10% от максимума, определялось как время начала спонтанного свертывания (рисунок 7).

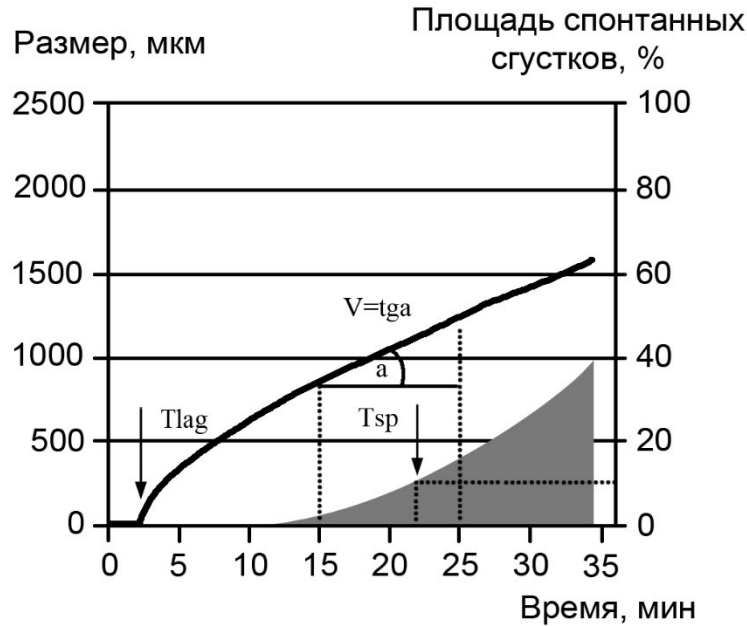


Рисунок 7 – Интерпретация данных исследования тромбодинамики

2.2.3 Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей

Всем пациентам основной и контрольной групп при поступлении на 2-е, 3-и, 7-е сутки послеоперационного периода выполнялось ультразвуковое исследование венозной системы нижних конечностей с использованием аппаратов SONOS - 4500 («Adgilent technology») и Aloka SSD 1700 линейными и конвексными датчиками с частотой от 4 до 10 МГц. Исследование выполнялось в горизонтальном положении. При нем определялся диаметр венозного сосуда, скорость венозного кровотока, наличие или отсутствие в просвете сосуда фиксированных или флотирующих тромбов (таблица 10).

Диаметр БПВ (большая подкожная вена) измеряли при продольном сканировании в зоне сафено-фemorального соустья и на границе верхней и средней трети бедра (рисунок 8).

Таблица 10 – Показатели венозного кровотока в нижних конечностях у здоровых лиц

Показатели	В горизонтальном положении		В вертикальном положении	
	ОБВ	БПВ	ОБВ	БПВ
Vmean, см/с	10,94 ± 1,84	5,04 ± 1,52	2,71 ± 0,53	1,72 ± 0,53
Vvol, мл/мин	371,39 ± 71,66	69,05 ± 29,42	211,26 ± 39,68	22,2 ± 2,81

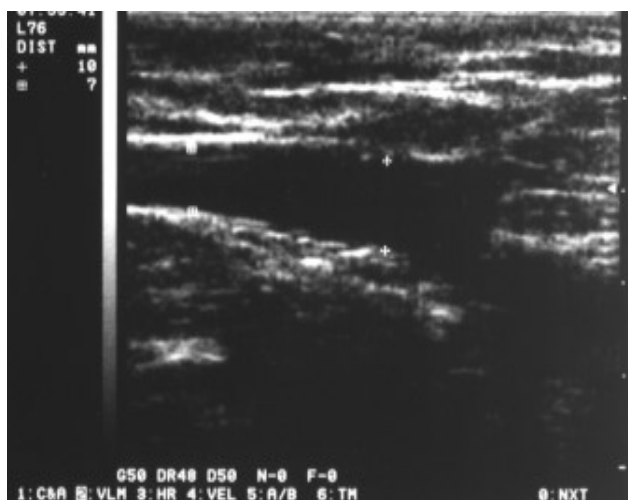


Рисунок 8 – Измерение диаметра большой подкожной вены бедра

С целью верификации скорости и направления венозных рефлюксов пробы Вальсальвы и манжеточные пробы у большинства больных не проводились в связи с техническими трудностями их перевода в вертикальное положение в условиях перитонита и раннего послеоперационного периода, а также по причине высокого риска отрыва тромбов при уже имеющихся тромбоэмболических осложнениях (рисунок 9).

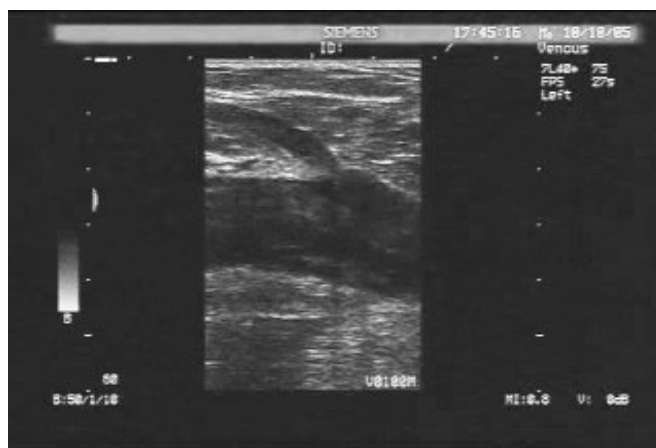


Рисунок 9 – Флотирующий тромб в бедренной вене

Помимо указанных исследований, всем больным перед операцией и в периоперационном периоде проводилось обследование в соответствии с современными протоколами лечения хирургических больных, в зависимости от характера выявленной патологии. Лабораторные исследования выполнялись на оборудовании лаборатории КГК БСМП и включали в себя клинический анализ крови и мочи, биохимические анализы крови с определением уровня билирубина, амилазы, АСТ, АЛТ, показателей белка сыворотки крови, креатинина и мочевины.

Рентгенологические исследования осуществлялись с использованием аппарата Philips MS Westphalia, ультразвуковые исследования органов брюшной полости с помощью аппарата Aloka 500, Япония. В случаях необходимости проведения флебо- или ангиографии, а также эндоваскулярных вмешательств использовался ангиограф Siemens.

2.2.4 Статистические исследования

Параметры больного, включенного в исследование, а также результаты его обследования заносились в специально разработанную нами интерактивную карту (Приложение 1). Для получения клинического материала использовали сплошную выборку пациентов. Данные статистической обработки представлены в виде $(M \pm m)$, где M – среднее

значение, m – ошибка среднего или в виде $(M \pm SD)$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

Для оценки статистической значимости различий средних арифметических показателей в группах наблюдения (M_1 и M_2) с количеством случаев N_1 и N_2 соответственно выполнялся сравнительный анализ с определением критерия Стьюдента и дисперсионный – с применением критерия Фишера. Коэффициент корреляции определяли по Пирсону. Предварительно осуществлялась проверка на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова [21].

В случаях отсутствия нормального распределения данных, в группах проводился сравнительный анализ с использованием критерия Манна – Уитни. Центральные значения представляли в виде медианы и первой (25 процентиль) и третьей квартилей (75 процентиль). Если сравнивали одни и те же группы в разные моменты времени или «до и после», то применяли критерий Вилкоксона. Для интерпретации полученной величины данного критерия необходимо соотнести ее с критическим значением, которое существует для него при уровне достоверности $p = 0,05$.

Сравнение долей в исследуемых группах проводили с помощью четырехпольных или многопольных таблиц сопряженности с применением критерия Хи-квадрат (Пирсона), учетом поправки Йейтса или точного критерия Фишера.

Для формирования прогностических таблиц тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде использовали метод математической обработки в виде последовательного отношения вероятностей, который подробно описан в 3 главе настоящей работы.

Для расчетов использовали статистические online калькуляторы, свободно распространяемые в Интернете (<https://medstatistic.ru/>), а также стандартные статистические подпрограммы и надстройку «Анализ данных» программы Excel (MS Office 2010).

ГЛАВА 3.

ЗНАЧЕНИЕ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСТРЕННЫХ РАСШИРЕННЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

3.1 Создание прогностической карты риска тромбоэмболических осложнений для больных после проведенных расширенных оперативных вмешательств на органах брюшной полости (ретроспективное статистическое исследование)

Группировка больных по признаку прогноза возможности тромбоэмболических осложнений является ключевым вопросом тактики ведения больного в послеоперационном периоде и назначения ему профилактического лечения. Именно качество прогноза определяет правильность выбора методов и сроков проведения профилактических мероприятий и оказывает непосредственное влияние на уменьшение частоты развития ТЭО и, как следствие, снижение общей и послеоперационной летальности у хирургических больных.

Из множества клинических признаков, выявленных у пациентов с риском развития послеоперационных тромбозов и тромбоэмболий, нет ни одного, который можно было бы считать 100% предиктором развития осложнений. Все они встречаются с различной частотой и обладают разной прогностической ценностью, которую трудно оценить в цифровом формате. Количественная и качественная оценка всех возможных признаков в виде формирования прогностической шкалы в клинических условиях вряд ли возможна из-за громоздкости полученной шкалы и огромного количества факторов. Поэтому в реальности приходится ориентироваться на очень небольшое количество признаков, что снижает качество прогноза.

В настоящее время в клинической практике разработаны и используются шкалы определения риска тромбоэмболических осложнений, основанные на поиске и определении факторов риска. Среди таких факторов не всегда достаточно детерминированных, редко указывается возраст больного, наличие сопутствующих заболеваний, в том числе существование онкологических процессов, сепсиса и признаков полиорганной недостаточности, ожирение и многие другие. Все предложенные шкалы индивидуального прогноза основаны на балльной оценке выделенных факторов риска. В свою очередь это сопряжено с трудностями определения удельного веса того или иного признака, или прогностического фактора. Некоторые математические методы, в частности, метод линейной дискриминантной функции, позволяет провести корректную математическую оценку выявленных признаков, что было доказано рядом работ.

Для создания прогностической карты (Приложение № 2) и формирования прогноза возможных тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде нами предпринята попытка определить сравнительное весовое значение различных клинических признаков у больных после расширенных абдоминальных оперативных вмешательств.

С этой целью были подвергнуты изучению 97 архивных историй болезни пациентов после urgentных расширенных оперативных вмешательств с доказанными ТЭО в послеоперационном периоде и 88 – после подобных оперативных вмешательств, у которых данные осложнения не были диагностированы. Все пациенты находились на лечении в КГК БСМП г. Краснодара с 2005 по 2016 г. Весь процесс создания индивидуальной карты был разделен на определенные этапы:

1. Определение максимально большого количества факторов прогноза.
2. Определение частоты встречаемости каждого фактора.
3. Определение прогностического значения каждого фактора.
4. Создание оптимальной группировки наиболее значимых факторов.
5. Создание индивидуальной прогностической шкалы.

Для определения максимально большого количества и частоты встречаемости прогностических факторов у исследуемых больных нами проведен ретроспективный анализ 185 историй болезни пациентов с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, которые перенесли большие или расширенные операции и находились на лечении в КГК БСМП с 2004 по 2014 г.

При этом все больные были разделены на 2 группы. Первую группу составили 98 пациентов с развившимися венозными тромбозами и тромбоэмболиями легочной артерии в послеоперационном периоде. Во вторую вошли 87 больных с неосложненным течением послеоперационного периода.

При анализе историй болезни выделялось максимально большое число возможных прогностических факторов и определялась частота их встречаемости в разных группах исследования. При этом все факторы условно разделились на 3 группы:

1. Общие – факторы, характеризующие вид патологического процесса в брюшной полости, степень тяжести перитонита, выраженность синдрома эндогенной интоксикации.
2. Индивидуальные – наличие сопутствующих заболеваний, ожирения, наследственной или приобретенной тромбофилии или коагулопатии.
3. Факторы, которые характеризовали адекватность выбора сроков и методов проводимой профилактики тромбоэмболических осложнений.

При выделении и анализе выбранных факторов оценивалась клиническая обоснованность выделения фактора риска, возможность проведения его статистической обработки, а также эмпирически определяемая корреляция между его наличием и случаем развития осложнений, которая позволяет дать цифровую прогностическую оценку. Кроме того, клинико-статистический анализ включал применение принципа сопряженности, который предполагал изучение влияния отдельно выбранного фактора на вероятность развития осложнения, наличие и степень

выраженности других факторов риска, а также зависимость частоты тромбозэмболических осложнений от комбинаций различных факторов.

После проведения клинико-статистического анализа и выделения наиболее значимых факторов риска ВТЭО, для получения цифровой оценки удельного веса каждого из факторов, к полученным данным был применен метод последовательного критерия отношения вероятностей.

Способ осуществляли следующим образом: каждый больной может быть описан набором признаков $V_1, V_2, \dots, V_i, \dots$, i -тый признак может принимать значения $x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{im}$. Данные x_{ik} для класса I имеют вероятности P_{0ik} $k=1, 2, \dots, m$, для класса II – P_{1ik} $k=1, 2, \dots, m$. Следующим этапом выбирается конкретный пациент, после расширенной операции на органах брюшной полости, который нуждается в классификации.

В случае если i -тый признак у этого пациента имеет значение x_{iki} , то данный больной может быть описан последовательностью признаков $x_{1k}, x_{2k}, \dots, x_{ik}$... Следующим этапом составляется равенство для классификации пациента:

$$P_{1m}/P_{0m} = P_{11k} \cdot P_{12k} \cdot P_{1mk}/P_{01k} \cdot P_{02k} \cdot P_{0mk} \quad (1)$$

Затем проверяется неравенство:

$$A_1 < P_{1m} / P_{0m} < A_2 \quad (2)$$

- 1) Если $P_{1m}/P_{0m} < A_1$, то объект относим к классу I.
- 2) Если $P_{1m}/P_{0m} > A_2$, то объект относим к классу II.
- 3) Если $A_1 < P_{1m}/P_{0m} < A_2$, то необходимо повторно составить отношение P_{1m+1}/P_{0m+1} и снова проверить формулу 2.

Постоянные величины A_1 и A_2 могут выбираться в зависимости от показателей ошибок первого и второго рода α_1 и α_2 .

$$A_1 = \alpha_1 / (1 - \alpha_1) \quad A_2 = \alpha_2 / (1 - \alpha_2)$$

При проведении логарифмирования формулы 2 получается следующее соотношение:

$$\ln A_1 < \sum \ln P_{11k} / P_{01k} < \ln A_2. \quad (3)$$

$$i = 1$$

В неравенстве (3) слагаемыми являются логарифмы отношения вероятности появления значения x_{ik} во втором классе к вероятности появления значения x_{ik} в первом классе для i -того признака. Обозначим $z_{ik} = \text{Ln } P_{1ik}/P_{0ik}$, тогда (3) можно переписать в виде:

$$\text{Ln } A_1 < \sum_{i=1}^m z_{ik} < \text{Ln } A_2 \quad (4)$$

Для получения характеристики изучаемого объекта или явления величины z_{ik} складываются по порядку до момента нарушения формулы 4. Поскольку распределение признаков в практике является числом неизвестным, осуществлялась последовательная выборка из обеих групп, и просчитывались вероятности P_{0i}, P_{0i2}, \dots и P_{1i1}, P_{1i2}, \dots . Характеристика объекта, которая выражалась числом z_{1k} , определялась как логарифмированное отношение частоты появления k -того значения у i -того признака в I классе к частоте появления такого же показателя у i -того признака во II классе.

На ранних этапах исследования было выбрано 18 признаков. В дальнейшем, в процессе статистической обработки их количество сократилось до 13, а остальные были признаны недостаточно информативными и удалены из списка. Статистической обработке подвергнуты 13 из них (таблица 11). Каждый признак в зависимости от его значения имел определенный удельный вес. Для удобства использования прогностической шкалы в практике показатели натуральных логарифмов переведены в условные единицы (баллы). При показателях прогноза от 10 до 19 баллов риск возникновения венозных тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде оценивался как низкий, от 20 до 39 – средний, от 40 до 59 – высокий и от 60 и более – как критический.

Таблица 11 – Весовые значения прогностических критериев тромбоемболических осложнений и их градаций (К)

№ п/п	Прогностический критерий и его градации		Оценка в баллах
1	Степень тяжести перитонита по МРІ	I (< 21)	2
		II (21–29)	4
		III (> 29)	6
2	Программированная релапаротомия	+	6
3	Тяжесть по шкале АРАСНЕ II	< 10	1
		10–19	3
		20–29	5
		> 30	12
4	Постельный режим после операции	до 24 ч	4
		> 24 ч	6
№ п/п	Прогностический критерий и его градации		Оценка в баллах
5	Давность заболевания более 24 ч	+	2
6	Наличие признаков ПОН	+	6
7	Степень травматичности операции	средняя	1
		высокая	3
8	Сопутствующая пневмония	+	4
9	Сопутствующая кардиальная патология	+	4
10	Наличие ОНМК в анамнезе	< 3 мес.	10
		> 3 мес.	4
11	Ожирение (ИМТ > 25)	+	4
12	Наследственная тромбофилия в анамнезе	+	25
13	Наличие признаков ХВН (СЕАР)	С 1	2
		С 2–4	4
		С 5–6	6

При этом величины ошибок α_1 и α_2 выбирались так, чтобы сумма баллов, полученная при анализе уровня риска тромбоемболических осложнений, соответствовала верхней границе интервала надежности. При

увеличении цифрового показателя суммы баллов данный параметр возрастает (таблица 12).

Таблица 12 – Величины граничных констант

Надежность	Величины граничных констант	
	В пользу наступления осложнения	Против наступления осложнения
0,80 и менее	14–19	11–14
0,90	19–29	9–11
0,95	30–39	6–9
0,99	> 40	0–6

Как видно из таблицы 12, наиболее значимыми факторами риска являются степень тяжести перитонита, наличие признаков полиорганной недостаточности, перенесенные ОНМК. Весьма неблагоприятными в отношении возможных тромбоэмболических осложнений считались пациенты с клиническими и лабораторными признаками наследственной тромбофилии. Кроме того, значительное влияние на прогноз оказывало состояние венозной системы нижних конечностей и признаки их хронической венозной недостаточности, определяемые в предоперационном периоде.

Интервал, находящийся между 13 и 19, является зоной «нет ответа». При получении показателей, входящих в этот интервал, надежность прогноза снижается менее 0,9. В таких случаях проводить прогнозирование чрезвычайно трудно, подобный пациент нуждается в повторной попытке стратификации рисков через некоторое время, как правило в течение ближайших 3–4 часов.

Все данные были проверены статистически на имеющемся материале, который использовали для составления индивидуальной шкалы прогноза. При средних и высоких рисках наступления тромбоэмболических

осложнений надежность составила 0,9, а ошибка – 4,9%. Правильными оказались 88% ответов, остальные попали в интервал «нет ответа». Общая ошибка прогнозирования на «группе обучения» – менее 3%, что позволило считать предложенную методику прогноза достоверной.

Клинический пример: Пациент М., и/б № 174786, поступил в приемное отделение МБУЗ КГК БСМП 12.11.2016 г. с болями в левой половине живота, сухостью во рту, общей слабостью и повышением температуры тела до 38 °С. Из анамнеза: заболел 07.11.2016 г., страдает дивертикулезом толстого кишечника. Около 2 месяцев назад перенес ОНМК, по поводу которого находился на стационарном лечении в неврологическом отделении МБУЗ КГК БСМП. ПТФС, ХВН, С4 справа. При осмотре: состояние тяжелое, в левой подвздошной области определяется болезненный инфильтрат, а также имеются положительные симптомы раздражения брюшины. Общий анализ крови: Эр – 4,75 т/л, Нв – 156 г/л, L – 17,9 г/л, МВКФК – 8,9 U/l, билирубин – 13,6 мкмоль/л, мочевины – 10,6 ммоль/л. Ультразвуковым исследованием подтверждено наличие инфильтрата в левой подвздошной области и жидкости по всему левому фланку живота. При КТ брюшной полости установлено наличие множества дивертикулов левой половины ободочной кишки, утолщение стенки сигмовидной кишки с дивертикулом, непосредственно рядом с инфильтратом. Диагноз: дивертикулярная болезнь толстой кишки. Перфорация дивертикула толстой кишки. Перитонит.

12.11.2016 г. проведена операция: лапаротомия, обструктивная резекция сигмовидной кишки, сигмостомия, санация, дренирование брюшной полости.

Расчет прогноза:

1. Степень тяжести перитонита по MRI – 2.
2. Программированная релапаротомия – 0.
3. Тяжесть по шкале APACHE II – 3.
4. Постельный режим после операции – 6.
5. Давность заболевания более 24 ч – 6.

рекомендациями продолжения приема непрямых антикоагулянтов и под контролем коагулограммы.

3.2 Состояние системы гемостаза у больных с экстренной хирургической патологией в периоперационном периоде

Всем пациентам основной и контрольной групп выполнялось исследование состояния гемостаза при поступлении в стационар перед выполнением оперативного вмешательства и сразу после него. При анализе полученных данных была выявлена четкая зависимость между степенью тяжести перитонита, эндогенной интоксикацией и выраженностью гиперкоагуляционных сдвигов в периферической крови пациентов. Тяжесть перитонита оценивалась по Мангеймскому индексу перитонита (MPI). По этому признаку все больные основной и контрольной групп были разделены на 3 подгруппы. Распределение больных основной и контрольной групп по тяжести перитонита представлено в таблице 13.

Таблица 13 – Распределение больных основной и контрольной групп по степени тяжести перитонита

Степень тяжести перитонита (MPI)	Группы наблюдения	
	Основная (n = 123)	Контрольная (n = 138)
Легкая (до 21)	67 (54,5%)	70 (50,7%)
Средняя (21–29)	45 (36,6%)	54 (39,1%)
Тяжелая (> 30)	11 (8,9%)	14 (10,2%)
Итого	123 (100%)	138 (100%)

В подгруппу с относительно легким течением перитонита и суммой баллов по MPI до 21 вошли 67 (54,5%) пациентов основной и 70 (50,7%) контрольной групп. Перитонит средней степени тяжести выявлен у 45

(36,6%) больных основной и 54 (39,1%) контрольной групп. Тяжелое течение перитонита установлено в 11 (8,9%) наблюдениях в основной группе и 14 (10,2%) случаях в контрольной.

Общая тяжесть течения заболевания и эндогенной интоксикации определялась с применением интегральных шкал APACHE II, SOFA. При этом подтверждена четкая коррелятивная зависимость между степенью тяжести перитонита и выраженностью признаков полиорганной недостаточности и эндогенной интоксикации. Показатели интегральных шкал, в зависимости от степени тяжести перитонита у больных основной и контрольной групп, приведены в таблице 14.

Таблица 14 – Показатели интегральных шкал APACHE II и SOFA у больных основной и контрольной групп

Степень тяжести перитонита (МРІ)	Показатели интегральных шкал в группах (баллы)			
	Основная (n = 123)		Контрольная (n = 138)	
	APACHE II	SOFA	APACHE II	SOFA
Легкая (до 21)	17,8 ± 2,2	5,4 ± 0,6	16,9 ± 3,4	5,2 ± 0,4
Средняя (21–29)	23,7 ± 3,4	7,8 ± 1,5	22,5 ± 2,1	7,3 ± 0,8
Тяжелая (> 30)	27,6 ± 2,5	11,4 ± 2,9	28,3 ± 3,2	11,7 ± 1,6

В основной группе пациентов перед операцией состояние гиперкоагуляции выявлено у 71 (57,7%) из 123. При этом также установлена прямая коррелятивная зависимость между степенью тяжести перитонита, выраженностью эндогенной интоксикации и глубиной гиперкоагуляционного сдвига (таблица 15).

Таблица 15 – Показатели биохимической коагулограммы у больных подгрупп наблюдения основной и контрольной групп до операции

Показатели	Основная (n = 123)			Контрольная (n = 138)		
	Подгруппы					
	1 (n = 67)	2 (n = 45)	3 (n = 11)	1 (n = 70)	2 (n = 54)	3 (n = 14)
Время свертывания крови (с)	307,3±21,2	271,2±19,7	217,4±17,5*	311,3±24,4	54,4±20,1	232,3±14,1*
Время рекальцификации плазмы (с)	112,5±7,9	84,1±9,6	62,2±11,7*	110,4±4,3	73,1±6,5*	66,3±5,2*
ПТИ (%)	91,2±5,1	94,7±3,3	96,5±3,1	88,7±2,2	95,1±3,4	97,2±1,9
Фибриноген (г/л)	2,9±0,3	3,6±0,4	4,5±0,2*	3,2±0,2	3,7±0,3	4,2±0,5
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	249,5±16,3	232,1±18,6	227,2±15,2	244,6±11,5	40,1±21,9	229,8±14,7
АЧТВ (с)	26,7±1,2	24,3±2,1	23,5±1,7	29,2±2,4	5,4 ± 1,3	23,6±1,2

*– статистическая значимость различий ($p < 0,05$) с показателями в 1-й подгруппе

С помощью критерия Стьюдента не выявлено статистически значимого различия всех сравниваемых показателей между соответствующими подгруппами наблюдения основной и контрольной групп до операции. Например: сравнивали значения показателей между «подгруппа 1» основной группы и «подгруппа 1» контрольной группы. Аналогично для «подгруппы 2» и «подгруппы 3».

Для показателей «Время свертывания», «Время рекальцификации плазмы» значения в «подгруппе 3» были намного меньше, чем в «подгруппе 1» как в основной, так и в контрольной группах ($p < 0,05$). Для показателя «Фибриноген» статистически значимо различие между «подгруппой 3» и «подгруппой 1» только в основной группе больных.

Так, в подгруппах больных с относительно легким течением перитонита средние показатели биохимической коагулограммы практически не отличались от референтных как в основной, так и в контрольной группе ($p > 0,05$).

В подгруппах с тяжелым перитонитом определялось статистически достоверное ($p < 0,05$) уменьшение показателей времени свертывания крови и времени рекальцификации плазмы, а также повышение ее фибринолитической активности по сравнению с подгруппами больных с легким течением перитонита.

При анализе электрокоагулограмм у больных основной группы, исследование которым проводилось в день поступления, установлено, что для пациентов с легким течением перитонита характерны явления легкой гиперкоагуляции (рисунок 10).

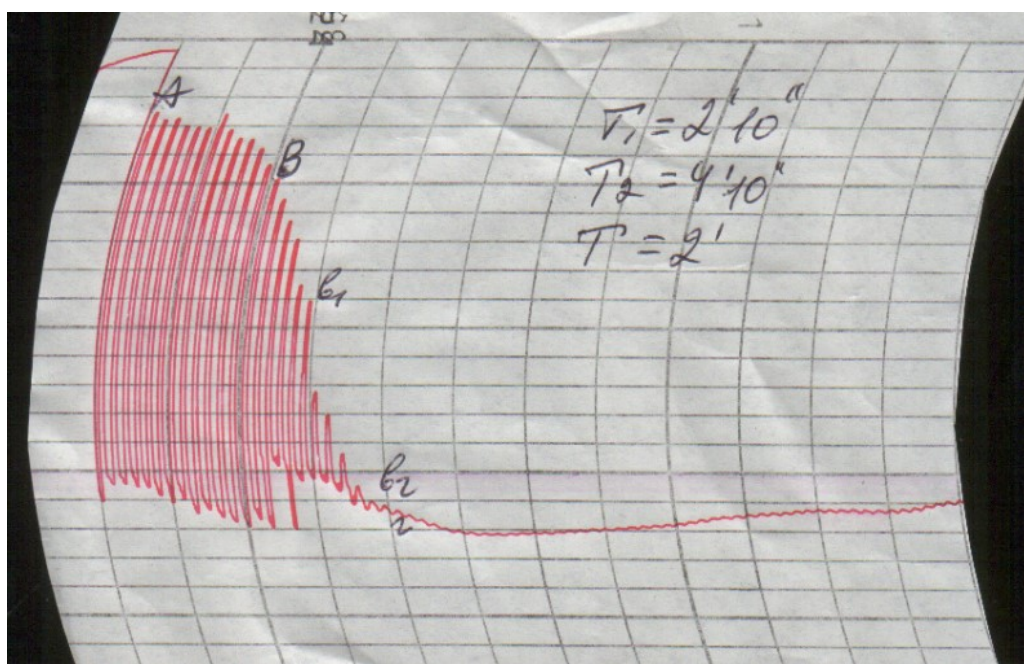


Рисунок 10 – Электрокоагулограмма больного основной группы (и/б № 147756) с тяжелым перитонитом, выполненная при поступлении в стационар

При тяжелом течении перитонита и выраженной эндогенной интоксикацией в подгруппах 2 и 3 обнаружено уменьшение Тсв на 23,1% и

ФП – на 24,6% при увеличении показателей КА на 35,3 %, СК на 8,7%, что характеризовало состояние угнетения процессов фибринолиза (таблица 16).

Таблица 16 – Показатели электрокоагулограммы у больных основной группы

Показатели	Подгруппы больных		
	1 (n = 67)	2 (n = 45)	3 (n = 11)
Тсв (с)	353,2 ± 23,3	317,3 ± 12,3	271,5 ± 17,4*
Трф (с)	749 ± 39	868 ± 18	913 ± 44*
Ам	3,63 ± 0,03	3,42 ± 0,01	3,31 ± 0,02*
Ао	0,42 ± 0,05	0,31 ± 0,04	0,23 ± 0,03*
Арф	0,91 ± 0,02	0,74 ± 0,02	0,52 ± 0,07*
Тпс (с)	327 ± 30	340 ± 38	342 ± 56
СК (%)	87,5 ± 1,6	92,1 ± 0,5	95,1 ± 1,2*
КА	13,9 ± 1,1	15,9 ± 0,6	18,8 ± 0,7*
ФП	0,81 ± 0,04	0,66 ± 0,05	0,53 ± 0,05*

* – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) с показателями в 1-й подгруппе

Принимая во внимание полученные дооперационные данные и используя разработанную нами оценочную шкалу без учета показателей теста тромбодинамики, мы разделили пациентов основной и контрольной групп по качеству прогноза в отношении возможных тромбоэмболических осложнений. При показателях от 10 до 19 баллов риск возникновения венозных тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде оценивался как низкий, от 20 до 39 – средний, от 40 до 59 – высокий и от 60 и более – как критический.

До операции в основной группе к низкому риску возникновения венозных тромбоэмболических осложнений отнесены 49 (39,8%) больных, в контрольной – 37 (26,8%), к среднему риску в основной – 51 (36,9%) пациент,

в контрольной – 74 (53,6%). Высокая степень риска осложнений отмечена в 8 (6,5%) наблюдениях из основной группы и в 13 (9,5%) случаях контрольной.

Сразу после выполнения оперативного вмешательства, при переводе больных основной группы в ПИТ или ОРИТ, проведено повторное биохимическое и инструментальное исследование состояния системы гемостаза для составления прогноза и плана проведения профилактики тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде.

В первой подгруппе больных отмечены статистически незначимые изменения системы гемостаза в виде уменьшения времени свертывания крови и угнетения фибринолиза. Выявлено достоверное снижение концентрации тромбоцитов, которое можно трактовать, как их потребление в результате формирования тромбоцитарных тромбов. При этом количественное сокращение данного показателя носило достоверный характер во всех подгруппах основной группы больных. Во второй и третьей подгруппе обнаружены более глубокие гиперкоагуляционные сдвиги, тяжесть этих нарушений возрастала пропорционально тяжести гнойно-септического процесса в брюшной полости. Однако в основной группе больных прогноз был пересмотрен с учетом полученных данных о состоянии системы гемостаза непосредственно после операции. При этом отмечено общее ухудшение его показателей (таблица 17).

Таблица 17 – Сравнение показателей электро- и биохимической коагулограмм до и после операции у больных основной группы

Показатель	Подгруппы больных					
	1 (n = 67)		2 (n = 45)		3 (n = 11)	
	До операции	После операции	До операции	После операции	До операции	После операции

Тсв (с)	353 ± 44	326 ± 33	317 ± 12	302 ± 13	277 ± 17	256 ± 14
Трф (с)	749 ± 39	777 ± 32	868 ± 18	879 ± 11	913 ± 44	921 ± 27
Тпс (с)	327 ± 30	347 ± 27	340 ± 38	326 ± 49	342 ± 56	349 ± 32
СК (%)	87,5 ± 1,6	90,1 ± 1,8	92,1 ± 0,5	92,4 ± 1,8	95,1 ± 1,2	95,8 ± 1,6
КА (у. е.)	13,9 ± 1,1	15,2 ± 0,9	15,9 ± 0,6	17,1 ± 0,6	18,8 ± 0,7	20,6 ± 1,1
	Подгруппы больных					
	1		2		3	
Показатель	До операции	После операции	До операции	После операции	До операции	После операции
ФП (у. е.)	0,8 ± 0,04	0,76 ± 0,05	0,66 ± 0,05	0,61 ± 0,04	0,53 ± 0,05	0,5 ± 0,02
Тсв крови (с)	307 ± 21,2	298 ± 20,7	271 ± 19,7	265 ± 22,3	217 ± 17,5	209 ± 21,3
Г рекальц. плазмы (с)	112 ± 7,9	101 ± 6,6	84 ± 9,6	79,2 ± 7,2	62 ± 11,7	54,1 ± 6,8
ПТИ (%)	91,2 ± 5,1	98 ± 7,6	94,7 ± 3,3	99 ± 5,6	96,5 ± 3,1	99 ± 4,4
Фибриноге н (г/л)	2,9 ± 0,3	3,5 ± 0,5	3,6 ± 0,4	3,7 ± 0,3	4,5 ± 0,2	4,7 ± 0,3
Тромбоцит ы (10 ⁹ /л)	249 ± 16,3	221 ± 20,1	232 ± 18,6	213 ± 22,6	227 ± 15,2	211 ± 14,5
АЧТВ (с)	26,7 ± 1,2	25,9 ± 0,8	24,3 ± 2,1	26,3 ± 1,7	23,5 ± 1,7	26,2 ± 1,3

Так, в основной группе с учетом послеоперационных данных к низкому риску возникновения ВТЭО отнесены 36 (29,3%) пациентов, средней степени тяжести – 59 (48%), к тяжелой степени – 28 (22,7%) (рисунок 11).

Увеличение числа больных с прогнозом средней и тяжелой степени вероятности сразу после операции свидетельствует о необходимости оценки состояния системы гемостаза по данным, которые получены уже в послеоперационном периоде. Использование дооперационных показателей может привести к недооценке возможного риска тромбозов и, как следствие, выбору неадекватного метода профилактики.

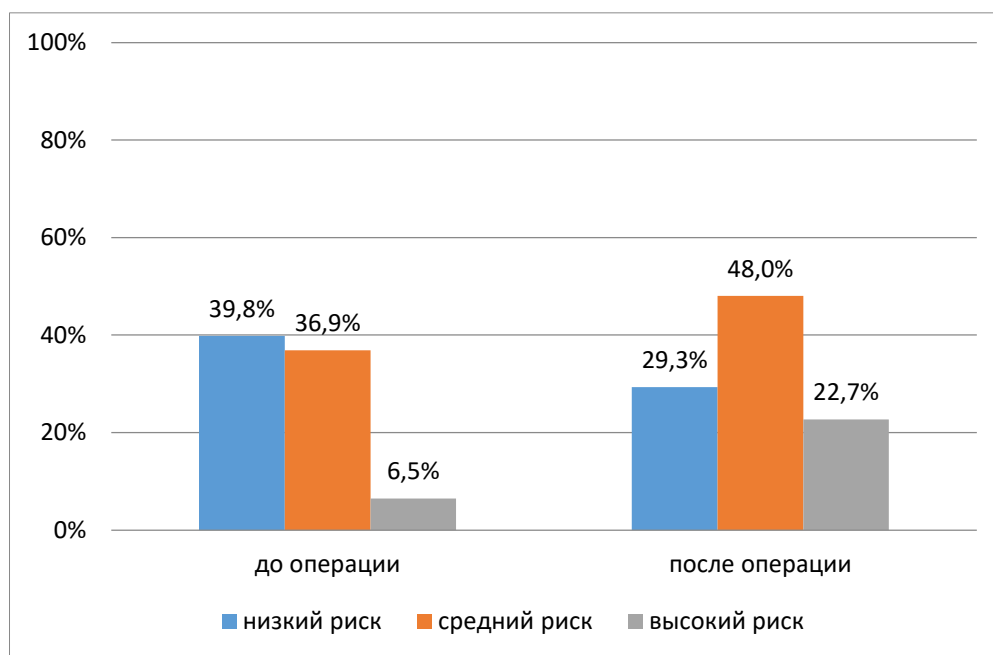


Рисунок 11 – Сравнение качества прогноза тромбозов в основной группе по дооперационным и послеоперационным показателям

3.3 Тест тромбодинамики в комплексной оценке риска тромбозов у больных с экстренной хирургической патологией в периоперационном периоде

Всем больным основной группы сразу после выполнения оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде проводился мониторинг теста тромбодинамики. При этом как в случаях биохимического анализа, так и во время проведения электрокоагулографии выявлены закономерности изменения показателей, в зависимости от степени выраженности перитонита и синдрома эндогенной интоксикации.

Сопоставляя данные теста с результатами биохимической картины крови и электрокоагулографии, можно сделать вывод о том, что нарушения гемостаза при острой хирургической абдоминальной патологии, осложненной перитонитом, характеризуются снижением активности антикоагулянтов, подавлением фибринолитической активности крови и активацией системы свертывания (таблица 18).

Таблица 18 – Показатели теста «Тромбодинамика» у больных основной группы в зависимости от степени тяжести перитонита

Показатели	Подгруппы больных (степень тяжести перитонита)		
	1	2	3
Задержка роста сгустка T_{lag} (мин)	$0,78 \pm 0,01$	$0,76 \pm 0,01$	$0,72 \pm 0,01$
Начальная скорость роста сгустка V_0 (мкм/мин)	$56,2 \pm 0,13$	$60,3 \pm 1,1$	$67,8 \pm 2,4$
Стационарная скорость роста V_s (мкм/мин)	$33,7 \pm 1,3$	$37,6 \pm 1,5$	$44,2 \pm 3,2$
Размеры сгустка на 30 мин (мкм)	1187 ± 12	1340 ± 22	1677 ± 54

При нарастании степени тяжести перитонита и выраженности эндогенной интоксикации, особенно при развитии признаков полиорганной дисфункции, эти изменения приобретают клиническую значимость и приводят к развитию синдрома тромботической готовности, в дальнейшем к тромбоэмболическим осложнениям в послеоперационном периоде. Нами проведена стратификация рисков тромбоэмболических осложнений на основании данных теста «Тромбодинамика» (таблица 19).

Таблица 19 – Стратификация риска тромбоемболических осложнений по результатам теста «Тромбодинамика»

Показатель (единицы измерения)	Нормальное значение	Риск тромбоемболических осложнений			
		Низкий	Средний	Высокий	Критический
Задержка роста сгустка (мин)	0,8–1,5	0,8–0,7	0,7–0,6	0,6–0,5	< 0,5
Начальная скорость роста сгустка (мкм/мин)	36–56	56–57	57–59	60–70	> 70
Показатель (единицы измерения)	Нормальное значение	Риск тромбоемболических осложнений			
		Низкий	Средний	Высокий	Критический
Стационарная скорость роста (мкм/мин)	20–30	31–34	35–40	41–45	> 45
Размеры сгустка на 30 мин (мкм)	730–1120	≤ 1200	1201– 1500	1501– 1700	> 1700
Tsp (мин)	нет	нет	нет	нет	определяется

В зависимости от степени выраженности изменений риски подразделяются на легкую, среднюю и тяжелую степени. К критическому риску развития осложнений мы относили пациентов, у которых по данным теста определялся спонтанный рост сгустков вне места активации образования тромба.

В случае если оценка степени тяжести риска тромбоемболических осложнений по результатам теста «Тромбодинамика» совпадала с оценкой предложенной шкалы с учетом послеоперационных исследований системы гемостаза, то пациент оставался в этой группе риска. При получении худших

данных прогноза приоритет отдавался результатам теста, и больной переходил в группу риска, которая соответствовала прогнозу. В результате финальной оценки и с учетом данных теста произошло окончательное распределение обследуемых основной группы по степеням риска тромбоемболических осложнений. При этом случилось значительное ухудшение общего качества прогноза. Так, к категории с низким риском осложнений было отнесено всего 19 (15,4%), со средним – 50 (40,7%). Значительно выросло число пациентов с высоким риском тромбоемболических осложнений. С учетом данных теста оно увеличилось с 22,7 до 36,6%. Кроме того, образовалась отсутствующая до этого категория больных с критическим риском возникновения осложнений. К этой категории относили пациентов, у которых в послеоперационном исследовании определялось спонтанное образование сгустков вне места активации на любом временном этапе исследования (рисунок 12).

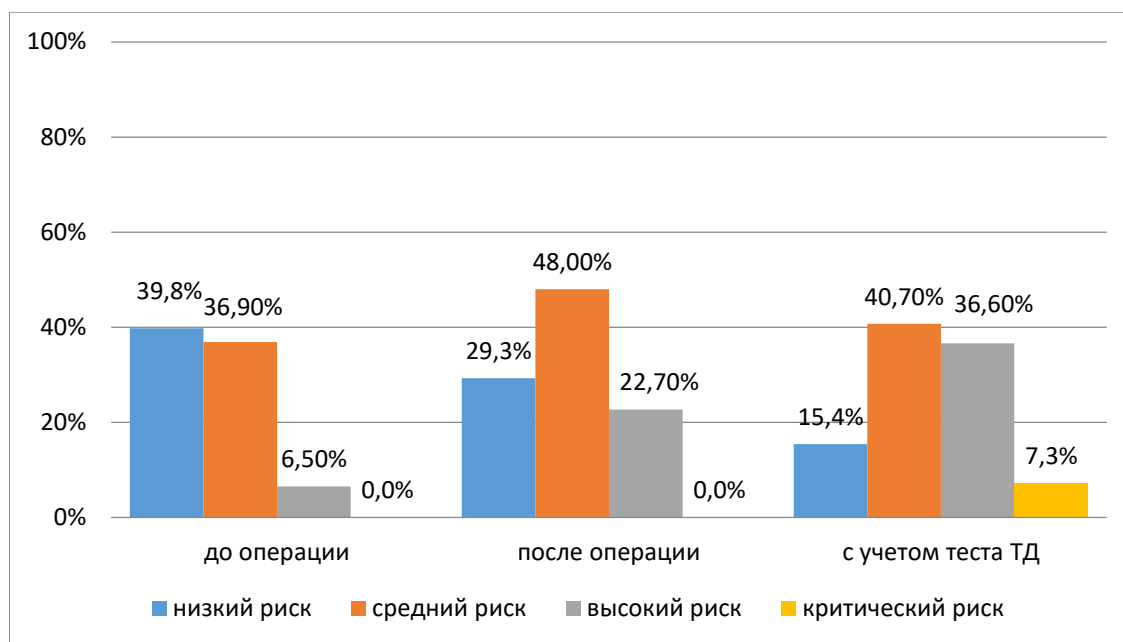


Рисунок 12 – Сравнение качества прогноза тромбоемболических осложнений в основной группе по дооперационным, послеоперационным показателям и с учетом данных теста

Таким образом, тест тромбодинамики фиксирует скорость роста и размеры сгустка в пространстве исследуемой плазмы, обладает высокой чувствительностью и достоверностью, а также выявляет нарушения системы гемокоагуляции.

Он позволяет оценить функциональное состояние не только плазменного компонента гемостаза, но и отдельных ее составляющих, что значительно повышает диагностическую и прогностическую ценность данного теста. Кроме того, высокая чувствительность теста позволяет выявить и гипокоагуляционные состояния различного генеза, в том числе на ранних стадиях их развития до начала клинических проявлений, в то время, когда остальные методы исследования состояния свертывания крови проявляют недостаточную чувствительность. С его помощью можно диагностировать различные прокоагулянтные изменения плазмы, связанные с выделением микровезикул тромбоцитов и других факторов свертывания крови.

3.4 Состояние венозной системы нижних конечностей у больных с экстренной хирургической патологией в периоперационном периоде

Во всех случаях основной и контрольной групп в периоперационном периоде выполнялась клиническая оценка признаков ХВН нижних конечностей (таблица 20).

У 82 (66,7%) больных основной и 86 (62,3%) контрольной групп клинических признаков ХВН при осмотре не выявлено, статистически значимого различия не обнаружено ($p = 0,465$). У оставшихся 41 (33,3%) пациента в основной и 52 (37,7%) в контрольной при осмотре определены признаки ХВН, соответствующие разным классам С по классификации СЕАР.

Изменения, характерные для класса С1 по классификации СЕАР в виде телеангиоэктазий или ретикулярных варикозных вен, обнаружены в 20 (16,3%) случаях основной и 27 (19,6%) контрольной групп ($p = 0,488$).

Варикозно-измененные подкожные вены не более 3 см (С2 по классификации СЕАР) выявлены у 11 (8,9%) пациентов основной группы и 10 (7,2%) контрольной.

Проявления хронической венозной недостаточности, соответствующие классу С3, диагностированы в 11 (8,9%) наблюдениях основной и у 10 (7,2%) больных контрольной ($p = 0,615$) групп. Активная трофическая язва голени (С6 по классификации СЕАР) обнаружена у 1 (0,8%) больного в основной группе и 2 (1,4%) пациентов в контрольной ($p = 0,631$). Таким образом, для обследуемых с различными классами ХВН не выявлено статистически значимого различия по частоте встречаемости в основной и контрольной группах.

Таблица 20 – Количество больных и их доли (%) в группах сравнения, не имеющие и имеющие выявленные признаки ХВН

Признак ХВН	Группы наблюдения		Критерий Хи-квадрат
	Основная (n = 123)	Контрольная (n = 138)	
Нет признаков ХВН (С0)	82 (66,7%)	86 (62,3%)	0,465
Телеангиоэктазии или ретикулярные вены (С1)	20 (16,3%)	27 (19,6%)	0,488
Варикозно-измененные подкожные вены не более 3 см (С2)	11 (8,9%)	10 (7,2%)	0,615
Варикозно-измененные подкожные вены + отек (С3)	4 (3,3%)	6 (4,3%)	0,646
Трофические изменения (гиперкератоз, дерматосклероз) (С4)	3 (2,4%)	4 (2,9%)	0,819
Зажившая венозная трофическая язва (С5)	2 (1,6%)	3 (2,2%)	0,748
Активная трофическая венозная язва (С6)	1 (0,8%)	2 (1,4%)	0,631
ИТОГО	123 (100%)	138 (100%)	

Однако простая оценка клинической картины ХВН по классу С не может в полной мере характеризовать патологические процессы, происходящие в венозной системе нижних конечностей в периоперационном периоде. В связи с этим мы использовали разработанные ранее объективные сонографические и диагностические критерии для оценки нарушений венозной гемодинамики в нижних конечностях, которые позволяют вовремя диагностировать и проводить своевременную их коррекцию.

Всем пациентам основной группы в периоперационном периоде проведено ультразвуковое исследование венозной системы нижних конечностей. При этом изучалось состояние просвета вены, характер кровотока, линейная (V_m) и объемная скорость (V_v) антеградного кровотока. По возможности, которая оценивалась исходя из состояния больного, выявляли наличие венозных рефлюксов при проведении манжеточной пробы в положении ортостаза.

При определении диаметра большой подкожной вены (БПК) у больных перед операцией удалось обнаружить ряд закономерностей. Так, в частности установлена зависимость между степенью тяжести перитонита (1,2,3) и диаметром БПК в различных точках измерения с коэффициентом корреляции $r = 0,99$ (таблица 21, рисунок 13).

Таблица 21 – Средние значения диаметра ствола ($M \pm m$) (см) большой подкожной вены у больных основной группы в ортостазе, в зависимости от степени тяжести перитонита

Зона измерения ствола БПВ	Норма	Подгруппы больных (степень тяжести перитонита)		
		1 (n = 67)	2 (n = 45)	3 (n = 11)
Сафено-фemorальное соустье	$0,57 \pm 0,03$	$0,6 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,04$	$0,7 \pm 0,04$
Граница верхней и средней трети бедра	$0,39 \pm 0,01$	$0,4 \pm 0,01$	$0,45 \pm 0,02$	$0,5 \pm 0,05$

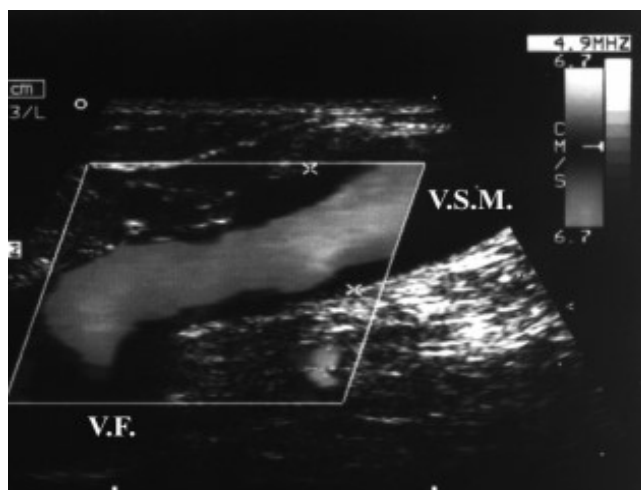


Рисунок 13 – Рентгеновский снимок сафено-феморального соустья и ствола БПВ

Кроме того, у пациентов с уже имеющимися проявлениями ХВН при поступлении установлены различия в показателях диаметра БПВ, в зависимости от степени выраженности хронической венозной недостаточности (таблица 22).

Таблица 22 – Средние значения диаметра ствола ($M \pm m$) (см) большой подкожной вены у больных основной группы в ортостазе при различных стадиях ХВН

Зона измерения ствола БПВ	Класс ХВН			Критерий Фишера
	C1-C2 (n = 31)	C3-C4 (n = 7)	C5-C6 (n = 3)	
Сафено-феморальное соустье	0,75 ± 0,04	0,89 ± 0,04	1,2 ± 0,04	p < 0,001
Граница верхней и средней трети бедра	0,49 ± 0,01	0,65 ± 0,02	0,89 ± 0,05	p < 0,001

Полученные данные свидетельствуют о высокой степени статистической значимости различий средних значений диаметра БПВ в области сафено-феморального соустья и верхнесредней трети бедра для различных стадий ХВН и указывают на рост диаметра БПВ с увеличением стадии ХВН. Кроме того, была выявлена зависимость между клинической

оценкой ХВН по классификации СЕАР и выраженностью изменений диаметра основного ствола БПВ, которая может быть показана в виде уравнения линейной регрессии – $Y = a + bX$. Это позволяло, уже по данным сонографического исследования венозной системы нижних конечностей на уровне бедра, диагностировать стадию развития ХВН у отдельно взятого пациента. Полученные значения представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Значение коэффициента корреляции и уравнения регрессии между диаметром ствола большой подкожной вены и клиническими проявлениями

Зона измерения ствола БПВ	Значение коэффициента корреляции, r	Значение коэффициента детерминации, r ²	Станд ошибка	Уравнение регрессии
Сафено-фemorальное соустье (n = 41)	0,77	58,3	0,86	$C = (0,24 \pm 3,07) \times D^*$
Граница верхней и средней трети бедра (n = 41)	0,84	68,7	0,63	$C = (0,49 \pm 4,17) \times D^*$

* – C равно количеству баллов, отражающему класс ХВН по классификации СЕАР, D – диаметр ствола в см

При определении линейной и объемной скорости кровотока в горизонтальном положении также выявлена четкая корреляционная зависимость снижения скорости и объема венозного кровотока общей бедренной и большой подкожной вены от степени тяжести перитонита (таблица 24).

Таблица 24 – Средние значения ($M \pm m$) показателей в горизонтальном положении в зависимости от степени тяжести перитонита

Показатели	Подгруппы больных по степени тяжести перитонита					
	1		2		3	
	ОБВ	БПВ	ОБВ	БПВ	ОБВ	БПВ
Vm (см/с)	10,2 ± 1,6	4,7 ± 0,6	9,1 ± 0,7	4,3 ± 0,4	8,5 ± 0,6	3,9 ± 0,4
Vv (мл/мин)	356,7 ± 11,4	59,3 ± 7,5	344,2 ± 9,3	54,2 ± 4,2	308,5 ± 6,5	43,1 ± 3,4

Так, при легкой степени перитонита определялось снижение линейной скорости кровотока по ОБВ на 6,8%, при средней тяжести – на 16,5%. При тяжелой степени выраженности перитонита обнаруживалось снижение линейной скорости кровотока в ОБВ уже на 22,1%. Уменьшалась и его объемная скорость – на 4; 7,3 и 17% соответственно. Увеличение диаметра ОБВ и БПВ, а также снижение скоростных показателей кровотока и их зависимость от тяжести перитонита может быть связана с развитием внутрибрюшной гипертензии при перитоните, сдавливании нижней полой вены и затруднением венозного возврата по ней.

Следует отметить, что в 3 (2,4%) наблюдениях основной группы и в 4 (2,9%) случаях контрольной группы больные поступали в стационар уже с признаками состоявшихся тромбоэмболических осложнений на фоне экстренной хирургической патологии, доказанными на ультразвуковом исследовании вен нижних конечностей. Это проявлялось наличием тромбов в просвете вен нижних конечностей различной локализации, вызывающих их окклюзию или флотирующих в просвете сосуда.

Подавляющее число пациентов обеих групп с уже состоявшимися тромбоэмболическими осложнениями имело проксимальную локализацию тромбов вен нижних конечностей в виде тромбов большой подкожной вены, общей бедренной вены и илеофemorального тромбоза (таблица 25).

Только у одного больного из 7 выявлены поражения на уровне голени. Присутствие клинических признаков ХВН, наличие и распространенность тромбоза вен нижних конечностей могло оказать влияние на качество проводимой в послеоперационном периоде профилактики тромбоэмболических осложнений. Этим пациентам выполнялся УЗИ-мониторинг состояния вен нижних конечностей в течение всего периоперационного периода.

Таблица 25 – Количество больных основной и контрольной группы при поступлении в стационар и их доля с различным характером и локализацией тромбозов вен нижних конечностей у больных

Локализация и характер тромбоза		Группы больных			
		Основная (n = 123)		Контрольная (n = 138)	
		Абс.	%	Абс.	%
Тромбоз вен голени	окклюзия	1	0,8%	–	–
	флотация	–	–	–	–
Тромбоз БПВ бедра	окклюзия	1	0,8%	1	0,7%
	флотация	–	–	1	0,7%
Тромбоз общей бедренной вены	окклюзия	–	–	–	–
	флотация	1	0,8%	1	0,7%
Илеофemorальный тромбоз	окклюзия	–	–	–	–
	флотация	–	–	1	0,7%
Итого		3	2,4%	4	2,9%

Таким образом, выявленные сонографические изменения вен нижних конечностей у больных с экстренной хирургической патологией органов брюшной полости в значительной степени определяются степенью тяжести этой патологии и выраженностью вторичного перитонита.

В то же время отмеченные изменения в виде замедления скорости линейного и объемного кровотока по венам нижних конечностей и увеличение диаметра венозных сосудов бедра на фоне общих нарушений системы гемокоагуляции могут служить предрасполагающим фактором для образования и формирования тромбов в венозной системе нижних

конечностей с последующими тяжелыми послеоперационными тромбоэмболическими осложнениями. В связи с этим становится очевидной необходимость постоянного мониторинга состояния венозной системы нижних конечностей в комплексе мер по профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, осложненными вторичным перитонитом.

Таким образом, у подавляющего числа больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости и вторичным перитонитом характерны нарушения в системе гемостаза, отличающиеся снижением активности антикоагулянтов, подавлением фибринолитической активности крови и активацией системы свертывания на фоне замедления кровотока в венах нижних конечностей. Степень выраженности этих нарушений напрямую зависит от тяжести вторичного перитонита, эндогенной интоксикации и полиорганной дисфункции. Расширенные оперативные вмешательства на органах брюшной полости у больных с вторичным перитонитом являются дополнительным и клинически значимым фактором риска развития тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде. Поэтому стратификация рисков развития возможных осложнений в каждом конкретном клиническом случае должна проводиться с учетом имеющихся данных о состоянии венозной системы нижних конечностей и на основании состояния гемокоагуляции, которое определяется сразу после выполнения оперативного вмешательства. Тест «Тромбодинамика» обладает очевидными преимуществами для контроля, мониторинга и коррекции антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде перед классическими методами диагностики, так как позволяет оценить истинное состояние системы гемостаза вне зоны действия препаратов.

ГЛАВА 4.

**ПРИМЕНЕНИЕ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ В КОМПЛЕКСНОЙ
ОЦЕНКЕ СИСТЕМЫ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ
ОСНОВНОЙ ГРУППЫ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ РАСШИРЕННЫХ
ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ПОВОДУ ЭКСТРЕННОЙ
АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ В РАННЕМ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

4.1. Тест тромбодинамики в комплексной оценке риска тромбоемболических осложнений у больных основной группы с экстренной хирургической патологией в послеоперационном периоде

Комплексный подход к стратификации рисков ТЭО с использованием теста «Тромбодинамика», примененного к 123 больным основной группы, дал возможность уже в 1-е сутки послеоперационного периода получить прогноз и разделить пациентов основной группы по группам риска (таблица 26).

Таблица 26 – Распределение больных в группах наблюдения по степени риска ТЭО в 1-е сутки после операции

Риск ТЭО	Группы пациентов		p (вероятность ошибки) по критерию Хи- квадрат
	Основная (n = 123)	Контрольная (n = 138)	
Низкий	19 (15,4%)	47 (34,1%)	< 0,001
Средний	50 (40,7%)	74 (53,6%)	0,037
Высокий	45 (36,6%)	17 (12,3%)	< 0,001
Критический	9 (7,3%)	–	0,002
Итого	123 (100%)	138 (100%)	

Это позволило оптимизировать проведение профилактических мероприятий. В контрольной группе больных в комплексной оценке тест «Тромбодинамика» не использовался, стратификация рисков осуществлялась общепринятым способом с применением шкалы J. Caprini.

Низкая степень риска развития ВТЭО была установлена у 19 (15,4%) пациентов основной и 47 (34,1%) контрольной групп. У этих больных в качестве профилактики применяли госпитальный трикотаж с уровнем компрессии 18–22 ммНг и лечебную физкультуру, направленную на раннюю активизацию пациента. Учитывая наличие гнойно-септического процесса в брюшной полости, профилактику дополняли подкожным введением нефракционированного гепарина по 5000 МЕ 3 раза в сутки.

У всех 19 пациентов основной группы с низкой степенью риска на фоне положительной динамики течения перитонита, снижения уровня эндогенной интоксикации и восстановления моторной функции кишечника, к 3-м суткам послеоперационного периода удалось добиться нормокоагуляции или легкой гипокоагуляции как по показателям биохимической коагулограммы, так и по результатам проводимого теста «Тромбодинамика». Состояние нормокоагуляции у этих больных сохранялось до 10 суток послеоперационного периода (таблица 27).

В 2-х (10,5%) наблюдениях к 3-м суткам после операции обнаружено значимое снижение концентрации тромбоцитов. На 5–7-й день у этих больных тромбоцитопении не обнаружено, поэтому данные изменения не послужили показанием к пересмотру качественного состава антикоагулянтной терапии. У остальных 17 пациентов также выявлено некоторое снижение концентрации тромбоцитов, но оно не имело статистически значимого характера.

Таблица 27 – Динамика средних значений показателей теста тромбодинамики после операции у больных основной группы с легкой степенью риска ВТЭО

Показатели	Сроки наблюдения (дни после операции)				
	1	3	5	7	10
Задержка роста сгустка (мин)	0,74 ± 0,01	0,78 ± 0,06	1,05* ± 0,05	1,09 ± 0,07	1,06 ± 0,04
Нач. скорость роста сгустка (мкм/мин)	56,1 ± 1,1	47,2* ± 1,9	42,6 ± 1,5	40,3 ± 0,9	39,2 ± 2,5
Стационарная скорость роста (мкм/мин)	37,1 ± 1,2	27,4* ± 1,4	27,1 ± 0,7	25,5 ± 1,3	25,1 ± 0,6
Размеры сгустка на 30-й мин (мкм)	1280 ± 19	1013* ± 11	905 ± 29	913 ± 17	888 ± 22

* – статистическая значимость различий значений средних показателей для предыдущих сроков наблюдения, $p < 0,05$

Клинический пример: Больной М., 53 года, поступил в хирургическое отделение с диагнозом: Острая странгуляционная спаечная тонкокишечная непроходимость с некрозом тонкой кишки. Диффузный серозно-фибринозный перитонит. Сопутствующий: ИБС 2 ф. к. Гипертоническая болезнь II ф. к. Сахарный диабет 2 тип, субкомпенсированный.

Показатели коагулограммы до операции: время свертывания крови – 271 с, время рекальцификации плазмы – 84 с, ПТИ – 94,7%, фибриноген – 3,6 г/л тромбоциты – 232×10^9 /л, АЧТВ – 24 с (рисунок 14).

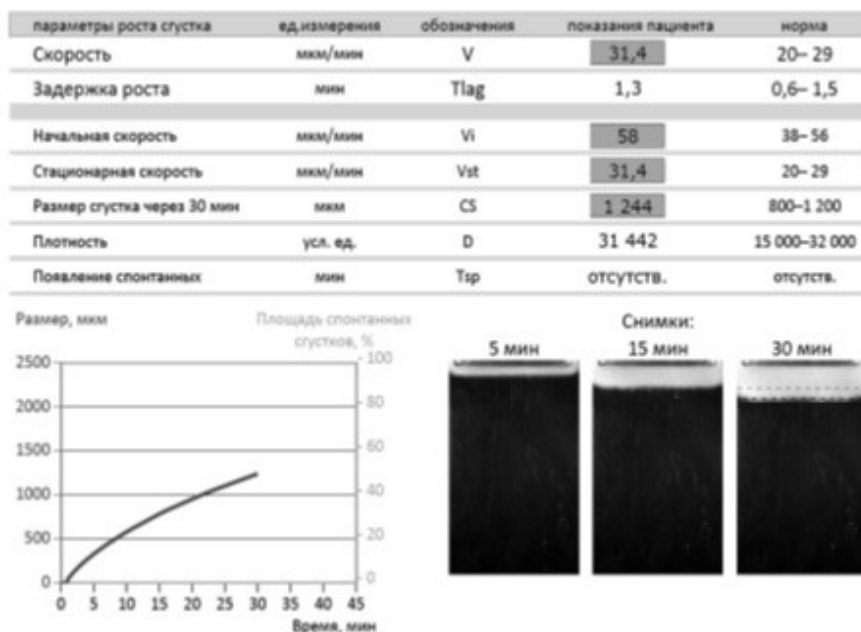


Рисунок 14 – Автоматический расчет показателей теста «Тромбодинамика» у больного М. до операции

Через 1,5 часа после поступления проведена операция – лапаротомия с резекцией 1,5 м тонкой кишки. Время операции – 1–2 ч, кровопотеря – 200 мл. Прогноз развития ВТЭО – 18 баллов (низкий риск).

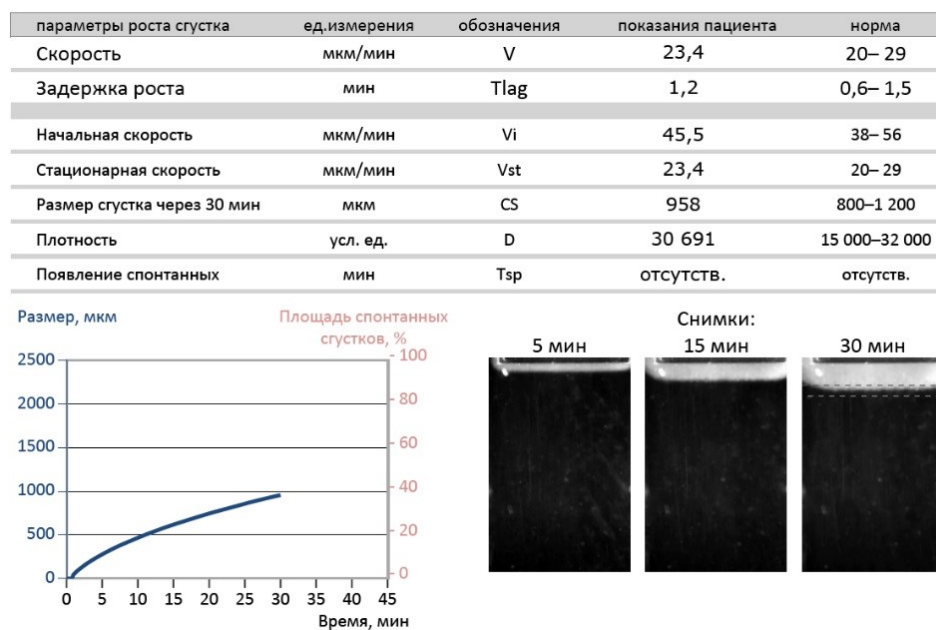


Рисунок 15 – Автоматический расчет показателей теста «Тромбодинамика» у больного М. после операции

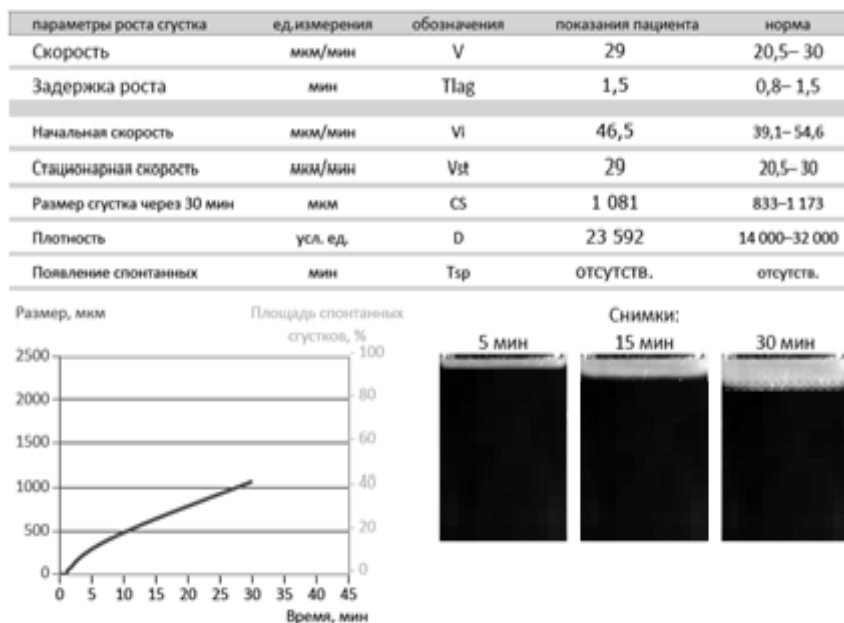


Рисунок 16 – Автоматический расчет показателей теста «Тромбодинамика» у больного М., 5-е сутки после операции

Послеоперационный период протекал без осложнений. К 2–3-м суткам после операции, по данным теста «Тромбодинамика», достигнуто состояние нормокоагуляции, которое сохранялось до выписки больного из стационара (рисунок 15,16). Швы сняты на 11-е сутки, в тот же день пациент выписан на амбулаторное лечение.

Из 47 (34,1%) больных контрольной группы с низкой степенью риска развития ВТЭО к 3-м суткам послеоперационного периода показателей нормокоагуляции, по данным биохимической коагулограммы, удалось добиться у 43 (91,5%) человек, у 4 (8,9%) из них сохранялась легкая гиперкоагуляция. Это стало причиной перевода этих пациентов в группу со средней степенью тяжести прогноза и назначению, помимо ранней активизации и эластической компрессии конечности, низкомолекулярного гепарина (клексан (эноксапарин) – 20 мг или фраксин (далтепарин) – 2500 МЕ, 1 раз в день подкожно). У 1 (2,2%) больного, который получал нефракционированный гепарин отмечено прогрессирующее снижение уровня тромбоцитов в периферической крови, что послужило причиной для

назначения данному пациенту низкомолекулярного гепарина (эноксапарин – 20 мг п/к). К 5–7-м суткам наблюдения у всех обследуемых контрольной группы достигнуто состояние нормокоагуляции. Тромбоэмболических осложнений у больных обеих групп с низким риском их развития не выявлено. Надежность прогноза в контрольной группе составила 91,5%, в основной с использованием теста ТД – 100%.

Всем пациентам основной и контрольной групп на 3-и, 5-е и 7-е сутки послеоперационного периода выполнялось ультразвуковое исследование венозной системы нижних конечностей. В основной группе у больных с низким риском развития ВТЭО во всех случаях в течение первых 3-х суток послеоперационного периода определялось статистически достоверное увеличение диаметра большой подкожной вены и замедление антеградного кровотока (таблица 28, 29). При этом статистических различий между показателями кровотока в группах наблюдения нами не выявлено.

Однако по мере купирования признаков перитонита и активизации больных скоростные показатели венозного кровотока в нижних конечностях и диаметр венозных стволов приходили в норму. Ни у одного пациента основной и контрольной групп с низким риском развития ВТЭО в послеоперационном периоде не выявлено признаков формирования тромбов в венозной системе нижних конечностей.

Таблица 28 – Динамика средних значений показателей диаметра БПВ бедра в послеоперационном периоде в группах наблюдения у больных с низким риском ВТЭО

Диаметр БПВ (см)	Сроки наблюдения (дни после операции)		
	3	5	7
Диаметр БПВ (см) (Сафено-фemorальное соустье)	0,71 ± 0,04	0,64 ± 0,04	0,60 ± 0,04
Диаметр БПВ (см) (Граница верхней и средней трети бедра)	0,44 ± 0,01	0,43 ± 0,02	0,35 ± 0,05

Таблица 29 – Динамика средних значений показателей скорости и объема венозного кровотока в венах нижних конечностей в послеоперационном периоде у больных с низким риском ВТЭО

Показатели	Сроки наблюдения (дни после операции)					
	3		5		7	
	ОБВ	БПВ	ОБВ	БПВ	ОБВ	БПВ
Vm (см/с)	9,4 ± 1,2	4,3 ± 0,6	9,1 ± 0,7	4,9 ± 0,4	10,5 ± 0,6	5,3 ± 0,4
Vv (мл/мин)	356,2 ± 7,3	59,5 ± 6,3	354,2 ± 9,3	64,2 ± 4,3	373,5 ± 6,5	68,1 ± 3,4

Средняя степень риска развития ВТЭО была установлена у 50 (40,7%) пациентов основной и 74 (53,6%) контрольной групп. У этих больных в качестве профилактики, помимо ранней активизации и эластической компрессии конечности, применяли низкомолекулярный гепарин (клексан (эноксапарин) – 20 мг или фраксипарин (надропарин) – 0,3 мл, 1 раз в день подкожно, или нефракционированный гепарин по 5000 МЕ, 2–3 раза в день подкожно).

У 49 (98%) из 50 пациентов основной группы на фоне положительной динамики течения перитонита, снижения уровня эндогенной интоксикации и восстановления моторной функции кишечника, к 3-м суткам послеоперационного периода удалось добиться нормокоагуляции как по показателям биохимической коагулограммы, так и по результатам проводимого теста ТД. Состояние нормокоагуляции сохранялось у этих больных до 7–10 суток послеоперационного периода (таблица 30).

Таблица 30 – Динамика средних значений показателей теста ТД у больных основной группы со средним риском тромбоэмболических осложнений (ВТЭО)

Показатели	Сроки наблюдения (дни после операции)				
	1	3	5	7	10
Задержка роста сгустка (мин)	0,76±0,01	0,69±0,06	1,06*±0,05	1,08±0,07	1,06 ± 0,04
Нач. скорость роста сгустка (мкм/мин)	59,8±1,7	52,3*±1,1	50,9 ± 0,8	47,5 ± 1,9	47,4 ± 2,1
Стационарная скорость роста (мкм/мин)	36,7±1,3	27,9*±1,2	27,4 ± 0,7	26,6 ± 0,7	26,4 ± 1,2
Размеры сгустка на 30 мин (мкм)	1340±22	1004*±14	890 ± 27	913 ± 19	887 ± 21

* – статистическая значимость различий значений средних показателей для предыдущих сроков наблюдения, $p < 0,05$

У 1 (2%) пациента на 2-е сутки после операции при относительно нормальных показателях биохимической коагулограммы, при проведении теста ТД на фоне высокой стационарной скорости роста сгустка выявлено спонтанное образование сгустков вдали от места активации, что послужило поводом для пересмотра степени тяжести риска развития ВТЭО и перевода этого пациента в группу с высоким риском развития осложнений.

Клинический пример:

Больная Ц., 59 лет, поступила в приемное отделение КГК БСМП г. Краснодара 04.07.2013 г. с болями во всех отделах живота, сухостью во рту, общей слабостью, повышением температуры тела до 38 °С. Из анамнеза: заболела 02.07.2013 г. ПИКС (инфаркт миокарда 2 года назад), гипертоническая болезнь 3 ф. к., ожирение 2 ст. При осмотре: состояние

тяжелое, живот равномерно вздут во всех отделах, там же положительные симптомы раздражения брюшины. Ультразвуковым исследованием подтверждено наличие жидкости во всех отделах живота. При R-графии брюшной полости обнаружен свободный газ под куполом диафрагмы. 05.07.2013 г. произведена экстренная лапаротомия. Выявлено: язвенная болезнь ДПК с пенетрацией в желчный пузырь. Перфорация язвы. Разлитой фибринозно-гнойный перитонит. Произведена мостовидная дуоденопластика, холецистэктомия, дренирование холедоха по Пиковскому. Общее число баллов по прогностической таблице – 38. Вероятность наступления тромбоэмболических осложнений средняя. Общий анализ крови: Эр – 3,75 т/л, Нв – 115 г/л, L – 21,6 г/л, МВКФК – 8,9 U/l, билирубин – 24,6 мкмоль/л, мочевины – 14,3 ммоль/л, креатинин – 121 ммоль/л. Показатели теста «Тромбодинамика» сразу после операции: Tlag – 0,8 мин, Vi – 43,9 мкм/мин, Vst – 23,8 мкм/мин, CS – 1017 мкм, Tsp – отсутствует (рисунок 17). На 2–3-е сутки послеоперационного периода состояние остается очень тяжелым, сохраняются признаки выраженной эндогенной интоксикации, на фоне энтеральной недостаточности и послеоперационного пареза кишечника прогрессирует полиорганная дисфункция. Через 48 ч после первой операции выполнена санационная релапаротомия. С учетом неблагоприятного течения послеоперационного периода исследование свертывающей системы крови проводилось ежедневно. Показатели биохимической коагулограммы: ПВ – 13,7, МНО – 1,2, фибриноген – 5,7 г/л, АЧТВ – 33,1 с.

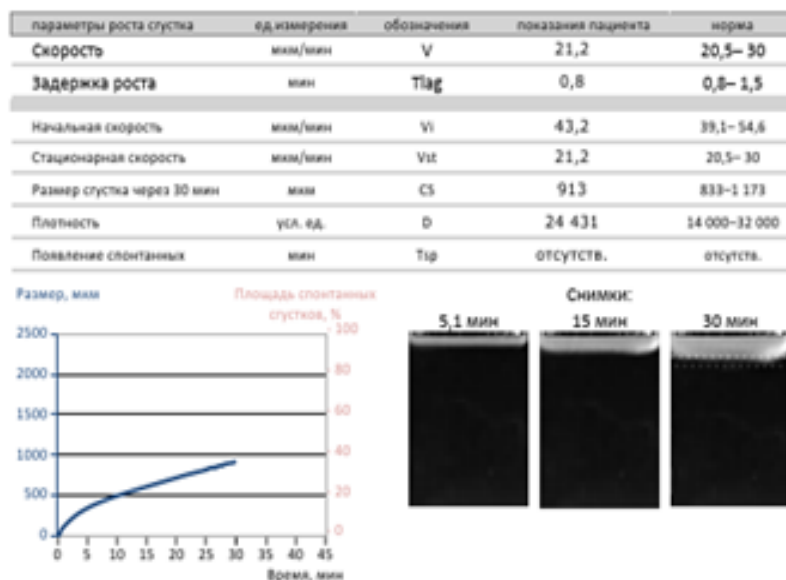


Рисунок 17 – Автоматический расчет показателей теста «Тромбодинамика» у больной Ц., 1-е сутки после операции

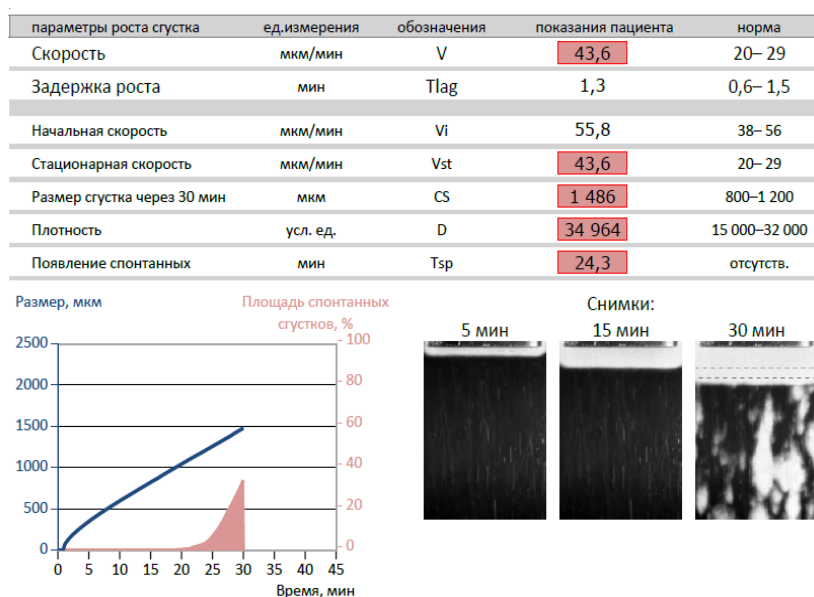


Рисунок 18 – Автоматический расчет показателей теста «Тромбодинамика» у больной Ц., 2-е сутки после операции

При выполнении теста «Тромбодинамика» диагностировано спонтанное образование сгустков. Показатели теста «Тромбодинамика»: Tlag – 1,3 мин, Vi – 55,8 мкм/мин, Vst – 45,6 мкм/мин, CS – 1486 мкм, Tsp – 24,3 мин (рисунок 18). Больная переведена в группу с высоким риском развития

ВТЭО. К 3-м суткам послеоперационного периода удалось добиться состояния нормокоагуляции, которое сохранялось до выписки из стационара. Тромбоэмболических осложнений не выявлено.

У 1 (2%) больной к 4-м суткам послеоперационного периода развился гипокоагуляционный синдром со снижением МНО до 0,65 и повышением АЧТВ до 86 с. Показатели ТТД: задержка роста сгустка – 2,2 мин, начальная скорость роста сгустка – 22 мкм/мин, стационарная скорость роста сгустка – 18 мкм/мин, размер – 560 мкм. Характерно, что гипокоагуляционные изменения показателей теста «Тромбодинамика» почти на сутки носили опережающий характер, по сравнению с биохимической коагулограммой и клиническими проявлениями гипокоагуляции (рисунок 19).

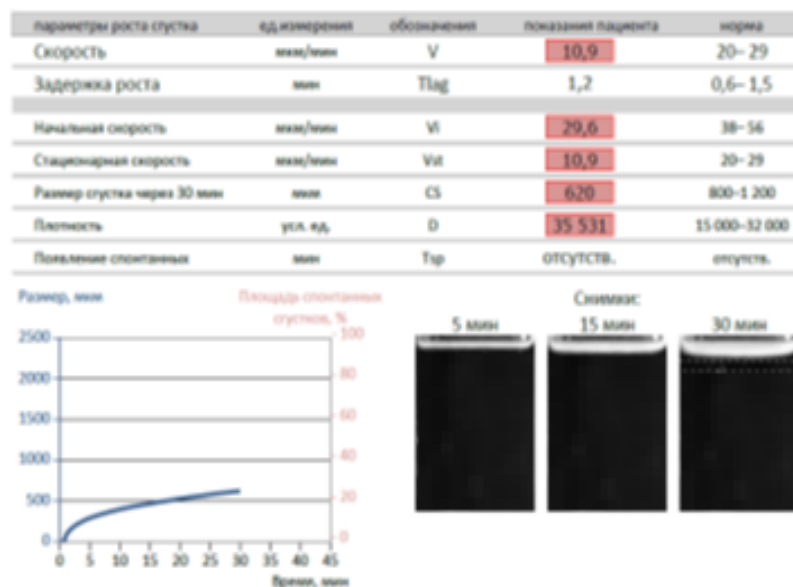


Рисунок 19 – Автоматический расчет показателей ТТД у больной с гипокоагуляционным синдромом, 3-и сутки после операции

Клинически гипокоагуляционный синдром проявлялся носовым кровотечением после удаления назогастрального зонда, что потребовало проведение передней и задней тампонады носа на 4-е сутки послеоперационного периода. У этой больной внесены изменения количественного и качественного состава антикоагулянтной терапии, в результате чего нормокоагуляция зафиксирована на 5-е сутки после

операции. При сонографическом мониторинге состояния венозной системы нижних конечностей у больных основной группы со средней степенью риска развития ВТЭО в послеоперационном периоде образования тромбов в венах нижних конечностей не выявлено. Так же, как и у пациентов с легкой степенью риска, в первые 3-е суток после операции определялось умеренное снижение скорости кровотока по БПВ и ОБВ и статистически недостоверное увеличение их диаметра. Признаков образования тромбов в венозной системе нижних конечностей у пациентов основной группы со средней степенью риска ВТЭО в послеоперационном периоде выявлено не было.

Из 74 больных контрольной группы нормокоагуляции удалось добиться в 69 (93,2%) наблюдениях. В 4 (5,4%) случаях к 3-м суткам после операции сохранялась умеренная или легкая гиперкоагуляция по данным биохимической коагулограммы. Степень тяжести прогноза и схемы антикоагулянтной терапии были пересмотрены, и пациенты переведены в группу с более высоким риском развития ВТЭО. Еще у одного больного (1,4%) при ультразвуковом исследовании нижних конечностей на 5-е сутки послеоперационного периода зафиксировано развитие ВТЭО в виде формирования флотирующего тромба в общей бедренной вене. Пациенту установлен кава-фильтр в инфраренальном отделе нижней полой вены. Назначены лечебные дозы непрямых антикоагулянтов. Терапия непрямыми антикоагулянтами продолжалась на протяжении всего длительного послеоперационного периода, протекавшего с гнойно-септическими осложнениями области хирургического вмешательства. На 18-е сутки послеоперационного периода больной в относительно удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение по месту жительства с рекомендациями продолжения приема непрямых антикоагулянтов и под контролем коагулограммы. Таким образом, надежность прогноза у пациентов со средней степенью риска развития ВТЭО составила 96 в основной и 93,2% в контрольной группе.

Высокая степень риска развития ВТЭО в послеоперационном периоде, по данным прогнозирования, была установлена у 45 (36,6%) пациентов основной группы и 17 (12,3%) контрольной. У этих больных, помимо ранней активизации, применяли прерывистую пневмокомпрессию конечности, низкомолекулярный гепарин (клексан (эноксапарин) – 40 мг или фракмин (далтепарин) – 5000 МЕ, или фраксипарин (надропарин) – 0,3 мл, 1 раз в день подкожно, или нефракционированный гепарин по 7500 МЕ, 2–3 раза в день подкожно. В основной группе прогноз оказался верен в 44 (97,8%) наблюдениях из 45. Во всех 44 случаях к 3-м суткам после операции удалось добиться нормокоагуляции или умеренной гипокоагуляции, которая стойко удерживалась на протяжении всего послеоперационного периода. У 1 (2,2%) пациента на фоне сохраняющейся легкой гиперкоагуляции на 5-е сутки после операции при проведении ультразвукового сканирования вен нижних конечностей выявлено бессимптомное формирование фиксированного тромба в верхней трети подкожной вены бедра (рисунок 20).



Рисунок 20 – Фиксированный тромб в БПВ бедра

Дальнейшее лечение этого больного проводилось с применением лечебных доз антикоагулянтов и ежедневным УЗИ-мониторингом состояния тромба. Прогрессирование роста тромба не выявлено, дальнейший

послеоперационный период протекал без осложнений. Надежность прогноза составила 97,8%.

В контрольной группе больных с высоким риском развития ВТЭО в течение раннего послеоперационного периода прогноз и схемы профилактики были пересмотрены у 4 (23,5%) пациентов. У 2 (11,8%) из них, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, сохранялась умеренная гиперкоагуляция до 3-х суток послеоперационного периода, по данным биохимической коагулограммы. Еще у 2 (11,8%) больных при ультразвуковом мониторинге венозной системы нижних конечностей выявлены признаки образования тромбов в венах голени и бедра в виде статистически достоверного снижения скорости и объема кровотока по БПВ бедра на фоне сохраняющейся легкой гиперкоагуляции. Все эти пациенты были переведены в группу с критическим риском развития ВТЭО, и дальнейшее лечение продолжалось с применением лечебных доз непрямых антикоагулянтов. Надежность прогноза в контрольной группе составила 64,7%.

У 9 (7,3%) пациентов основной группы установлен критический риск развития ВТЭО. К ним относили больных, получивших более 60 баллов по разработанной нами шкале оценки, а также пациентов с оценкой менее 60 баллов, но со следующими показателями теста «Тромбодинамика»: задержка роста сгустка – менее 0,5 мин, начальная скорость роста сгустка > 70 мкм/мин, стационарная скорость роста > 45 мкм/мин, размеры сгустка на 30 мин > 1700 мкм, образование спонтанных сгустков вдали от места активации на любом этапе исследования. В качестве профилактики вначале использовали низкомолекулярные гепарины (эноксапарин 1 мг/кг каждые 12 ч, 1,5 мг/кг – 1 раз в сутки или дальтепарин 120 Ед/кг – каждые 12 ч, 200 Ед/кг в сут., или фондапаринукс 7,5–10,0 мг/сут.), с дальнейшим переходом на непрямые антикоагулянты. Профилактика проводилась на протяжении всего послеоперационного периода и времени пребывания в стационаре, а на амбулаторное лечение пациент выписывался с рекомендациями продолжения

приема непрямых антикоагулянтов под контролем коагулограммы. У 1 (11,1%) из них, несмотря на проводимую профилактику при ультразвуковом сканировании вен нижних конечностей, выявлено образование дистальных тромбов в венах голени, которые были признаны фиксированными. Таким образом, образование тромбов в венозной системе нижних конечностей диагностировано у 11,1% больных основной группы с критическим риском ВТЭО. При дальнейшем динамическом наблюдении клинических признаков ТЭЛА у этого пациента не выявлено.

В контрольной группе в результате динамического наблюдения и мониторинга показателей биохимической коагулограммы в группу с критическим риском ВТЭО переведены 6 обследуемых. У 2 (33,3%) из них на 6-е сутки после операции диагностированы признаки тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. Несмотря на проведение тромболитической терапии, применение лечебных доз антикоагулянтов и интенсивное лечение в условиях ОРИТ, у одного больного (16,6%) наступил летальный исход на фоне прогрессирования дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

При изучении динамики показателей теста ТД при проведении антикоагулянтной терапии у пациентов основной группы, нами отмечено, что разные виды антикоагулянтов в большей степени оказывают влияние на различные параметры теста ТД. Нами проанализирована динамика его показателей при проведении профилактики ВТЭО с применением нефракционированного гепарина у 22 больных, а также с использованием парного критерия Вилкоксона (для двух сроков наблюдения) и низкомолекулярных гепаринов у 19 пациентов, с использованием данного критерия (для двух сроков наблюдения). Изучались показатели ТТД на 1-е и 5-е сутки послеоперационного периода. Установлено, что нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины в большей степени оказывают влияние на показатели V_s (стационарная скорость роста

сгустка) и CS (размер сгустка в мкм на 30 мин исследования), то есть непосредственно на пространственный рост сгустка (таблица 31, 32).

Таблица 31 – Средние значения показателей теста «Тромбодинамика» при проведении антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином

Показатели	Норма	Сроки наблюдения (дни после операции)		p (вероятность ошибки)
		1	5	
Задержка роста сгустка Ptag (мин)	0,8–1,5	0,81 ± 0,04	1,45 ± 0,07	0,04
Начальная скорость роста сгустка Vo (мкм/мин)	36–56	60,5 ± 3,1	50,7 ± 1,2	0,04
Стационарная скорость роста Vs (мкм/мин)	20–30	34,1 ± 1,5	17,5 ± 2,5	0,00007
Размеры сгустка CS на 30 мин (мкм)	740–1120	1243 ± 33	870 ± 23	0,004
Спонтанные сгустки	нет	нет	нет	

Таблица 32 – Средние значения показателей теста «Тромбодинамика» при проведении антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами

Показатели	Норма	Сроки наблюдения (дни после операции)		p (вероятность ошибки)
		1	5	
Задержка роста сгустка Ptag (мин)	0,8–1,5	0,79 ± 0,06	1,19 ± 0,08	0,04
Начальная скорость роста сгустка Vo (мкм/мин)	36–56	62,3 ± 5,7	50,4 ± 1,6	0,02
Стационарная скорость роста Vs (мкм/мин)	20–30	37,2 ± 2,4	19,5 ± 3,1	0,0008
Размеры сгустка CS на 30 мин (мкм)	740–1120	1311 ± 56	1019 ± 32	0,005
Спонтанные сгустки	нет	15,8%	нет	

Установленные закономерности влияния различных групп антикоагулянтов на разные фазы процессов свертывания крови позволяют формировать стратегию антикоагулянтной терапии и профилактики ВТЭО в послеоперационном периоде, в зависимости от показателей теста ТД, и при необходимости воздействовать либо на фазу инициации процессов свертывания, либо на фазу пространственного роста сгустка.

В то же время непрямые антикоагулянты (варфарин, ривароксарбан, прадакса) вызывают более достоверное изменение таких параметров теста ТД, как Tlag (задержка роста сгустка) и Vo (начальная скорость роста сгустка в мкм/мин), то есть на начальную фазу инициации процесса свертывания крови. Нами изучено 12 случаев динамики показателей ТТД в процессе лечения непрямыми антикоагулянтами. Достоверность определялась с использованием парного критерия Вилкоксона (таблица 33).

Таким образом, основными достоинствами теста при мониторинге системы гемокоагуляции в послеоперационном периоде являются его высокая точность при диагностике коагуляционных нарушений, возможность количественной оценки гиперкоагуляционных состояний, чувствительность к основным видам антикоагулянтов.

Таблица 33 – Средние значения показателей теста «Тромбодинамика» при проведении антикоагулянтной терапии непрямыми антикоагулянтами

Показатели	Норма	Сроки наблюдения (дни после операции)		p (вероятность ошибки)
		1	5	
Задержка роста сгустка Tlag (мин)	0,8–1,5	0,77 ± 0,05	3,42 ± 0,08	0,004
Начальная скорость роста сгустка Vo (мкм/мин)	36–56	63,2 ± 6,1	46,4 ± 1,1	0,021
Стационарная скорость роста Vs (мкм/мин)	20–30	38,1 ± 2,2	27,5 ± 2,1	0,047
Размеры сгустка на 30 мин (мкм)	740–1120	1389 ± 45	1067 ± 33	0,046

Кроме того, с помощью теста можно выявлять избирательное действие различных групп антикоагулянтов и проводить точную коррекцию антикоагулянтной терапии и профилактики послеоперационных ВТЭО у больных после расширенных оперативных вмешательств на органах брюшной полости.

4.2 Результаты применения теста «Тромбодинамика» в комплексной оценке риска послеоперационных тромбозмболических осложнений у больных с экстренной хирургической патологией

Применение теста ТД для прогнозирования риска ВТЭО и мониторинга состояния системы гемостаза у больных в раннем послеоперационном периоде после выполнения расширенных оперативных вмешательств на органах брюшной полости в основной группе больных привело к значительному улучшению качества прогноза и, соответственно, эффективности профилактики ВТЭО, по сравнению с контрольной группой наблюдения. У 120 пациентов основной группы удалось правильно установить риск развития ВТЭО и назначить адекватную профилактику с применением всего спектра антикоагулянтов. С учетом того, что изменения показателей теста ТД носят опережающий характер по сравнению с данными биохимической коагулограммы, в 3 случаях удалось вовремя изменить стратегию антикоагулянтной терапии и избежать тромбозмболических и геморрагических осложнений. В контрольной группе у 13 (9,4%) больных пришлось пересматривать степень тяжести прогноза в связи с длительной гиперкоагуляцией в послеоперационном периоде или развитием ВТЭО в виде формирования тромбов в венозной системе нижних конечностей. Надежность прогноза в основной группе составила 97,6%, в контрольной – 90,6%. Общая частота ВТЭО в основной группе – 1,6%, в контрольной – 3,6% (таблица 34).

Таблица 34 –Частота ВТЭО в группах наблюдения

Характеристика ВТЭО	Группа наблюдения	
	Основная (n = 123)	Контрольная (n = 138)
Фиксированный тромб в венах бедра	1 (0,8%)	–
Флотирующий тромб в венах бедра	–	1 (0,7%)
Фиксированный тромб в венах голени	1 (0,8%)	2 (1,4%)
Флотирующий тромб в венах голени	–	–
Массивная ТЭЛА	–	–
ТЭЛА мелких ветвей	–	2 (1,4%)
ИТОГО:	2 (1,6%)	5 (3,6%)
Летальность от ВТЭО	0 (0%)	1 (0,7%)

Тромбоэмболические осложнения фиксировались в подгруппах пациентов с высоким и критическим риском их развития. В основной группе признаков тромбоэмболии ветвей легочной артерии не выявлено ни у одного больного, хотя образование тромбов в венозной системе нижних конечностей даже на фоне проводимой профилактики низкомолекулярными гепаринами отмечено у 1 (0,8%) пациента с высоким риском и у 1 (0,8%) с критическим. Если рассматривать частоту тромбозов вен нижних конечностей относительно числа пациентов в подгруппе с определенным риском, то выясняется, что у больных основной группы с высоким риском развития ВТЭО она составила 2,2%, а в случаях критического риска – 11,1%. У пациентов контрольной группы со средним риском развития ВТЭО данный параметр составил 1,4%, с высоким риском – 11,8%. Образование флотирующих тромбов как наиболее опасных в отношении ТЭЛА и требующих проведения дополнительных лечебных мероприятий, в том числе и оперативных вмешательств, отмечено только в контрольной группе

больных. Кроме того, 2 случая ТЭЛА мелких ветвей диагностированы в контрольной группе у пациентов, которым изначально был выставлен высокий риск развития ВТЭО. Летальность от ВТЭО в контрольной группе составила 0,7%.

Таким образом, мониторинг показателей теста ТД и основанная на нем технология прогноза риска развития ВТЭО в раннем послеоперационном периоде позволили более чем в 2 раза сократить частоту развития этих осложнений, а также полностью исключить тромбоэмболию мелких ветвей легочной артерии в основной группе больных, по сравнению с контрольной.

Все пациенты в группах наблюдения страдали экстренной патологией органов брюшной полости, осложненной перитонитом разной степени выраженности. Вторичный перитонит или абдоминальный сепсис являются тяжелой патологией с высокой летальностью, требующей проведение комплексного лечения, в которое входит и антикоагулянтная терапия.

В настоящее время доказана корреляционная зависимость между выраженностью проявлений синдрома системного воспалительного ответа при абдоминальном сепсисе и проводимой в послеоперационном периоде антикоагулянтной терапией. Эффективность комплексного лечения перитонита во многом зависит от правильно выбранной стратегии применения антикоагулянтов. Нами проведено исследование динамики показателей интегральных шкал в основной группе, где частота безошибочного прогноза и, соответственно, правильно выбранной антикоагулянтной стратегии составила 97,6% и в контрольной с надежностью прогноза – 90,6%. Установление качественного прогноза и назначение адекватной профилактики ВТЭО в основной группе пациентов способствовало более быстрому купированию проявлений эндогенной интоксикации, что выразилось в достоверном снижении индексов интегральных шкал APACHE II и SOFA. Отмечено улучшение общих результатов лечения в основной группе. Средние исходные показатели интегральных шкал APACHE II и SOFA в этой

группе составили $20,4 \pm 4,7$ и $7,3 \pm 3,1$ балла, в контрольной – $22,1 \pm 1,6$ и $7,8 \pm 1,1$ соответственно (таблица 35).

Таблица 35 – Средние значения показателей интегральных шкал APACHE II и SOFA у больных основной и контрольной группы

Показатели интегральных шкал	Сроки наблюдения (дни после операции)			
	1 (исходные)	3	5	7
Основная группа				
APACHE II	$20,4 \pm 4,7$	$16,7 \pm 2,1^*$	$10,3 \pm 2,2^{**}$	$8,2 \pm 0,4^*$
SOFA	$7,3 \pm 1,4$	$5,2 \pm 0,8^{**}$	$4,7 \pm 0,3^{**}$	$3,2 \pm 0,5^*$
Контрольная группа				
APACHE II	$22,1 \pm 1,6$	$19,5 \pm 1,3$	$15,2 \pm 2,1^*$	$11,4 \pm 1,5$
SOFA	$7,8 \pm 1,1$	$7,2 \pm 0,8$	$5,3 \pm 1,2^*$	$3,8 \pm 1,5$

* – статистическая значимость различий с исходными показателями, ($p < 0,05$)

** – статистическая значимость различий с исходными данными и с показателями контрольной группы, $p < 0,05$.

В основной группе больных уже к 3-м суткам послеоперационного периода отмечено достоверное снижение показателей интегральных шкал, тогда как в контрольной фактических изменений удалось добиться только к 5–7-м суткам после операции, что характеризовало более длительную фазу течения выраженного воспалительного ответа.

Таким образом, можно считать, что качественный прогноз развития ВТЭО и правильно выбранная антикоагулянтная стратегия в послеоперационном периоде оказывает благоприятное влияние и на течение вторичного перитонита, что способствует не только снижению частоты ВТЭО, но и улучшению общих результатов хирургического лечения этих пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи современной хирургии и клинической фармакологии, вопросы профилактики тромбоэмболических осложнений продолжают оставаться важнейшей проблемой ведения хирургических больных в послеоперационном периоде. Это связано с высокой частотой их развития в разные сроки данного периода, а также высокой летальностью. По данным отечественной и зарубежной литературы, при патологоанатомических исследованиях у пациентов, умерших после проведения обширных операций на органах брюшной полости, более чем в 8% случаев выявляются признаки тромбоэмболии легочной артерии разной степени тяжести. Активно применяемые в настоящее время малоинвазивные вмешательства, осуществляемые через небольшие доступы или лапароскопически, также несут опасность развития ТЭО, в частности, за счет повышения внутрибрюшного давления при создании карбоксиперитонеума. Как правило, местом формирования тромбов являются суральные вены голени, тромбозы которых протекают практически бессимптомно. В этой ситуации важнейшей задачей врача-хирурга является определение степени риска их возникновения, то есть решение вопроса индивидуального прогнозирования и выявление надежных методов профилактики возможных осложнений. Для этого необходимы объективные методы исследования, характеризующие систему гемостаза в целом. Однако в клинической практике на сегодняшний день не существует универсального глобального метода оценки всех составляющих системы гемостаза. Имеющиеся методики оценки состояния тромбоцитарного или плазменного звена гемостаза не учитывают факторы наличия эндотелиального повреждения и нарушений кровотока в венозной системе. Гомогенные тесты не способны оценить присутствие или отсутствие других прокоагулянтных материалов в виде активных факторов свертывания (прокоагулянтные везикулы). В последнее время в клиническую практику внедряется тест «Тромбодинамика», который

учитывает пространственную неоднородность процессов, происходящих при свертывании крови. С одинаково высокой чувствительностью он позволяет выявлять нарушения в данном процессе – как гипо-, так и гиперкоагуляцию, и учитывает при этом пространственно-неоднородные процессы, происходящие при свертывании крови. К достоинствам данного метода относят возможность учета пространственно-неоднородных процессов, происходящих при свертывании крови, а также выявления склонности к гиперкоагуляционным состояниям на ранней стадии, когда другие методы еще недостаточно чувствительны, и высокую восприимчивость к различным нарушениям системы свертывания до клинических проявлений.

В настоящее время разработаны и используются в клинической практике шкалы определения риска тромбоемболических осложнений, основанных на поиске и определении факторов риска. Все предложенные шкалы индивидуального прогноза основаны на балльной оценке. Однако данный метод, в свою очередь, нуждается в тщательном отборе факторов риска и степени их значимости в общем прогнозе в виде количественной оценки каждого фактора.

Нерешенные вопросы, связанные с причинами, пусковыми механизмами и процессами формирования первичных тромбов у хирургических больных в послеоперационном периоде, высокая частота ВТЭО, не имеющая тенденций к снижению, отсутствие четких критериев прогноза и недостаточно разработанные методы стратификации рисков, диагностики и профилактики определили необходимость выполнения данной работы.

На первом этапе исследования нами проанализированы 97 архивных историй болезни пациентов после urgentных расширенных оперативных вмешательств с доказанными тромбоемболическими осложнениями в послеоперационном периоде и 88 историй болезни после подобных оперативных вмешательств, у которых тромбоемболические осложнения не диагностированы. Все пациенты находились на лечении в КГК БСМП г.

Краснодара с 2005 по 2016 г. При выборе факторов для последующего определения их прогностического значения они разделились на три основные группы:

1. Общие – факторы, характеризующие вид патологического процесса в брюшной полости, степень тяжести перитонита, выраженность синдрома эндогенной интоксикации.
2. Индивидуальные – наличие сопутствующих заболеваний, ожирения, наследственной или приобретенной тромбофилии или коагулопатии.
3. Факторы, которые характеризовали адекватность выбора сроков и методов проводимой профилактики тромбоэмболических осложнений.

Для статистической обработки полученных данных применен метод последовательного критерия отношения вероятностей. В результате образовались доступные статистической обработке 13 признаков. Каждый признак, в зависимости от его значения, имел определенный удельный вес, который для упрощения расчетов был переведен в баллы. При показателях прогноза от 10 до 19 риск возникновения венозных тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде оценивался как низкий, от 20 до 39 – средний, от 40 до 59 – высокий и от 60 и более – критический. Полученные данные проверены ПК на материале обучения. Общая ошибка прогнозирования на «группе обучения» составила менее 3%, что позволило считать предложенную методику прогноза достоверной.

На втором этапе исследования нами изучено состояние гемокоагуляции в периоперационном периоде у 123 пациентов основной и 138 контрольной групп с ургентной патологией органов брюшной полости, находившихся на лечении в МБУЗ КГК БСМП г. Краснодара. Средний возраст составил $59,4 \pm 4,9$ лет. В контрольной группе пациентов прогноз осуществлялся с помощью предложенных прогностических таблиц и результатов биохимической коагулограммы. У данных обследуемых проводилась стандартная профилактика послеоперационных тромбоэмболических осложнений. У всех пациентов основной группы параллельно проводился тест

«Тромбодинамика». В случае, если оценка степени тяжести риска тромбоемболических осложнений по результатам теста совпадала с оценкой предложенной шкалы с учетом послеоперационных исследований системы гемостаза, пациент оставался в этой группе риска. При получении худших данных прогноза по результатам теста «Тромбодинамика» приоритет был отдан результатам теста, и больной переходил в группу риска, которая соответствовала его прогнозу. В результате финальной оценки и с учетом данных теста произошло окончательное распределение больных основной группы по степеням риска тромбоемболических осложнений. В соответствии с этим выбиралась схема профилактики и лечения тромбоемболических осложнений.

Общая тяжесть течения заболевания и эндогенной интоксикации определялась с применением интегральных шкал APACHE II SOFA. При этом была подтверждена четкая коррелятивная зависимость между степенью тяжести перитонита и выраженностью признаков полиорганной недостаточности и эндогенной интоксикацией.

С учетом полученных дооперационных данных, используя разработанную нами оценочную шкалу, без учета показателей теста тромбодинамики, все пациенты основной и контрольной группы были разделены по качеству прогноза в отношении возможных тромбоемболических осложнений. При показателях прогноза от 10 до 19 баллов риск возникновения венозных тромбоемболических осложнений в послеоперационном периоде оценивался как низкий, от 20 до 39 – средний, от 40 до 59 – высокий и от 60 и более – критический.

До операции в основной группе к низкому риску возникновения венозных тромбоемболических осложнений отнесены 49 (39,8%) больных, в контрольной – 37 (26,8%), к среднему риску в основной – 51 (36,9%) пациент, в контрольной – 74 (53,6%). Высокая степень риска осложнений отмечена в 8 (6,5%) наблюдениях из основной группы и в 13 (9,5%) случаях контрольной.

Сразу после выполнения оперативного вмешательства при переводе больных в ПИТ или ОРИТ, проведено повторное биохимическое и инструментальное исследование состояния системы гемостаза для составления прогноза и плана проведения профилактики тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде, а для больных основной группы выполнен мониторинг теста тромбодинамики. В случае, если оценка степени тяжести риска тромбоэмболических осложнений по результатам теста «Тромбодинамика» совпадала с оценкой предложенной шкалы с учетом послеоперационных исследований системы гемостаза, пациент оставался в этой группе риска. При получении худших данных прогноза по результатам теста «Тромбодинамика» приоритет был отдан результатам теста, и больной переходил в группу риска, которая соответствовала прогнозу теста.

При этом произошло значительное ухудшение общего качества прогноза. Так, к категории с низким риском осложнений было отнесено всего 19 (15,4%), со средним – 50 (40,7%) больных. Значительно выросло число пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений. С учетом данных теста оно увеличилось с 22,7 до 36,6%. Кроме того, образовалась отсутствующая до этого категория больных с критическим риском возникновения осложнений. Комплексный подход к стратификации рисков ТЭО с использованием теста «Тромбодинамика» дал возможность уже в 1-е сутки послеоперационного периода получить прогноз и разделить пациентов основной группы по группам риска.

Применение теста ТД для прогнозирования риска ВТЭО и мониторинга состояния системы гемостаза у больных в раннем послеоперационном периоде после выполнения расширенных оперативных вмешательств на органах брюшной полости в основной группе больных привело к значительному улучшению качества прогноза и, соответственно, эффективности профилактики ВТЭО, по сравнению с контрольной группой наблюдения. У 120 пациентов основной группы удалось правильно

установить риск развития ВТЭО и назначить адекватную профилактику с применением всего спектра антикоагулянтов. С учетом того, что изменения показателей теста ТД носят опережающий характер, по сравнению с данными биохимической коагулограммы, в 3-х случаях удалось вовремя изменить стратегию антикоагулянтной терапии и избежать тромбоэмболических и геморрагических осложнений. В контрольной группе у 13 (9,4%) больных пришлось пересматривать степень тяжести прогноза в связи с длительной гиперкоагуляцией в послеоперационном периоде или развитием ВТЭО в виде формирования тромбов в венозной системе нижних конечностей. Надежность прогноза в основной группе составила 97,6%, в контрольной – 90,6%. Общая частота ВТЭО составила в основной группе 1,6%, в контрольной – 3,6%. Мониторинг показателей теста тромбодинамики и, основанная на нем технология прогноза риска развития ВТЭО в раннем послеоперационном периоде, позволили более чем в 2 раза сократить частоту развития этих осложнений, а также полностью исключить тромбоэмболию мелких ветвей легочной артерии в основной группе больных, по сравнению с контрольной.

Таким образом, тест тромбодинамики, учитывая пространственную неоднородность процессов, происходящих при свертывании крови, позволяет наблюдать за процессом формирования и роста сгустка в глубину образца плазмы, а также с высокой чувствительностью и достоверностью определять нарушения системы свертывания крови.

В отличие от всех применяемых в клинической практике методов оценки состояния плазменного звена гемостаза, в которых активация свертывания происходит одновременно во всем исследуемом объеме плазмы, тест помогает оценивать как качество функционирования отдельных составляющих системы гемостаза, так и всей системы плазменного гемостаза в целом.

ВЫВОДЫ

1. Для больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости характерны изменения в системе гемостаза в виде выраженной гиперкоагуляции на фоне замедления кровотока в венах нижних конечностей, а выраженность этих нарушений напрямую зависит от степени тяжести перитонита, эндогенной интоксикации и наличия полиорганной дисфункции.
2. Проведение расширенных оперативных вмешательств у больных с перитонитом является дополнительным и клинически значимым фактором для развития гиперкоагуляции в послеоперационном периоде, что необходимо учитывать при стратификации рисков ВТЭО.
3. Разработанная в рамках исследования интегральная шкала адаптирована для больных с острой абдоминальной хирургической патологией, обладает надежностью – 0,9, при средней ошибке 4,9%, помогает быстро и с высокой степенью достоверности оценивать риски ВТЭО при проведении расширенных операций на органах брюшной полости.
4. Применение теста «Тромбодинамика» на протяжении всего периоперационного периода позволяет более точно и своевременно регистрировать нарушения в системе гемостаза, при этом изменения показателей теста носят опережающий характер, по сравнению с классическими методами исследований.
5. Комплексная оценка рисков ВТЭО в основной группе больных с использованием оценочной шкалы, УЗ-мониторинга венозной системы нижних конечностей и теста «Тромбодинамика» позволила своевременно отслеживать изменения в системе гемостаза и оптимизировать выбор метода профилактики на протяжении всего периоперационного периода, что привело к снижению частоты ВТЭО и летальности в 2 раза, по сравнению с показателями в контрольной группе наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с острыми заболеваниями органов брюшной полости, осложненных перитонитом, при оценке рисков развития ВТЭО необходимо учитывать данные послеоперационной коагулограммы, а также степень тяжести перитонита и травматичность самого оперативного вмешательства.
2. У больных с острыми заболеваниями органов брюшной полости, осложненных перитонитом, в послеоперационном периоде рекомендовано применение разработанной прогностической шкалы (Приложение 2), которая адаптирована именно для данной категории больных и позволяет быстро и точно оценить риски развития ВТЭО.
3. Рекомендовано ввести в алгоритм периоперационного обследования пациентов УЗ-мониторинг состояния венозной системы нижних конечностей, которое напрямую зависит от степени тяжести вторичного перитонита, эндогенной интоксикации и полиорганной дисфункции, и, как следствие, влияет на состояние гемокоагуляции.
4. У больных, перенесших расширенные операции на органах брюшной полости, необходимо проводить исследование состояния гемокоагуляции с использованием теста «Тромбодинамика» каждые 48–72 ч с целью мониторинга состояния системы гемостаза, стратификации рисков развития ВТЭО и коррекции доз препаратов для профилактической антикоагулянтной терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИИ

- ТЭО – тромбоэмболические осложнения
- ТГВ – тромбоз глубоких вен
- ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
- ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
- ТЭГ – тромбоэластография
- НФГ – нефракционированный гепарин
- НМГ – низкомолекулярный гепарин
- ХВН – хроническая венозная недостаточность
- ТД – тромбодинамика
- Тlag (Lag Time) – время задержки роста сгустка
- V_0 – начальная скорость роста сгустка
- V_s – стационарная скорость роста сгустка
- D и CS – плотность и размеры сгустка
- T_{sp} – время образования спонтанных сгустков

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакимян, В.А. Программированная лапаротомия в лечении разлитого гнойного перитонита / В.А. Авакимян, Г.К. Карипиди, С.В. Авакимян с соавт. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 6. – С. 12–16. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-6-12-16>
2. Адамян, Л.В. Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Т.Е. Белокриницкая, И.Б. Заболотских // Проблемы репродуктологии. – 2018. – Т. 24, № S6. – С. 551–577.
3. Акиншина, Ю.А. Иммунохроматографический тест для определения Д-димера / Ю.А. Акиншина, А.В. Никитина, Е.А. Амелина, С.Г. Марданлы // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 11. – С. 654–658
4. Аленчева, Э. Комплексная фармакомеханическая профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений / Э. Аленчева, К. Лобастов, В. Баринов // Врач. – 2018. – Т. 29, № 5. – С. 55–58. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-05-13>
5. Андрияшкин, В.В. Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. – 2014. – 28 с.
6. Арамисова, Р.М. Выбор метода профилактики тромбоэмболических осложнений в группах риска / Р.М. Арамисова, З.А. Камбачокова, А.Р. Болотокова // Трудный пациент. – 2018. – Т. 11, № 16. – С. 12–17. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10025>
7. Арнопольская, Д.И. Опыт применения ривароксабана у онкологических больных / Д.И. Арнопольская, М.Г. Мухамедова // Исследования и практика в медицине. – 2019. – Т. 6, № 3. – С. 48.

8. Атауллаханов, Ф.И. Пространственные аспекты свертывания крови. Рост сгустков *in vitro* / Ф.И. Атауллаханов, Р.И. Волкова, Г.Т. Гурия // Биофизика. – 1995. – Т. 40, № 6. – С. 1320–1328.
9. Атауллаханов, Ф.И. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза / Ф.И. Атауллаханов, А.Н. Баландина, Н.М. Варданян с соавт. – М., 2015.
10. Баландина, А.Н. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза / А.Н. Баландина, Е.М. Кольцова, А.М. Шибeko с соавт. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 114–126. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126>
11. Баринoв, В.Е. Клиническая оценка шкалы «CAPRINI» для индивидуального прогнозирования риска развития послеоперациoнных венозных тромбoэмболий у хирургических пациентов / В.Е. Баринoв, К.В. Лобастoв, В.В. Бояринцев В.В. с соавт. // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12. – С. 11–16.
12. Баринoв, В.Е. Предикторы развития венозных тромбoэмболических осложнений у оперированных пациентов из группы высокого риска / В.Е. Баринoв, К.В. Лобастoв, И.В. Счастливец с соавт. // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 21–30.
13. Бахарева, Ю.С. Тромбoэмболический синдром: связь между неинфекционным тромботическим эндокардитом и острым нарушением мозгового кровообращения / Ю.С. Бахарева, Н.Н. Чапаева // Лечебное дело. – 2016. – № 4. – С. 40–44.
14. Беленький, И.Г. Непрерывная тромбoпрофилактика при хирургическом лечении пациента с политравмой в условиях многопрофильного стационара (случай из практики) / И.Г. Беленький, Г.Д. Сергеев // Травматология и ортопедия России. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 66–73.

15. Белюк, Н.С. Аритмии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: клинические и биохимические особенности / Н. С. Белюк, Е. В. Зуховицкая, В. А. Снежицкий. – Гродно: ГрГМУ, 2014. – 215 с.
16. Березикова, Е.Н. Клинико-генетические и нейрогормональные механизмы развития ишемического ремоделирования, апоптоза миокарда и сердечной недостаточности: инновационная стратегия персонализированной диагностики, профилактики и лечения: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Е.Н. Березикова. – Томск, 2014. – 43 с.
17. Берковский, А.Л. Методы определения D-димера при диагностике тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии / А.Л. Берковский, Е.В. Сергеева, А.Л. Мелкумян с соавт. // Справочник заведующего КДЛ. – 2018. – № 8. – С. 64–72.
18. Богачев, В.Ю. Электростимуляция в лечении венозных трофических язв / В.Ю. Богачев, В.Е. Васильев, В.Н. Лобанов с соавт. // Флебология. – 2014. – № 3. – С. 18–24.
19. Богачев, В.Ю. Компрессионная терапия. Новые технологии и возможности / В.Ю. Богачев, Б.В. Болдин, П.Ю. Туркин с соавт. // Амбулаторная хирургия. Стационарзамещающие технологии. – 2018. – Т. 1–2, № 69–70. – С. 32–40. <http://doi.org/10.21518/1995-14772018-1-2-32-41>
20. Бокерия, Л.А. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) / Л.А. Бокерия, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 4 (2). – 52 с.
21. Бондарева, Е.А. Статистическая обработка малых выборок в адаптивной физической культуре с использованием критерия Манна-Уитни / Е.А. Бондарева, Н.В. Стеценко // Математ. физика и компьютер. моделирование. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 39–42. <https://doi.org/10.15688/mpcm.jvolsu.2017.4.4>
22. Бояринцев, В.В. Возможности и перспективы применения интермиттирующей пневматической компрессии в составе комплексной профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических

- осложнений / В.В. Бояринцев, Э.В. Аленчева, К.В. Лобастов с соавт. // Кремлевская медицина. – 2016. – № 2. – С. 12–19.
23. Буланов, А.Ю. Фундаментальные основы ИТ Тромбоэластография: клиническая значимость теста на функциональный фибриноген / А.Ю. Буланов, К.В. Яцков, Е.Л. Буланова с соавт. // Вестник интенсивной терапии. – 2017. – № 1. – С. 5–11.
24. Бурячковская, Л.И. Эффективность и безопасность антитромботической терапии [венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии]: шкалы и алгоритмы / Л.И. Бурячковская, Н.В. Ломакин, А.Б. Сумароков с соавт. // Терапия. – 2019. – Т. 4, № 30. – С. 10–20. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2019.4.10-20>
25. Буянова, С.Н. Оценка эффективности теста тромбодинамики в диагностике нарушений системы гемостаза у хирургических гинекологических больных с высоким риском развития венозных тромбоэмболических осложнений / С.Н. Буянова, Т.С. Будыкина, В.А. Сибряева с соавт. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 5. – С. 65–70. <http://doi.org/10.17116/rosakush201717565-70>
26. Варданыан, А.В. Идиопатический тромбоз глубоких вен: современные подходы к диагностике и лечению / А.В. Варданыан, А.Л. Баданыан, Р.Б. Мумладзе с соавт. // Флебология. – 2014. – № 2. – С. 16–20.
27. Васина, Л.В. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). Л.В. Васина, Т.Д. Власов, Н.Н. Петрищев с соавт. // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 88–102. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102>
28. Вдовин, В.М. Системные гемостатические эффекты фибрин-мономера и их морфологические проявления при дозированной травме печени в эксперименте / В.М. Вдовин, А.Т. Момот, И.И. Шахматов, Д.А. Орехов // Бюллетень медицинской науки. – 2019. – Т. 2, № 14. – С. 31–37. [https://doi.org/10.31684/2541-8475.2019.2\(14\).31-37](https://doi.org/10.31684/2541-8475.2019.2(14).31-37)

29. Верткин, А.Л. Диабетическая нейропатия у коморбидного больного / А.Л. Верткин, Н.О. Ховасова, А.В. Наумов // Доктор.Ру. – 2016. – Т. 2, № 119. – С. 65–69.
30. Власов, С.В. Механизмы развития, прогноз и профилактика тромбообразования при травмах и ортопедических операциях с высоким риском тромбоэмболических осложнений: Автореф. ...дис. докт. мед. наук / С.В. Власов. – Ленинск-Кузнецкий, 2014. – 43 с.
31. Власов, А.П. Состояние гуморального компонента системы гемостаза на начальных этапах острого панкреатита / А.П. Власов, А.Е. Кормишкин, О.Ю. Рубцов с соавт. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 51. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21651>
32. Воробьев, Н.В. Современные низкомолекулярные гепарины в профилактике и лечении венозных тромбоэмболических осложнений у онкоурологических больных / Н.В. Воробьев, С.В. Попов // Медицинский совет. – 2018. – № 19. – С. 106–112. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-19-106-112>
33. Воробьева, Н.А. Венозный тромбоэмболизм – мифы и реальность // Н.А. Воробьева, И.А. Пономарева // Трудный пациент. – 2009. – № 6. – С. 21–28.
34. Воробьева, Е.Н. Дисфункция эндотелия при сердечнососудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции / Е.Н. Воробьева, Р.И. Воробьев, Е.А. Шарлаева с соавт. // Acta Biologica Sibirica – 2016; – Т 2, № 1. – С. 21–40.
35. Газиев, А.Р. Псориаз и гемостаз / А.Р. Газиев, В.Н. Ослопов, Б.А. Шамов с соавт. // Практическая медицина. – 2013. – № 1–4 (13). – С. 13–19.
36. Галстян, Г.М. Модифицированный тест на определения активного фибриногена методом тромбоэластографии / Г.М. Галстян, О.А. Полеводова, А.Л. Берковский с соавт. // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т. S1, № 63. – С. 19. <http://doi.org/10.17116/anaesthesiology201803186>

37. Галяев, И.Ю. Перемежающаяся пневмокомпрессия – эффективный физиотерапевтический метод профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов среднего и высокого риска в остром периоде инсульта / И.Ю. Галяев // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – № 95(1). – С. 14–19.
38. Горлова, А.А. Тромбоэмболия легочной артерии у пациентов с ожирением и сахарным диабетом / А.А. Горлова, О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 7(3). – С. 22–29. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-13002>
39. Гузей, И.А. Оценка эффективности влияния электростимуляции на венозный отток из нижних конечностей у женщин в послеродовом периоде. Репродуктивное здоровье / И.А. Гузей, Е.В. Дворник // Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 5. – С. 884–886.
40. Гусина, А.А. Наследственные тромбофилии и осложнения беременности. Репродуктивное здоровье / А.А. Гусина, Н.Б. Гусина // Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 457–467.
41. Дженина, О.В. Фармакотерапия хронической венозной недостаточности / О.В. Дженина, В.Н. Лобастов, В.С. Гордеев // Амбулаторная хирургия. Стационарзамещающие технологии. – 2018. – Т. 1–2, № 69–79. – С. 26–31. <http://doi.org/10.21518/1995-14772018-1-2-26-31>
42. Дигби, Ж.К. Прогностическая ценность электрокардиографических изменений при тромбоэмболии легочной артерии / Ж.К. Дигби, П. Кукла, Чжань-Чжон-Кюн с соавт. // Кардиология: Новости, мнения, обучение. – 2016. – Т. 2, № 9. – С. 59–76.
43. Дорофиев, Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности / Н.Н. Дорофиев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 68. – С. 107–116. http://doi.org/10.12737/article_5b1a0351210298.18315210
44. Дорошенко, Е.М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и

- проявлениями хронической сердечной недостаточности / Е.М. Дорошенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 551–556. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2017-15-5-551-556>
45. Дрожжин, Е.В. Особенности гемокоагуляционных нарушений у больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей на фоне сахарного диабета / Е.В. Дрожжин, И.И. Кательницкий, Ю.В. Никитина // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова. – 2018. – Т 13, № 1. – С. 49–52.
46. Духин, А.О. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при хирургическом лечении пациенток с гинекологическими заболеваниями / А.О. Духин, В.А. Любешкина // Лечащий врач. – 2014. – № 3. – С. 1–7.
47. Дьяков, И.Н. Проблема венозных тромбоэмболических осложнений в России. Есть ли эффективное и безопасное решение? / И.Н. Дьяков // Ремедиум. Журнал о Российском рынке лекарств и медицинской техники. – 2015. – № 3. – С. 24–26.
48. Дюжева, Т.Г. Внутривенная гипертензия у больных тяжелым острым панкреатитом / Т.Г. Дюжева // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – № 1. – С. 21–29.
49. Ершов, Д.С. Профилактика и лечение тромбозов глубоких вен нижних конечностей при эндопротезировании тазобедренного сустава / Д.С. Ершов, С.С. Копенкин, А.В. Скорогляднов // Вестник РГМУ. – 2015. – № 3. – С. 14–19.
50. Ефимов, Е.В. Профилактика ТЭЛА у групп высокого риска / Е.В. Ефимов // Лечащий врач. – 2016. – Т. 2, № 29. – С. 24–26.
51. Жаринова, В.Ю. Особенности диагностики и лечения тромбоэмболии легочной артерии у пациентов пожилого возраста / Е.В. Жирнова // Проблемы старения и долголетия. – 2015. – Т. 24, № 3–4. – С. 327–339.
52. Жданов, Р.И. Корреляция параметров системы гемостаза и вегетативной нервной системы при экзаменационном стрессе / Р.И. Жданов, А.Н.

- Дойникова, С.И. Жданова // Журнал высшей нервной деятельности. – 2016. – Т. 66, № 2. – С. 202–208. <https://doi.org/10.7868/S0044467716010160>
53. Жукембаева, А.М. Хроническая венозная недостаточность при варикозной болезни нижних конечностей: патогенез, лечение / А.М. Жукембаева // Вестн. КРСУ. – 2015. – Т. 15, № 11. – С. 61–64.
54. Заболотских, И.Б. Периоперационное ведение больных с нарушениями системы гемостаза / И.Б. Заболотских, С.В. Синьков, К.М. Лебединский, А.Ю. Буланов // Вестник интенсивной терапии. – 2015. – №1. – С. 65–77. <http://doi.org/10.17116/anaesthesiology201801-02158>
55. Зубрицкий, В.Ф. Внутрибрюшная гипертензия и панкреатогенный перитонит / В.Ф. Зубрицкий, М.В. Забелин, А.П. Колтович // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – Т. 21, № 4. – С. 34–40. <http://doi.org/10.16931/1995-5464.2016441-46>
56. Зубрицкий, В.Ф. Комплексная антикоагулянтная терапия тромбоемболических и инфекционных осложнений эндопротезирования тазобедренного сустава / В.Ф. Зубрицкий, А.Н. Ивашкин, К.В. Мартиросян с соавт. // Медицинский вестник МВД. – 2017. – Т. 4, № 89. – С. 11–15.
57. Иванов, В.В. Поздние осложнения имплантации кава-фильтров / В.В. Иванов, В.В. Андрияшкин // РМЖ. – 2018. – Т. 6, № II. – С. 79–84.
58. Игнатъев, И.М. Антитромботическая терапия после венозного стентирования / И.М. Игнатъев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 183–187.
59. Калинин, Р.Е. Эффективность различных вариантов антикоагулянтной терапии при тромбозе глубоких вен нижних конечностей в рутинной клинической практике / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.Б. Агапов // Флебология. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 21–27. <http://doi.org/10.17116/flebo201711121-27>
60. Карсанов, А.М. Эскалационный принцип повышения безопасности хирургических пациентов от венозных тромбоемболий / А.М. Карсанов, С.С.

Маскин, А. К. Хестанов и др. // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2018. – Т. 12. – № S2. – С. 91–92.

61. Каторкин, С.Е. Оценка эффективности и безопасности компрессионного трикотажа «MEDIVEN PLUS» в лечении больных пожилого возраста с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей / С.Е. Каторкин, М.А. Мельников, П.Ф. Кравцов // Успехи геронтол. – 2017. – Т. 30, № 4. – С. 570–572. <http://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-3-4-34-41>

62. Каукова, А.Н. Особенности системы гемостаза и артериального кровотока у женщин, больных сахарным диабетом 2 типа / А.Н. Каукова, Н.А. Белякова, Д.А. Миллер // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 125, № 2. – С. 31–35.

63. Кириенко, А.И. Варикозная болезнь: 20 лет спустя / А.И. Кириенко, С.Г. Гаврилов, И.А. Золотухин // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 12. – С. 60–63. http://doi.org/10.26442/2075-1753_2015.12.60-63

64. Кириенко, А.И. Тромбоэмболия легочных артерий в многопрофильном стационаре: результаты патологоанатомического исследования / А.И. Кириенко, И.С. Лебедев, Н.И. Полянко // Вестник хирургии. – 2017. – Т. 176, № 4. – С. 60–66. <http://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-4-60-66>

65. Козина, О.С. Влияние тромбопрофилактики низкомолекулярным гепарином эноксапарином натрия на гемостаз / О.С. Козина, Е.Н. Клигуненко // Хирургия Украины. – 2016. – Т. 3, № 59. – С. 110–116.

66. Колобова, О.И. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе варикозной болезни / О.И. Колобова, О.Г. Симонова, В.А. Лещенко // Политравма. – 2015. – № 1. – С. 36–41.

67. Колосков, А.В. Частота встречаемости полиморфизмов гена фактора V (A506G), гена протромбина (G20210A) и гена MTHFR (C677T И A1298C) у здоровых доноров крови Санкт-Петербурга / А.В. Колосков, О.И. Филиппова, А.А. Лыщев // MEDLINE. RU: сетевой журнал. – 2015. – № 16. – С. 682–689.

68. Конюх, Е.А. Уровень гомоцистеина и функциональное состояние эндотелия при гломерулонефритах у детей / Е.А. Конюх // Охрана материнства и детства. – 2016. – Т. 3, № 8. – С. 38–41.
69. Копенкин, С.С. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в ортопедической хирургии: новые возможности / С.С. Копенкин // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2010. – № 1. – С. 35–38.
70. Копылов, К.Г. Материалы VI Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» / К.Г. Копылов, А.Н. Баландина, Е.В. Яковлева. – М., 2013. – С. 161–162.
71. Коровин, А.Я. Комплексное лечение пациентов с острым артериальным мезентериальным тромбозом и перитонитом / А.Я. Коровин, М.Б. Андреева, Д.В. Туркин, Н.А. Трифанов // Новости хирургии. – 2018. – Т. 26, № 2. – С. 179–187. <http://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.2.179>
72. Краснова, Н.М. Риск развития послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений у пожилых больных / Н.М. Краснова, Д.А. Сычев, Т.Н. Александрова // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 85–93. <http://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-1-85-93>
73. Кривощев, Е.П. Современный подход в лечении острого тромбоза глубоких вен препаратом ривароксабан / Е.П. Кривощев, И.А. Мигунов // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – 3 (23). – С. 75–8. <http://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-3-75-78>
74. Кручинина, М.В. Аспиринорезистентность как маркер риска венозных тромбоэмболических осложнений / М.В. Кручинина, А.А. Громов, А.В. Рабко с соавт. // Атеросклероз. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 40–55. <https://doi.org/10.15372/ATER20180405>
75. Кудыкин, М.Н. Профилактика венозного тромбоэмболизма в практике колопроктолога: исторические аспекты и современная реальность /М.Н.

- Кудыкин // *Consilium Medicum*. – 2017. – Т. 19, № 8. – 41–47.
http://doi.org/10.26442/2075-1753_19.8.41-47
76. Кудыкин М.Н. Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей / М.Н. Кудыкин // *Стационарзамещающие технологии*. –2018. – Т. 3–4, № 71–72. – С. 36–41. <http://doi.org/10.21518/1995-1477-2018-3-4-36-41>
77. Кузнецов, Н.А. Возможности электромышечной стимуляции венозного оттока в комплексной профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у хирургических пациентов / Н.А. Кузнецов, Л.А. Лаберко, К.В. Лобастов с соавт. // *Флебология*. – 2012. – № 2. – 19–24.
78. Кузнецов, М.Р. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургии. Стационар замещающие технологии / М.Р. Кузнецов, И.П. Марченко, Е.Е. Федоров // *Амбулаторная хирургия*. – 2018. – Т. 1–2, № 69– 70. – С. 20–25.
79. Кузнецов, М.Р. Менопаузальная гормональная терапия и венозные тромбоэмболические осложнения: какова взаимосвязь? / М.Р. Кузнецов, О.В. Папышева // *Доктор.Ру*. – 2019. – Т. 11, № 166. – С. 68–73.
<http://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-68-73>
80. Куракина, Е.А. Первичная профилактика тромбоэмболических осложнений / Е.А. Куракина, П.А. Лебедева, Е.В. Соболева с соавт. // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. – 2016. – № 2. – С. 16–24.
81. Липовой, С.В. Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболические осложнения: диагностика и профилактика в хирургии. Бемипарин в амбулаторной практике / С.В Липовой, А.А. Барадудин, П.П. Шень с соавт. // *Трудный пациент*. – 2017. – Т. 4–5, № 15. – С. 24–27
82. Литынский, А.В. Тромбозы глубоких вен нижних конечностей / А.В. Литынский, И.В. Бирюкова // *Медицинская сестра*. – 2016. – № 4. – С. 33–36.
83. Лобастов, К.В. Шкала Саргини как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболий в группе высокого риска / К.В. Лобастов, В.Е. Баринов, И.В. Счастливец // *Хирургия*. – 2014. – № 12. – С. 16–23.

84. Лобастов, К.В. Предварительная оценка эффективности электрической стимуляции мышц голени в комплексном лечении посттромботического синдрома. 7-й Санкт-Петербургский Венозный форум. Актуальные вопросы флебологии, 5–6 декабря 2014 г., Санкт-Петербург – Сборник тезисов / Под редакцией Е.В. Шайдакова. – СПб.: изд-во «Альта Астра» – 2014. – С. 29–30.
85. Лобастов, К.В. На пути к индивидуальному подходу в оценке риска и профилактике послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений / К.В. Лобастов, В.Е. Баринов, Л.А. Лаберко // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 41–45. <http://doi.org/10.17116/flebo20159141-50>
86. Лудупова, Е.Ю. Внедрение стратегии лекарственного обеспечения в многопрофильном стационаре / Е.Ю. Лудупова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2016. – Т. 24, № 3. – С. 170–175.
87. Марчук, В.Л. Ревматические заболевания и эндотелиальная функция / В.Л. Марчук, Н.В. Соболюк, С.В. Бочанцев // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 126–132. <http://doi.org/10.15690/vsp.v17i2.1878>
88. Мишустина Н.Н. Анализ распространенности венозного тромбоза у травматологических и ортопедических больных и методов прогнозирования рисков его развития. Актуальные направления научных исследований: от теории к практике. – 2016. – Т. 2, № 2–1. – С. 81–85.
89. Моисеев С.В. Антикоагулянтная терапия у пациентов в возрасте 75–80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий. Клин. фармакол. тер. – 2017. – Т. 26, № 4. – С. 5–14.
90. Момот, А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике / М.П. Момот // Рос. журн. детской гематол. онкол. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 36–48. <http://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>
91. Морозов, Ю.А. Взаимосвязь Д-димера плазмы и объема послеоперационной кровопотери у больных после протезирования клапанов

- сердца / Ю.А. Морозов, М.А. Чарная, В.Г. Гладышев // Клиническая физиология кровообращения. – 2007. – № 1. – С. 61–63.
92. Муратова, А.Ю. Изменение показателей тромбоэластометрии и плазменного гемостаза у женщин в акушерской практике / А.Ю. Муратова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 5. – С. 54–58.
<http://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-54-58>
93. Никитина, А.В. Иммунохроматографический тест для выявления скрытой крови в кале / А.В. Никитина, Ю.А. Акиншина, Н.Е. Нищаклова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 65, № 9. – С. 536–40.
<http://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-9-536-540>
94. Николаева, М.Г. Профилактика осложнений беременности у носительниц мутации Лейден / М.Г. Николаева, А.П. Момот, М.С. Зайнулина // Акушерство и гинекология. – 2018. – Т. 8, Т. 160, № 6. – С.122–126.
<https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.160-166>
95. Папаян, Л.П. Общие представления о системе гемостаза. Гемофилии. ДВС. Тромбофилии / Л.П. Папаян, С.И. Капустин, В.М. Шмелева // Гематология: Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2015. – С. 125–132.
96. Пасечник, И.Н. Оптимизация инфузионной терапии при обширных абдоминальных операциях / И.Н. Пасечник, И.А. Смешной, Р.Р. Губайдуллин // Хирургия. – 2015. – № 2. – С. 25–29. <http://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-5-4-15>
97. Пасечник, И.Н. Программа FAST TRACK в хирургии: роль послеоперационного обезболивания / И.Н. Пасечник, Е.И. Скобелев, И.Е. Липин // Доктор. ру. Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация. – 2015. – Т. 15, № 116. – С. 49–53.
98. Пасечник, И.Н. Использование новых оральных антикоагулянтов в хирургии / И.Н. Пасечник // Хирургия. – 2016. – № 2. – С. 72–75.
<http://doi.org/10.17116/hirurgia201634-8>

99. Пестрикова, Т.Ю. Профилактика тромбозов. Рациональный подход к ведению пациенток в послеоперационном периоде (обзор литературы) / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, И.В. Юрасов И.В. с соавт. // *Consilium Medicum*. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 53–56. http://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.6.53-56
100. Петриков, А.С. Гипергомоцистеинемия и венозные тромбозы / А.С. Петриков, Я.Н. Шойхет, В.И. Белых // *Флебология*. – 2012. – № 1. – С. 14–19.
101. Пешкова, А.Д. Зависимость сокращения (реакции) сгустка от молекулярного и клеточного состава крови / А.Д. Пешкова, А.П. Ложкин, Л.С. Фатхуллина с соавт. // *Казанский медицинский журнал*. – 2016. – Т. 97, № 1. – С. 70–77.
102. Пизов, Н.А. Эндотелиальная функция в норме и при патологии / Н.А. Пизов, А.В. Пизов, О.А. Скачкова с соавт. // *Медицинский совет*. – 2019. – № 6. – С. 154–159. <http://doi.org/10.21518/2079-701x-2019-6-154-159>
103. Полетаева, Г.С. Оценка частоты встречаемости ГИТ у пациентов с тромбоцитопенией / Г.С. Полетаева, Е.А. Рогальская, Л.Г. Климович Л.Г. с соавт. // *Материалы XXI Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов, «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, 22–25 ноября 2015 г.* [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://racvs.ru/events/archive /xxi_vserossiyskiy_sezd_serdechnososudistykh_khirurgov /otsenka _ chastoty_vstrechaemosti_git_u_patsientov_ s_ trombositopeniey/ Дата доступа: 11.10.2017.
104. Полуэктова, М.В. Тромбоэластография в оценке системы гемостаза больных колоректальным раком / М.В. Полуэктова, Д.В. Ерыгин с соавт. // *Злокачественные опухоли*. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 144–145.
105. Полянцев, А.А. Нарушения гемостаза у больных сахарным диабетом / А.А. Полянцев, Д.В. Фролов, Д.В. Линченко // *Вестник ВолГМУ*. – 2017. – Т. 3, № 63. – С. 16–22. [http://doi.org/10.19163/1994-9480-2017-3\(63\)-16-22](http://doi.org/10.19163/1994-9480-2017-3(63)-16-22)

106. Полянцев, А.А. Распространенность тромбофилических состояний и носительства генов при нейроишемической форме диабетической стопы / А.А. Полянцев, Д.В. Фролов, Д.В. Линченко с соавт. // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 28–34. <https://doi.org/10.33529/ANGIO2019408>
107. Приказ Минздрава России от 29.01.2016 № 38н. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Гериатрия». Заместитель главного врача: лечебная работа и медицинская экспертиза. – 2016. – Т. 5, № 120–142.
108. Прохорович, Е.А. Тромбоэмболия легочной артерии. Современные тенденции / Е.А. Прохорович, А.М. Грицанчук // *Врач скорой помощи*. – 2014. – № 2. – С. 4–13.
109. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии 2014 // *Российский кардиологический журнал*. – 2015. – Т. 8, № 124. – С. 67–110.
110. Ройтман, Е.В. Тромбоз и гемостаз. Шкалы и алгоритмы / Под ред. Е.В.Ройтмана и Н.Ю. Левшина. – М. – 2016. – 234 с.
111. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // *Флебология*. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 1–52.
112. Рыжкин, В.В. Клиническая эффективность электрической стимуляции мышц голени в комплексном лечении посттромботической болезни / В.В. Рыжкин, К.В. Лобастов, А.В. Воронцова, И.В. Счастливец // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 3–9.
113. Савельев, В.С. Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений: промежуточные итоги второго этапа проекта /С.С. Савельев, А.И. Кириенко, В.В. Андрияшкин // *Флебология*. – 2013. – № 4. – С. 4–8.
114. Сажин В.П. Структурированный взгляд на проблему безопасности пациентов в хирургии / В.П. Сажин, С.С. Маскин, А.М. Кирсанов //

- Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 11. – С. 59–63.
<http://doi.org/10.17116/hirurgia20161159-63>
115. Самигулина, Г.Р. Различия в состоянии системы гемостаза у выживших и умерших от острого деструктивного панкреатита на ранних стадиях заболевания / Г.Р. Самигулина, Е.А. Спиридонова, Е.В. Ройтман с соавт. // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № 2. – С. 92–96.
116. Семиголовский, Н.Ю. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения у пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями / Н.Ю. Семиголовский, Т.В. Вавилова, В.А.Кашенко // Медицинский совет. – 2018. – № 5. – С. 110–116. <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-5-110-116>
117. Силина, Е.В. Критерии прогноза венозных тромбоэмболических осложнений у больных с инсультом / Е.В. Силина, Е.Н. Кабаева, В.А. Ступин с соавт. // Патогенез. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 70–77. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2018.02.70-77>
118. Силина, Н.Н. Анализ показателей коагуляционного гемостаза при нормально протекающей беременности в практике врача-трансфузиолога / Н.Н. Силина, О.Г. Головина, О.Ю. Матвиенко с соавт. // Трансфузиология. – 2018. – Т. 2, № 20. – С. 61–68.
119. Синьков, С.В. Характер нарушений системы гемостаза у пациентов с хронической печеночной недостаточностью. / С.В. Синьков // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2017. – № 2. – С. 23–27.
120. Синьков, С.В. Сравнительная характеристика методов тромбоэластографии и электрокоагулографии для оценки системы гемостаза / С.В. Синьков, И.Б. Заболотских // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – Т. S3, № 67. – С. 382–384. <http://doi.org/10.25555/THR.2017.2.0782>
121. Синьков, С.В. Динамика и коррекция расстройств системы гемостаза / С.В. Синьков, И.Б. Заболотских. – М.: Издательский дом «Практическая медицина». – 2017. – 336 с.
122. Соимова, О.В. Возможности применения бемипарина в профилактике и лечении тромбозов в онкологии / О.В. Соимова, А.Л. Елизарова, Ю.А.

Нестерова // Медицинский совет. – 2018. – № 10. – С. 103–106.
<http://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-10-103-106>

123. Статкевич А.Р., Кусайло В.М., Варукин В.П. Факторы риска развития тромбозов глубоких вен нижних конечностей / Роль Московских госпиталей в становлении и развитии отечественного государственного больничного дела, медицинского образования и науки // Тезисы докладов научно-исторической конференции. – М.: ГВКГ им. Бурденко. – 2007. – С. 200-201.

124. Стойко, Ю.М. Диагностика и лечение внутрибрюшной гипертензии у больных абдоминальным сепсисом / Ю.М. Стойко, В.Ф. Зубрицкий, А.Л. Левчук // Всероссийская конференция хирургов и XVII съезд хирургов Дагестана, посвященные 90-летию проф. Р.П. Аскерханова: Сб. науч. трудов. – Махачкала, 2018. – Т. 2. – С. 49.

125. Суковатых, Б.С. Эффективность лечения тромбозов глубоких вен нижних конечностей различной протяженности современными оральными антикоагулянтами / Б.С. Суковатых, М.Б. Суковатых, В.Ф. Мурадян с соавт. // Вестник хирургии им. И.И.Грекова. – 2018. – Т. 177, № 3. – С. 31–35.
<http://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-3-31-35>

126. Сулимов, В.А. ENDORSE: международный проект по выявлению госпитальных больных, имеющих риск венозных тромбоэмболических осложнений. Результаты российского регистра у больных хирургического профиля / В.А. Сулимов, С.М. Беленцов, Н.И. Головина с соавт. // Флебология. – 2009. – Т. 3, № 1. – С. 54–62.

127. Счастливец, И.В. Эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с антагонистами витамина К при длительной терапии венозного тромбоза / И.В. Счастливец, К.В. Лобастов, В.И. Баранов с соавт. // Флебология. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 17–25.
<http://doi.org/10.17116/flebo201913021124>

128. Тапильская, Н.И. Устранение дефицита фолатов – основная стратегия коррекции гомоцистеинзависимой эндотелиальной дисфункции Н.И.

- Тапильская, С.Н. Гайдуков // *Consilium medicum Ukraina*. – 2014. – Т 8, № 11. – С. 14–17.
129. Тарабрин, О.А. Особенности диагностики нарушений гемостаза и оптимизация инфузионной терапии при тяжелом течении деструктивного панкреатита / О.А. Тарабрин, С.С. Щербаков // *Медицина неотложных состояний*. – 2014. – № 2. – С. 40–44.
130. Тимербулатов, В.М. Обеспечение безопасности в хирургии / В.М. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов // *Вестник хирургии*. – 2017. – Т. 76, № 2. – 83–85.
131. Тимербулатов, В.М. Клиническое значение измерения внутрибрюшного давления и его мониторинга в неотложной хирургии РГИИ / В.М. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов с соавт. // *Вестник хирургии им. И.И.Грекова*. – 2016. – Т. 175, № 6. – С. 28–32.
132. Торшин, В.А. Материалы международных конференций как иллюстрация необходимости диалога врача-клинициста и специалиста лабораторной медицины / В.А. Торшин // *Справочник заведующего КДЛ*. – 2015. – № 8. – С. 71–73.
133. Тотчиев, Г.Ф. Венозные тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии / Г.Ф. Тотчиев, Ф. Тарек // *Медицинский совет*. – 2017. – № 2. – С. 142–144. <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-142-144>
134. Троицкая, Е.А. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска / Е.А. Троицкая, С.В. Вельмакин, Ж.Д. Кобалава // *Артериальная гипертензия*. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 160–171. <http://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171>
135. Урнова, Е.С. Гиперкоагуляционный синдром при множественной миеломе / Е.С. Урнова, О.С. Покровская, М.А. Грачева с соавт. // *Терапевтический архив*. – 2014. – № 7. – С. 73–79.
136. Федоткина, Ю.А. Тромбозы в онкологии / Ю.А.Федоткина, Е.П. Панченко // *Специализированный медицинский журнал*. – 2018. – № 2. – С. 3–12. <http://doi.org/10.21518/2307-1109-2017-2-3-12>

137. Филиппова, О.И. Риски тромботических осложнений в хирургии / О.И. Филиппова, В.В. Колосков // Вестник хирургии. – 2017. – Т. 176, № 2. – С. 119–123. <http://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-2-119-123>
138. Фокин, А.А. Венозные тромбоэмболические осложнения у онкологических больных – современные безопасные возможности антикоагулянтной терапии / А.А. Фокин, К.В. Багаев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 19–23.
139. Фонякин, А.В. Факторы риска, диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболии при остром инсульте. А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – № 4. – С. 4–9.
140. Хороненко, В.Э. Периоперационная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в плановой онкохирургии / В.Э. Хороненко, В.И. Чиссов, П.А. Суворин с соавт. // Исследования и практика в медицине. – 2016. – Т. 3, № 4. – С. 61–69. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-4-7>
141. Хубулава Г.Г. Флотирующие флеботромбозы нижних конечностей современные подходы к хирургическому лечению / Г.Г. Хубулава, Е.К. Гаврилов, А.Н. Шишкевич // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. – 2015. – Т. 173, № 4. – С. 111–115.
142. Целуйко, В.И. Краткосрочный прогноз и гендерные особенности клинических проявлений тромбоэмболии легочной артерии / В.И. Целуйко, Л.Н. Яковлева, С.Н. Сухова // Медицина неотложных состояний. – 2015. – Т. 6, № 77. – С. 102–110. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.6.77.2016.82175>
143. Цуканов Ю.Т. Влияние оральных контрацептивов на диаметр магистральных вен нижних конечностей в ортостазе и его коррекция / Ю.Т. Цуканов, А.Ю. Цуканов, В.Н. Баженов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 75–77.
144. Чазова, И.Е. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части VI–VII

- / Е.И. Чазова, С.А. Тюлядин, М.В. Вицня с соавт. // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 6–20. https://doi.org/10.26442/2075-082X_14.3.6-20
145. Шень, Н.П. Бемипарин в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений периоперационного периода / Н.П. Шень, В.В. Логвиненко, П.Б. Василенко // Трудный пациент. – 2017. – Т.1–2, № 15. – С. 7–10.
146. Шлык, И.Ф. Информативность метода тромбодинамики в оценке состояния гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца / И.Ф. Шлык // Медицинский вестник Юга России. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 48–54. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-2-48-54>
147. Шлякова, А.А. Сахарный диабет 2 типа и хроническая венозная недостаточность: клинико-патогенетические особенности поражения нижних конечностей при сочетанной патологии / А.А. Шлякова, Л.Г. Стронгин, М.Н. Кудыкин с соавт. // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 212–220. <https://doi.org/10.14341/DM200349-12>
148. Шляфер, С.И. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста Российской Федерации / С.И. Шляфер // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2014. – № 1. – С. 15–28.
149. Шмелева, В.М. Гипергомоцистеинемия в патогенезе тромботических заболеваний / В.М. Шмелева // Трансфузиология. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 33–47.
150. Шулутко, А.М. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза. Учебно-методические рекомендации. Под ред. А.М. Шулутко. – М. – 2015. – 72 с.
151. Arabi, Y.M. Surveillance or no surveillance ultrasonography for deep vein thrombosis and outcomes of critically ill patients: a pre-planned sub-study of the PREVENT trial / Arabi, Y.M. Burns K.A., Alsolamy S.J., et al. // Intensive Care Medicine. – 2020. – Vol. 46 (4). – P. 737–746. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05899-1>

152. American College of Radiology. ACR–SIR–SPR Practice Parameter for the Performance of Inferior Vena Cava (IVC) Filter Placement for the Prevention of Pulmonary Embolism. – 2016. – P. 1–18. Accessed, 2018. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/ivc-fliterplacement.pdf?la=en>
153. Andreozzi, G. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The SURVET Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial / G. Andreozzi, A. Bignaminin, G. Davi // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132. – P. 1891–1897. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930>
154. Attaran, R. Compression therapy for venous disease / R. Attaran, C. Ochoa // *Phlebology*. – 2017. – Vol. 32 (2). – P. 81–88. <https://doi.org/10.1177/0268355516633382>
155. Baber, R.J. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy / R.J. Baber, N. Panay, A. Fenton // *Climacteric*. – 2016. – Vol. 19 (2). – P. 109–50. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
156. Baglin, T. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia / T. Baglin // *British Journal of Haematology*. – 2010. – Vol. 149. – P. 209–220. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x>
157. Bastos, M. Combined oral contraceptives: venous thrombosis / M. Bastos, B.H. Stegeman, F.R. Rosendaal et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 3. – P. 8. CD010813. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010813.pub2>
158. Bates, P. Demystifying damage control in musculoskeletal trauma / P. Bates, P. Parker, I. Mc Fadyen et al. // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2016. – Vol. 98 (5). – P. 291–294. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2016.0111>
159. Bauer, G. Thrombosis following leg injuries. *Acta Chir Scand.* – 1944. – Vol. 90 (1). – P. 229–49.
160. Bazlov, S.B. Abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in patients with secondary peritonitis / S.B. Bazlov, Y.S. Logvinenko, S.V. Sokolenko et al. // *European Journal of Natural History*. – 2012. – Vol. 2. – P. 3–5.

161. Bejot, Y. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century / Y. Bejot, H. Bailly, J. Durier et al. // *Presse Med.* – 2016. – Vol. 45 (12 Pt 2). – P. 391–398. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.10.003>
162. Benjamin, E.J. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association / Benjamin E.J, Virani S.S., Callaway C.W. et al. // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137 (12). – P. 67–492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>
163. Bergan, J.J. The Vein Book, 2-nd edition / J.J. Bergan, N. Bunk e–Paquette / Oxford University Press. – 2014. – P. 609–617. <https://doi.org/10.1016/B978-012369515-4/50003-X>
164. Bogachev, V.Y. Electrical muscle stimulation with Veinoplus(R) device in the treatment of venous ulcers. *International angiology* / V.Y. Bogachev, V.N. Lobanov, O.V. Golovanova, et al. // *J. Int. Union Angiol.* – 2015. – Vol. 34 (3). – P. 257–262.
165. Broderick, B.J. A pilot evaluation of a neuromuscular electrical stimulation (NMES) based methodology for the prevention of venous stasis during bed rest/ B.J. Broderick, D.E. O'Briain, P.P. Breen // *Med Eng Phys.* – 2010. – Vol. 32 (4). – P. 349–355. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2010.01.006>
166. Burnett, A.E. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in TE treatment / A.E. Burnett, C.E. Mahan, S.R. Vazquez // *J. Thromb. Trombolysis.* – 2016. – Vol. 41 (1). – P. 206–232. <http://doi.org/10.1007/s11239-015-1310-7>
167. Bustos, M.A. Form of Presentation, Natural History and Course of Postoperative Venous Thromboembolism in Patients Operated on for Pelvic and Abdominal Cancer. Analysis of the RIETE registry / M.A. Bustos, J.I. Arcelus Martínez, et al. // *Cir. Esp.* – 2017. – Vol. 95 (6). – P. 328–334. <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2017.07.010>
168. Cao, Y. Systematic review and meta-analysis for thrombolysis treatment in patients with acute submassive pulmonary embolism / Y. Cao, Zhao H., Gao W. //

Patient preference and adherence. – 2014. – Vol. 8. – P. 275–282.
<https://doi.org/10.2147/ppa.s56280>

169. Caprini, J.A. Thrombotic risk assessment: A hybrid Approach / J.A. Caprini // The Vein Book. – 2007. – P. 359–367. <https://doi.org/10.1016/b978-012369515-4/50044-2>

170. Cedervall, J. Platelets, NETs and cancer / J. Cedervall, A. Hamidi, A-K. Olsson // Thrombosis Research. – 2018. – Vol. 164 (1). – P. S148–S152. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.049>

171. Chauhan, Y. Open Removal of Penetrating Inferior Vena Cava Filter with Repair of Secondary Aortic Dissection: Case Report / Y. Chauhan, O. Al Jabbari, W.K. Abu Saleh, et al. // Annals of Vasc. Surg. – 2016. – Vol. 32 (130). – P. 130.e9–130.e12. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2015.10.033>

172. Chopra, V. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis / V. Chopra, S. Anand, A. Hickner // Lancet. – 2013. – Vol. 382 (9889). – P. 311–325. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60592-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60592-9)

173. Clayton, J.K. Preoperative prediction of postoperative deep vein thrombosis / J.K. Clayton, J.A. Anderson, Mc G.P. Nicol // Br. Med. J. – 1976. – Vol. 2. – P. 910–912. <http://doi.org/10.1136/bmj.2.6041.910>

174. Connors, N.G. Septic Thrombophlebitis Treatment & Management. Medscape, Updated: May 18, 2017. Электронный ресурс: <http://emedicine.medscape.com/article/786526-treatment>

175. Debourdeau, P. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer / P. Debourdeau, D. Farge, M. Beckers, et al // J. Thromb. Haemost. – 2013. – Vol. 11. – P. 71–80. <http://doi.org/10.1111/jth.12071>

176. De Miguel-Diez, J. Type 2 diabetes is associated with a higher incidence of hospitalization for pulmonary embolism in Spain: analysis of hospital discharge data during 2004–2013 / J. De Miguel-Diez, N. Munoz-Rivas, R. Jimenez-Garcia,

- et al. // *Respirology*. – 2016. – Vol. 21 (7). – P. 1277–1284.
<https://doi.org/10.1111/resp.12847>
177. Dennis, M. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial / M. Dennis, G. Cranswick, A. Deary, et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – 153 (9). – P. 553–62.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003107>
178. De Pietry, L. Reduce transfusion during OLT by POC coagulation management and TEG fictional fibrinogen / L. De Pietry, F. Raqusa, A. Deleuterio // *Transplant Direct*. – 2015. – Vol. 2 (1). – P. 49.
<https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000559>
179. De Waele, J.J. Understanding abdominal compartment syndrome / J.J. De Waele, I. De laet, M.L.N.G. Malbrain // *Intensive Care Medicine*. – 2016. – 42 (6). – P. 1068–1070. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4089-2>
180. Droege, M. Effect of a dalteparin prophylaxis protocol using anti-factor X a concentrations on venous thromboembolism in high-risk trauma patients / M. Droege, E. Mueller, K. Besl, et al. // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2014. – Vol. 76 (2). – P. 450–6. <http://doi.org/10.1097/TA.0000000000000087>
181. Ducros, V. Should plasma homocysteine be used as a biomarker of venous thromboembolism. A case-control study / V. Ducros, C. Barro, J. Yver // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2009. – Vol. 15 (5). – P. 517–522.
<http://doi.org/10.1177/1076029608322548>
182. Duranteau, J. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive care / J. Duranteau, F.S. Taccone, P. Verhamme, W. Ageno // *Eur J Anaesthesiol.* – 2018. – Vol. 35 (2). – P. 142–146.
<http://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000707>
183. Elbuluk, A.M. Respiratory Synchronized Versus Intermittent Pneumatic Compression in Prevention of Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis / A.M. Elbuluk, K.Y. Kim, K.K. Chen, et al. // *Orthop Clin North Am.* – 2018. – Vol. 49 (2). – P. 123–133.
<http://doi.org/10.1016/j.jocl.2017.11.001>

184. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism/ *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (43). – P. 3033–3073. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>
185. Falanga, A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects / A. Falanga // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 11 (2). – P. 223–233. <https://doi.org/10.1111/jth.12075>
186. Felton, D. Osmolar Gap without Anion Gap in a 43-Year-Old Man / D. Felton, M. Ganetsky, A.H. Berg // *Clinical Chemistry.* – 2014. – Vol. 60 (3). – P. 446–450. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.207597>
187. Ferreira, I.A. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus / I.A. Ferreira, A.I. Mocking, M.A. Feijge, et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26 (2). – P. 417–422. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000199519.37089.a0>
188. Fontaine, G.V. Venous Thromboembolism in Critically Ill Medical Patients Receiving Chemoprophylaxis / Fontaine G.V., Vigil E., Wilt Paul D., et al. // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* – 2016. – Vol. 22 (3). – P. 265–273.
189. Fukuda, T. Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Caused by Stroke: A Population-Based Study / T. Fukuda, N. Ohashi-Fukuda, Y. Kondo, et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95 (14). – P. 3107. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003107>
190. Gaziano, J.M. Use of Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events in Patients at Moderate Risk of Cardiovascular Disease (ARRIVE): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / J.M. Gaziano, C. Brotons, R. Coppoleccia, C. Cricelli, et al. // *The Lancet.* – 2018. – Vol. 392 (10152). – P. 1036–1046. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31924-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X)
191. Glance, L.G. Preoperative Thrombocytopenia and Postoperative Outcomes after Noncardiac Surgery / L.G. Glance, N. Blumberg, M. Eaton, et al. // *Anesthesiology.* – 2015. – Vol. 120 (1). – P. 62–75. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a4441f>

192. Griffin, M. The efficacy of a new stimulation technology to increase venous flow and prevent venous stasis / M. Griffin, A.N. Nicolaidis, D. Bond, et al. // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 40 (6). – P. 766–771. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.06.019>
193. Guideline for the use of thromboprophylaxis in ambulatory trauma patients requiring temporary limb immobilisation. Review, 2017. Available from: <https://www.rcem.ac.uk/docs/College%20Guidelines/5z26.%20Tromboprophylaxis>
194. Heit, J.A. Epidemiology of venous thromboembolism / J.A. Heit // *Nat. Rev. Cardiol.* Advance online publication. – 2015. – Vol. 12 (8). – P. 464–474. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.83>
195. Herath, H. Acute pancreatitis complicated with deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a case report / H. Herath, A. Kulatunga // *J Med Case Rep.* – 2016. – Vol. 10. – P. 182. Published online 2016 Jun 23. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0968-6>
196. Hippisley-Cox, J. Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombosis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study / J. Hippisley-Cox, C. Coupland // *BMJ.* – 2011. – Vol. 343. – P. d4656. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4656>
197. Holzmann, M.J. Long-term prognosis in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus after coronary artery bypass grafting / M.J. Holzmann, B. Rathsman, B. Eliasson // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 65 (16). – P. 1644–1652. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.052>
198. Horlocker, T.T. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia. / T.T. Horlocker, D.J. Wedel, J.C. Rowlingson // *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* – 2013. – Vol. 35 (1): – P. 102–105. <https://doi.org/10.1097/aap.0b013e3181c15dd0>
199. Hunt, L. Management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a review / L. Hunt, S.A. Frost, K. Hillman, et al // *J. of*

- Trauma Management & Outcomes. – 2014. – Vol. 8 (1). – P. 2. <https://doi.org/10.1186/1752-2897-8-2>
200. Inai, K. Should prophylactic thrombolysis be routine in clinical practice? Evidence from an autopsy case of septic / K. Inai, S. Noriki, H. Iwasaki // BMC. Clin. Pathol. – 2014. – Vol. 14 (1.6). – P. 14–16. <https://doi.org/10.1186/1472-6890-14-6>
201. Jacobs, B. Evidence-Based Therapies for Pharmacologic Prevention and Treatment of Acute Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism / B. Jacobs, P.K. Henke // Surg Clin. North. Am. – 2018. – Vol. 98 (2): – P. 239–253. <http://doi.org/10.1016/j.suc.2017.11.001>
202. Jia, Q. Prophylactic plasma transfusion for surgical patients with abnormal preoperative coagulation tests: a single-institution propensity-adjusted cohort study / Q. Jia, M.J. Brown, L. Clifford // Lancet Haematology. – 2016. – Vol. 3(3). – P. e139–e148. [http://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00283-5](http://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00283-5)
203. Jia, Z. Caval Penetration by Inferior Vena Cava Filters: A Systematic Literature Review of Clinical Significance and Management / Z. Jia, A. Wu, M. Tam // Circ. – 2015. – Vol. 32 (10). – P. 944–952. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.016468>
204. Jimenez, D. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry / D. Jimenez, J. de Miguel-Dhez, R. Guijarro, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. 67 (2). – P. 162–170. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.060>
205. Kang, M. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study / M. Kang, M. Alahmadi, S. Sawh, et al. // Blood. – 2015. – Vol. 125 (6). – P. 924–929.
206. Kaul, U. Paclitaxel-Eluting versus Everolimus-Eluting Coronary Stents in Diabetes / U. Kaul, S. Bangalore, A. Seth // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373 (18). – P. 1709–1719. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-599498>
207. Kearon, C. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study / C. Kearon,

- F.A. Spencer, D. O’Keeffe, et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 162. – P. 27–34. <https://doi.org/10.7326/M14-1275>
208. Kearon, C. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHES Guideline and Expert Panel Report / C. Kearon, E.A. Akl, J. Ornelas, et al. // *Chest.* – 2016. – Vol. 149 (2). – P. 315–352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
209. Khorana, A.A. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism / A.A.Khorana, M. Carrier, D.A. Garcia // *J. Tromb. Thrombolysis.* – 2016. – Vol. 41. – P. 91–91. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1313-4>
210. Khorana, A.A. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH / A.A. Khorana, S. Noble, A.Y. Lee // *J. Thromb. Haemost.* – 2018. – Vol. 16 (9). – P. 1891–1894. <https://doi.org/10.1111/jth.14219>
211. Konstantinides, S.V. ESC 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). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) / S.V. Konstantinides, A.Torbicki, G.Agnelli // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 35. – P. 3033–3073.
212. Konstantinides, S.V. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) / Konstantinides S.V., Guy Meyer, Cecilia Becattini, Héctor Bueno, et al. // *European Respiratory Journal.* – 2019. – Vol. 54 (3). – P. 1901647. <https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>
213. Lippi, G. International Survey on D-Dimer Test Reporting: A Call for Standardization / G. Lippi, A. Tripodi, A.M. Simundic // *Seminars in Thrombosis & Hemostasis.* – 2015. – Vol. 41 (3). – P. 287–93. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549092>
214. Lobastov, K. Electrical calf muscle stimulation with Veinoplus device in postoperative venous thromboembolism prevention / Lobastov K., Barinov V., La berko L., et al. // *International angiology. J.* – 2014. – Vol. 33 (1). – P. 42–49.

215. Lobastov K., Barinov V., Schastlivtsev I. Validation of the Caprini risk assessment model for venous thromboembolism in high-risk surgical patients in the background of standard prophylaxis. *J. Vascular Surg.: Venous and Lymphatic Disorders.* – 2016. – Vol. 4 (2). – P. 153–60. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2015.09.004>
216. Loomba R.S., Arora R.R., Chandrasekar S., Shah P.H. Thigh-length versus knee length compression stockings for deep vein thrombosis prophylaxis in the inpatient setting. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2012. – Vol. 23 (2). – P. 168–71. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32834cb25b>
217. Lumsden M.A., Davies M., Sarri G.; Guideline Development Group for Menopause: Diagnosis and Management (NICE Clinical Guideline No. 23). Diagnosis and Management of Menopause: The National Institute of Health and Care Excellence (NICE) Guideline. *JAMA Intern. Med.* – 2016. – Vol. 176 (8). – P. 1205–6. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.2761>
218. Lyman, G.H. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update / G.H. Lyman, K. Bohlke, A.A. Falanga // *J Oncol. Practice* – 2015. – Vol. 11 (3). – P. 654–6.
219. Mahmoodi, B.K. Association of traditional cardiovascular risk factors with venous thromboembolism: an individual participant data meta-analysis of prospective studies / B.K. Mahmoodi, M. Cushman, I.A. Naess, et al. // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135 (1). – P. 7–16. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024507>
220. Mannucci, P.M. Classic thrombophilic gene variants / P.M. Mannucci // *Thromb. Haemost.* – 2015. – 114. – P. 885–889. <https://doi.org/10.1160/TH15-02-0141>
221. Morel, N. Blood components are essential to regulate microcirculatory blood flow / N. Morel, M. Moisan // *Crit Care.* – 2017. – Vol. 21. – P. 49. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1621-5>

222. Mosti, G. Adjustable Velcro compression devices are more effective than inelastic bandages in reducing venous edema in the initial treatment phase: a randomised controlled trial / G. Mosti, A. Cavezzi, H. Partsch // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2015. – Vol. 50 (3). – P. 368–374. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.05.014>
223. Nemeth, B. Venous thrombosis risk after cast immobilization of the lower extremity: derivation and validation of a clinical prediction score, L-TRiP(cast), in three population-based case-control studies / B. Nemeth, R.A. van Adrichem, A. van Hylekama Vlieg // *PLoS. Med.* – 2015. – Vol. 12 (11). – P. e1001899. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001899>
224. Obolenskiy, V.N. Efficacy of electrical muscle stimulation in the treatment of patients with shin bone fractures / V.N. Obolenskiy, A.V. Karpenko // *Wound Med.* – 2014. – Vol. 5. – P. 25– 28.
225. Othieno, R. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis (Review) / R. Othieno, E. Okpo, R. Forster // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. Is. 1. Art. no.: CD003076. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD003076.pub2>
226. Paneni, F. Cosentino diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy / F. Paneni, J.A. Beckman, M.A. Creager // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 4 (31). – P. 2436–2443. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/eh149>
227. Parienti, J. Intravascular complications of central venous catheterization by insertion site / J. Parienti, N. Mongardon, B. Mégarbane, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373 (13). – P. 1220–1229. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1500964>
228. Parolari, A. D-dimer is associated with arterial and venous coronary artery bypass graft occlusion / A. Parolari, L. Cavallotti, D. Andreini, et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2018. – Vol. 155 (1). – P. 200–207. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.04.043>
229. Patel, K. Deep Venous Thrombosis. Updated: Jul 06, 2017. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1911303-overview>

230. Prandoni, P. The treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the era of the novel oral anticoagulants / P. Prandoni // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2015. – Vol. 16 (16). – P. 2391–2394. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1088003>
231. Prandoni, P. Scoring Systems for Estimating Risk of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients / P. Prandoni, S. Barbar // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2017. – Vol. 43 (05). – P. 460–468. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597901>
232. Rabe, E. Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality of life in patients suffering from chronic venous disease: from a prospective randomized trial / E. Rabe, G.B. Agus, K. Roztocil // *Int Angiol*. – 2015. – Vol. 34 (5). – P. 428–36. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2015-3-4-36-41>
233. Rabe, E. Indications for medical compression stockings in venous and lymphatic disorders: An evidence-based consensus statement / E. Rabe, Y. Partsch, J. Hafner, et al. // *Phlebology*. – 2018 – Vol. 33 (3). – P. 163–184. <https://doi.org/10.1177/0268355516689631>
234. Ranger, N. Comparison of the direct oral anticoagulants in treatment of acute deep vein thrombosis for primary care physicians / N. Ranger, M.A. Ward // *J. Family Med. Community Health*. – 2015. – Vol. 2 (2). – P. 1032.
235. Raskob, E.G. Venous thromboembolism: A Call for risk assessment in all hospitalised patients/ Raskob E., ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day // *Thieme*. 2016;116 (5):777–779. <http://doi.org/10.1160/TH16-09-0732>
236. Ratib, S. Risk of venous thromboembolism in hospitalised cancer patients in England—a cohort study / S. Ratib, A.J. Walker, T.R. Card // *J. Hematol. Oncol*. – 2016. – Vol. 26 (1). – P. 60. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0291-0>
237. Righini, M. Diagnosis of pulmonary embolism / M. Righini, H. Robert-Ebadi, G. Le Gal // *Presse Med*. – 2015. – Vol. 44 (2). – P. 385–391. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.10.007>

238. Rinde, L.B. Ischemic Stroke and Risk of Venous Thromboembolism in the General Population: The Tromsø Study / L.B. Rinde, B. Smabrekke, E.B. Mathiesen, et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5 (11). – P. e004311. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004311>
239. Rosendaal, F.R. Causes of venous thrombosis / F.R. Rosendaal // *Thromb. J.* – 2016. – Vol. 24 (14). – P. 24. <https://doi.org/10.1186/s12959-016-0108-y>
240. Schunemann, H.J. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients/ Schünemann H.J., Cushman M., Burnett A.E. et al. // *Blood Advances.* 2018;2(22):3198–3225. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022954>
241. Segers, O. Influence of single nucleotide polymorphisms on thrombin generation in factor V Leiden heterozygotes / O. Segers, P. Simioni, D. Tormene, et al. // *Thromb. Haemost.* – 2014. – Vol. 111 (3). – P. 438-46. <https://doi.org/10.1160/TH13-05-0360>
242. Smarke, A. Cancer-Associated venous Thromboembolism: A Practical Review Beyond Low-Molecular-weight Heparins / A. Smarke, P.L. Gross // *Frontiers in Medicine.* – 2017. – Vol. 4. – P. 142. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00142>
243. Smith, M. New trends in anticoagulation therapy / M. Smith, G. Wakam, T. Wakefield, et al. // *Obi A. Surg. Clin. N. Am.* – 2018. – Vol. 98. – P. 219–238. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.11.003>
244. Sood, V. Vein wall remodeling after deep vein thrombosis: differential effects of low molecular weight heparin and doxycycline / V. Sood, C. Luke, E. Miller, et al. // *Ann Vasc Surg.* – 2010. – Vol. 24 (2). – P. 233–241. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2009.11.002>
245. Spirk, D. Clinical Outcomes of Venous Thromboembolism in Patients with and without Cancer: The SWISS Venous ThromboEmbolism Registry (SWIVTER) / D. Spirk, D. Aujesky, A. Stuck // *Seminars in Thrombosis and*

Hemostasis. – 2016. – Vol. 42 (06). – P. 642–49. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584131>

246. Spyropoulos, C. Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery / C. Spyropoulos, A. Al-Badri, M.W. Sherwood, et al. // *J Thromb Haemost.* – 2016. – Vol. 14 (5). – P. 875–85. <https://doi.org/10.1111/jth.13305>

247. Streiff, M.B. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism / M.B. Streiff, G. Agnelli, J.M. Connors, et al. // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2016. – Vol. 41 (1). – P. 32–67. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1317-0>

248. Venketasubramanian, N. Stroke Epidemiology in South, East, and South-East Asia: A Review / N. Venketasubramanian, B.W. Yoon, J.Pandian, et al. // *J. Stroke.* – 2017. – Vol. 19 (3). – P. 286–294. <https://doi.org/10.5853/jos.2017.00234>

249. Wang, C.L. Clinical Update: Cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations / C.L. Wang, C.N. Hess, W.R. Hiatt // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133. – P. 2459–502. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194>

250. Warkentin, T.E. Management of heparin-induced thrombocytopenia / T.E. Warkentin, A. Greinacher // *Curr. Opin. Hematol.* – 2016. – Vol. 5. – P. 462–470. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000273>

251. Wells, P.S. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism / P.S. Wells // *J Thrombosis Haemostasis.* – 2007. – Vol. 5 (1). – P. 41–50. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02493.x>.

252. White, D. Comparative thrombosis risk of vascular access devices among critically ill medical patients / White D., Woller S.C., Stevens S.M., et al. // *Thrombosis Research.* – 2018. – Vol. 172. – P. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.10.013>

253. Wittens, C. Management of chronic venous disease: clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery / C. Wittens, A.H. Davies, N. Bækgaard, et al. // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2015 – Vol. 49 (6). – P. 678–737. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.02.007>
254. Young, A.M. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D) / A.M. Young, A. Marshall, J. Thirlwall // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36 (20) – P. 2017–2023. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034>
255. Zhang, H.Y. Free-floating Thrombus Formation in the Inferior Vena Cava / H.Y Zhang // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* – 2016. – Vol. 52 (1). – P. 46. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.03.027>
256. Ziakas, P.D. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a meta-analysis of genetic risk / P.D. Ziakas // *Eur. J. Obstet .Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. – Vol. 191. – P. 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.06.005>

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Индивидуальная карта пациента

ФИО _____		возраст _____			№ и/б _____		
Диагноз: _____							
Дата, время поступления _____ операции _____							
Название операции: _____							
Показатели	Исх.	1	2	3	5	7	10
МИП							
APACHE II							
SOFA							
Показатели теста «Тромбодинамика»							
Plag							
Vo							
Vs							
D							
CS							
Tsp							
Показатели биохимической коагулограммы							
ПТВ (с)							
МНО (у. е.)							
АЧТВ (с)							
Ratio							
Фибриноген г/л							
Показатели электрокоагулограммы							
Тсв (с)							
Трф (с)							
Тпс (с)							
СК (%)							
КА							
ФП							
Данные оценочной шкалы							

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Прогностическая шкала рисков ТЭО в периоперационном периоде у больных после расширенных оперативных вмешательств по поводу острых хирургических заболеваний органов брюшной полости.

№ п/п	Прогностический критерий и его градации	Оценка в баллах	
1	Степень тяжести перитонита по МРІ	I (< 21)	2
		II (21–29)	4
		III (> 29)	6
2	Программированная релапаротомия	+	6
3	Тяжесть по шкале АРАСНЕ II	< 10	1
		10–19	3
		20–29	5
		> 30	12
4	Постельный режим после операции	до 24 ч	4
		> 24 ч	6
5	Давность заболевания более 24 часов	+	2
6	Наличие признаков ПОН	+	6
7	Степень травматичности операции	средняя	1
		высокая	3
8	Сопутствующая пневмония	+	4
9	Сопутствующая кардиальная патология	+	4
10	Наличие ОНМК в анамнезе	< 3 мес.	10
		> 3 мес.	4
11	Ожирение (ИМТ > 25)	+	4
12	Наследственная тромбофилия в анамнезе	+	25
13	Наличие признаков ХВН (СЕАР)	C 1	2
		C 2–4	4
		C 5–6	6

При показателях прогноза от 10 до 19 баллов риск возникновения ВТЭО в послеоперационном периоде оценивался как низкий, от 20 до 39 – средний, от 40 до 59 – высокий и от 60 и более, как критический.

«УТВЕРЖДАЮ»



Главный врач ГБУЗ КБСМП
Босак Н.И.

« 4 июля 2021 г. »

АКТ

Об использовании предложения

Название предложения: Комплексная оценка системы гемостаза на основе использования прогностической таблицы, теста «Тромбодинамика» и УЗ-мониторинга состояния венозной системы нижних конечностей у больных в периоперационном периоде после проведения расширенных оперативных вмешательств по поводу острой хирургической патологии органов брюшной полости.

Авторы предложения: д.м.н., проф. Карипиди Г.К., врач-хирург Вагин И.В.

Место внедрения и использования предложения: экстренное хирургическое отделение № 2 ГБУЗ КБСМП.

1. Практическая значимость: Комплексный подход стратификации рисков с использованием предложенной оценочной шкалы, УЗ-мониторинга состояния венозной системы нижних конечностей и теста «Тромбодинамика» позволил оптимизировать оценку состояния системы гемостаза и выбор метода профилактической антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде, что привело к снижению частоты тромбозмболических осложнений и летальности у больных с расширенными хирургическими вмешательствами на органах брюшной полости.

Результаты применения предложения: применение предложенной комплексного подхода мер по оценке риска развития венозных тромбозмболических осложнений позволило повысить надежность прогноза на 7% и снизить частоту их возникновения более чем в 2 раза.

Авторы:



Карипиди Г.К.



Вагин И.В.

Заведующий 2 ЭХО ГБУЗ КБСМП



Дидигов М.Г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ГБУЗ КБСМП
Босак Н.В.

« 10 » сентября 2020 г.

АКТ

Об использовании предложения

Название предложения: Метод «Тромбодинамики» для мониторинга состояния свертывающей системы крови у больных после проведения расширенных оперативных вмешательств по поводу острой хирургической патологии органов брюшной полости.

Авторы предложения: д.м.н., проф. Карипиди Г.К., врач-хирург Вагин И.В.

Место внедрения и использования предложения: экстренное хирургическое отделение № 2 ГБУЗ КБСМП.

Практическая значимость: Предлагаемый метод «Тромбодинамики» обладает преимуществами перед другими методами контроля гемостаза, так как учитывает пространственно-неоднородные процессы, происходящие при свертывании крови, выявляя склонность к гиперкоагуляционным состояниям на ранних стадиях.

Результаты применения предложения: применение метода «Тромбодинамики» в комплексе мер по профилактике венозных тромбозмболических осложнений позволило повысить надежность прогноза на 7% и снизить частоту их возникновения более чем в 2 раза.

Авторы:

Карипиди Г.К.

Вагин И.В.

Заведующий 2 ЭХО
ГБУЗ КБСМП

Дидигов М.Т.