

ФГАОУ ВО Российский Национальный Исследовательский Медицинский
Университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России

На правах рукописи

Саутина Екатерина Витальевна

**Интермиттирующая пневматическая компрессия в комплексной
профилактике послеоперационных венозных тромбоэмболических
осложнений у пациентов колопроктологического профиля**

3.1.9 - Хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук
профессор Лаберко Л.А.

МОСКВА 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ФАРМАКО-МЕХАНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ГРУППЕ ЧРЕЗВЫЧАЙНО ВЫСОКОГО РИСКА ...	13
1. Эпидемиология венозных тромбоэмболических осложнений в общей популяции и хирургическом стационаре.....	13
2. Злокачественное новообразование, как фактор риска венозного тромбоза и легочной эмболии.....	17
3. Шкала Каприни, как метод выявления пациентов с чрезвычайно высоким риском развития ВТЭО.....	21
4. Основные подходы к профилактике ВТЭО при хирургическом лечении злокачественных новообразований	24
5. Интермиттирующая пневматическая компрессия, как метод профилактики послеоперационных ВТЭО	30
6. Перспективы применения фармако-механической профилактики.	38
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
1. Дизайн исследования	41
2. Конечные точки исследования и методы их верификации.....	45
3. Рандомизация и ослепление	48
4. Методы профилактики ВТЭО	49
5. Наблюдение за пациентами и методы обследования.....	52
6. Методы измерения комплаентности	61
7. Методы статистического анализа	63
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ	65
1. Количество осмотренных, включенных и отслеженных пациентов	65
2. Характеристика пациентов	66
3. Характеристика выполненных оперативных вмешательств.....	68

4. Характеристика индивидуальных факторов риска ВТЭО	69
5. Характеристика сроков пребывания в стационаре и проведенных профилактических мероприятий	71
6. Сопоставимость групп	71
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	76
1. Первичная конечная точка	76
2. Вторичные конечные точки на стационарном этапе наблюдения ...	79
3. Вторичные конечные точки на амбулаторном этапе наблюдения...	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	93
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	105
Список литературы	107

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК – антагонисты витамина К
АФС – антифосфолипидный синдром
ВТЭО – венозные тромбоемболические осложнения
ГЗТ – гормонозаместительная терапия
ДИ – доверительный интервал
ЗББВ – задние большеберцовые вены
ИАП – ингибитор активатора плазминогена
ИКР – интерквартильный размах
ИПК – интермиттирующая пневматическая компрессия
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс
МБВ – малоберцовые вены
МНО – международное нормализованное отношение
НМГ – низкомолекулярные гепарины
НФГ – нефракционированный гепарин
ОБВ – общая бедренная вена
ОР – относительный риск
ОРИТ – отделением реанимации и интенсивной терапии
ПББВ – передняя большеберцовая вена
ПБВ – поверхностная бедренная вена
ПВ – протромбиновое время
ПкВ – подколенная вена
СМА – спинномозговая анестезия
СНЯ – серьезные нежелательные явления
ТГВ – тромбоз глубоких вен
ТПВ – тромбоз подкожных вен
ТЭЛА – тромбоемболия легочной артерии
УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование
ХЗВ – хроническое заболевание вен
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
HR – hazard ratio – отношение рисков
ITT – intention to treat – вся популяция пациентов, получивших исследуемые метод лечения хотя бы один раз
NNH – number needed to harm – количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы вызвать одно осложнение
NNT – number needed to treat – количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход
PP – per protocol – популяция пациентов, получивших лечение без отклонений от протокола

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных вен (ТПВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), объединенные в группу венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), на протяжении многих лет не теряют статус важной медико-социальной проблемы [1, 6, 8-12, 15-17, 25, 27, 29-32, 37-39]. В соответствии с известными эпидемиологическими данными частота развития ВТЭО в западноевропейской и североамериканской популяции достигает 1,0-1,9 случаев на 1000 населения в год, среди которых 0,5-1,2 случая составляет ТГВ, и 0,5-0,7 случаев приходится на ТЭЛА [88, 118, 122, 170, 176, 180, 215, 227, 236]. Официальные статистические показатели Российской Федерации несколько превышают среднемировые цифры, демонстрируя стабильную заболеваемость нозологией «флебит и тромбофлебит» на уровне 1,5-1,6 случаев на 1000 населения в год [13, 14, 26]. Одним из наиболее значимых факторов риска развития осложнений является недавнее стационарное лечение, в особенности сопряженное с выполнением большого хирургического вмешательства [44, 45, 90, 119, 151, 207, 208, 218, 220-222, 244]. Поэтому вопрос разделения пациентов на группы риска в соответствии с угрозой возникновения послеоперационных ВТЭО и назначение им адекватных профилактических мероприятий в период пребывания в стационаре, является критически важным [7, 113, 173]. Простые превентивные методики, как ранняя активизация, эластичная компрессия, введение профилактических доз антикоагулянтов, способствуют значительному снижению опасности развития послеоперационного венозного тромбоза и легочной эмболии у большинства хирургических больных [29-32].

Залогом успешной профилактики ВТЭО в стационаре является правильная оценка угрозы их развития. Наиболее точным инструментом, используемым для этой цели, является шкала Каприни [21, 51, 155, 189]. Ее особенностью является учет влияния каждого индивидуального фактора риска, а также их

общего количества на интегральную вероятность возникновения осложнений. Шкала позволяет разделить больных на традиционные группы низкого, умеренного и высокого риска развития ВТЭО, предлагая наиболее эффективный превентивный подход для каждой из них [7, 51, 109]. Между тем, традиционная группа высокого риска (5 и более баллов Каприни) не является однородной и внутри нее можно выделить подгруппу чрезвычайно высокого риска (11 и более баллов Каприни), у которой утилизация стандартного превентивного протокола (эластичная компрессия и профилактические дозы антикоагулянтов) оказывается недостаточно эффективной [155, 156]. С целью улучшения результатов лечения названной категории больных было выдвинуто предложение использовать профиль эластичной компрессии с повышенным уровнем давления [4], сочетание фармакопрофилактики и электрической стимуляции мышц голени [3], а также введение увеличенных доз нефракционированного гепарина [2].

В то же время метод интермиттирующей пневматической компрессии (ИПК) по своей эффективности не уступает фармакологической профилактике [123], а его комбинация с медикаментозными средствами позволяет дополнительно снизить угрозу развития осложнений [133].

Особый интерес представляют больные, подвергающиеся оперативному лечению злокачественных новообразований, в частности, лица с колоректальным раком. Известно, что риск развития ВТЭО у онкологических больных в 3-7 раз выше такового для общей популяции, а большая операция является мощным триггером для возникновения названных осложнений [42, 53, 54, 60, 61, 120]. При этом до 40% эпизодов ВТЭО регистрируется в отдаленном периоде после выписки пациента из стационара, что требует проведения продленной профилактики на амбулаторном этапе лечения [42, 55, 131]. Глобальная эффективность стандартного превентивного протокола у онкохирургических пациентов не отличается от таковой для общей группы высокого риска. Средняя частота регистрации ВТЭО на фоне использования

стандартной профилактики составляет 16% и может достигать 55% [20]. При этом эффективность ИПК в качестве средства монопрофилактики или в составе комплексной превентивной программы не до конца изучена [123, 171, 190].

В отношении колоректального рака в последние годы было продемонстрировано значительное увеличение частоты регистрации онкоассоциированного венозного тромбоза и легочной эмболии (до 8% за 6 месяцев), что позволило пересмотреть классификацию и перенести названную локализацию опухоли в группу высокого риска развития ВТЭО [182]. Таким образом, вопрос оптимальной профилактики послеоперационного венозного тромбоза и легочной эмболии у пациентов с колоректальным раком, в особенности тех, кто имеет 11 и более баллов Каприни и относится к группе чрезвычайно высокого риска, а также возможность применения фармако-механического превентивного подхода на основе метода интермиттирующей пневматической компрессии, остается открытым.

Цель работы: улучшить результаты лечения пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития послеоперационных ВТЭО путем включения в стандартный превентивный протокол метода интермиттирующей пневматической компрессии.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность метода интермиттирующей пневматической компрессии в составе комплексной профилактики послеоперационного венозного тромбоза и легочной эмболии у пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития ВТЭО.
2. Оценить безопасность метода интермиттирующей пневматической компрессии у пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития ВТЭО.

3. Оценить комплаентность пациентов и медицинского персонала к использованию метода интермиттирующей пневматической компрессии в составе комплексной профилактики ВТЭО.
4. Выработать оптимальный режим применения метода интермиттирующей пневматической компрессии в составе комплексной профилактики ВТЭО.
5. Оценить отдаленные результаты комплексной фармако-механической профилактики ВТЭО у пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития осложнений.

Научная новизна

1. Изучена эффективность метода ИПК в составе комплексной фармако-механической профилактики ВТЭО у пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития осложнений в краткосрочном (стационарный этап лечения) и долгосрочном (180 дней после операции) периоде наблюдения.
2. Изучена безопасность метода ИПК в краткосрочном (стационарный этап лечения) периоде наблюдения.
3. Разработан режим применения метода ИПК в составе комплексной профилактики ВТЭО, позволяющий добиваться повышенной комплаентности и при сохранении высокой эффективности.
4. Разработан алгоритм периоперационного использования фармако-механической профилактики у пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития ВТЭО.
5. Изучена частота развития симптоматических форм ВТЭО, ВТЭО-ассоциированной и ВТЭО-неассоциированной летальности в долгосрочном периоде наблюдения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение ИПК в составе комплексной фармако-механической профилактики ВТЭО у пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском осложнений позволяет достоверно снизить угрозу развития послеоперационного бессимптомного венозного тромбоза на стационарном этапе лечения на 95,9% (95% ДИ, 70,3-99,4%) в виде относительного риска и на 22,7% в виде абсолютного риска. Количество пациентов, которых нужно пролечить для предотвращения одного эпизода бессимптомного венозного тромбоза (NNT), составляет 4,4.
2. Применение ИПК в составе комплексной фармако-механической профилактики ВТЭО увеличивает общий риск развития повреждения кожи и мягких тканей нижних конечностей в 2,3 (95% ДИ, 1,1-4,8) раза преимущественно за счет возникновения кожной гиперемии, которая не требует прекращения использования метода. При этом риск развития более глубоких повреждений (пузырей, эрозий, некрозов и язв), требующих прекращения компрессии и специфического лечения, не увеличивается. Число пациентов, которых нужно пролечить, чтобы вызвать один случай повреждения кожного покрова нижних конечностей (NNH), составляет 9,9.
3. COMPLIANCE к применению ИПК в предложенном режиме (ОРИТ – круглосуточно, профильное отделение – в период нахождения в постели с наличием ночного 6-часового свободного от компрессии интервала) составляет $90,7 \pm 12,0\%$.
4. Инициация применения ИПК в течение 12 часов после операции на фоне предоперационного введения НМГ и интраоперационного использования компрессионного противэмболического трикотажа ассоциируется с высокой эффективностью комбинированного превентивного подхода.

5. Эффективное предотвращение и своевременное выявление бессимптомных венозных тромбозов на стационарном этапе лечения позволяет избежать развития симптоматических эпизодов ВТЭО после выписки из стационара на протяжении последующих 180 дней наблюдения.

Практическая ценность работы

Применение интермиттирующей пневматической компрессии в составе комплексной фармако-механической профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском ВТЭО позволяет снизить частоту развития указанных осложнений не только на стационарном этапе лечения, но и в отдаленном периоде. Это позволяет улучшить качество оказания хирургической и онкологической помощи населению, уменьшить число послеоперационных осложнений, в том числе таких социально значимых последствий ВТЭО, как посттромботическая болезнь и хроническая постэмболическая легочная гипертензия, сократить срок пребывания пациента в стационаре и длительность временной утраты трудоспособности, снизить частоту стойкой утраты трудоспособности, ускорить реабилитацию, повысить качество жизни оперированных больных, а также сократить расходы системы здравоохранения на лечение послеоперационных осложнений.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы были внедрены в практику отделений хирургического профиля стационарного и амбулаторного звена ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» ДЗМ, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им.А.Н.Рыжих» Минздрава России.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены на совместной научно-практической конференции коллектива сотрудников кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ и сотрудников хирургических отделений ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» и ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им.А.Н.Рыжих» Минздрава России от 03 февраля 2022 года. Результаты исследований докладывались на конференциях: 2-й Международный Форум Антикоагулянтной Терапии (2018 год, Москва, Россия), 20-й ежегодный съезд Европейского Венозного Форума (2019 год, Цюрих, Швейцария), 33-й ежегодный съезд Американского венозного и лимфатического общества (2019, Финикс, США).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов научных исследований.

Личное участие автора

Личный вклад автора состоит в участии на всех этапах проведения научно-практического исследования, в сборе, систематизации и статистической обработке полученных результатов. Автору принадлежит определяющая роль в постановке задач, обосновании выводов и практических рекомендаций

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из Введения, Обзора литературы, трех Глав собственных исследований, Заключение, Выводов, Практических рекомендаций и Списка литературы. Библиография состоит из 39 отечественных и 206 зарубежных источников. Диссертация изложена на 134

страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 8 рисунками.

ГЛАВА 1. ФАРМАКО-МЕХАНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ГРУППЕ ЧРЕЗВЫЧАЙНО ВЫСОКОГО РИСКА

Обзор литературы

1. Эпидемиология венозных тромбоэмболических осложнений в общей популяции и хирургическом стационаре

Особое место и статус важной глобальной и не до конца решенной проблемы современного здравоохранения в настоящее время принадлежит вопросам, связанным с лечением и профилактикой венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) включают в себя тромбоз поверхностных вен (ТПВ), тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), являющуюся потенциально фатальным осложнением [1, 6, 8-12, 15-17, 25, 27, 29-32, 35, 37-39]. На 1000 населения в год частота регистрации случаев ВТЭО составляет 1,9. Из них в 0,5-0,7 случаев регистрируется ТЭЛА, а в 0,5-1,2 случаев – венозный тромбоз [88, 118, 122, 170, 176, 180, 215, 227, 236]. В Российской Федерации данные статистической службы в несколько раз выше среднемировых и регистрация заболеваемости в нозологической форме «флебит и тромбофлебит» отмечается на уровне 1,5-1,6 случаев на 1000 населения в год [14, 26, 93]. Активно разрабатываются и внедряются протоколы первичной профилактики ВТЭО как в хирургическом, так и в терапевтическом стационаре, однако, частота их развития не уменьшается и сохраняет тенденцию к росту у пациентов с онкологическими заболеваниями, а так же во время беременности и родов [117]. В настоящее время в странах Европы летальность от ВТЭО выше суммарной летальности от рака молочной железы и простаты, дорожно-транспортных происшествий и ВИЧ-инфекции [77]. Даже однократно перенесенный эпизод ВТЭО с благоприятным исходом не дает полного выздоровления и в разы сокращает продолжительность жизни.

В остром периоде основная причина смерти пациента – тромбоэмболия легочной артерии с явлениями обструктивного шока. Впервые манифестировавшая ТЭЛА в 10-25% случаев заканчивается моментальным летальным исходом [118, 170, 203]. После перенесенной ТЭЛА в течение первого месяца летальность составляет в среднем 10%, а при наличии у пациента онкологического процесса значительно возрастает. В течение последующих 4х месяцев летальность составляет 20% [88, 108, 236]. Основной причиной летального исхода в обозначенный период времени является повторная эмболия [108]. Если же впервые ВТЭО проявляется венозным тромбозом, то в остром периоде летальный исход возникает в 4% случаев, в последующем достигая 6% в конце первого месяца наблюдения [170, 217, 236]. Это связано с тем, что ТГВ осложняется симптоматической ТЭЛА не более, чем в 10% случаев. Однако, ее признаки могут быть выявлены при активном инструментальном поиске в 20-25% случаев ТГВ [107, 124, 126, 142, 165, 181, 191, 193, 225]. В трех четвертях случаев у пациентов с венозным тромбозом имеются признаки субклинической или же бессимптомной легочной эмболии. Однако, и при такой форме проявления ТЭЛА повышается риск развития рецидива в 4,8 раз в последующие 15 дней антикоагулянтной терапии [225].

Одной из основных проблем после перенесенной ТЭЛА в отдаленные сроки является развитие хронической легочной гипертензии с частотой 1-4%, летальность от которой достигает 20% в год [138, 224]. Данное осложнение негативно влияет на качество жизни пациента, значительно ограничивает физическую активность и приводит к снижению работоспособности вплоть до полной ее утраты [29, 37].

Следующей причиной, приводящей к уменьшению продолжительности жизни пациентов после перенесенного ВТЭО, является повышение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, к которым относятся инсульт, инфаркт миокарда, острая сердечная смерть [59, 63, 194].

Третьей причиной уменьшения продолжительности жизни после перенесенного ВТЭО может стать скрытый рак, выявляемый у 5-10% больных с эпизодом ВТЭО, клинически неспровоцированным [69, 228]. Значительно ниже выживаемость пациентов с наличием рак-ассоциированного тромбоза по сравнению с теми, у кого имеется отдельный эпизод ВТЭО или изолированное злокачественное новообразование [150]. Ухудшается прогноз онкозаболевания при наличии перенесенного эпизода ВТЭО в течение 1 года до момента выявления рака [216].

Так же в отдаленном периоде одной из важных проблем становится формирование посттромбофлебитического синдрома, который проявляется у 19-42% пациентов через 10-15 лет, из них в 3-4% обнаруживаются тяжелые формы с наличием трофических язв [58, 100, 164, 195].

К тому же, перенесенный даже однократно эпизод ВТЭО является субстратом для повторных тромбообразований. Рецидивы ВТЭО в течение первого года составляют 10%, в течение следующих 5 лет частота развития увеличивается до 20%, а через 10 лет достигает 30% [152, 195-197, 243].

Неуклонно увеличивается заболеваемость ВТЭО среди пациентов стационара. У пациентов хирургического профиля ВТЭО являются вторым по частоте послеоперационным осложнением и причиной задержки пациента в стационаре, третьей по частоте причиной послеоперационной летальности и увеличения затрат на лечение [244]. Встречаемость внутригоспитальных ВТЭО примерно в десять раз превышает таковую в общей популяции и достигает 9,6 случаев на 1000 пролеченных пациентов [119]. Частота развития составляет 1,3% для ТГВ и 0,4% - для ТЭЛА [220]. По другим данным, нефатальная ТЭЛА регистрируется у 1,5-2,0% всех стационарных больных, а ТЭЛА с летальным исходом - в 0,3-0,5% [208]. До широкого распространения профилактики ВТЭО у 10-35% стационарных больных на вскрытии как причина смерти обнаруживалась массивная и субмассивная легочная эмболия [90, 151, 207].

Риск развития симптоматических форм ВТЭО сохраняется и после выписки из стационара. В первые 6 недель после выписки из хирургического стационара он остается увеличенным в 70 раз и еще в течение 12 недель сохраняется на высоком уровне по сравнению с общепопуляционным [222]. Риск развития ВТЭО повышен в 10 раз в течение 10 недель и после амбулаторного хирургического вмешательства. Из всех ВТЭО, регистрируемых амбулаторно, до 60% связаны с предыдущей госпитализацией. В 23,1% по поводу хирургического лечения и в 36,8% по поводу нехирургического заболевания [218]. В частности, у онкологических пациентов, перенесших хирургическое лечение, симптоматические эпизоды ВТЭО до 40% выявляются на амбулаторном этапе, спустя 21 день и более после оперативного вмешательства [42]. У пациентов терапевтического профиля до 57% симптоматических ВТЭО обнаруживаются после выписки из стационара [45]. Таким образом, значительно повышается риск развития симптоматических форм ВТЭО в течение 6-12 недель после выписки пациента из стационара хирургического или терапевтического профиля, что требует выполнения методов профилактики, в том числе в некоторых случаях и на амбулаторном этапе.

До активной разработки и внедрения протоколов профилактики частота развития ВТЭО, как симптоматических, так и бессимптомных, достигала до 80 % [105, 173]. Применение современных методов комплексной профилактики ВТЭО позволило существенно снизить частоту развития осложнений. Проект «Территория безопасности», включивший хирургические и терапевтические стационары России, подтвердил необходимость применения рутинной профилактики. По его результатам значительно снизилась общая частота регистрации ВТЭО [30, 31]. До начала проекта частота адекватной оценки риска развития ВТЭО и соблюдение необходимых превентивных мероприятий в стационарах России не превышало 26%, что соответствовало уровню Египта, Венесуэлы, Индии, Пакистана, Саудовской Аравии и значительно уступало

странам Европы. Однако, Ассоциация Флебологов России под руководством академика Савельева В.С. смогла существенно улучшить качество профилактики венозных тромбоэмболических осложнений. До сих пор, тем не менее, остаются открытыми вопросы комплаентности медицинских работников, что требует контроля и индивидуальной оценки в каждом медицинском учреждении [34].

Социальное значение ВТЭО определяется, как прямыми затратами на лечение, которые в США исчисляются \$10 000 при инициальной терапии одного случая ТГВ, \$17 000 при инициальной терапии одного случая ТЭЛА, \$20 000 при лечении рак-ассоциированного тромбоза и увеличиваются до \$23 000 при развитии отдаленных осложнений [91, 112], так и непрямыми убытками, связанными в временной утратой трудоспособности. Было показано, что риск временной утраты трудоспособности у больных с ВТЭО повышен на 52% в сравнении с общей популяцией [64].

2. Злокачественное новообразование, как фактор риска венозного тромбоза и легочной эмболии

Риск ВТЭО значительно повышает наличие активного онкологического процесса. После диагностики злокачественного новообразования в течение первых 6 месяцев частота развития ВТЭО составляет около 1,23%, частота рецидива - 1,84% в течение 6 месяцев после первичного эпизода. Ведущей причиной летального исхода у онкологических больных является ТЭЛА. Рак-ассоциированный тромбоз может быть выявлен по двум сценариям: диагностика активного онкологического процесса, после чего выявляется эпизод ВТЭО. Либо регистрация эпизода ВТЭО, после чего выявляется онкологическое заболевание. Онкологическое заболевание обнаруживается у 5-10% пациентов с клинически неспровоцированным эпизодом ВТЭО. Развитие рак-ассоциированного тромбоза говорит, как правило, о прогрессировании онкозаболевания с отдаленным метастазированием и

является неблагоприятным прогностическим фактором в плане выживаемости в дальнейшем [54, 90].

Риск развития ВТЭО зависит от вида злокачественного новообразования [42, 54, 60, 61, 92, 120]. При опухолях костей наблюдается максимальная частота развития ВТЭО - 37,7 случаев на 1000 человек, при раке головного мозга – 32,1 на 1000 человек, при раке поджелудочной железы - 22,7 на 1000 человек, при раке яичников - 3,26 случая на 1000 человек [61]. Наиболее часто рак-ассоциированный тромбоз выявляется у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, желудка, мозга, а так же множественная миелома и лимфопролиферативные заболевания [219]. По существующей предсказательной модели Khorana рак желудка, мозга и поджелудочной железы относятся к группе высокого риска развития ВТЭО, а рак почки, яичка, женской репродуктивной системы, легких, лимфома и множественная миелома – к группе умеренного риска [49, 53]. Однако, в последней модификации Khorana к группе умеренного риска так же добавлен колоректальный рак, так как при его наличии развитие симптоматических ВТЭО составляет 8% за 6 месяцев, что является относительно высокой цифрой [182].

Всем хорошо известна триада австрийского патолога Рудольфа Вирхова, который еще в 1856 году описал патогенез тромбообразования: замедление кровотока (венозный стаз), нарушение текучести крови (гиперкоагуляция), повреждение сосудистой стенки (эндотелиальное повреждение, эндотелиальная дисфункция) [229]. Воздействие всех трех компонентов одновременно приводит к началу процесса тромбообразования с наибольшей долей вероятности, однако, воздействие одного или двух компонентов, более сильное и длительное, так же может инициировать процесс.

В настоящее время выявлено достаточное количество причин повышенной склонности к тромбообразованию у онкологических больных, хотя частные

механизмы реализации тромбогенного потенциала злокачественного новообразования находятся на этапе изучения.

Гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза реализуются за счет таких механизмов как синтез цитокинов и медиаторов воспаления, продукция микрочастиц, несущих тканевой фактор и молекулы межклеточной адгезии, активация лейкоцитов с последующим формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), а также непосредственная экспрессия на собственной поверхности тканевого фактора и сериновых протеаз, которые запускают коагуляционный каскад [92, 95, 167, 210]. Так же свою роль играет механическое сдавление вен, которое приводит к нарушению венозного оттока, и выполнение различных лечебных манипуляций – непосредственно оперативное вмешательство, катетеризация центральных вен, проведение химиотерапии [82, 144, 213].

В настоящее время наибольший интерес из вышеописанных механизмов вызывает синтез микрочастиц, ранее воспринимавшихся как межклеточный «мусор». Очевидной становится их роль в генезе венозного тромбоза и, в особенности, рак-ассоциированного [230]. Микрочастицы представляют собой мембранные структуры, которые клетки синтезируют по Ca-зависимому механизму под влиянием воспалительных и апоптических стимулов, наряду с экзосомами и апоптическими тельцами. Их диаметр составляет около 1 мкм, внутри они содержат фрагменты цитоплазмы, а на поверхности мембраны - специфический рецепторный аппарат, свойственный родительским клеткам. В цитоплазме могут быть растворены медиаторы воспаления, фрагменты РНК (микро-РНК), а также компоненты системы гемостаза, в частности ИАП-1. В генезе венозного тромбоза наибольшее значение придается микрочастицам, богатым тканевым фактором и фосфатидилсерином (ТФ-микрочастицы), которые продуцируются лейкоцитами, тромбоцитами и эндотелиоцитами. ТФ-микрочастицы лейкоцитарного и тромбоцитарного происхождения имеют на поверхности своей мембраны родительские рецепторы к Р-селектину (PSGL-1),

которые могут вступать во взаимодействие с соответствующей адгезивной молекулой поврежденного эндотелия. Это взаимодействие способствует выбросу большого количества тканевого фактора, медиаторов воспаления, а также ингибиторов фибринолиза, что может запускать коагуляционный каскад, а также стимулировать окружающие клетки крови и венозной стенки к синтезу новых микрочастиц, усиливая процесс тромбообразования [153, 230]. Повышенный уровень микрочастиц у пациентов с верифицированным ВТЭО был продемонстрирован в ранее проведенных исследованиях [71, 106, 201].

Помимо физиологических ТФ-микрочастиц у пациентов со злокачественными новообразованиями могут встречаться патологические частицы, продуцируемые раковыми клетками. Кроме стандартного набора из тканевого фактора, фосфатидилсерина и рецепторов для адгезивных молекул такие микрочастицы несут на своей мембране специфические маркеры родительской опухоли, по которым легко идентифицируются [104]. Наличие названных структур в плазме больных злокачественными новообразованиями может являться как маркером свершившегося рак-ассоциированного тромбоза, так и предиктором его скорого развития. Систематический анализ, обобщающий результаты 15 проведенных работ по заданному направлению, декларирует, что в рамках 5 ретроспективных исследований было выявлено достоверное повышение искомых показателей у пациентов с рак-ассоциированным тромбозом в сравнении с онкологическими больными без ВТЭО. Более того, еще 5 проспективных исследований показали, что повышение уровня ТФ-микрочастиц достоверно предсказывает возникновение рак-ассоциированного тромбоза на протяжении последующих 2-х лет наблюдения. В то же время, 2 проспективных исследования не подтвердили эти данные (одно из них было посвящено наблюдению за пациентами со множественной миеломой) [104]. Повышенный уровень ТФ-микрочастиц наиболее характерен для рака желудка и опухолей гепато-панкреато-билиарной зоны и практически не встречается при опухолях мозга без оперативного

лечения (при неповрежденном гемато-энцефалическом барьере), а также они не экспрессируются клетками миеломы [70, 104]. С этой точки зрения интересна взаимосвязь между уровнем микрочастиц и клинической тромбогенностью опухоли.

3. Шкала Каприни, как метод выявления пациентов с чрезвычайно высоким риском развития ВТЭО

Адекватное прогнозирование вероятности возникновения венозных тромбоэмболических осложнений, в частности внутригоспитальных и конкретно послеоперационных, лежит в основе их эффективной профилактики. С клинической точки зрения компоненты патогенетической триады Вирхова сложно оценимы, однако, они реализуют свое воздействие через вполне ясные индивидуальные факторы риска. Венозный тромбоз и легочная эмболия является полиэтиологическим и многофакторным заболеванием, которое возникает в связи с воздействием разнообразных триггеров в различной комбинации [46].

В 1991 году была опубликована первая версия шкалы Caprini. Она прошла внутреннюю валидизацию у 538 пациентов хирургического профиля, куда были включены общая хирургия, урология, гинекология, ортопедия, оториноларингология. При этом доказала свою высокую предсказательную способность [105]. В дальнейшем модель дорабатывалась и наиболее популярная ее версия была представлена к 2005 году и была опубликована в гайдлайнах АССР (9 редакция от 2012 года) [109] и отечественных Клинических рекомендациях (редакция от 2015 года) [7].

Шкала содержит набор из 38 индивидуальных факторов риска, которые объединены в 4 блока и оценены от 1 до 5 баллов, в зависимости от влияния на вероятность развития ВТЭО. Принадлежность пациента к той или иной группе риска определяется общей суммой баллов и предписывает назначение соответствующей профилактики.

В версии от 1991 года присутствовало лишь 3 группы риска: низкий (0-1 балл), умеренный (2-4 балла) и высокий (5 и более баллов) [68]. В версии 2010 года добавляется группа очень низкого риска (0 баллов), а так же меняется балл для групп умеренного (2 балла) и высокого (3-4 балла) риска и вводится группа очень высокого риска (5 и более баллов) [51]. К отдельной стратификации пациентов после пластических и непластических хирургических вмешательств призывают гайдланы АССР в 9-й редакции, а также основанные на них Российские клинические рекомендации (от 2015 года), выделяя группы очень низкого, низкого, умеренного и высокого риска [109]. При этом профессор Caprini JA разделяет всех больных на группы очень низкого, низкого, умеренного, высокого и очень высокого (более 9 баллов) риска [67].

Валидность шкалы Caprini версии 2005 года на сегодняшний день не вызывает сомнений, несмотря на присутствующие разногласия трактовки. Во всех исследованиях в рамках ретроспективного и проспективного анализа более чем у 22 000 пациентов хирургического профиля шкала Caprini демонстрирует выраженную линейную корреляцию между суммой баллов и частотой возникновения симптоматических и бессимптомных ВТЭО [51, 155, 178, 183, 186, 189, 212, 240, 245]. В 2010 году в отредактированной шкале Caprini увеличено количество общих факторов риска. Добавлены такие состояния как иммобилизация нижней конечности, переливание крови давностью до 1 месяца, наличие тромбоза поверхностных вен в анамнезе [184]. Также было произведено разделение большого хирургического вмешательства по длительности, ожирения по степени выраженности и онкологического процесса на активный (3 балла) и анамнестический (2 балла), а клиническое значение катетеризации центральных вен было понижено от 3 до 1 балла. Сравнительная ретроспективная валидация версий шкалы от 2005 и 2010 года показала, что версия от 2010 года увеличивает средний балл пациентов и повышает численность группы крайне высокого риска, снижая тем самым частоту регистрации симптоматических форм ВТЭО у них, что нарушает

корреляционную взаимосвязь [184]. В результате проведенного анализа версия 2005 года была признана более предпочтительной к применению.

В настоящий момент шкала Carini – это оптимальный инструмент для оценки и прогнозирования вероятности развития ВТЭО в послеоперационном периоде, который должен быть использован для выбора адекватных профилактических мероприятий.

В клинической практике отмечается высокая эффективность применения рутинной оценки риска и адекватных превентивных подходов. В общей популяции хирургических пациентов частота развития симптоматических ВТЭО на протяжении 30-60 дней наблюдения не превышает 1% [11, 29-32, 51, 141, 183, 185, 188]. Однако, в клинических исследованиях, где изучалась эффективность стандартных методов профилактики у пациентов с высоким риском, средняя частота регистрации симптоматических и бессимптомных ВТЭО составляет около 12% в группе активного лечения [22]. К тому же, обращает на себя внимание высокая гетерогенность данных. Частота регистрации осложнений у пациентов общехирургического профиля: 0-27%, нейрохирургического профиля: 1,5-32%, онкохирургического профиля: 0-56%, при ОНМК: 4-49%, а в отделениях ОРИТ: 1-21%. Вероятнее всего, это связано с неоднородностью группы высокого риска, и наличием внутри нее подгруппы «чрезвычайно» высокого риска, у которой стандартные превентивные протоколы оказываются недостаточно эффективными. Эта подгруппа может быть выявлена при использовании шкалы Carini.

Все валидационные исследования продемонстрировали достоверную корреляцию между баллами Carini и частотой регистрации бессимптомных и/или симптоматических ВТЭО, которая продолжала неуклонно увеличиваться после превышения порога для группы высокого риска (5 баллов), достигая 4-26% при наличии 8-11 баллов [51, 155, 178, 183, 186, 187, 212, 240]. При этом средний балл у пациентов с верифицированными осложнениями был достоверно выше и составлял 7,4-9,9 [186, 212, 240]. Также было показано, что

наличие 7-8 баллов повышает риск развития ВТЭО в 9,5 раз, а 9 и более баллов – в 25 раз [245]. При проведении проспективной валидации шкалы на смешанной выборке общехирургических и нейрохирургических пациентов, получавших стандартную комплексную профилактику, было выявлено, что наличие 11 и более баллов с чувствительностью 95% и специфичностью 74% предсказывает возникновение симптоматических и бессимптомных форм ВТЭО [155]. При этом в подгруппе пациентов, имевших 11 и более баллов, абсолютная частота верификации ВТЭО достигала 59%.

Таким образом не возникает сомнений, что внутри группы высокого риска существует подгруппа «чрезвычайно» высокого риска, у которой стандартные превентивные подходы оказываются недостаточно эффективными и требуется проведение индивидуально подобранной профилактики. Граница между этими стратами лежит в пределах 8-11 баллов и зависит от состава превентивной программы. Так, при отсутствии фармакопрофилактики эта граница может смешаться в сторону 8 баллов, а при использовании комплексной профилактики (антикоагулянты и компрессия) – в сторону 11. Причины недостаточной эффективности стандартных превентивных подходов названной подгруппе хирургических больных недостаточно изучены, а направления по увеличению эффективности профилактики включают использование эластичной компрессии с повышенным уровнем давления [4], индивидуально подобранных доз антикоагулянтов [2] и сочетания фармакологических средств с активными методами ускорения кровотока [3].

4. Основные подходы к профилактике ВТЭО при хирургическом лечении злокачественных новообразований

Основные методы профилактики послеоперационных ВТЭО в соответствии с актуальными рекомендациями: ранняя активизация, эластичная компрессия, фармакопрофилактика, а также использование активных методов

ускорения кровотока. Данные методы должны применяться в разных комбинациях в зависимости от установленного риска ВТЭО [7, 109, 173].

В группе низкого риска достаточными являются ранняя активизация в сочетании с эластичной компрессией. В группе умеренного риска данную комбинацию необходимо дополнить фармакопрофилактикой. В группе высокого риска комбинируются все возможные методы профилактики: ранняя активизация, эластичная компрессия и введение антикоагулянтов. Необходимо понимать, что дозы большей части парентеральных антикоагулянтов (кроме фондапаринукса) являются риск-специфическими. Например, НФГ при умеренном риске следует вводить по 5000 ЕД 2-3 раза в сутки, а при высоким риске – строго 3 раза в сутки. Для группы умеренного риска рекомендуемая доза эноксапарина составляет 20 мг 1 раз в сутки, а для группы высокого - 40 мг 1 раз в сутки. Если присутствуют противопоказания к введению антикоагулянтов, рекомендуется применение активных методов ускорения кровотока (ЭМС, ИПК) с последующим началом фармакопрофилактики при первой же возможности.

Метод профилактики, который рекомендуется применять на любом уровне риска, являющийся наиболее простым и доступным – это эластичная компрессия. Механизм реализации ее эффекта – предотвращение дилатации вен, в первую очередь мышечных вен голени, в интраоперационном периоде [173]. Однако, вызывает сомнения возможность существенного ускорения венозного оттока под действием стандартного противоэмболического трикотажа [22].

Основой формирования представлений о противоэмболическом профиле для госпитального трикотажа явились исследования, в которых продемонстрировано увеличение скорости венозного оттока в 2,5 раза при наложении градуированной компрессии с уровнем давления 18-21 мм рт.ст. в области лодыжки [214], наряду со сведениями о существенном угнетении кожной микроциркуляции при повышении давления более 30 мм рт.ст. [115].

Однако, в дальнейших работах показано, что у пациентов крайне высокого риска использование более высокого уровня давления (20-40 мм рт.ст.), ассоциирующегося с уменьшением скоростных показателей венозного оттока в покое [23], способствует дополнительному снижению частоты развития ВТЭО [4]. На основании названных фактов было высказано предположение, что показатели регионарной венозной гемодинамики не являются решающими в определении эффективности эластичной компрессии [22].

Обеспечить эластичную компрессию в периоперационном периоде возможно либо с помощью компрессионного биндажа из бинтов различной растяжимости, либо специально подобранного госпитального компрессионного трикотажа. Наложение компрессионного биндажа с заданными параметрами требует специального навыка [209], при этом неправильно созданный градиент давления повышает частоту развития венозного тромбоза [57]. Однако, правильно наложенный градуированный биндаж под контролем портативного манометра, обеспечивающий адекватное распределение давления по профилю конечности, становится надежным и эффективным средством профилактики ВТЭО, особенно в экстренной ситуации, когда отсутствует возможность использования компрессионных изделий [4]. Госпитальный трикотаж, в отличие от биндажа, имеет заданный в процессе производства компрессионный профиль. Таким образом, при его использовании задачей медперсонала остается лишь адекватное определение размера и контроль за правильностью использования изделия. Эластичная компрессия отнюдь не является безопасным методом профилактики ВТЭО, хотя на первый взгляд кажется безобидной. Частота повреждения кожи и мягких тканей при неправильном использовании компрессионных изделий достигает 3-16% [78-80]. Применение эластической компрессии демонстрирует достоверное снижение риска развития ВТЭО на 67% по сравнению с ее отсутствием [204]. Однако, изолированное применение названного метода в

группе пациентов с высоким риском развития ВТЭО является однозначно недостаточным [125, 149, 169, 177].

На купирование другого компонента триады Вирхова – гиперкоагуляции – направлен еще один метод профилактики ВТЭО, а именно – введение антикоагулянтов. В 1970х годах у неортопедических хирургических больных для профилактики послеоперационного венозного тромбоза впервые был использован нефракционированный гепарин (НФГ) [22]. Первые исследования в этой области продемонстрировали обнадеживающие результаты при введении НФГ в дозе 5000 ЕД 2 и 3 раза в день [130, 132, 172], а последующий мета-анализ подтвердил эффективность фармакопрофилактики [81].

В дальнейшем появились низкомолекулярные гепарины (НМГ), характеризующиеся более избирательной инактивацией Ха фактора. Это повлекло за собой их активное сравнение со стандартным НФГ в рамках клинических исследований. Анализы этих работ продемонстрировали противоречивые результаты [128]. В отношении онкохирургических вмешательств отдельный мета-анализ работ по профилактике ВТЭО выявил преимущества НМГ перед НФГ в отношении опасности развития гематомы послеоперационной раны [43], а другой показал более низкий риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении [129]. На сегодняшний день недостаточно данных для того, чтобы утверждать об абсолютном преимуществе НМГ перед НФГ, за исключением более удобного режима дозирования и введения.

Дальнейшая фармакологическая эволюция гепаринов привела к синтезу синтетического пентасахариды (фондапаринукса), который селективно блокирует Ха фактор свертывания. Данный препарат не показал преимуществ перед НМГ среди общехирургических больных, однако в группе онкохирургических больных отмечается абсолютное снижение риска симптоматических и бессимптомных ВТЭО на 3% [41]. Так же отличительной

особенностью фондапаринукса является режим дозирования – введение единой фиксированной дозы 2,5 мг всем пациентам.

Группа прямых оральных антикоагулянтов (прямой ингибитор тромбина – дабигатран, прямые ингибиторы Ха фактора – ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) появилась в последние десятилетия. В рамках профилактики ВТЭО изучена в настоящий момент лишь у пациентов ортопедического профиля, демонстрируя при этом не меньшую эффективность в сравнении с НМГ при сопоставимой безопасности [131, 175]. Так же они находят свое применения для профилактики ВТЭО после эндоваскулярного лечения варикозной болезни и в пластической хирургии [127, 226].

Длительность использования препарата имеет важное значение в фармакопрофилактике. По современным рекомендациям для больных в группах умеренного и высокого риска она должна продолжаться на протяжении всего срока пребывания в стационаре и составлять не менее 7-10 суток, а у отдельной категории лиц ее следует продлить до 3-5 недель [7]. Было продемонстрировано, что у пациентов, оперированных по поводу злокачественных новообразований, продление фармакопрофилактики до 3-4 недель дополнительно снижает опасность возникновения ВТЭО на 60-82% [55, 131].

Таким образом, введение профилактических доз антикоагулянтов, с одной стороны, существенным образом снижает риск развития симптоматических, бессимптомных, а также (что особенно важно) фатальных венозных тромбозных осложнений, но с другой стороны повышает опасность кровотечения. Поэтому проведение фармакопрофилактики требует соблюдения баланса риска и пользы.

Эффективными методами для борьбы с венозным стазом являются средства активного ускорения венозного оттока, к которым относится интермиттирующая пневматическая компрессия (ИПК) и электрическая стимуляция мышц голени (ЭМС).

Электро-мышечная стимуляция венозного оттока обеспечивает естественную активацию мышечно-венозной помпы голени [28]. Эффективность метода по сравнению с ИПК изучена хуже, хотя с исторической точки зрения ЭМС появилась значительно раньше (1960-70 годы, до широкого внедрения в практику фармакопрофилактики). Основная проблема при анализе результатов использования ЭМС заключается в высокой степени гетерогенности параметров электрического тока и технических устройств, используемых для стимуляции. Так, в рамках гемодинамических исследований степень ускорения кровотока варьирует от 1,6 раз до 7,5 раз при использовании различных приборов в разных режимах [28]. В последние годы на рынок выведены портативные устройства с фиксированными характеристиками, ориентированные на получение максимального гемодинамического ответа. Это значительно упростило использование метода и возродило к нему интерес. В настоящий момент имеется два относительно изученных аппарата: прямой накожный электро-мышечный стимулятор «Veinoplus» и непрямой стимулятор малоберцового нерва «Geko» [28]. Стимулятор «Veinoplus» вызывает непосредственное сокращение икроножной мышцы в зоне контакта кожи с электродом и обеспечивает значительное ускорение кровотока, сопоставимое с активным мышечным сокращением [23]. Применение аппарата в составе комплексной профилактики ВТЭО у пациентов из группы высокого риска позволило снизить частоту развития бессимптомных и симптоматических ВТЭО в 10 раз [154]. Режим использования аппарата предполагает проведение не менее 5 сеансов стимуляции длительностью по 20 минут (не менее 100 минут в сутки) [19]. Новые генерации аппарата, предназначенные специально для профилактики ВТЭО, имеют увеличенную до 3 часов длительность одного сеанса [22]. Использование ЭМС в составе комплексной профилактики ВТЭО у пациентов травматолого-ортопедического профиля не привело к достоверному снижению риска развития осложнений, однако ассоциировалось с крайне низкой частотой их регистрации (0-2%), а также ускоряло

реабилитацию при наличии переломов костей голени [110, 179]. Использование стимулятора малоберцового нерва «Geko» продемонстрировало хорошие результаты в гемодинамических исследованиях [52, 233, 237], а также ассоциировалось с отсутствием ВТЭО при использовании в составе комплексной профилактики после эндопротезирования коленного сустава [241]. Как бы то ни было, объединение разнородных технологий для проведения ЭМС в рамках одного мета-анализа свидетельствует, что ЭМС имеет преимущество лишь перед отсутствием профилактики, но сильно уступает по эффективности антикоагулянтам [114].

Наиболее изученным в настоящее время механическим методом профилактики ВТЭО является ИПК. Эффективность метода в определенной мере зависит от технических характеристик устройств, которые могут различаться по множеству параметров [198]. С клинической точки зрения применение ИПК в сравнении с отсутствием какой-либо профилактики достоверно снижает риск развития ТГВ на 57% и ТЭЛА на 52%; в сравнении с эластичной компрессией приводит к дополнительному снижению риска развития ТГВ на 39%, не влияя при этом на риск ТЭЛА; в сравнении с фармакопрофилактикой оказывается не менее эффективным, ассоциируясь со снижением опасности кровотечения на 59% [123].

5. Интермиттирующая пневматическая компрессия, как метод профилактики послеоперационных ВТЭО

Интермиттирующая пневматическая компрессия (ИПК) является достаточно изученным методом механической профилактики ВТЭО, направленным на ликвидацию венозного стаза. По своей эффективности метод сравним с фармакопрофилактикой, что позволяет изолированно применять ИПК при наличии противопоказаний к назначению антикоагулянтов. Так же ИПК применяется в комплексной профилактике ВТЭО у больных в группе высокого риска совместно с антикоагулянтной терапией [33, 113]. С

клинической точки зрения применение ИПК в сравнении с отсутствием какой-либо профилактики достоверно снижает риск развития ТГВ на 57% и ТЭЛА на 52% [123]. Совместное применение ИПК и профилактических доз антикоагулянтов позволяет дополнительно снизить риск развития ВТЭО: комбинированный фармако-механический подход обеспечивает дополнительное снижение риска ТГВ на 48% при повышении опасности кровотечения в 5 раз, а в сравнении с изолированным использованием антикоагулянтов дополнительно снижает риск развития ТЭЛА на 61%, не увеличивая опасность кровотечения [133].

Эффективность данной методики значительно зависит от технических характеристик устройств. Аппараты могут различаться по следующим параметрам: длина пневматической манжеты и количество камер в ней, давление в каждой камере, последовательное или параллельное нагнетание воздуха, скорость инфляции, время компрессии и декомпрессии, длительность промежутков между циклами и пр. [198]. В настоящее время более широко используются устройства, обеспечивающие последовательную градуированную компрессию стопы, голени и бедра. В аппаратах данного типа манжеты последовательно наполняются воздухом с помощью специального насоса с уменьшением уровня давления в проксимальном направлении от 120-130 мм.рт.ст. на стопе, до 40-50 мм.рт.ст. - на лодыжке и до 20-30 мм.рт.ст. - на бедре. При этом возможны два варианта компрессии: симметричная (надуваемая манжета охватывает конечность по всей окружности) и ассиметричная (манжета располагается сзади, а остальную поверхность занимает нерастяжимый материал чулка) [166].

Данные, полученные в результате исследований регионарной венозной гемодинамики при использовании пневмокомпрессии, демонстрируют значительный прирост пиковой скорости кровотока (ПСК): для подколенной вены в 1,8-15, в среднем в 5 раз, и для бедренной вены в 1,1-12,5, в среднем в 3,7 раз. Так же было установлено, что среднее абсолютное значение ПСК для

подколенной вены составляет 54,5 см/сек, а для бедренной – 49,8 см/сек [89, 98, 111, 139, 140, 160, 168, 174, 202, 234, 235]. Устройства с ускоренной инсuffляцией за счет высокой интенсивности опорожнения вен демонстрируют увеличенные показатели линейной скорости, но при этом низкие показатели объемного кровотока [111] и более высокую частоту развития ТГВ [198].

В некоторых исследованиях отмечается, что одной из главных характеристик устройств ИПК является объем изгнанной крови за единицу времени [160]. Этот показатель интегрально отображает эффективность определенных механизмов действия ИПК: опорожнение вен нижних конечностей, снижение давления в венозном сегменте сосудистого русла, увеличение артериального притока, наполнение венозного русла в паузах между циклами. Наибольший объем изгнания крови за час составляет порядка 7800 мл и наблюдается при использовании устройств последовательной градуированной компрессии [111].

Одним из доказанных эффектов ИПК является усиление фибринолитической активности, как локальное, так и системное. Было показано, что применение ИПК нижних конечностей способствует ускорению спонтанного эуглобулинового лизиса сгустка крови, забранной не только из нижних, но и из верхних конечностей [223]. Отмечено, что применение ИПК так же препятствует увеличению времени эуглобулинового лизиса после хирургических операций по поводу злокачественных новообразований и повышает индекс фибринолитической активности крови в раннем послеоперационном периоде [205].

В исследованиях 1990-х годов выявлено, что активация системы фибринолиза при воздействии ИПК вызвана снижением уровня и активности ингибитора активатора плазминогена-1 и соответствующим повышением активности тканевого активатора плазминогена, повышением уровня ингибитора пути тканевого фактора и соответствующим снижением

активности тканевого фактора [72, 83]. Данные эффекты, вероятнее всего, обусловлены ответом эндотелия на возрастающее напряжение сдвига.

В настоящее время существует множество разнообразных аппаратов ИПК, что закономерно вызывает вопросы о преимуществах и недостатках тех или иных приборов. Адекватное сравнение по конкретному признаку зачастую практически невозможно, поскольку устройства отличаются друг от друга по множеству параметров. На сегодняшний день большинство дискуссий возникает вокруг вопросов, связанных с необходимостью компрессии бедра, со сравнительной эффективностью последовательной градуированной и одновременной равномерной компрессии, с эффективностью компрессии венозного сплетения стопы, с возможностью адекватного опорожнения венозного русла и зон стагнации [166].

В вопросе о необходимости компрессии бедра часть исследований показывает отсутствие достоверных различий в пиковой скорости кровотока при изолированной компрессии голени и при последовательной компрессии голени и бедра [139]. Однако, другие демонстрируют более высокие пики при изолированной компрессии голени [98]. Так же существуют данные о том, что длина пневматической манжеты не влияет на общую частоту возникновения венозного тромбоза [174, 198], но изолированная компрессия голени ассоциируется с более частым развитием проксимального тромбоза [174].

При использовании устройств с равномерной (единый уровень давления на протяжении всего сегмента конечности) и последовательной градуированной компрессией по результатам исследований в исследованиях показано, что гемодинамический ответ не отличается по скоростным показателям, но характеризуется большей продолжительностью во втором случае [139, 166, 234]. Достоверных различий между этими режимами с точки зрения клинической эффективности так же не было выявлено [198, 205]. Таким образом, можно сказать, что равномерная компрессия голени – этот тот

необходимый минимум, который позволяет достаточно эффективно бороться с венозным стазом и предотвращать тромбообразование [166, 205].

Всё больший интерес проявляется к устройствам для компрессии стопы. Их отличием является возможность применения вне зависимости от зоны оперативного вмешательства и наличия повреждения тканей нижних конечностей. Данные устройства обеспечивают лишь 2х кратное увеличение линейной скорости кровотока на бедренной вене [99, 140, 206, 232, 234] и 3-х кратное на подколенной вене [202], а так же меньшую продолжительность прироста и небольшие объемные показатели кровотока [89], в чём уступают пневматической компрессии голени. Причиной этого является то, что объем венозного русла стопы в 5-10 раз меньше венозного русла голени [103, 157]. Клиническая эффективность данных устройств на сегодняшний день оценена недостаточно.

Открытым остается и вопрос о возможности полного опорожнения венозного русла и так называемом феномене «дистальной ловушки» при использовании аппаратов для пневмокомпрессии. Данный феномен представляет собой по описаниям возникновение препятствия кровотоку в проксимальных венозных сегментах и депонирование крови в дистальных отделах при одновременной равномерной компрессии бедра и голени или же только голени [137, 174]. При доплерографии этот эффект описывается как отсутствие снижения и даже усиление кровотока при сдувании пневматической манжеты, что отражает отток крови, «выдоенной» в дистальном направлении, после снятия проксимального блока [174]. Важным является тот факт, что данный эффект характерен и для устройств с последовательной градуированной ИПК, а не только для аппаратов с равномерной компрессией [166]. Не существует единого мнения касательно данного феномена. Часть исследователей сравнивают его с физиологическим блоком венозного оттока при повышении внутрибрюшного давления во время кашля, чихания, смеха и считают кратковременным [166]. Другие, напротив, акцентируют внимание на

данном недостатке пневмокомпрессии и считают, что методика не способна в полной мере справиться с венозным стазом и адекватно дренировать все зоны венозного застоя [66, 94, 147].

Как бы то ни было, но эффективность применения ИПК в рамках профилактики ВТЭО при хирургическом лечении злокачественных новообразований изучена недостаточно. В ранних работах было показано, что краткосрочное периоперационное использование ИПК не снижает риск развития венозного тромбоза в сравнении с отсутствием профилактики, частота регистрации которого может достигать 55,5% [121]. Последующие исследования продемонстрировали, что продленное до 5 дней применение ИПК позволяет снизить частоту регистрации ВТЭО с 34,6% до 12,7% у пациенток с опухолями репродуктивной системы [75]. Между тем, более короткие курсы пневмокомпрессии не обеспечивали надежной защиты и ассоциировались с частотой развития ВТЭО, достигавшей 18,6% [73]. Более поздние работы, сравнивающие ИПК и фармакологическую профилактику у женщин с раком половых органов продемонстрировали сопоставимую эффективность превентивных подходов с тенденцией к уменьшению числа кровотечений на фоне использования механических методов [74, 162, 239]. Другое исследование, сравнивающее самостоятельное использование ИПК и эноксапарина в популяции японских женщин с гинекологическими опухолями, было досрочно остановлено в связи с низкой эффективностью механической профилактики. ВТЭО были зарегистрированы у 5 из 14 пациенток, получавших ИПК, при этом 3 случая были представлены легочной эмболией [171].

Таким образом, в настоящее время имеется три основные проблемы в использовании ИПК. Первая заключается в наличии разнообразного количества устройств, которые обеспечивают различный гемодинамический ответ, что влияет на эффективность методики. В одном нерандомизированном открытом клиническом исследовании, в котором приняли участие 1350 пациентов, получавших ИПК во время стационарного лечения, было проведено

сравнение пяти различных производителей ИПК (с различными помпами и манжетами) по клинической эффективности, комплаентности, удовлетворенности пациента и медицинского персонала [198]. Авторы обнаружили значимые различия в частоте возникновения ТГВ, которые варьировали от 2,0% до 9,8% среди устройств ($p = 0,003$). Лучшие показатели наблюдались для устройств последовательной градуированной компрессии (sequential compression devices, SCD): 2,5% и 2,0% соответственно. Между тем, принимая во внимание комплаентность и удовлетворенность пациента и медицинского персонала, лучшие результаты были продемонстрированы для интермиттирующей компрессии до уровня бедра, при которой частота ТГВ достигала 3,2%.

Второй проблемой является комплаентность. Обычно, комплаентность в использовании ИПК в профильных отделениях далека от 100% и колеблется между 48 и 53% [62, 84, 87, 101]. В то же самое время комплаентность в отделениях интенсивной терапии и реанимации повышается до 80% [62, 84]. Основные недостатки устройств ИПК связаны с их громоздкими размерами и необходимостью подключения к статическому источнику питания, необходимость пребывания в постели во время проведения процедур [159]. Так же манжета для ИПК нарушает терморегуляцию, повышая потоотделение. К тому же дискомфорт иногда доставляет сама компрессия. Это заставляет пациентов избегать процедур [66]. Однако, низкая комплаентность относится и к медперсоналу так же, поскольку последние могут случайно или намеренно отключать устройства и в последующем не уметь подключить их обратно [62]. В одном из исследований было установлено, что из всех применявшихся устройств ИПК, в 16% во время контрольных визитов аппараты не работали [84].

Третьей проблемой является отсутствие режима оптимального использования. Минимальное время применения ИПК неясно. В различных исследованиях сообщалось о различной продолжительности применения ИПК

в день (14-20 ч) в зависимости от типа устройства (портативного или стационарного) [192]. Тем не менее, стандартная рекомендация заключается в достижении 18 часов ежедневного соблюдения [96].

Одним из наиболее изученных аппаратов для ИПК является SCD (Sequel Compression System) Kendall 700. До настоящего момента в конструкции любого коммерчески доступного устройства ИПК не учитывалось наполнение вен в период десуфляции, что объясняет, почему всегда использовалась фиксированная длительность инсуфляции/десуфляции. Только в одном экспериментальном исследовании было измерено индивидуальное время возвратного кровенаполнения после компрессионного цикла, но сложный характер этой процедуры исключал какое-либо практическое применение.

В упомянутом аппарате для оценки времени возвратного кровенаполнения используется метод аналогичный сегментарной воздушной плетизмографии. Основной принцип основан на измерении изменения объема нижней конечности. Манжеты для данного аппарата состоят из трех секций – нижняя половина голени, верхняя половина голени и бедро, которые накачиваются последовательно. В течение раннего посткомпрессионного периода, когда выполняется оценка времени возвратного кровенаполнения, верхняя камера голени поддерживается накачанной при базовом уровне контактного давления 6 мм рт.ст. Это базовое контактное давление является универсальным для всех размеров ног и может поддерживаться во всех положениях без эффекта жгута. Увеличение объема ноги за счет обратного венозного кровенаполнения приводит к увеличению давления в этой чувствительной манжете. Постепенно, к концу венозного наполнения, достигается плато в кривой давление-время. Время, необходимое для достижения этого плато соответствует искомому показателю. Больше время между обеими конечностями берется в расчет для того, чтобы предотвратить сжатие одной ноги до полного завершения кровенаполнения второй. Показатель, полученный с помощью устройства, может варьировать в пределах от 24 до 60 секунд, демонстрируя

индивидуальные особенности пациентов [134, 135]. Это техническое решение может увеличить эффективность применения ИПК, однако, подобное предположения не нашло до сих пор клинического подтверждения.

С гипотезой о том, что более удобное устройство ИПК потенциально повысит комплаентность, производитель устройства (Covidien, Mansfield, MA) провел клиническое испытание для оценки различий в комфорте между существующими манжетами и недавно разработанными новыми манжетами для ИПК с улучшенными функциями комфорта. Большинство пациентов предпочли новые манжеты почти по всем параметрам. Комфорт и гибкость были критериями, по которым пациенты чаще всего предпочитали новые манжеты. Так же параметром, по причине которого пациенты предпочитали новые манжеты, было уменьшение потливости. Было доказано, что новые манжеты легче применять, чем традиционные. Более мягкий материал и отсутствие специфических областей позволяют с легкостью разместить манжеты на ноге [86].

6. Перспективы применения фармако-механической профилактики

Как было доказано, изолированное использование ЭМС имеет преимущество лишь перед полным отсутствием профилактики, но сильно уступает по эффективности антикоагулянтам. Однако, введение методики ЭМС в состав комплексной профилактики ВТЭО позволяет достоверно снизить частоту развития послеоперационного венозного тромбоза, в том числе проксимальной локализации, и, что наиболее важно, послеоперационную летальность. В последних исследованиях продемонстрировано, что применение электрической стимуляции мышц голени в составе комплексной профилактики ВТЭО у пациентов с высоким риском их развития обеспечивает 16% абсолютное и 80% относительное снижение риска развития послеоперационного венозного тромбоза, 8% абсолютное и 100% относительное снижение риска развития проксимального венозного тромбоза и

14,6% абсолютное и 25,7% относительное снижение риска послеоперационного летального исхода. Это связано со способностью ЭМС эффективно эвакуировать кровь из икроножных вен, что предотвращает развитие венозного стаза. Механизм действия также может быть обусловлен изменениями ускорения кровотока и связанным с этим увеличением напряжения сдвига, которое, как известно, способствует активации антитромботических свойств эндотелия. Наибольшую эффективность ЭМС в составе комплексной профилактики демонстрирует у пациентов нейрохирургического профиля с параличами нижних конечностей, обеспечивая 25,2% абсолютное и 88,1% относительное снижение риска развития послеоперационного венозного тромбоза. Применение методики ЭМС позволяет достоверно снизить частоту изолированного тромботического поражения мышечных вен голени и общую вовлеченность данных зон в патологический процесс. Для больных же онкологического профиля достоверной редукции частоты развития послеоперационных ВТЭО при использовании ЭМС в стандартном протоколе тромбопрофилактики не было выявлено [154].

В мета-анализе комплексной профилактики ВТЭО от 2016 года, основанном на ИПК и фармакопрофилактике, было продемонстрировано что частота возникновения ТЭЛА составила 0,79% при изолированном использовании ИПК и 0,1% в сочетании ИПК с фармакологической профилактикой. Частота ТГВ составила 4,10% в группе ИПК и 2,19% в комбинированной группе, что свидетельствует о снижении частоты ТГВ в пользу комбинированной группы. Добавление антикоагулянтной терапии к ИПК, однако, увеличило риск любого кровотечения по сравнению с изолированным использованием ИПК: 0,66% в группе ИПК и 4,0% в объединенной группе. Различия по типу хирургического вмешательства между подгруппами выявлено не было. По сравнению с одной только фармакологической профилактикой, использование комбинированных методов ИПК и фармакологической профилактики снизило частоту симптоматической

ТЭЛА с 2,92% до 1,20%. Частота встречаемости ТГВ составила 6,2% в группе изолированной фармакологической профилактики и 2,9% в комбинированной группе. Полученные данные свидетельствуют о том, что сочетание ИПК и фармакологической профилактики, по сравнению с изолированным использованием ИПК или только фармакологической профилактикой, снижает частоту ТГВ по сравнению с компрессией и частоту ТЭЛА по сравнению с антикоагулянтами. Однако, добавление фармакологической профилактики к ИПК повышает риск кровотечения по сравнению с ИПК в изолированном варианте. Тем не менее, результаты текущего обзора согласуются с действующими гайдлайнами, которые поддерживают использование комбинированных методов лечения для профилактики ВТЭО. Необходимы дополнительные исследования роли комбинированных методов профилактики ВТЭО [3, 133].

На сегодняшний день фармако-механический подход в рамках профилактики послеоперационных ВТЭО при хирургическом лечении злокачественных новообразований недостаточно изучен. Один ретроспективный анализ проспективно собранной базы данных продемонстрировал достоверное снижение риска развития послеоперационных ВТЭО у больных с раком пищевода на 78% при добавлении ИПК к фармакопрофилактике эноксапарином [190]. Каких-либо рандомизированных клинических исследований по этому вопросу обнаружить не удалось.

Таким образом, эффективность и безопасность фармако-механической профилактики ВТЭО у пациентов с чрезвычайно высоким риском (11 и более баллов Каприни), в том числе подвергающимся хирургическому лечению по поводу колоректального рака, до сих пор не оценена.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Дизайн исследования

С целью решения поставленных задач на клинической базе кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» ДЗМ, в период с февраля 2017 года по октябрь 2018 года было проведено открытое рандомизированное клиническое исследование с оценкой конечной точки эффективности ослепленным экспертом. В исследование включались пациенты, перенесшие оперативное вмешательство по поводу колоректального рака и относящиеся к группе чрезвычайно высокого риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений (11 и более баллов Каприни). В зависимости от объема мероприятий по профилактике ВТЭО больные случайным образом распределялись в одну из двух групп: Основную или Контрольную. Пациенты обеих групп использовали противоэмболический госпитальный компрессионный трикотаж и получали инъекции НМГ в стандартных профилактических дозах. В Основной группе дополнительно применялась интермиттирующая пневматическая компрессия в период пребывания в стационаре. Общая продолжительность профилактики ВТЭО составляла 30 дней с момента выполнения оперативного вмешательства, а общий период наблюдения достигал 180 дней, в течение которого участники исследования подвергались регулярной клинико-ультразвуковой оценке с целью выявления симптоматических и бессимптомных форм венозных тромбоэмболических осложнений. Глобальный дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

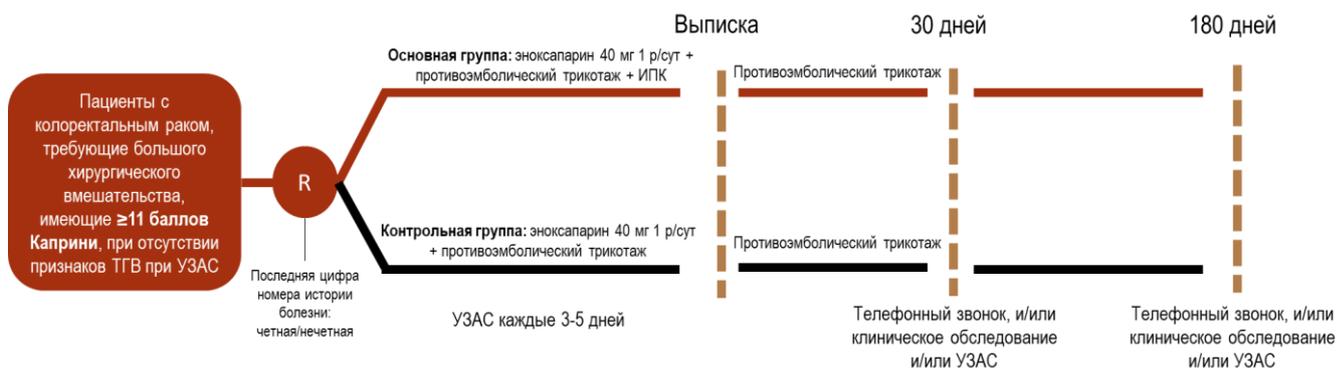


Рисунок 1. Схематическое изображение дизайна исследования

Все пациенты, поступившие в стационар в плановом или экстренном порядке с верифицированным или подозреваемым колоректальным раком, были оценены на предмет соответствия критериям включения и исключения из исследования. В случае плановой госпитализации скрининг осуществлялся в день накануне операции, а при экстренном поступлении – непосредственно перед вмешательством или в течение 12 часов после его завершения.

Критериями включения в исследование служили:

- Возраст старше 40 лет,
- Верифицированный колоректальный рак,
- Выполнение большого хирургического вмешательства,
- Высокий риск развития послеоперационных ВТЭО,
- Наличие 11 и более баллов по шкале Каприни,
- Подписанное информированное согласие.

Возраст старше 40 лет был выбран в качестве критерия включения в соответствии с «Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений» (далее – Национальные рекомендации), которые относят больных названной возрастной группы к категории высокого риска развития ВТЭО [7].

Под верифицированным колоректальным раком понимали заболевание, подтвержденное заключением патоморфологического исследования. При наличии нескольких заключений основным считали результаты исследования патоморфологического материала, полученного в результате проведенного оперативного вмешательства.

Под большим хирургическим вмешательством понимали операцию под наркозом или под регионарной анестезией с моторным блоком нижних конечностей длительностью более 45 минут, что соответствует следующим категориям шкалы Каприни: «большое оперативное вмешательство длительностью >45 минут» и «лапароскопическое вмешательство длительностью >45 минут».

К группе высокого риска развития ВТЭО в соответствии с Национальными рекомендациями относили пациентов, подвергающихся большим хирургическим вмешательствам, в возрасте 40-60 лет при наличии дополнительных индивидуальных факторов риска ВТЭО или в возрасте старше 60 лет вне зависимости от наличия дополнительных индивидуальных факторов риска.

Опасность развития ВТЭО первично оценивалась в соответствии с критериями Национальных рекомендаций, а подсчет баллов Каприни производился вторым этапом только у тех пациентов, которые были стратифицированы в группу высокого риска. Оценка по Каприни производилась дважды: в рамках первичного скрининга при включении в исследование, а также по завершению стационарного периода лечения. В исследование разрешалось включать пациентов с предполагаемым наличием 11 и более баллов (например, предполагаемый длительный постельный режим, предполагаемая ХОБЛ, ХСН, ХЗВ, тромбофилия и пр.), но при этом суммарное число баллов при включении должно было быть не менее 9. Окончательная верификация сопутствующих заболеваний, являющихся индивидуальными факторами риска, производилась приглашенными профильными

специалистами. Для анализа использовали финальный балл Каприни, рассчитанный по завершению стационарного этапа лечения.

Критериями исключения являлись: венозный тромбоз, обнаруженный при скрининге; выполненная ранее парциальная окклюзия НПВ (пликация или имплантация кава-фильтра); постоянный прием антикоагулянтов в предоперационном периоде; необходимость назначения антикоагулянтов в отличном от дизайна исследования режиме; коагулопатия и геморрагический диатез, не связанные с ДВС-синдромом; тромбоцитопения; инфекция кожи и мягких тканей нижних конечностей; повреждение кожи и мягких тканей нижних конечностей; ЛПИ<0,6.

Критериями преждевременного завершения исследования (выхода пациента) были: отказ от продолжения участия на любом этапе исследования; возникновение серьезного нежелательного явления, требующего раннего завершения исследования; регистрация любого эпизода ВТЭО в рамках первичной или вторичной конечной точки; регистрация большого или небольшого, но клинически значимого, кровотечения в рамках вторичной конечной точки, требующего преждевременного прекращения введения антикоагулянтов; регистрация повреждения кожного покрова нижних конечностей в рамках вторичной конечной точки, требующего преждевременного прекращения использования ИПК; возникновение любого клинического состояния, требующего преждевременного прекращения эластичной или пневматической компрессии (острая артериальная ишемия, компартмент-синдром, инфекция кожи и мягких тканей нижних конечностей и пр.); возникновение любого клинического состояния, требующего преждевременного прекращения использования НМГ (тромбоцитопения, аллергическая реакция и пр.); возникновение любого клинического состояния, требующего изменения режима или дозы введения антикоагулянта (тромбоз

или эмболия артерий нижних конечностей, острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения и пр.); выявление любого критерия исключения после рандомизации.

Серьезными отклонениями от Протокола, подразумевающими исключение пациента из финального анализа, являлись: пропуск двух и более запланированных УЗАС; пропуск финального УЗАС перед выпиской из стационара; отказ от аутопсии в случае летального исхода; невозможность оценить комплаентность при использовании ИПК (отсутствие информации в Карте регистрации процедуры ИПК); нарушение процедуры получения информированного согласия; серьезные нарушения процедур исследования.

Исследование проводилось при технической поддержке компании Cardinal Health (США), предоставившей 5 аппаратов для пневматической компрессии «Kendall SCD 700» на безвозмездной основе на период исследования. Иного влияния на содержание исследования, сбор и интерпретацию данных компания не оказывала. Протокол исследования и Форма информированного согласия были одобрены Локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

2. Конечные точки исследования и методы их верификации

Первичной конечной точкой исследования являлся бессимптомный тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, выявленный с помощью УЗАС в период стационарного лечения пациента.

Вторичные конечные точки исследования были разделены на три группы:

Выявляемые в период стационарного лечения пациента:

- Изолированный тромбоз мышечных вен голени,
- Проксимальный ТГВ,

- Симптоматическая ТЭЛА,
- Фатальная ТЭЛА,
- Любой подтверждённый эпизод ВТЭО,
- Летальный исход после операции,
- Повреждение кожи и мягких тканей нижних конечностей,
- Комбинация большого и небольшого, но клинически значимого кровотечения,
- Комплаентность к применению ИПК;

Выявляемые через 30 дней после операции:

- Комбинация симптоматического и бессимптомного тромбоза вен нижних конечностей и симптоматической ТЭЛА,
- ВТЭО-ассоциированный летальный исход,
- ВТЭО-неассоциированный летальный исход;

Выявляемые через 180 дней после операции:

- Комбинация симптоматического и бессимптомного тромбоза вен нижних конечностей и симптоматической ТЭЛА,
- ВТЭО-ассоциированный летальный исход,
- ВТЭО-неассоциированный летальный исход.

Для выявления бессимптомного венозного тромбоза использовался метод УЗАС (подробное описание методики приведено ниже).

Под дистальным ТГВ понимали несжимаемость ранее интактных вен голени (ЗББВ, ПББВ, МБВ, мышечные вены) или ре-окклюзию ранее пораженных вен голени в случае наличия индивидуального тромботического анамнеза.

Под проксимальным ТГВ понимали несжимаемость ранее интактных подколенной вены и вен бедра (БВ, ОБВ), ре-окклюзию ранее пораженных ПкВ, БВ или ОБВ в случае наличия индивидуального тромботического анамнеза, а также отсутствие кровотока на пораженных венах в режимах цветового картирования. Проксимальным тромбозом считали поражение подколенной вены и более проксимальных венозных сегментов, включая подвздошные вены.

Под изолированным тромбозом мышечных вен голени понимали несжимаемость любой вены голени, кроме ЗББВ, ПББВ и МБВ (суральные вены, синусы камбаловидной мышцы и пр.).

Под тромбозом поверхностных вен понимали несжимаемость поверхностных вен (стволов БПВ, МПВ или их притоков).

Наличие ТЭЛА оценивали в соответствии с известными клиническими симптомами и при наличии мотивированных подозрений верифицировали с помощью КТ-ангиопульмонографии на основании выявления специфических дефектов контрастирования русла легочной артерии (подробное описание методики приведено ниже) [143].

Под большим кровотечением в соответствии с рекомендациями Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) понимали: летальное кровотечение; симптоматическое кровотечение в критически значимую анатомическую область (внутричерепное, интраспинальное, внутриглазное, забрюшинное, в полость перикарда, в полость сустава, внутримышечное с формированием компартмент-синдрома); кровотечение вне зоны хирургического вмешательства, ассоциирующееся с падением уровня гемоглобина на ≥ 20 г/л, или потребностью в переливании 2-х и более доз эритроцит-содержащих сред в течение 24-48 часов от момента развития кровотечения; кровотечение в зоне хирургического вмешательства, требующее ре-интервенции; кровотечение в зоне хирургического вмешательства, которое

непредвиденно, длительно или достаточно обильно, чтобы вызвать нарушение гемодинамики [211].

Под небольшим, но клинически значимым кровотечением понимали любое кровотечение, не попадающее под критерии большого, но требующее применения специфических средств для его остановки и/или прекращения (временного или окончательного) введения антикоагулянтов.

Под повреждением кожи и мягких тканей понимали появление гиперемии, пузырей, эрозий, некрозов или язв на нижних конечностях в зоне контакта с компрессионным трикотажем или пневматической манжетой, в особенности в области передней поверхности голеностопного сустава.

3. Рандомизация и ослепление

Все пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения, подвергались рандомизации. Скрининговое обследование осуществлялось днем накануне операции в случае плановой госпитализации в стационар и непосредственно перед операцией или в течение 12 часов после ее завершения в случае экстренного поступления больного.

Рандомизация осуществлялась ручным способом на основании номера истории болезни отобранного пациента. Если последняя цифра была четной – то пациент определялся в Основную группу, если нечетной – то в Контрольную группу, если последняя цифра была Ноль – то использовалась предпоследняя цифра. Результаты рандомизации заносились в соответствующий лист и каждому пациенту присваивался уникальный код, содержащий порядковый номер рандомизации, инициалы и год рождения (1ИИ1952, 2ПГ1943, 3СК1937 и т.д.). Соотношение уникального кода и группы исследования хранилось только в листе рандомизации. Оценка первичной конечной точки осуществлялась экспертом, который не имел доступа ни к первичной документации (не знал последнюю цифру номера истории болезни,) ни к листу рандомизации, а идентифицировал пациента только на основании уникального

кода. Таким образом, эксперт был ослеплен в отношении принадлежности пациента к Основной или Контрольной группе. Все УЗАС выполнялись в отдельном кабинете. В случае ограниченной транспортабельности пациента и выполнения ультразвукового исследования у постели больного перед визитом ослепленного эксперта аппарат ИПК и манжеты в обязательном порядке удалялись из палаты. Все заключения эксперт делал на основании уникального идентификационного кода и передавал их Исследователю, который анализировал результаты. Общая схема рандомизации и ослепления представлена на Рисунке 2.

Вторичные конечные точки, не связанные с проведением УЗАС, оценивались Исследователем без использования метода ослепления.

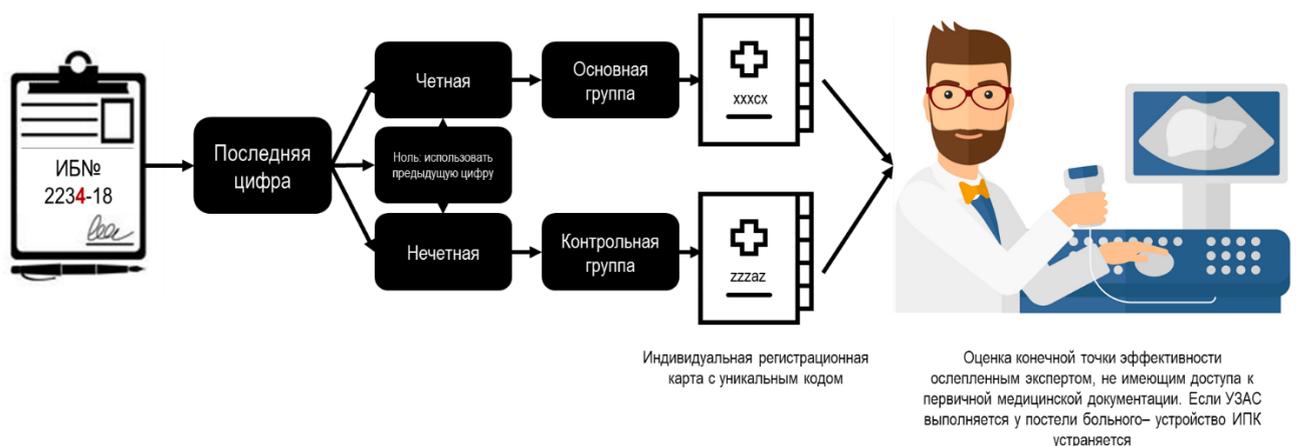


Рисунок 2. Схема рандомизации и ослепления эксперта при оценке первичной конечной точки

4. Методы профилактики ВТЭО

В соответствии с Национальными рекомендациями пациенты обеих групп получали стандартную профилактику для группы высокого риска, включающую использование госпитального противоэмболического трикотажа и введение профилактических доз НМГ. Пациенты Основной группы дополнительно получали интермиттирующую пневматическую компрессию.

Госпитальный противоэмболический трикотаж использовали в виде чулка (изделие выше колена) и подбирали индивидуально в соответствии с размерными таблицами производителя и размерами конечности пациента. В случае плановой госпитализации трикотаж подбирался и приобретался пациентом заранее. В случае экстренной госпитализации подбор и приобретение трикотажа осуществлялось непосредственно перед операцией или в течение 24 часов после операции. При этом до момента надевания чулок разрешалось использовать бандаж из бинта длинной растяжимости. Отсутствие правильно подобранного противоэмболического чулка спустя 24 часа после экстренной операции считалось серьезным нарушением Протокола исследования. Трикотаж надевали перед операцией и использовали в круглосуточном режиме в течение всего срока пребывания пациента в стационаре. После выписки рекомендовали продолжить использование эластичной компрессии в период ночного отдыха и долгого пребывания в постели в дневное время суток на протяжении 30 дней от даты операции. Производитель компрессионного трикотажа не был predetermined заранее, поэтому разрешалось использовать любое изделие, обеспечивающее стандартный профиль давления от 18-21 мм рт.ст. на лодыжке до 5-10 мм рт.ст. на бедре. Использование трикотажа ниже колена (гольфа) не допускалось.

Фармакологическая профилактика производилась с помощью низкомолекулярного гепарина – эноксапарин (Клексан, Санофи-Авентис, Франция), который вводился подкожно в дозе 40 мг 1 раз в сутки в соответствии с инструкцией производителя и Национальными рекомендациями для группы высокого риска. Первая инъекция выполнялась за 12 часов до операции (накануне вечером в случае планового вмешательства без повышенного риска кровотечения) или в течение 12 часов после операции (в случае экстренного вмешательства или планового вмешательства с повышенным риском кровотечения). При наличии высокого риска кровотечения разрешалось

отложить первую инъекцию НМГ на срок до 5 дней. Отсутствие фармакологической профилактики после 5 суток считалось серьезным отклонением от Протокола исследования. Фармакопрофилактика продолжалась на протяжении всего периода стационарного лечения, но не менее 7 суток. Продленное использование НМГ на амбулаторном этапе не было predetermined, решение было оставлено за лечащим врачом. Специфический контроль за инъекциями эноксапарина не был предусмотрен.

Интермиттирующая пневматическая компрессия проводилась пациентам Основной группы с помощью аппарата «Kendall SCD 700» (Cardinal Health, США) и пневматических манжет выше колена «Kendall SCD Comfort Sleeves» (Cardinal Health, США). Общий вид аппарата представлен на Рисунке 3.



Рисунок 3. Аппарат «Kendall SCD 700» с манжетами типа Comfort sleeves

Блоки управления были предоставлены спонсором в количестве 5 штук, а индивидуальные манжеты были закуплены лечебным учреждением. Манжеты подбирались по размеру конечности в соответствии с прилагающейся таблицей и использовались в индивидуальном порядке. Манжеты заменялись в рамках

одного клинического случая при их серьезном загрязнении, повреждении или потере фиксаторами своих свойств.

Использование ИПК начиналось в течение 12 часов после окончания операции, обычно сразу после транспортировки пациента в ОРИТ. ИПК осуществлялась в круглосуточном режиме в период пребывания в отделении интенсивной терапии. После перевода в профильный хирургический стационар ИПК продолжали в период нахождения больного в постели за исключением 6-часового ночного свободного от компрессии интервала с 12 часов ночи до 6 часов утра. Также манжеты снимали и аппарат отключали при любой попытке пациента встать с постели и начать двигаться. ИПК продолжали на протяжении всего периода стационарного лечения. Методы контроля за проведением ИПК (расчет комплаентности) описаны ниже в соответствующем разделе.

5. Наблюдение за пациентами и методы обследования

Общий срок наблюдения за участниками исследования составил 180 дней и был разделен на стационарный и амбулаторный периоды.

Скрининговое обследование выполнялось днем накануне операции при плановом характере госпитализации, непосредственно перед вмешательством или в течение 12 часов после его завершения при экстренной операции. Скрининговое обследование было направлено на определение соответствия пациента критериям исследования. Оно включало в себя стандартное клиническое обследование (сбор жалоб, анамнеза, физикальное исследование, анализ доступной медицинской документации) с акцентом на выявление возможных индивидуальных факторов риска ВТЭО. Пациент или его родственники (в случае бессознательного состояния или тяжелой деменции) опрашивались на предмет личной или семейной истории ВТЭО, отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, приема гормональных контрацептивов или других эстроген-содержащих медикаментов, наличия

тромбофилии и сопутствующих заболеваний. Производили прицельный осмотр нижних конечностей на предмет наличия варикозных вен, отеков, признаков повреждения и/или инфекции кожи и мягких тканей, оценивали артериальную пульсацию на стопе. Под варикозным расширением вен понимали наличие подкожных вен диаметром более 3 мм с характерной узловой или мешковидной трансформацией [34]. Под отеком подразумевали наличие симптома вдавления (ямки), возникающей при надавливании на мягкие ткани голени [148].

Сопутствующие заболевания, значимые для оценки риска развития ВТЭО (ХСН, ХОБЛ, серьёзное заболевание легких, воспалительное заболевание толстой кишки, сепсис, паралич нижних конечностей, инсульт), оценивали на основании имеющейся медицинской документации и клинической картины. Окончательная верификация их наличия осуществлялась привлекаемыми профильными специалистами. ИМТ рассчитывали на основании предоставленных медицинских записей. Отдельное измерение антропометрических данных не производили.

Перед началом введения антикоагулянтов также оценивали функцию почек путем расчета скорости клубочковой фильтрации по Кокрофту-Голту [76]. Пациенты с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин не включались в исследования, т.к. требовали отступления от стандартного режима введения НМГ [7].

Оценка риска развития ВТЭО производилась несколько раз: в рамках скрининга и по завершению стационарного периода лечения. Первично пациента оценивали в соответствии с Национальными рекомендациями [7], и в случае стратификации в группу высокого риска (большое хирургическое вмешательство у больных старше 60 лет или большое хирургическое вмешательство у больных 40-60 лет с наличием дополнительных индивидуальных факторов риска ВТЭО) повторно оценивали с помощью

шкалы Каприни версии 2005 года [51] в русскоязычной адаптации [21] (Таблица 1).

Таблица 1. Шкала Каприни версии 2005 в русскоязычной адаптации Лобастов К.В. и соавт., 2014 [21]

<p>1 балл</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Возраст 41-60 лет <input type="checkbox"/> Отек нижних конечностей <input type="checkbox"/> Варикозные вены <input type="checkbox"/> Индекс массы тела >25 кг/м² <input type="checkbox"/> Малое хирургическое вмешательство <input type="checkbox"/> Сепсис (<1 мес.) <input type="checkbox"/> Серьезное заболевание легких (в т.ч. пневмония давностью <1 мес.) <input type="checkbox"/> Прием оральных контрацептивов, гормонозаместительная терапия <input type="checkbox"/> Беременность и послеродовой период (<1 мес.) <input type="checkbox"/> В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (≥3), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития <input type="checkbox"/> Острый инфаркт миокарда <input type="checkbox"/> Хроническая сердечная недостаточность (<1 мес.) <input type="checkbox"/> Постельный режим у нехирургического пациента <input type="checkbox"/> Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе <input type="checkbox"/> Большое хирургическое вмешательство в анамнезе <1 мес. <input type="checkbox"/> Хроническая обструктивная болезнь легких 	<p>2 балла</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Возраст 61-74 года <input type="checkbox"/> Артроскопическая хирургия <input type="checkbox"/> Злокачественное новообразование <input type="checkbox"/> Лапароскопическое вмешательство (>45 мин.) <input type="checkbox"/> Постельный режим >72 часов <input type="checkbox"/> Иммобилизация конечности (<1 мес.) <input type="checkbox"/> Катетеризация центральных вен <input type="checkbox"/> Большая хирургия (>45 мин) <p>3 балла</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Возраст старше 75 лет <input type="checkbox"/> Личный анамнез ВТЭО <input type="checkbox"/> Семейный анамнез ВТЭО <input type="checkbox"/> Мутация типа Лейден <input type="checkbox"/> Мутация протромбина 20210А <input type="checkbox"/> Гипергомоцистеинемия <input type="checkbox"/> Гепарин-индуцированная тромбоцитопения <input type="checkbox"/> Повышенный уровень антител к кардиолипину <input type="checkbox"/> Волчаночный антикоагулянт <input type="checkbox"/> Другая врожденная или приобретенная тромбофилия <p>5 баллов</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Инсульт (<1 мес.) <input type="checkbox"/> Множественная травма (<1 мес.) <input type="checkbox"/> Эндопротезирование крупных суставов <input type="checkbox"/> Перелом костей бедра и голени (<1 мес.) <input type="checkbox"/> Травма спинного мозга/паралич (<1 мес.)
--	--

Первичный подсчет баллов Каприни производился во время скрининга. При этом допускалось включать в исследование пациентов с предполагаемой суммой баллов 11 и более (но не менее 9 на момент скрининга). Это допущение было сделано для включения больных с неподтверждёнными состояниями (ХСН, ХОБЛ, воспалительное заболевание толстой кишки, тромбофилия и пр.) и тех, у кого предполагался длительный петельный режим и продленное пребывание в ОРИТ.

Окончательный подсчет баллов производился перед выпиской из стационара или после наступления летального исхода. Таким образом, любые вновь возникшие состояния и осложнения стационарного лечения (сепсис, пневмония, катетеризация центральных вен, инфаркт, инсульт и пр.) брались в расчет, а неподтвержденные сопутствующие заболевания исключались из анализа. В результате этого финальный балл Каприни мог отличаться от исходного, рассчитанного в период скрининга. Для дальнейшего анализа брали значение, полученное при завершении стационарного лечения.

Ультразвуковое ангиосканирование выполнялось перед включением пациента в исследование (скрининг), каждые 3-5 суток стационарного периода лечения, а также (при возможности) через 30 и 180 дней после операции ослепленным экспертом (к.м.н. доцент кафедры Лобастов К.В.), не имевшим информации о принадлежности пациента к группе исследования и доступа к первичной медицинской документации. Исследования производились на аппарате Voluson I (General Electric, США) с использованием линейного датчика 5-13 МГц. Обязательному осмотру подлежали все вены голени и бедра. Вены таза и брюшной полости осматривались с помощью абдоминального конвексного датчика 2,5-5 МГц при наличии показаний.

Исследования производили в горизонтальном положении тела. Общая бедренная вена (ОБВ), бедренная вена (БВ), большая подкожная вена (БПВ) и ее притоки осматривались в положении тела лежа на спине со слегка согнутой

в коленном суставе и отведенной (супинированной) ногой. Подколенная вена (ПкВ), малая подкожная вена (МПВ) и ее притоки осматривались в положении тела лежа на животе с легким упором конечности на пальцы стоп. При бессознательном состоянии пациента и/или отсутствии возможности перевернуться на живот ПкВ и МПВ осматривались в состоянии максимального отведения (супинации) и сгибания конечности в колене под углом 45 градусов медиальным доступом к подколенной ямке и задней поверхности голени. ЗББВ и медиальные мышечные вены голени осматривались в положении лежа на спине с отведением (супинацией) и легким сгибанием конечности колене доступом со стороны медиальной поверхности голени. МБВ и латеральные мышечные вены голени осматривались в положении тела на спине с приведением (пронацией) и сгибанием конечности в колене под углом 45-90 градусов доступом со стороны латеральной поверхности голени. ПББВ осматривались в положении тела на спине при разогнутой и расслабленной конечности. В случае затруднительной визуализации вен голени в горизонтальном положении тела исследование могло быть повторено в положении сидя со сгибанием конечности в коленном суставе на 45 градусов.

Основным критерием проходимости вен бедра и голени служила их полная сжимаемость при компрессии датчиком в В-режиме. Частичная или полная несжимаемость ранее интактного сосуда или полная несжимаемость ранее пораженного сосуда служили основным критерием тромботической окклюзии. Дополнительными критериями являлись: увеличение диаметра вены в сравнении с прилежащей артерией, наличие внутрипросветных включений различной степени эхогенности, отсутствие кровотока в режиме цветового картирования, обнаружение ранее не задокументированных признаков посттромботических изменений при выполнении исследования через 30 и 180 дней после операции.

Режим цветового картирования использовался в сомнительных ситуациях для оценки проходимости вен голени, в качестве дополнительного метода для оценки вен бедра и в качестве основного метода при оценке вен таза и брюшной полости. Для стимуляции кровотока применяли дистальную мануальную компрессионную пробу и активные сгибательно-разгибательные движения в голеностопном суставе. Отсутствие кровотока в режиме цветового картирования считали дополнительным (для сосудов бедра и голени) или основным (для сосудов таза и брюшной полости) критерием тромботической окклюзии.

При выполнении первичного УЗАС в обязательном порядке оценивали и тщательным образом документировали любые посттромботические изменения в виде отсутствия вены в типичной месте, утолщенной стенки сосуда, резидуальной венозной окклюзии или стеноза и клапанной недостаточности. При повторном УЗАС в период стационарного лечения признаками нового тромботического поражения считали только тотальную повторную окклюзию ранее пораженного венозного сегмента или любую окклюзию ранее интактного венозного сегмента. При этом изменения степени резидуальной венозной обструкции не принимались в расчет. На амбулаторном этапе через 30 и 180 дней после операции обнаружение любых ранее не задокументированных посттромботических изменений считалось признаком перенесенного тромбоза за период наблюдения.

Помимо оценки состояния венозного русла первичное УЗАС заканчивалось измерением ЛПИ на задней большеберцовой артерии в режиме импульсно-волнового доплера по известной методике [40].

КТ-ангиопульмонография выполнялась с целью верификации ТЭЛА при наличии мотивированных клинических подозрений [143]. Ее производили на 6-срезовом компьютерном томографе Somatom Emotion (Siemens, Германия). Для этого в периферическую вену устанавливали катетер размером 18-20G, через

который вводили изосомолярный раствор йодсодержащего контрастного вещества с концентрацией йода 300-350 мг/мл. Объем контрастного раствора при использовании одноколбового инжектора составлял 100 мл, а при двухколбовом инжекторе – 100 мл с наличием 30 мл физиологического раствора во второй колбе. Скорость инфузии составляла 4 мл/с. КТ-исследование проводили в следующем режиме: коллимация – 1 мм, напряжение на трубке 120 кВ при силе тока 100-750 мА.

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

Критериями диагноза при КТ-ангиопульмонографии служили: дефект контрастирования дистального русла легочной артерии с возможным увеличением диаметра проксимальных сосудов, частичный дефект заполнения, окруженный контрастом, по типу «мятной конфеты» (polo mint sign) в аксиальном срезе или по типу «железной дороги» в продольном срезе, пристеночный дефект наполнения, образующий острый угол с артериальной стенкой [238].

Секционное исследование по стандартной методике выполнялось у всех скончавшихся в стационаре пациентов вне зависимости от наличия верифицированного венозного тромбоза или легочной эмболии. В процессе аутопсии в обязательном порядке осматривали ствол, главные, долевыи и сегментарные ветви легочной артерии на предмет тромбов, легочную

паренхиму на предмет инфарктной пневмонии, а также нижнюю полую вену и магистральные вены нижних конечностей на предмет тромбоза. Отказ от выполнения секционного исследования служил серьезным отклонением от Протокола.

Наблюдение за пациентом в период стационарного лечения включало ежедневное клиническое обследование, акцентированное на выявление симптомов ТПВ, ТГВ, ТЭЛА, кровотечения, повреждения кожи и мягких тканей нижних конечностей.

После завершения операции собирались следующие сведения о ней: вид (по основному оперативному приему, например, передняя резекция прямой кишки), объем (простая или расширенная/комбинированная с вмешательством на соседних органах), способ (вариант доступа: открытый, лапароскопический, ассистированный), радикальность (радикальная или паллиативная), срочность (плановая, срочная, экстренная), длительность, а также применявшийся вариант обезболивания.

Манжеты ИПК ежедневно снимались на 15-20 минут с целью инспекции состояния кожи и оценки артериальной пульсации на стопе. При возникновении любых органных осложнений или выявлении новых сопутствующих заболеваний, оказывающих влияние на риск развития ВТЭО, производилась консультация соответствующего профильного специалиста (кардиолог, невролог, пульмонолог, инфекционист и пр.).

УЗАС выполнялось в период скрининга и далее каждые 3-5 суток после операции в течение всего периода пребывания в стационаре, а также в экстренном порядке при возникновении любых подозрений на развитие ВТЭО. В последнем случае исследование могло быть выполнено персоналом лечебного учреждения с последующей повторной оценкой и верификацией ослепленным экспертом.

КТ-ангиопульмонография выполнялась в экстренном порядке при возникновении мотивированных клинических подозрений на развитие ТЭЛА. Аутопсии подвергались все скончавшиеся пациенты.

В случае регистрации бессимптомного венозного тромбоза или возникновения клинических подозрений на развитие симптоматического эпизода ВТЭО проведение ИПК прекращалось. После верификации диагноза пациенту назначались лечебные дозы антикоагулянтов на срок 3-6 месяцев и более в соответствии с актуальными рекомендациями, и он выбывал из исследования. Если диагноз не подтверждался, то возобновление ИПК было возможно после установки точного диагноза, имитировавшего симптоматику ВТЭО.

При выявлении признаков повреждения кожи и мягких тканей нижних конечностей решение о возможности продолжать эластичную и пневматическую компрессию принималось индивидуально в зависимости от их глубины и обширности. В случае невозможности дальнейшего использования компрессии пациент выбывал из исследования.

Наблюдение за пациентом после выписки из стационара включало УЗАС, и/или клиническое обследование, и/или телефонный звонок через 30 и 180 дней после операции. В случае, если больной к 30-м суткам не был выписан из стационара, результаты наблюдения за ним учитывались при анализе соответствующих конечных точек.

Ведущей целью наблюдения после выписки из стационара было выполнение клинического обследования и УЗАС. При невозможности очного визита допускалось телефонное интервью с целенаправленным выявлением возможных эпизодов симптоматических ВТЭО, произошедших за отчетный период времени.

При очном клиническом обследовании особое внимание уделяли анализу медицинской документации на предмет возникновения

симптоматических и бессимптомных эпизодов ВТЭО, подтвержденных соответствующими инструментальными методами.

Методика проведения УЗАС не отличалась от таковой, используемой в период стационарного лечения. Исследование выполнялось ослепленным экспертом. Обнаружение любых не зарегистрированных ранее посттромботических изменений считалось критерием перенесенного тромбоза за отчетный период времени.

В случае недоступности пациента для очного осмотра допускалось проведение телефонного интервью с тщательным выяснением истории болезни и целенаправленным выявлением возможных симптоматических эпизодов ВТЭО за отчетный период времени. В случае, если пациент сообщал о возникновении ВТЭО его мотивировали явиться на очную консультацию или просили предоставить на электронной почте документы, подтверждающие перенесенное осложнение. В случае, если за прошедший период наблюдения наступал летальный исход, Исследователь должен был выяснить официальную причину смерти у родственников или в медицинском учреждении по месту жительства (или прикрепления), а также получить копию медицинского свидетельства о смерти (или его корешка).

6. Методы измерения комплаентности

Комплаентность при использовании госпитального противоэмболического трикотажа и эноксапарина специальным образом не оценивалась. Для расчета комплаентности при использовании ИПК была разработана специальная Карта регистрации процедуры, фрагмент которой представлен в Таблице 2.

С целью расчета комплаентности Исследователь (по будним дням) или дежурный медицинский персонал (по выходным и праздничным дням) инспектировал палату пациента 5 раз в сутки, отмечая каждый раз нахождение больного в постели и наличие на его ногах манжет с работающим устройством

ИПК. В случае, если пациент был в постели, а устройство не работало, инспектор делал соответствующую отметку в Карте и производил наложение пневмокомпрессии.

Таблица 2. Фрагмент карты регистрации процедуры ИПК с примером расчета комплаентности

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

Комплаентность рассчитывалась как отношение общего числа визитов, при которых пациент был обнаружен лежащим в постели к общему числу визитов, при которых аппарат ИПК функционировал. Пример расчета приведен в Таблице 2. В день 1 инспектор 5 раз обнаружил пациента в постели и все время аппарат ИПК был наложен и функционировал, что соответствует 100% комплаентности. В день 2 инспектор обнаружил пациента в постели только 2 раза, но в обоих случаях аппарат был наложен и функционировал, что также соответствует 100% комплаентности. В день 3 инспектор обнаружил пациента в постели 5 раз, но аппарат ИПК функционировал только во время двух инспекционных визитов, что соответствует комплаентности 40%.

7. Методы статистического анализа

При статистическом анализе и представлении результатов учтены наиболее актуальные рекомендации New England Journal of Medicine [116], а также требования стандарта CONSORT для рандомизированных клинических исследований [85]. Первичный статистический анализ выполнен с помощью двухстороннего точного теста Фишера в модифицированной популяции intention-to-treat, куда включены все рандомизированные пациенты, кроме тех, кто был включен вопреки критериям или отозвал свое согласие на участие в исследовании после рандомизации. Первичная конечная точка представлена в виде абсолютных и относительных величин, а также относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) [199]. Вторичный статистический анализ первичной конечной точки проведен с помощью нескорректированной регрессии Кокса с цензурированием данных по сроку регистрации венозного тромбоза или сроку завершения стационарного этапа лечения. Результаты представлены в виде отношения рисков (HR) с 95% ДИ. Для оценки сроков регистрации венозного тромбоза построены кривые Каплана-Мейера, достоверность различий между которыми рассчитана с помощью лог-рангового теста. Дополнительно использована регрессия Кокса, скорректированная по возрасту, полу, локализации и гистологической структуре опухоли, стадии онкологического процесса, рецидиву рака, характеристикам операции (вид, способ, объем, срочность, длительность, радикальность), методу обезболивания и суммарному баллу Каприни.

Анализ вторичных конечных точек выполнен с помощью двустороннего точного теста Фишера и представлен в виде абсолютных и относительных величин, а также относительного риска с 95% ДИ.

Дополнительно использован однофакторный и многофакторный регрессионный анализ для выявления наиболее значимых предикторов развития искомых явлений в соответствии с известными правилами [200].

Анализ чувствительности, анализ подгрупп, анализ пропущенных данных не планировался.

Данные представлены в виде средних величин со стандартным отклонением или медианы с интерквартильным размахом, абсолютных и относительных величин с 95% ДИ. Все статистические расчеты выполнены в программных пакетах IBM SPSS v.19 и MedCalc v.18.9.1. Статистически значимым принято значение $p < 0,05$ ($p < 0,10$ при разведочном регрессионном анализе).

Расчет объема выборки. Распространенность бессимптомных ВТЭО в группе чрезвычайно высокого риска на фоне использования стандартной профилактики (эластичная компрессия и стандартные дозы гепаринов) составляет около 30% [154, 155]. Предполагая, что фармако-механический подход обеспечивает дополнительное снижение вероятности развития названных осложнений на 60% [133], ожидаемое абсолютное снижение риска было оценено на уровне 18%. Используя точный тест Фишера как первичный метод статистического анализа, при мощности исследования 80% и ошибке I рода 0,05, расчетная мощность исследования составила 180 пациентов (90+90 в каждой группе). Предполагая выбывание 10% больных по собственному желанию, ввиду серьезных отклонений от Протокола или по другим причинам, искомый объем выборки был определен, как 200 пациентов.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

1. Количество осмотренных, включенных и отслеженных пациентов

Период включения в исследование продолжался с февраля 2017 года по апрель 2018 года, в течение которого процедуре скрининга подверглось 408 пациентов. Несоответствие критериям включения и наличие критериев исключения было выявлено в 203 случаях ввиду недостаточно высокого балла Каприни (n=152; 75,0%), необходимости использования антикоагулянтов в дозах, отличных от Протокола исследования (n=26; 13,0%), обнаружения ТГВ при скрининговом УЗАС (n=14; 7,0%), отказа пациента от участия (n=9; 4,0%) и наличия у больного ранее имплантированного кава-фильтра (n=2; 1,0%). Таким образом, 205 пациентов прошли процедуру рандомизации и были первично распределены в Основную (n=104) и Контрольную (n=101) группы. Между тем, после рандомизации у одного пациента Основной группы и четырех больных контрольной группы колоректальный рак не был подтвержден, в результате чего они были исключены из исследования. Таким образом, в Основной группе осталось 103 участника и в Контрольной группе – 97 участников, которые и составили анализируемую модифицированную ITT популяцию.

За период стационарного наблюдения ни один пациент не был потерян для наблюдения. Через 30 суток после операции удалось отследить 93% и 91% пациентов Основной и Контрольной групп соответственно. Через 180 дней этот показатель составил 87% и 74% соответственно. Таким образом, полный период наблюдения завершило более 80% участников исследования. Подробная динамика включения, отслеживания и анализа пациентов в соответствии с рекомендациями CONSORT представлена на Рисунке 4.

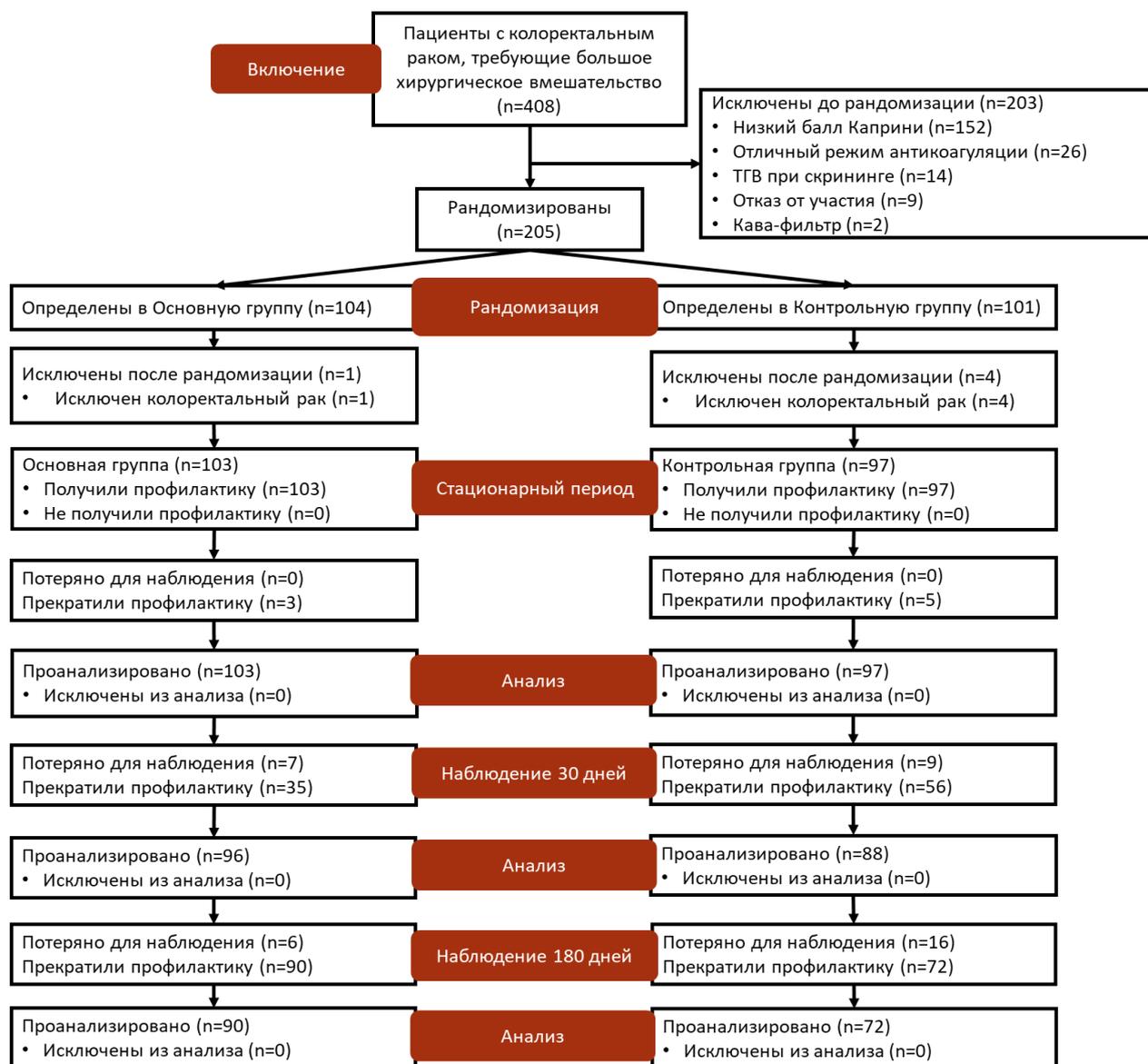


Рисунок 4. Диаграмма CONSORT

2. Характеристика пациентов

Возраст пациентов варьировал в пределах от 40 до 90 лет (средний возраст $74,1 \pm 6,6$ лет), было включено 123 (61,5%) женщины и 77 (38,5%) мужчин в соотношении 1:1,6. Характеристика основного заболевания приведена в Таблицах 3-5. По локализации преобладали опухоли прямой (29,5%), сигмовидной (17,5%) и слепой (12,0%) кишки. Первично-множественный синхронный рак наблюдался у 95 пациентов.

Таблица 3. Локализация первичной опухоли

Локализация опухоли	n	%
Прямая кишка	59	29,5
Ректосигмоидный отдел толстой кишки	17	8,5
Сигмовидная кишка	35	17,5
Нисходящая ободочная кишка	5	2,5
Селезеночный изгиб ободочной кишки	5	2,5
Поперечная ободочная кишка	7	3,5
Печеночный изгиб ободочной кишки	15	7,5
Восходящая ободочная кишка	15	7,5
Слепая кишка	24	12,0
Первично-множественный синхронный рак	18	9,0
Всего	200	100,0

Таблица 4. Гистологическая структура опухоли

Вариант гистологического строения опухоли	n	%
Низко дифференцированная аденокарцинома	10	5,0
Умеренно дифференцированная аденокарцинома	160	80,0
Высоко дифференцированная аденокарцинома	17	8,5
Аденокарцинома неуточненной дифференцировки	2	1,0
Слизьпродуцирующая аденокарцинома	3	1,5
Перстневидноклеточный рак	1	0,5
Плоскоклеточный неороговевающий рак	7	3,5
Всего	200	100,0

Таблица 5. Характеристика онкологического процесса

Характеристика		n	%	Характеристика		n	%	
TNM классификация	Tumor	is	1	0,5	Клиническая стадия онкологического процесса	0	1	0,5
		1	9	4,5				
		2	24	12,0		I	27	13,5
		3	67	33,5				
		4a	78	39,0		IIa	50	25,0
		4b	21	10,5		IIb	35	17,5
	Nodus	0	133	66,5		IIc	6	3,0
		1a	20	10,0		Всего II	91	45,5
		1b	15	7,5		IIIa	4	2,0
		1c	2	1,0		IIIb	34	17,0
		2a	17	8,5		IIIc	20	10,0
		2b	13	6,5		Всего III	58	29,0
	Mts	0	177	88,5		IVa	14	7,0
		1a	15	7,5		IVb	9	4,5
		1b	8	4,0		Всего IV	23	11,5

Только 4 пациента (2,0%) подвергались оперативному вмешательству по поводу рецидива злокачественного новообразования, во всех остальных случаях заболевание носило первичный характер. По гистологической структуре опухоли абсолютно преобладала умеренно дифференцированная аденокарцинома встречающаяся у 80% пациентов. Местное распространение опухолевого процесса с прорастанием в соседние органы отмечали в 10,5% случаев, наличие регионарных метастазов в лимфатические узлы – в 33,5%, а отдаленных метастазов – в 11,5%. Осложнения были представлены толстокишечной непроходимостью в двух случаях (1,0%), перфорацией опухоли в одном случае (0,5%) и толстокишечным кровотечением в одном случае (0,5%). Большая часть пациентов (59,5%) подвергалась лечению по поводу 0-II клинической стадии онкологического процесса.

3. Характеристика выполненных оперативных вмешательств

По поводу основного заболевания пациентам выполнялось большое оперативное вмешательство длительностью от 45 до 385 минут (в среднем, $131,0 \pm 49,7$ мин) открытым (n=152; 76,0%), лапароскопическим (n=26; 13,0%) или лапароскопически-ассистированным (n=22; 11,0%) способом в плановом (n=190; 95,0%), срочном (n=5; 2,5%) или экстренном (n=5; 2,5%) порядке преимущественно под эндотрахеальным наркозом (n=195; 97,5%) и под спинальной анестезией (n=5; 2,5%) в отдельных случаях. Вид выполненных оперативных пособий приведен в Таблице 6. В большинстве случаев вмешательства имели радикальный характер (n=181; 90,5%), реже решали паллиативные задачи (n=19; 9,5%). В 47 случаях (23,5%) операции носили комбинированный характер и были дополнены вмешательством на других органах и тканях: удаление придатков (n=12; 6,0%), удаление матки (n=3; 1,5%), удаление простаты (n=6; 3,0%), резекция стенки мочевого пузыря (n=7; 3,5%), резекция стенки влагалища (n=3; 1,5%), резекция стенки малого таза (n=4; 2,0%), резекция тонкой кишки (n=6; 3,0%), резекция толстой кишки (n=5; 2,5%),

резекция сегмента печени или радиочастотная абляция очагового образования в ней (n=5; 2,5%), удаление желчного пузыря (n=3; 1,5%), резекция желудка (n=1; 0,5%), удаление селезенки (n=1; 0,5%), резекция паранефрия (n=4; 2,0%), удаление почки (n=1; 0,5%), резекция тканей брюшной стенки (n=4; 2,0%). В 73 случаях (36,5%) операция завершилась наложением стомы.

Таблица 6. Вид выполненных оперативных вмешательств

Вид операции	n	%
Трансанальная резекция опухоли	1	0,5
Брюшно-промежностная и промежностная экстирпация прямой кишки	13	6,5
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	10	5,0
Передняя резекция прямой кишки	59	29,5
Резекция сигмовидной кишки	31	15,5
Обструктивная резекция сигмовидной кишки по Гартману	5	2,5
Левосторонняя гемиколэктомия	13	6,5
Резекция поперечной ободочной кишки	6	3,0
Правосторонняя гемиколэктомия	54	27,0
Тотальная или субтотальная колэктомия	2	1,0
Лапаротомия, наложение стомы	3	1,5
Эксплоративная лапаротомия	3	1,5
Всего	200	100,0

4. Характеристика индивидуальных факторов риска ВТЭО

Помимо онкологического заболевания и выполненного большого оперативного вмешательства пациенты имели индивидуальные дополнительные факторы риска развития ВТЭО, распространенность которых приведена в Таблице 7. Это нашло отражение в баллах Каприни, сумма которых варьировала в пределах от 9 до 23 и в среднем составляла $10,9 \pm 2,0$. Только 100 пациентов (50,0%) получили при финальной оценке 11 и более баллов и были отнесены к группе чрезвычайно высокого риска развития ВТЭО. В остальных случаях балл был снижен по следующим причинам: непредвиденная ранняя активизация пациента (n=50), отсутствие предполагаемой ХОБЛ (n=14), отсутствие предполагаемой тромбофилии (n=12), отсутствие предполагаемой

застойной ХСН (n=10), отсутствие предполагаемого воспалительного заболевания толстой кишки (n=7), отсутствие предполагаемого АФС (n=5), отсутствие предполагаемого сепсиса (n=2).

Таблица 7. Распространенность индивидуальных факторов риска ВТЭО в соответствии со шкалой Каприни

Фактор риска	n	%
Возраст 41-60 лет	5	2,5
Возраст 61-74 года	93	46,5
Возраст 75 лет и старше	102	51,0
Отек нижних конечностей	158	79,0
Варикозные вены	159	79,5
Сепсис (<1 мес.)	4	2,0
Острый инфаркт миокарда	1	0,5
Застойная ХСН (<1 мес.)	54	27,0
Большая операция в анамнезе (<1 мес.)	1	0,5
Воспалительное заболевание толстой кишки	5	2,5
ХОБЛ	24	12,0
Ожирение (ИМТ >25 кг/м ²)	129	64,5
Прием гормональных контрацептивов или ГЗТ	1	0,5
Акушерские потери	1	0,5
Серьезное заболевание легких, включая пневмонию (<1 мес.)	4	2,0
Длительный постельный режим (>72 часов)	115	57,5
Злокачественное новообразование	200	100,0
Личный анамнез ВТЭО	13	6,5
Семейный анамнез ВТЭО	1	0,5
Катетеризация центральной вены	27	13,5
Большая операция (> 45 мин)	174	87,0
Лапароскопическая операция (> 45 мин)	26	13,0
Гипсовая иммобилизация (<1 мес.)	1	0,5
ОНМК (<1 мес.)	1	0,5
Повреждение спинного мозга, паралич (<1 мес.)	1	0,5

5. Характеристика сроков пребывания в стационаре и проведенных профилактических мероприятий

Срок пребывания пациентов в стационаре соответствовал длительности послеоперационного периода и варьировал в пределах от 5 до 58 суток и в среднем составлял $13,1 \pm 6,4$ суток. Длительность нахождения в ОРИТ колебалась от 0 до 37 дней, медиана: 2 суток, интерквартильный размах: 1-3 суток. За это время у каждого участника было выполнено от 1 до 7 ультразвуковых исследований (за исключением скринингового), в среднем – $2,9 \pm 1,0$ исследований на пациента.

Использование эластичной компрессии было начато у всех пациентов до операции. В 5 случаях экстренного вмешательства первично накладывали компрессионный бандаж из бинтов длинной растяжимости, однако госпитальный противоэмболический трикотаж был подобран и надет в течение первых 24 часов после завершения операции. Введение НМГ было начато за 12 часов до операции в 195 случаях (97,5%) и в течение 12 часов после завершения вмешательства в оставшихся 5 наблюдениях (2,5%). Потребности в более позднем начале введения антикоагулянта не наблюдалось.

После выписки из стационара только 59 пациентов (29,5%) получили рекомендации от лечащих врачей продолжить использование НМГ на амбулаторном этапе. На адъювантную химиотерапию было направлено 54 пациента (27%).

6. Сопоставимость групп

Результаты сравнения пациентов обеих групп представлены в Таблице 8. Группы оказались сопоставимы по демографическим признакам, характеристикам основного заболевания и объему проведенного оперативного лечения. Различия заключались частоте паллиативного хирургического вмешательства, которое чаще выполнялось в Контрольной группе (16,5% против 2,9%).

Таблица 8. Результаты сравнения между группами по основным параметрам

Сравниваемый параметр	Основная группа (n=103)	Контрольная группа (n=97)	p
Возраст - лет	74,5±5,0	73,8±7,9	0,471 ¹
Пол – n (%)			
Мужской	38 (36,9)	39 (40,2)	0,664 ²
Женский	65 (63,1)	58 (59,8)	
Локализация опухоли – n (%)			
Прямая кишка	29 (28,2)	30 (30,9)	0,269 ³
Ректосигмоидный отдел	11 (10,7)	6 (6,2)	
Сигмовидная кишка	18 (17,5)	17 (17,5)	
Нисходящая ободочная кишка	3 (2,9)	2 (2,1)	
Селезеночный изгиб	3 (2,9)	2 (2,1)	
Поперечная ободочная кишка	4 (3,9)	3 (3,1)	
Печеночный изгиб	4 (3,9)	11 (11,3)	
Восходящая ободочная кишка	9 (8,7)	6 (6,2)	
Слепая кишка	9 (8,7)	15 (15,5)	
Первично-множественный рак	13 (12,6)	5 (5,2)	
Умеренно дифференцированная аденокарцинома – n (%)	86 (83,5)	74 (76,3)	0,220 ²
Клиническая стадия онкологического процесса – n (%)			
0	1 (1,0)	0 (0,0)	0,195 ³
I	15 (14,6)	12 (12,4)	
II	48 (46,6)	43 (44,3)	
III	32 (31,1)	26 (26,8)	
IV	7 (6,8)	16 (16,5)	
Рецидивная опухоль – n (%)	2 (1,9)	2 (2,1)	1,000 ²
Способ операции – n (%)			
Открытый	76 (73,8)	76 (78,4)	
Лапароскопический	16 (15,5)	10 (10,3)	
Лапароскопически ассистированный	11 (10,7)	11 (11,3)	
Срочность операции – n (%)			
Плановая	99 (96,1)	91 (93,8)	0,528 ²
Неплановая	4 (3,9)	6 (6,2)	

Плюс-минус обозначает среднее значение со стандартным отклонением, распределение проверено с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для сравнения значений использовано: 1 – t-тест; 2 – двусторонний точный тест Фишера; 3- тест хи-квадрат; 4 – U-тест. Жирным шрифтом обозначены статистически значимые различия.

Таблица 8. Продолжение

Сравниваемый параметр	Основная группа (n=103)	Контрольная группа (n=97)	p
Радикальность операции – n (%)			
Радикальная	100 (97,1)	81 (83,5)	0,001²
Паллиативная	3 (2,9)	16 (16,5)	
Комбинированная операция – n (%)	21 (2,04)	26 (26,8)	0,319 ²
Вид обезболивания – n (%)			
ЭТН	103 (100,0)	92 (94,8)	0,025²
СМА	0 (0,0)	5 (5,2)	
Длительность операции - мин	138,2±48,5	123,4±50,1	0,036¹
Средний балл Каприни	10,9±1,7	10,9±2,2	0,839 ¹
Пропорция пациентов ≥11 баллами Каприни – n (%)	55 (53,4)	45 (46,4)	0,396 ²
Медиана срока наблюдения в стационаре (ИКР)	11 (10-13)	12 (10-15)	0,064 ⁴
Медиана срока пребывания в ОРИТ (ИКР)	1 (1-3)	3 (1-3,5)	0,001⁴
Среднее число УЗАС на пациента	3,0±0,7	2,7±1,2	0,083 ¹
Комплаентность с ИПК	90,7±12,0	-	-

Плюс-минус обозначает среднее значение со стандартным отклонением, распределение проверено с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для сравнения значений использовано: 1 – t-тест; 2 – двусторонний точный тест Фишера; 3- тест хи-квадрат; 4 – U-тест. Жирным шрифтом обозначены статистически значимые различия.

В Контрольной группе также чаще использовалась спинномозговая анестезия (5,2% против 0,0%), а средняя длительность оперативного пособия была меньше (123,5 минуты против 138,2 минут). Медиана срока пребывания в ОРИТ для Контрольной группы составила 3 суток против 1 суток для Основной группы. Между тем группы оказались сопоставимы по основному критерию включения – среднему баллу Каприни, а также по удельному весу больных с наличием 11 и более баллов, которые относились к группе чрезвычайно высокого риска. Сравнительная оценка распространенности индивидуальных факторов риска развития ВТЭО в соответствии со шкалой Каприни представлена в Таблице 9.

Таблица 9. Сравнение распространенности индивидуальных факторов риска по шкале Каприни

Фактор риска	Основная группа (n=103)	Контрольная группа (n=97)	p
Возраст 41-60 лет – n (%)	0 (0,0)	5 (5,2)	0,025
Возраст 61-74 года – n (%)	51 (49,5)	42 (43,3)	0,398
Возраст 75 лет и старше – n (%)	52 (50,5)	50 (51,5)	0,888
Отек нижних конечностей – n (%)	93 (90,3)	65 (67,0)	0,001
Варикозные вены – n (%)	101 (98,1)	58 (59,8)	0,001
Сепсис (<1 мес.) – n (%)	0 (0,0)	4 (4,1)	0,054
Острый инфаркт миокарда – n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)	0,485
Застойная ХСН (<1 мес.) – n (%)	24 (23,3)	30 (30,9)	0,265
Большая операция в анамнезе (<1 мес.) – n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)	0,485
Воспалительное заболевание толстой кишки – n (%)	2 (1,9)	3 (3,1)	0,675
ХОБЛ – n (%)	9 (8,7)	15 (15,5)	0,191
Ожирение (ИМТ >25 кг/м ²) – n (%)	76 (73,8)	53 (54,6)	0,005
Прием гормональных контрацептивов или ГЗТ – n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)	0,485
Акушерские потери – n (%)	1 (1,0)	0 (0,0)	1,000
Серьезное заболевание легких, включая пневмонию (<1 мес.) – n (%)	1 (1,0)	3 (3,1)	0,357
Длительный постельный режим (>72 часов) – n (%)	43 (41,7)	72 (74,2)	0,001
Злокачественное новообразование – n (%)	103 (100,0)	97 (100,0)	-
Личный анамнез ВТЭО – n (%)	6 (5,8)	7 (7,2)	0,778
Семейный анамнез ВТЭО – n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)	0,485
Катетеризация центральной вены – n (%)	17 (16,5)	10 (10,3)	0,220
Большая операция (> 45 мин) – n (%)	87 (84,5)	87 (89,7)	0,300
Лапароскопическая операция (> 45 мин) – n (%)	16 (15,5)	10 (10,3)	0,300
Гипсовая иммобилизация (<1 мес.) – n (%)	1 (1,0)	0 (0,0)	1,000
ОНМК (<1 мес.) – n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)	0,485
Повреждение спинного мозга, паралич (<1 мес.) – n (%)	1 (1,0)	0 (0,0)	1,000

Значение p рассчитано с помощью двустороннего точного теста Фишера. Жирным шрифтом обозначены статистически значимые различия.

Признаки ХЗВ, в виде отека нижних конечностей и наличия варикозных вен, чаще встречались у пациентов Основной группы, у которых также чаще регистрировалось ожирение. Длительный постельный режим, наоборот, был более характерен для больных Контрольной группы. Других существенных различий по распространенности индивидуальных факторов риска развития ВТЭО выявлено не было.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Первичная конечная точка

Первичная конечная точка (бессимптомный тромбоз поверхностных или глубоких вен, выявленный при целенаправленном УЗАС в период стационарного пребывания) была зарегистрирована у 1 из 103 пациентов (1,0%) Основной группы и у 23 из 97 больных (23,7%) Контрольной группы (относительный риск, 0,041; 95% ДИ: 0,006-0,297; $p < 0,0001$). Наиболее частой формой поражения служил изолированный тромбоз мышечных вен голени, который был выявлен у одного больного Основной группы и у 12 пациентов Контрольной группы. Таким образом, названная локализация являлась доминирующей и определялась в 13 из 24 случаев (54%) венозных окклюзий. У 7 пациентов Контрольной группы наблюдали дистальный тромбоз вен голени (поражение ЗББВ, МБВ или их сочетание), который в 5 случаях представлял собой распространение патологического процесса из мышечных вен. Таким образом, общая вовлеченность мышечных вен голени в тромботический процесс составила 75%. Тромбоз поверхностных вен был выявлен у 4 пациентов Контрольной группы и представлял собой окклюзию ствола БПВ, достигающую средней или верхней трети бедра в 3 наблюдениях, или окклюзию ствола МПВ до устья подколенной вены в одном случае. Распространение тромботического процесса на подколенную вену и в более проксимальные венозные сегменты не наблюдали. Локализация выявленного венозного тромбоза представлена в Таблице 10.

Всем пациентам с выявленным ТГВ назначили стандартную антикоагулянтную терапию: эноксапарин 1 мг/кг массы тела подкожно 2 раза в сутки с последующим переходом на ривароксабан 15 мг 2 раза в сутки общим курсом до 3-х недель от момента диагностики тромбоза с дальнейшим уменьшением дозы ривароксабана до 20 мг 1 раз в сутки. Срок инициальной терапии эноксапарином определялся индивидуально и зависел от общего состояния пациента. В ряде случаев лечение тромбоза начиналось с терапии

оральным антикоагулянтом. Общая длительность терапии составляла 3 месяца или более на усмотрение лечащего врача. При ТПВ назначали эноксапарин в дозе 1,5 мг/кг в сутки (75% от стандартной лечебной дозы) на срок до 7 дней с последующим переходом на дозу 1 мг/кг в сутки (50% от лечебной дозы) общим курсом до 45 дней или более на усмотрение лечащего врача. У одного больного при угрозе распространения тромботического процесса на общую бедренную вену выполнили кроссэктомию с последующим назначением адекватной антикоагулянтной терапии.

Таблица 10. Локализация выявленного венозного тромбоза (первичная конечная точка)

Локализация венозного тромбоза	Основная группа (n=103)	Контрольная группа (n=97)
Изолированный тромбоз мышечных вен голени – n (%)	1 (1,0)	12 (12,4)
Дистальный ТГВ – n (%)	0 (0,0)	7 (7,2)
Тромбоз подкожных вен – n (%)	0 (0,0)	4 (4,1)
Всего	1 (1,0)	23 (23,7)

Таким образом, применение ИПК у пациентов Основной группы позволило достоверно снизить относительный риск развития послеоперационного бессимптомного венозного тромбоза на 95,9% и абсолютный риск на 22,7%. Количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить один эпизод бессимптомного венозного тромбоза (NNT) составило 4,4 по результатам первичного статистического анализа.

Вторичный статистический анализ первичной конечной точки подтвердил наличие достоверных различий между группами. Его результаты представлены в Таблице 11. По нескорректированной регрессии Кокса отношение рисков развития бессимптомного венозного тромбоза при использовании ИПК составило 0,041 (95% ДИ, 0,006-0,306), что соответствует снижению

относительного риска развития венозного тромбоза на 95,9%. Скорректированная по полу и возрасту пациента, локализации и гистологической структуре опухоли, стадии T, N, M, клинической стадии заболевания, рецидиву рака, виду, способу, объему, срочности, радикальности, длительности, операции, характеру обезболивания и суммарному баллу Каприни регрессия Кокса подтвердила достоверность полученных результатов: отношение рисков, 0,004; 95% ДИ, 0,001-0,262.

Таблица 11. Результаты статистического анализа по первичной конечной точке в модифицированной ITT популяции

Показатель	Основная группа (n=103)	Контрольная группа (n=97)
Бессимптомный венозный тромбоз на стационарном этапе лечения – n/n всего (%)	1/103 (1,0)	23/97 (23,7)
Относительный риск (95% ДИ)	0,041 (0,006-0,297)	референс
Медиана количества дней до достижения первичной конечной точки (ИКР)	5 (-)*	6 (5-7)
Нескорректированное отношение рисков HR (95% ДИ)	0,041 (0,006-0,306)	референс
Скорректированное отношение рисков HR (95% ДИ)	0,004 (0,001-0,262)	референс

*ИКР не рассчитан в связи с наличием единственного наблюдения

В Основной группе единственный венозный тромбоз был зарегистрирован на 5-е сутки после операции. В Контрольной группе медиана срока регистрации первичной конечной точки составила 6 суток (интерквартильный размах, 5-7 суток). Анализ времени до регистрации первичной конечной точки с помощью построения кривых Каплана-Мейера (Рисунок 5) подтвердил достоверность различий между группами ($p < 0,0001$, лог-ранговый тест).

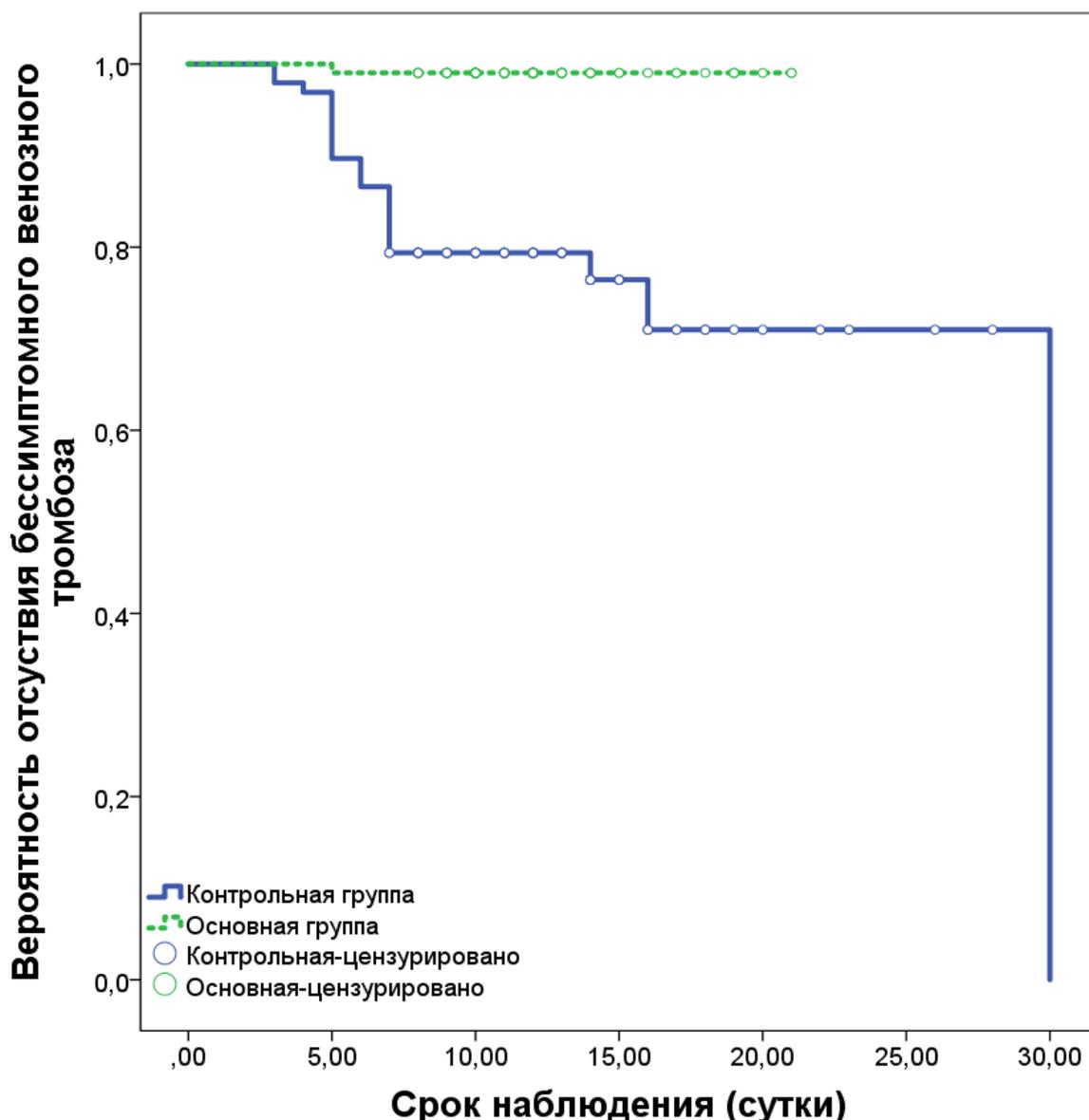


Рисунок 5. Кривые Каплана-Мейера для вероятности отсутствия венозного тромбоза, $p < 0,0001$ при сравнении кривых с помощью теста лог-ранг

2. Вторичные конечные точки на стационарном этапе наблюдения

Результаты статистического анализа по вторичным конечным точкам для стационарного этапа наблюдения в модифицированной ИТТ популяции представлены в Таблице 12. Изолированный тромбоз мышечных вен голени встречался достоверно реже на фоне применения ИПК (относительный риск, 0,079; 95% ДИ, 0,010-0,592; $p=0,001$). Проксимальный ТГВ не наблюдали, как в Основной, так и в Контрольной группе. Симптоматическая ТЭЛА была

зарегистрирована только в Контрольной группе у 4-х пациентов, трое из которых скончались (Таблица 13).

Таблица 12. Результаты статистического анализа по вторичным конечным точкам, зарегистрированным в период стационарного наблюдения в модифицированной ГТТ популяции

Вторичная конечная точка	Основная группа (n=103)	Контрольная группа (n=97)	ОР (95% ДИ)
Изолированный тромбоз мышечных вен голени – n/n всего (%)	1/103 (1,0)	12/103 (12,4)	0,079 (0,010-0,592)
Проксимальный ТГВ – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	0/97 (0,0)	-
ТЭЛА – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	4/97 (4,1)	0,104 (0,006-1,920)
Фатальная ТЭЛА – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	3/97 (3,1)	0,135 (0,007-2,573)
Любое ВТЭО – n/n всего (%)	1/103 (1,0)	23/97 (23,7)	0,041 (0,006-0,297)
Послеоперационный летальный исход – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	3/97 (3,1)	0,135 (0,007-2,572)
Повреждение кожи и мягких тканей нижней конечности – n/n всего (%)	20/103 (19,4)	9/97 (9,3)	2,287 (1,093-4,786)
Большое и небольшое, но клинически значимое кровотечение – n/n всего (%)	1/103 (1,0)	5/97 (5,2)	0,188 (0,022-1,584)

В первом случае ТЭЛА возникла на 14-е сутки после операции и сопровождалась признаками обструктивного шока (высокий риск летального исхода по классификации Европейского общества кардиологов, ESC [143]). При КТ-ангиопульмонографии выявлено двустороннее массивное поражение с локализацией тромбов в долевых ветвях легочной артерии. При экстренном УЗАС в качестве источника был идентифицирован тромбоз вен голени. Предыдущее плановое УЗАС было выполнено за 3-е суток до манифестации

легочной эмболии и не демонстрировало признаков венозного тромбоза. Лечение проводилось с помощью антикоагулянтной и симптоматической терапии с положительным результатом. Пациент выписан на 55-е сутки после операции.

Таблица 13. Характеристика выявленной легочной эмболии

	Характеристика	Верификация	Источник	Срок	Исход
1.	Массивная, клинически высокого риска	КТ-ангиопульмонография	Дистальный ТГВ	14	Выписан
2.	Субмассивная, не диагностирована клинически	Аутопсия	ТПВ	41	Смерть
3.	Субмассивная, не диагностирована клинически	Аутопсия	Дистальный ТГВ	5	Смерть
4.	Субмассивная, клинически промежуточного риска	Аутопсия	Дистальный ТГВ	3	Смерть

Во втором случае субмассивная ТЭЛА была диагностирована посмертно у пациента, скончавшегося на 41-е сутки после операции, который уже имел тромбоз ствола БПВ, выявленный на 30-е сутки, по поводу чего получал адекватную антикоагулянтную терапию. При аутопсии альтернативных источников легочной эмболии, кроме описанного тромбоза, выявлено не было.

В третьем случае субмассивная ТЭЛА также была диагностирована посмертно у пациента, скончавшегося на 5-е сутки после операции. За две суток до этого у больного был выявлен ТГВ голени и назначены лечебные дозы эноксапарина. При аутопсии альтернативных источников легочной эмболии выявлено не было.

В четвертом случае симптомы ТЭЛА возникли на 3-е сутки после операции и включали в себя признаки перегрузки правых отделов сердца при ЭХО-кардиографии, что позволило классифицировать легочную эмболию, как

промежуточного риска летального исхода. При КТ-ангиопульмонографии выявлено двустороннее поражение сегментарных ветвей легочной артерии. При УЗАС обнаружен тромбоз вен голени. Начата терапия лечебными дозами эноксапарина, несмотря на которую пациент скончался на 7-е сутки после операции. На секционном исследовании подтверждена субмассивная ТЭЛА без альтернативных источников, кроме описанного тромбоза.

Таким образом, риск развития любой (ОР, 0,104; 95% ДИ, 0,006-1,920; $p=0,054$) и фатальной (ОР, 0,135; 95% ДИ, 0,007-2,573; $p=0,112$) ТЭЛА на фоне применения ИПК оказался ниже в сравнении с использованием стандартной профилактики без статистически значимых различий.

Все случаи ТЭЛА имели выявленный при УЗАС источник в виде бессимптомного венозного тромбоза, поэтому общее число эпизодов ВТЭО, зарегистрированных в период стационарного наблюдения, соответствовало количеству ТГВ. Таким образом, наблюдалось достоверное снижение риска развития названных осложнений на фоне применения ИПК (ОР, 0,041; 95% ДИ, 0,006-0,297; $p<0,0001$).

Летальные исходы после операции были зарегистрированы только в Контрольной группе, и все были обусловлены легочной эмболией. Применение ИПК демонстрировало тенденцию к снижению риска послеоперационной смерти (ОР, 0,135; 95% ДИ, 0,007-2,573; $p=0,112$), аналогичную таковой для риска фатальной ТЭЛА.

Повреждение кожи и мягких тканей нижних конечностей (Рисунок 6) было зарегистрировано у 20 из 103 пациентов Основной группы (19,4%) и у 9 из 97 больных (9,3%) контрольной группы (относительный риск, 2,287; 95% ДИ, 1,093-4,786; $p=0,046$). Таким образом, использование ИПК совместно с эластичной компрессией достоверно повышало риск повреждения кожи в 2,3 раза в сравнении с изолированным использованием компрессионного трикотажа. Расчетное количество пациентов, которых нужно пролечить, чтобы вызвать одно названное осложнение (NNH) составило 9,9. Подробная

характеристика осложнений приведена в Таблице 14. Большая часть повреждений в Основной группе (85%) была представлена кожной гиперемией, которая не требовала прекращения ИПК или эластичной компрессии (Рисунок 6-А). В таких ситуациях усиливали гигиенический уход и обрабатывали покров питательными и репаративными кремами. Более глубокие повреждения в виде пузырей с серозным содержимым (Рисунок 6-Б) было выявлено у 3 пациентов на фоне применения ИПК, что потребовало прекращения механической профилактики и проведения местного лечения. Между тем, достоверных различий по частоте и риску возникновения глубоких повреждений между Основной и Контрольной группами выявлено не было (ОР, 6,596; 95% ДИ, 0,345-126,072).

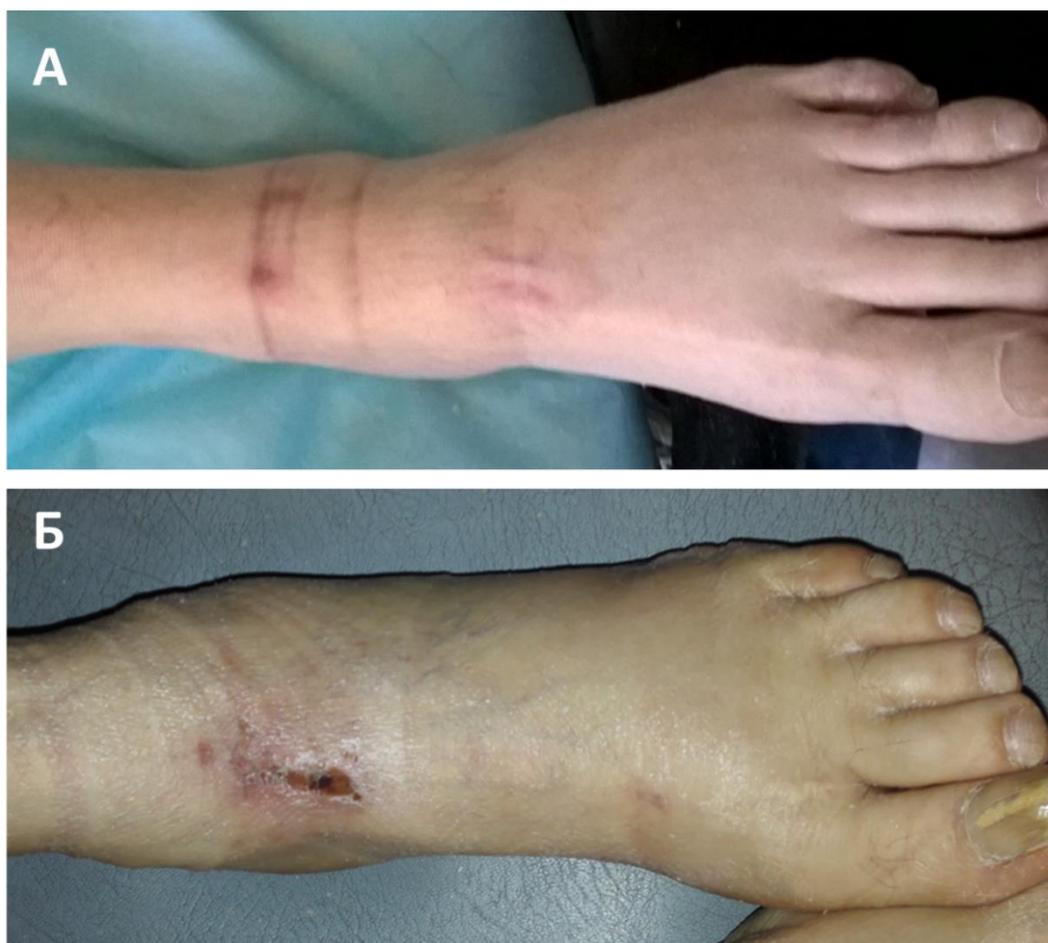


Рисунок 6. Примеры повреждения кожи и мягких тканей голени на фоне использования ИПК. А – кожная гиперемия, Б- пузырь.

Таблица 14. Структура осложнений, связанных с методами профилактики ВТЭО, в модифицированной ИТТ популяции

Осложнение	Основная группа (n=103)	Контрольная группа (n=97)	ОР (95% ДИ)
Гиперемия кожи – n/n всего (%)	17/103 (16,5)	9/97 (9,3)	1,779 (0,833-3,800)
Пузырь или эрозия – n/n всего (%)	3/103 (2,9)	0/97 (0,0)	6,596 (0,345-126,072)
Большое кровотечение – n/n всего (%)	1/103 (1,0)	2/97 (2,0)	0,471 (0,043-5,110)
Небольшое, но клинически значимое кровотечение – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	3/97 (3,1)	0,135 (0,007-2,573)
Внутрибрюшное кровотечение – n/n всего (%)	1/103 (1,0)	2/97 (2,1)	0,471 (0,043-5,110)
Гематома послеоперационной раны – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	1/97 (1,0)	0,341 (0,013-7,620)
Обширное внутрикожное кровоизлияние – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	2/97 (2,1)	0,189 (0,009-3,877)

Большое и небольшое, но клинически значимое кровотечение было зарегистрировано у одного пациента Основной группы (1,0%) и у 5 больных Контрольной группы (5,2%) при отсутствии достоверных различий между ними (относительный риск, 0,188; 95% ДИ, 0,022-1,584; $p=0,110$). В основной группе единственное геморрагическое осложнение представляло собой внутрибрюшное кровотечение, потребовавшее повторного вмешательства (пункция под УЗ-навигацией), что позволило классифицировать его, как большое. В контрольной группе наблюдалось два внутрибрюшных кровотечения: большое, требовавшее ре-интервенции, и небольшое, но клинически значимое (небольшое подтекание крови по дренажу), которое было остановлено консервативным способом, но потребовало досрочного прекращения введения антикоагулянта. Гематома послеоперационной раны

наблюдалась в одном случае в Контрольной группе, требовала ревизии, поэтому была классифицирована, как большое кровотечение. Оставшиеся два случая небольшого, но клинически значимого кровотечения были представлены обширными кожными экхимозами у пациентов Контрольной группы, требовавшими досрочного прекращения введения антикоагулянта. Таким образом, в Основной группе наблюдалось одно большое кровотечение (внутрибрюшное), а в Контрольной – два больших (внутрибрюшное и гематома послеоперационной раны) и три небольших, но клинически значимых (одно внутрибрюшное и два кожных экхимоза) без достоверных различий по общему количеству, структуре и тяжести (Таблица 14).

Комплаентность при использовании ИПК была рассчитана для всех 103 пациентов Основной группы, все Карты регистрации процедуры ИПК были заполнены и проанализированы, отсутствующих данных не наблюдалось. Всего 103 пациента провели в стационаре 1215 койко-дней, в течение которых было сделано 6075 инспекционных визитов, 5553 (91,4%) из которых были квалифицированы в качестве положительных (пациент находился в постели с включенным ИПК или пациент был вне постели). Только во время 522 визитов (8,6%) пациент был обнаружен в постели с неподключенным устройством ИПК. Основными причинами этого была забывчивость медицинского персонала включить аппарат в утренние часы после ночного интервала свободы от компрессии (70%), нежелание пациента возобновлять процедуру в дневные часы после минимальной активности (сидение в постели, поход в туалет, принятие пищи) (13%), технические трудности с подключением аппарата ИПК после его снятия (11%), намерение пациента подняться с постели и начать активность в ближайшее время (4%), выполнение диагностических процедур в постели (1%).

Индивидуальная комплаентность варьировала от 45,5% до 100% со средним значением $90,7 \pm 12,0\%$ (Таблица 8). Только 26 пациентов (25%) демонстрировали комплаентность ниже 90%.

3. Вторичные конечные точки на амбулаторном этапе наблюдения

Через 30 дней после операции были отслежены 96 из 103 пациентов (93%) Основной группы и 88 из 97 больных (91%) Контрольной группы, 16 из 200 участников исследования (8%) были потеряны для наблюдения. В Таблице 15 представлены реализованные возможности наблюдения за пациентами после выписки из стационара, а также применяемые на амбулаторном этапе методы профилактики ВТЭО. Около половины пациентов была опрошено по телефону, а оставшаяся половина больных была обследована клинически при очном осмотре с выполнением УЗАС, за исключением 4-х пациентов, которые отказались от выполнения исследования. Рекомендацию по использованию противоэмболического трикотажа после выписки из стационара чаще соблюдали пациенты Основной группы: 59% против 33% (относительный риск, 1,795; 95% ДИ, 1,296-2,487, $p < 0,001$). Продленное применение НМГ одинаково нечасто назначалось в Основной (26,2%) и Контрольной (30,9%) группах преимущественно пациентам с распространенным онкологическим процессом, которых направляли на адъювантную химиотерапию.

Через 180 дней 90 из 103 пациентов (87,4%) Основной группы и 72 из 97 больных (74,2%) Контрольной группы были отслежены преимущественно в виде телефонного интервьюирования (68%), 38 из 200 (19%) участников исследования были потеряны для наблюдения. Ни один из отслеженных больных не продолжил использование каких-либо мер по профилактике ВТЭО. Медицинская документация была изучена в 23 случаях, преимущественно в отношении скончавшихся за период наблюдения пациентов. УЗАС было выполнено 23 из 26 больных, явившихся на очное обследование.

Отдаленные результаты профилактики ВТЭО, полученные на амбулаторном этапе наблюдения, представлены в Таблице 16.

Таблица 15. Варианты наблюдения за пациентами и способы продленной профилактики ВТЭО на амбулаторном этапе в модифицированной ИТТ популяции

Характеристика	Основная группа (n=103)	Контрольная группа (n=97)	p
30 суток после операции			
Количество отслеженных пациентов – n/n всего (%)	96/103 (93,0)	88/97 (91,0)	0,606
Отслежены телефонным звонком – n/n всего (%)	49/103 (47,6)	42/97 (43,3)	0,572
Изучены медицинские записи – n/n всего (%)	3/103 (2,9)	4/97 (4,1)	0,715
Отслежены личным осмотром – n/n всего (%)	47/103 (45,6)	46/97 (47,4)	0,887
Отслежены с помощью УЗАС – n/n всего (%)	45/103 (43,7)	44/97 (45,4)	0,887
Продленное использование компрессионного трикотажа – n/n всего (%)	61/103 (59,2)	32/97 (33,0)	<0,001
Продленное использование НМГ – n/n всего (%)	29/103 (26,2)	30/97 (30,9)	0,757
180 суток после операции			
Количество отслеженных пациентов – n/n всего (%)	90/103 (87,4)	72/97 (74,2)	0,020
Отслежены телефонным звонком – n/n всего (%)	74/103 (71,8)	62/97 (63,9)	0,288
Изучены медицинские записи – n/n всего (%)	8/103 (7,8)	15/97 (15,5)	0,120
Отслежены личным осмотром – n/n всего (%)	16/103 (15,5)	10/97 (10,3)	0,300
Отслежены с помощью УЗАС – n/n всего (%)	15/103 (14,6)	8/97 (8,2)	0,300
Продленное использование компрессионного трикотажа – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	0/97 (0,0)	-
Продленное использование НМГ – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	0/97 (0,0)	-

Значение P вычислено с помощью двустороннего точного теста Фишера. Жирным шрифтом обозначены статистически значимые различия

Таблица 16. Результаты статистического анализа по вторичным конечным точкам, зарегистрированным на амбулаторном этапе наблюдения в модифицированной ИТТ популяции

Вторичная конечная точка	Основная группа (n=103)	Контрольная группа (n=97)	ОР (95% ДИ)
Новые эпизоды ВТЭО к 30-му дню наблюдения – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	0/97 (0,0)	-
Все симптоматические и бессимптомные эпизоды ВТЭО к 30-му дню наблюдения – n/n всего (%)	1/103 (1,0)	23/97 (23,7)	0,041 (0,006-0,297)
ВТЭО-ассоциированная смертность к 30-му дню наблюдения – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	2/97 (2,1)	0,186 (0,009-3,877)
ВТЭО-неассоциированная смертность к 30-му дню наблюдения – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	0/97 (0,0)	-
Новые эпизоды ВТЭО к 180-му дню наблюдения – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	0/97 (0,0)	-
Все симптоматические и бессимптомные эпизоды ВТЭО к 180-му дню наблюдения – n/n всего (%)	1/103 (1,0)	23/97 (23,7)	0,041 (0,006-0,297)
ВТЭО-ассоциированная смертность к 180-му дню наблюдения – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	3/97 (3,1)	0,135 (0,007-2,573)
ВТЭО-неассоциированная смертность к 180-му дню наблюдения – n/n всего (%)	5/103 (4,9)	12/97 (12,4)	0,392 (0,144-1,073)

К 30-м суткам после операции были зарегистрированы все случаи бессимптомного венозного тромбоза, возникшие на стационарном этапе лечения, и ни одного нового случая симптоматического ВТЭО после выписки из стационара. Таким образом, общая частота развития венозных тромбозэмболических осложнений не отличалась от первичной конечной точки. Также к этому сроку были зарегистрированы две фатальные лёгочные эмболии,

произошедшие в стационаре. Последняя случилась на 41-е сутки после операции и была включена в анализ результатов через 180 дней наблюдения. Других случаев летального исхода после оперативного вмешательства не наблюдали. Таким образом, применение ИПК демонстрировало тенденцию к уменьшению ТЭЛА-ассоциированной летальности (ОР, 0,186; 95% ДИ, 0,009-3,877) через 30 суток после операции.

К 180-м суткам после операции была зарегистрирована одна дополнительная легочная эмболия, случившаяся в стационаре на 41-е сутки после операции, и ни одного нового эпизода симптоматических ВТЭО после выписки. Таким образом, общая частота искомых осложнений не отличалась от первичной конечной точки, равно как и ТЭЛА-ассоциированная летальность соответствовала таковой для стационарного этапа лечения. Дополнительно была зафиксирована смерть 5 пациентов в Основной группе и 12 больных в Контрольной (ОР, 0,392; 95% ДИ, 0,144-1,073; $p=0,075$). В соответствии с полученной информацией и проанализированной медицинской документацией все они имели IV стадию онкологического процесса, скончались от прогрессирования основного заболевания без подозрений на ТЭЛА в посмертном диагнозе.

Таким образом, анализ вторичных конечных точек подтвердил результаты первичного статистического анализа. Использование ИПК в дополнение к стандартной комплексной профилактике ВТЭО у пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском достоверно снижает вероятность возникновения бессимптомных венозных тромбозов и демонстрирует тенденцию к снижению опасности развития симптоматической (в т.ч. фатальной) легочной эмболии на стационарном этапе лечения. После выписки из стационара полученные различия сохраняются за счет отсутствия регистрации новых симптоматических форм ВТЭО при условии эффективной профилактики, тщательного выявления и активного лечения их бессимптомных форм на стационарном этапе.

4.Дополнительный (post hoc) анализ

Дополнительный (post hoc) анализ включает в себя обработку данных и использование статистических методов, которые не были predeterminedены на этапе планирования исследования.

В связи с недостаточно высоким числом больных, которые имели финальный балл Каприни более 10 и относились к группе чрезвычайно высокого риска, было решено выполнить отдельный анализ подгрупп пациентов, имевших ≥ 11 и ≤ 10 баллов (Рисунок 7).

Подгруппа	Основная группа п/п всего (%)	Контрольная группа п/п всего (%)	ОР (95% ДИ)	р
Балл Каприни ≤ 10	1/48 (2,1)	4/52 (7,7)	0,271 (0,031-2,339)	0,069
Балл Каприни ≥ 11	0/55 (0,0)	19/45 (42,2)	0,021 (0,001-0,340)	

Рисунок 7. Результат анализа подгрупп по баллам Каприни (≥ 11 и ≤ 10), значение р рассчитано с помощью регрессии Кокса для взаимодействия

Большинство эпизодов бессимптомного венозного тромбоза в Контрольной группе (19 из 23) было зарегистрировано у пациентов с наличием 11 и более баллов Каприни, у которых использование ИПК ассоциировалось с достоверным снижением риска развития осложнений (ОР, 0,021; 95% ДИ: 0,001-0,340; $p < 0,0001$). В то же время, у больных с меньшим числом баллов применение ИПК не демонстрировало достоверных результатов. Важно, что относительное снижение риска для подгруппы Каприни ≥ 11 превосходило таковое для общей выборки: 97,9% против 95,9%. Это позволяет сделать вывод

о максимальном преимуществе фармако-механической профилактики у названной подгруппы пациентов.

С целью оценки влияния различных факторов на вероятность регистрации первичной конечной точки (бессимптомный венозный тромбоз, зарегистрированный при УЗАС на стационарном этапе лечения) был произведен последовательный однофакторный регрессионный анализ. В последний были включены следующие предикторы: группа наблюдения, демография пациента (пол и возраст), характеристика опухоли (локализация, структура), стадия рака (стадия T, N, M, клиническая стадия), рецидив рака, характер операции (вид, объем, способ, срочность, радикальность, длительность), вид обезболивания, сумма баллов Каприни. Среди всех возможных факторов достоверную предсказательную ценность продемонстрировали: группа наблюдения ($p=0,001$), комбинированное вмешательство ($p=0,090$), срочность операции ($p=0,030$) и суммарный балл Каприни ($p<0,0001$). В рамках многофакторного регрессионного анализа предсказательную ценность сохранили только группа наблюдения и суммарный балл Каприни ($p<0,0001$). Пациенты, перенесшие расширенное (комбинированное) вмешательство, имели тенденцию к более частому развитию венозного тромбоза (19,1% против 9,8%, $p=0,120$), что было связано с закономерным увеличением длительности пособия ($162,1\pm 62,0$ против $121,4\pm 41,0$, $p<0,0001$), которая, в свою очередь, не оказывала достоверного влияния на риск развития тромбоза ($p=0,539$).

Что касается баллов Каприни, то была выявлена достоверная корреляция между их суммой и вероятностью развития тромбоза ($p<0,0001$), представленная на Рисунке 8. Таким образом, помимо группы наблюдения, суммарный балл Каприни стал единственным фактором, предсказывающим развитие послеоперационного венозного тромбоза, а применение ИПК в подгруппе больных с наличием 11 и более баллов (чрезвычайно высокий риск ВТЭО) обладало максимальной эффективностью. Интересно, что частота

регистрации повреждений кожи на фоне использования ИПК в названной подгруппе достоверно не отличалась от таковой для группы Контроля: 10,9% против 11,1% (ОР, 0,982; 95% ДИ: 0,321-3,008; $p=1,000$).

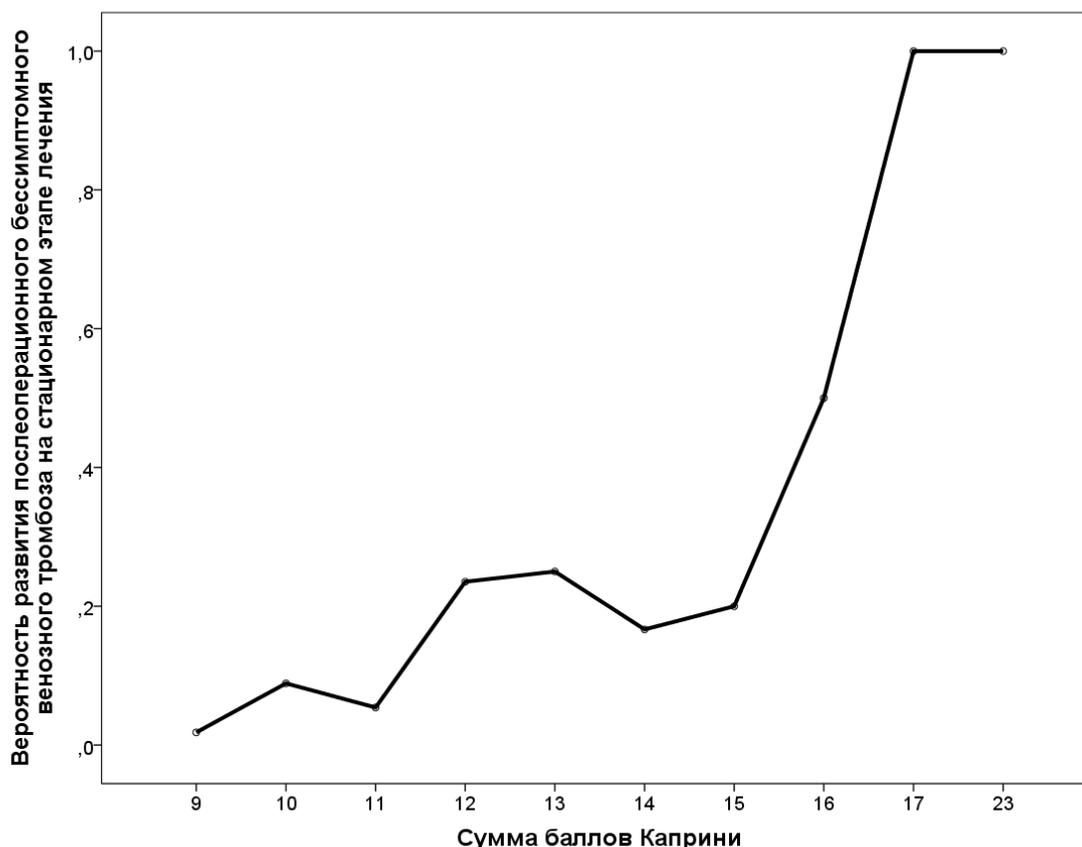


Рисунок 8. Вероятность развития послеоперационного бессимптомного венозного тромбоза на стационарном этапе лечения в зависимости от суммы баллов Каприни. Графическое изображение линейного регрессионного анализа, $p<0,0001$.

Таким образом, для подгруппы чрезвычайно высокого риска количество пациентов, которых нужно пролечить для предотвращения одного эпизода тромбоза (NNT), составило 2,7, а чтобы вызвать один случай кожного повреждения (NNH) – 495. То есть баланс пользы и риска был существенным образом смещен в сторону пользы именно у больных с наличием 11 и более баллов Каприни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественное новообразование и высокий балл по шкале Каприни являются независимыми предикторами развития венозных тромбозных осложнений после хирургического вмешательства [21, 42, 51, 53, 54, 60, 61, 120, 155, 189]. Интермиттирующая пневматическая компрессия представляет собой эффективное средство профилактики ВТЭО, как при самостоятельном использовании (в качестве альтернативы антикоагулянтам при высоком риске геморрагических осложнений), так и в составе фармако-механического подхода [123, 133]. Между тем, результаты применения ИПК у онкохирургических пациентов ограничены небольшим числом исследований, включивших преимущественно женщин с новообразованиями половых органов и продемонстрировавших противоречивые результаты [73-75, 121, 162, 171, 239]. Данная работа является первой, оценившей эффективность и безопасность применения ИПК в популяции пациентов с колоректальным раком, который с недавних пор был отнесен к опухолям с высоким риском развития ВТЭО [182], а также изучившей эффективность фармако-механического подхода в группе пациентов с чрезвычайно высоким риском ВТЭО, оцененным по шкале Каприни.

Пациенты с верифицированным колоректальным раком и предполагаемым наличием 11 и более баллов Каприни были включены в исследование и разделены на две группы: Основную и Контрольную. Все участники получали стандартную профилактику ВТЭО, рекомендованную для группы высокого риска [7], включавшую использование госпитального противоэмболического трикотажа и введение профилактических доз эноксапарина. В Основной группе дополнительно использовали ИПК в специально разработанном режиме, начиная в пределах 12 часов после операции и продолжая в течение всего срока пребывания в стационаре. В связи с особенностями организации хирургического вмешательства на прямой кишке от интраоперационного

использования пневмокомпрессии решено было отказаться при условии обязательного использования эластичной компрессии в этот период времени. Режим применения ИПК характеризовался круглосуточным функционированием аппарата в период нахождения в ОРИТ, которое после перевода в профильное отделение сменялось активной работой только в те промежутки времени, когда пациент находился в постели с наличием ночного 6-часового свободного от компрессии интервала. Более того, манжеты ИПК снимали при любой попытке пациента активизироваться. Подобный режим не противоречил современным рекомендациям по использованию ИПК не менее 18 часов в сутки [96]. Несмотря на то, что забывание медицинским персоналом включать аппарат после 6-часового ночного периода «отдыха» являлось основной причиной нарушения комплаентности, предложенный режим использования ИПК характеризовался крайне высокой приверженностью, достигавшей 91%. Эта цифра существенно превышает опубликованные ранее 48-53% [62, 84, 87, 101]. Интересно, что технические трудности применения ИПК и отказ пациента от использования устройства встречались редко.

В качестве средства для ИПК был выбран хорошо зарекомендовавший себя ранее аппарат «Kendall SCD 700», обладающий встроенным механизмом обратной связи, который по принципу воздушного плетизмографа измеряет время обратного кровенаполнения и изменяет продолжительность паузы между циклами компрессии, обеспечивая улучшенные гемодинамические параметры венозного оттока [134, 135]. В отсутствие достоверно известных клинических различий между многочисленными коммерческими аппаратами ИПК названный механизм можно считать косвенным преимуществом, который обусловил выбор названного устройства и, возможно, повлиял на достижение положительных результатов. К сожалению, в рамках исследования использовалась предыдущая модель аппарата «Kendall SCD 700», которая не имеет встроенного таймера для измерения продолжительности работы,

поэтому для оценки комплаентности приходилось применять инспекционные визиты и специально разработанную Карту регистрации процедуры ИПК. В новой генерации устройства этот недостаток исправлен, что значительным образом облегчает и объективизирует контроль за приверженностью.

Шкала Каприни, использованная в качестве одного из главных критериев отбора, представляет собой динамический инструмент, поэтому разрешалось включать в исследование лиц с достоверным наличием 9 и более баллов, число которых в высокой степени вероятности должно было возрасти в период стационарного лечения, преимущественно за счет длительного постельного режима и верификации сопутствующих заболеваний. Неожиданным оказалось, что только около половины отобранных больных при финальной оценке имели искомые 11 и более баллов, а у остальных показатель был уменьшен главным образом за счет сокращения длительности постельного режима. Соответствующий критерий шкалы Каприни достоверно реже встречался у пациентов, получавших ИПК (42% против 74%). Вероятнее всего, это связано с особенностями разработанного алгоритма применения пневмокомпрессии. Пациентам разрешалось не использовать аппарат в то время, когда они не лежали в постели, что мотивировало их к более раннему и активному началу реабилитации. Быстрая активизация пациентов Основной группы компенсировалась достоверно более частым обнаружением у них признаков ХЗВ и ожирения, что уравнило суммарный балл Каприни между группами. Эта находка лишней раз подтверждает взаимосвязь между патологией венозного оттока и ожирением [36]. Других существенных различий между группами не наблюдалось, они были хорошо сбалансированы по основному интегральному критерию – суммарному баллу Каприни, а также удельному весу лиц с наличием 11 и более баллов, которые относились к подгруппе чрезвычайно высокого риска развития ВТЭО.

В связи с тем, что в исследование было включено пять пациентов, не имевших колоректальный рак (в двух случаях рак подозревался, но не был

верифицирован, три пациента были включены по ошибке) было принято решение проводить анализ в модифицированной ИТТ популяции, хотя первичный статистический план подразумевал анализ в полной ИТТ популяции.

При анализе первичной конечной точки было продемонстрировано достоверное снижение риска развития послеоперационного бессимптомного венозного тромбоза на фоне использования ИПК, которое оказалось более значительным, чем предполагалось на основании результатов предыдущего мета-анализа (95,9% против 60%) [133]. При этом частота регистрации тромбоза в Контрольной группе (24%) соответствовала полученным ранее цифрам для популяции высокого риска (25-33%) [5, 18, 21, 154-156]. Более того, значение показателя, зарегистрированное в подгруппе больных с чрезвычайно высоким риском, получавших стандартную профилактику (42%), хорошо перекликалось с данными предыдущих исследований (50-60%) [155, 156]. Это свидетельствует об однородности анализируемых данных, правильности составления предварительного плана исследования и расчета объема выборки.

Обнаружение повышенной в сравнении с прогнозируемыми значениями относительной эффективности ИПК может быть объяснено несколькими причинами.

Во-первых, особенность целевой популяции, в которой сконцентрировались наиболее склонные к тромбозу пациенты.

Во-вторых, чрезвычайно высокая комплаентность, которая позволила максимально раскрыть возможности метода.

В-третьих, параллельное использование ИПК и компрессионного трикотажа. Несмотря на отсутствие убедительных данных о клиническом синергизме двух механических методов [166], круглосуточное использование противоэмболического трикотажа может создать своеобразную «страховку» в периоды нарушенного функционирования ИПК (во время операции, 6-часовой ночной интервал, снижение комплаентности и пр.).

В-четвертых, абсолютное доминирование плановых оперативных вмешательств и тщательное ультразвуковое обследование пациентов перед началом применения ИПК. УЗАС в обязательном порядке включало внимательный осмотр мышечных вен голени, в том числе перед операцией. При этом во время скрининга исходный ТГВ был обнаружен в 7% случаев. Игнорирование этого факта могло бы привести к включению в исследование подобных пациентов, нуждающихся в более интенсивной антикоагулянтной терапии, что заведомо ухудшило бы результаты профилактики. Подобный сценарий наблюдался в недавно опубликованном исследовании PREVENT, изучавшем эффективность ИПК в рамках фармако-механической профилактики у пациентов в ОРИТ [47]. Авторы не сочли обследование вен голени обязательным, а в качестве конечной точки использовали проксимальный ТГВ. Более того, около 10% пациентов были включены в исследование без ультразвуковой оценки проксимальных вен. Как результат слабости дизайна исследование не продемонстрировало преимуществ сочетанного применения ИПК и фармакопрофилактики в сравнении с самостоятельным использованием антикоагулянтов. Таким образом, достоверное исключение исходного венозного тромбоза перед наложением ИПК является критически важным условием ее использования. Не менее значимым является тот факт, что профилактика ВТЭО у плановых пациентов начиналась до операции. Все они получали инъекцию эноксапарина за 12 часов до начала вмешательства и эластичную компрессию непосредственно перед подачей в операционную. Таким образом, даже в отсутствие интраоперационной ИПК они имели определенную степень защиты от ВТЭО в период хирургической инвазии.

В-пятых, все выявленные тромбозы были представлены бессимптомными окклюзиями вен голени или поверхностных вен, клиническая угроза которых до конца не определена. Опасность ТПВ в последние годы была пересмотрена в связи с тем, что в 23-36% случаев он может ассоциироваться с ТГВ и в 2-13%

случаев осложняться симптоматической ТЭЛА [24]. Что касается бессимптомного ТГВ, то на протяжении многих десятилетий он сохранял за собой статус главной конечной точки исследований, посвященных оценке эффективности первичной профилактики ВТЭО. Как бы то ни было, но из 24 выявленных бессимптомных дистальных и поверхностных тромбозов, 4 осложнились симптоматической ТЭЛА (17%), явившейся причиной летального исхода в 3 наблюдениях (13%). Между тем, количество легочных эмболий не достигло критического уровня для того, чтобы продемонстрировать статистически значимое преимущество ИПК в отношении названной вторичной конечной точки.

Что касается прочих вторичных точек, то основным местом приложения ИПК оказался изолированный тромбоз мышечных вен голени, риск развития которого был достоверно снижен. Как и в предыдущих исследованиях названная локализация венозной окклюзии оказалась доминирующей (54%) с общей вовлеченностью в патологический процесс, достигающей 75% [5, 18, 65, 102, 145, 146, 154-156, 181, 231, 242]. Это лишний раз подчеркивает важность мышечных вен голени для инициации послеоперационного венозного тромбоза.

Нежелательные явления при использовании ИПК были представлены повреждением кожи и мягких тканей голени, риск возникновения которых оказался увеличен в 2,3 раза, а частота регистрации (19%) значительно превышала таковую в исследованиях CLOTS (3%) и PREVENT (2,9%) [47, 79]. Возможно, причина кроется в более полном учете повреждений, к которым относили кожную гиперемию (по аналогии с первой стадией пролежня), которая не сопровождалась нарушением целостности покрова, не требовала преждевременного прекращения компрессии или специфического лечения. Частота регистрации более явных и глубоких повреждений в виде пузырей (2,9%) не отличалась от литературных данных, а риск их возникновения не был достоверно увеличен при использовании ИПК.

Как бы то ни было, но польза и риск при использовании ИПК были хорошо сбалансированы: NNT для предотвращения одного бессимптомного тромбоза составило 4,4, а NNH для провокации одного кожного повреждения - 9,9. Этот баланс в значительной степени был сдвинут в сторону пользы при анализе подгруппы пациентов с 11 и более баллами Каприни (чрезвычайно высокий риск ВТЭО): NNT – 2,7, NNH – 495. Названная категория больных продемонстрировала максимальную пользу от фармако-механической профилактики и должна была стать основой популяции данного исследования, но по описанным выше причинам, этого не произошло.

Значительное количество пациентов было отслежено на амбулаторном этапе наблюдения: около 90% и 80% через 30 и 180 дней после операции соответственно. Закономерно, что большее число участников было доступно очному осмотру через 30 дней (около 45%), чем через 180 дней (около 13%). Ввиду этого были приложены все доступные усилия для выяснения судьбы пациентов, в том числе путем телефонного интервьюирования их самих и родственников на предмет возникновения симптоматических ВТЭО за период наблюдения, а также путем получения и изучения копий медицинских документов, включая медицинские свидетельства о смерти.

Частота использования мероприятий по профилактике ВТЭО на амбулаторном этапе лечения была оценена, как низкая. Вопреки актуальным гайдлайнам продленное использование НМГ было рекомендовано только 30% пациентов, преимущественно лицам с распространенными опухолями, которые направлялись на адьювантную химиотерапию. Продленная эластичная компрессия рекомендовалась всем участникам исследования, однако о ее использовании через месяц после операции сообщили только 46% респондентов. Примечательно, что пациенты из Основной группы в 1,8 раз чаще следовали названной рекомендации. Причина этого, возможно, кроется в психологическом эффекте от использования ИПК, которая наглядно демонстрирует принадлежность больного к группе высокого риска ВТЭО,

вовлекает его в процесс профилактики и увеличивает ответственность за свое здоровье. Как бы то ни было, но новых эпизодов симптоматических ВТЭО не было зарегистрировано на амбулаторном этапе наблюдения. Это может быть связано, как с недостаточным охватом пациентов очными осмотрами с выполнением УЗАС, так и эффективной профилактикой, своевременным выявлением и полноценным лечением любых форм венозного тромбоза, включая бессимптомные и минорные окклюзии мышечных вен голени, на стационарном этапе лечения.

Предыдущие исследования демонстрируют, что до 30-40% всех симптоматических послеоперационных ВТЭО манифестируют после выписки из стационара, а повышенный риск их возникновения сохраняется на протяжении 4-х недель после вмешательства [42, 48, 163, 222]. В то же время, продленное применение профилактических доз НМГ в сравнении с краткосрочной фармакопрофилактикой достоверно уменьшает этот риск без увеличения опасности кровотечения [97]. Не смотря на достаточно высокую комплаентность к инъекциям НМГ в амбулаторных условиях, которая может превышать 80% [50, 56, 161], малое число хирургов неортопедического профиля прибегает к их назначению [136]. Ключ к эффективности продленного использования НМГ может крыться в клиническом значении минорных тромбозов мышечных вен голени, которые преобладают в раннем послеоперационном периоде и могут быть легко упущены из виду при выполнении УЗАС неопытным специалистом. Известно, что суральные тромбозы без лечения антикоагулянтами могут прогрессировать в проксимальном направлении (16%), а также спонтанно частично (38%) или полностью (46%) рассасываться [158]. Можно предположить, что профилактических доз НМГ в режиме продленного использования может быть достаточно для предотвращения дальнейшего прогрессирования минорных тромбов и формирования симптоматических форм ВТЭО в отдаленном периоде наблюдения. В то же время, результаты проведенного исследования

показывают, что эффективная фармако-механическая профилактика ВТЭО, позволяющая предотвратить формирование минорных тромбов на стационарном этапе лечения, ассоциируется с отсутствием симптоматических форм осложнений на амбулаторном этапе, равно как и их своевременное выявление с помощью активного ультразвукового скрининга с последующим полноценным лечением. С другой стороны известно, что у пациентов ортопедического профиля после эндопротезирования крупных суставов попытка активного выявления бессимптомного венозного тромбоза перед выпиской из стационара с помощью инструментальных методов (УЗАС, флебография) и последующее назначение лечебных доз антикоагулянтов при позитивном результате обследования достоверно не снижает риск развития отдаленных симптоматических ВТЭО по сравнению со стандартной или продленной фармакопрофилактикой без инструментального скрининга [266, 267, 287, 303]. Возможно, ключ к этому противоречию кроется в сохранении обратимых и необратимых факторов риска ВТЭО после выписки из стационара, которые поддерживают повышенную опасность развития осложнений даже в отдаленном периоде после операции. Примером может служить сохраненная опухоль после паллиативного вмешательства, низкая мобильность в результате послеоперационного истощения и пр. В любом случае, вопрос природы симптоматических ВТЭО, возникающих в отдаленном периоде наблюдения после большой операции, требует уточнения в рамках отдельных исследований.

Риск летального исхода через 180 дней после операции был недостоверно выше в Контрольной группе, куда было рандомизировано больше пациентов с IV стадией заболевания (16,5% против 6,8%), которым чаще выполнялось паллиативное вмешательство (16% против 2,9%). Как бы то ни было, но данных за гибель пациентов вследствие венозных тромбоэмболических осложнений получено не было.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность применения ИПК в рамках фармако-механического подхода к профилактике ВТЭО у пациентов с колоректальным раком, в особенности тех, кто относится к группе чрезвычайно высокого риска (11 и более баллов Каприни). Эта эффективность нашла отражение в снижении риска развития бессимптомного венозного тромбоза, тенденции к снижению риска развития симптоматической ТЭЛА, в том числе фатальной, а также отсутствию новых симптоматических эпизодов ВТЭО на амбулаторном этапе в течение 180-дневного периода наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Использование ИПК в составе комплексной профилактики послеоперационных ВТЭО у пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития осложнений обеспечивает достоверное снижение частоты регистрации бессимптомного венозного тромбоза на 22,7% (относительный риск, 0,041; 95% ДИ: 0,006-0,297), а также тенденцию к снижению риска развития симптоматической ТЭЛА (ОР, 0,104; 95% ДИ, 0,006-1,920), в том числе фатальной (ОР, 0,135; 95% ДИ, 0,007-2,573;) на стационарном этапе лечения.
2. Применение ИПК в составе комплексной профилактики ВТЭО ассоциируется с увеличением частоты регистрации любых повреждений кожи и мягких тканей нижних конечностей на 10,1% (относительный риск, 2,287; 95% ДИ, 1,093-4,786) преимущественно за счет гиперемии, не требующей специфического лечения и досрочного прекращения механической профилактики, при отсутствии влияния на риск развития более глубоких повреждений (ОР, 6,596; 95% ДИ, 0,345-126,072).
3. COMPLIANCE при использовании ИПК в хирургическом стационаре у пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития ВТЭО составляет $90,7 \pm 12,0\%$.
4. Режим применения ИПК в составе комплексной профилактики ВТЭО, обеспечивающий высокое сочетание эффективности и комплаентности, включает в себя первое наложение ИПК в течение 12 часов после операции при условии отсутствия исходного венозного тромбоза, предоперационного введения профилактической дозы антикоагулянта и интраоперационного использования эластичной компрессии; круглосуточное применение ИПК в период нахождения пациента в ОРИТ; применение ИПК во время нахождения пациента в постели за исключением 6-часового ночного интервала после перевода в профильное хирургическое отделение на протяжении всего периода стационарного лечения.

5. Эффективная первичная профилактика ВТЭО с использованием фармако-механического подхода, основанного на применении ИПК, наравне с ранним выявлением и полноценным лечением любых венозных тромбозов, включая их минорные формы с поражением мышечных вен голени, ассоциируется с отсутствием дополнительных симптоматических эпизодов ВТЭО после выписки из стационара на протяжении 180 дней наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с колоректальным раком риск развития послеоперационных ВТЭО рекомендуется оценивать с помощью шкалы Каприни версии 2005 года.
2. Больных с наличием 11 и более баллов по шкале Каприни рекомендуется относить к группе чрезвычайно высокого риска развития ВТЭО.
3. У пациентов с колоректальным раком и наличием 11 и более баллов по шкале Каприни рекомендуется использовать ИПК в дополнение к стандартной эластичной компрессии и введению профилактических доз антикоагулянтов.
4. Перед наложением ИПК следует убедиться в отсутствии исходного венозного тромбоза путем выполнения УЗАС с обязательной оценкой вен голени. При наличии предоперационного ультразвукового исследования инициация применения ИПК в течение 12 часов после операции возможна без повторного обследования при условии предоперационного введения антикоагулянта и интраоперационного использования эластичной компрессии.
5. Использовать ИПК рекомендуется круглосуточно в период лечения в ОРИТ и во время нахождения пациента в постели после перевода в профильное хирургическое отделение.
6. С целью повышения комплаентности к применению ИПК рекомендуется выключать аппарат и снимать манжеты на ночь в период с 12 часов ночи до 6 утра при условии круглосуточного применения эластичной компрессии и введения профилактических доз антикоагулянтов. Также рекомендуется прекращать ИПК при любой попытке пациента подняться с постели и начать физическую активность.
7. При использовании ИПК и эластичной компрессии следует ежедневно контролировать состояние кожи и мягких тканей нижних конечностей на

предмет появления повреждений. В случае возникновения кожной гиперемии (преимущественно на передней поверхности голеностопного сустава) следует усилить гигиенический уход за кожей и использовать защитные и репаративные местные средства, ИПК и эластичную компрессию при этом можно продолжать. В случае появления более глубоких повреждений (пузырь, эрозия, некроз, язва) любую компрессию следует прекратить и начать местное лечение в соответствии с фазой раневого процесса.

8. При отсутствии возможности применения ИПК у пациента с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития ВТЭО рекомендуется выполнять послеоперационный регулярный ультразвуковой скрининг венозной системы нижних конечностей (каждые 3-5 суток) на протяжении всего периода стационарного лечения.
9. При обнаружении любого бессимптомного венозного тромбоза рекомендуется его лечение адекватными дозами антикоагулянтов на протяжении не менее 3-х месяцев для ТГВ и не менее 45 дней для ТПВ.
10. Пациентам с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития ВТЭО рекомендуется продолжать профилактические мероприятия (эластичная компрессия в период ночного и дневного отдыха в постели, введение антикоагулянтов в профилактических дозах) на протяжении 30 дней, в том числе после выписки из стационара.

Список литературы

1. Баешко А., Риск и профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургии. Хирургия, 2001. 4: р. 61-69.
2. Баринов В., Лобастов К., Бояринцев В., Счастливец И., Повышенные дозы гепарина в профилактике послеоперационных венозных тромбоэмболий у пациентов с высоким риском их развития: эффективность и безопасность. Современные проблемы науки и образования, 2013(6): р. 579-579.
3. Баринов В., Лобастов К., Цаплин С., Счастливец И., Бояринцев В., Роль электрической стимуляции мышц голени в составе комплексной профилактики венозных тромбоэмболий у пациентов с высоким риском их развития. Medline.ru, 2013. 14(50): р. 599.
4. Баринов В., Лобастов К., Цаплин С., Счастливец И., Бояринцев В., et al., Роль компрессионного биндажа с повышенным уровнем давления в снижении частоты развития венозного тромбоза в группе высокого риска. Ангиология и сосудистая хирургия, 2014. 20(2): р. 98-104.
5. Баринов В.Е., Лобастов К., Счастливец И., Цаплин С., Лаберко Л., et al., Предикторы развития венозных тромбоэмболических осложнений у оперированных пациентов из группы высокого риска. Флебология, 2014. 8(1): р. 21-32.
6. Богачев В., Голованова О., Кузнецов А., Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у «трудных» пациентов. Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum, 2012(2): р. 21-25.
7. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., et al., Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Флебология, 2015. 9(4-2): р. 1-52.

8. Вардanian А., Послеоперационные венозные тромбoэмболические осложнения–реальная опасность и современные методы профилактики. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2008. 14(1): p. 67-72.
9. Вардanian А., Рациональная лечебно-диагностическая тактика при профилактике послеоперационных венозных тромбoэмболических осложнений. *Анналы хирургии*, 2007(2): p. 53-59.
10. Вардanian А., Мумладзе Р., Белоусов Д., Ройтман Е., Клинико-экономический анализ профилактики послеоперационных венозных тромбoэмболических осложнений. *Качественная клиническая практика*, 2018(1): p. 51-63.
11. Виноградов Р., Завражнов А., Зубарева Н., Скрыпник Д., Покровская Н., Профилактика венозных тромбoэмболических осложнений в хирургическом стационаре широкого профиля (по итогам проекта "Территория безопасности). *Флебология*, 2012. 6(2): p. 4-8.
12. Восканян Ю., Жане А., Шнюков Р., Шикина И., Бутов С., Организация стандартизированной профилактики венозных тромбoэмболических осложнений в многопрофильном стационаре. *Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2006(2): p. 62-65.
13. Заболеваемость всего населения России в 2014 году. Статистические материалы, Часть II. 2015 [cited 2018 03.05]; Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014>.
14. Заболеваемость всего населения России в 2016 году. Статистические материалы Часть II. 2017; Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskije-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2016-god>.
15. Кириенко А., Профилактика венозных тромбoэмболических осложнений в хирургической практике. *Клиническая фармакология и терапия*, 2009. 18(1): p. 26-30.

16. Кириенко А., Леонтьев С., Лебедев И.Селиверстов Е., Тромбозы и тромбоемболии. Профилактика венозных тромбоемболических осложнений в хирургической практике. *Consilium medicum*, 2006. 8(7): p. 1-5.
17. Колбин А., Лившиц М., Балыкина Ю., Андрияшкин А., Золотухин И., et al., Клинико-экономическая экспертиза профилактики тромбоемболических осложнений в хирургии в реальной клинической практике. *Флебология*, 2011. 5(2): p. 5-11.
18. Лаберко Л., Родоман Г., Баринов В.Лобастов К., Эпидемиология венозных тромбоемболий у хирургических пациентов из группы высокого риска и роль сурального синуса в инициации тромботического процесса. *Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова*, 2013(6): p. 38-43.
19. Лаберко Л.А., Баринов В.Е., Лобастов К.В., Горшков К.М.Асратян С.А., Электромиостимуляция в профилактике венозных тромбоемболических осложнений. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*, 2012(1).
20. Лобастов К., Баринов В.Лаберко Л., На пути к индивидуальному подходу в оценке риска и профилактике послеоперационных венозных тромбоемболических осложнений. *Флебология*, 2015. 8(1): p. 41-51.
21. Лобастов К.В., Баринов В., Счастливец И., Лаберко Л., Lobastov K., et al., Шкала Саргини как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбоемболий в группе высокого риска. *Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова*, 2014(12): p. 16-23.
22. Лобастов К.В., Баринов В.Е., Бояринцев В.В., Лаберко Л.А.Родоман Г.В., Профилактика послеоперационных венозных тромбоемболических осложнений в группе высокого риска (неортопедический хирургический профиль). 2016: Триумф. 312.
23. Лобастов К.В., Бармотин Н.А., Баринов В.Е., Лаберко Л.А.Кузнецов Н.А., Регионарная венозная гемодинамики на фоне неспецифических методов профилактики венозных тромбоемболий. *Флебология*, 2012(4): p. 16-23.

24. Лобастов К.В., Счастливец И.В., Баринов В.Е., Лаберко Л.А., Современные подходы к диагностике и лечению тромбоза поверхностных вен нижних конечностей с позиции доказательной медицины. Хирург, 2018(3-4): р. 43-58.
25. Малиновский Н., Возможна ли надежная профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений? Хирургия, 2001. 1: р. 6-11.
26. Общая заболеваемость всего населения России в 2012 году. Статистические материалы, Часть II. 2013 [cited 2018 03.05]; Available from: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8029-statisticheskaya-informatsiya-2012>.
27. Ройтман Е., Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений. Курс на индивидуализацию. Вестник гематологии, 2013. 9(4).
28. Рыжкин В.В., Лобастов К.В., Грицкова И.В., Наумов Е.К., Лаберко Л.А., et al., Клинико-гемодинамическая эффективность электрической стимуляции мышц голени в лечении и профилактике патологии венозного оттока от нижних конечностей. Хирург, 2016(8): р. 37-46.
29. Савельев В., Кириенко А., Андрияшкин В., Золотухин И., Андрияшкин А., Опыт системного предотвращения массивной легочной эмболии в хирургических стационарах России. Московский хирургический журнал, 2013(2): р. 5-9.
30. Савельев В., Кириенко А., Андрияшкин В., Золотухин И., Леонтьев С., et al., Итоги проекта "Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений". Флебология, 2011. 5(4): р. 4-9.
31. Савельев В., Кириенко А., Андрияшкин В., Золотухин И., Леонтьев С., et al., Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений: промежуточные итоги второго этапа проекта. Флебология, 2013. 7(4): р. 4-8.

32. Савельев В., Кириенко А., Золотухин И. Андрियाшкин А., Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений в российских стационарах (предварительные результаты проекта "Территория безопасности"). Флебология, 2010. 4(3): р. 3-8.
33. Савельев В., Чазов Е., Гусев Е., Кириенко А., Акчурин Р., et al., Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология, 2010. 1(2): р. 37.
34. Савельев В.С., Покровский А.В., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Алуханян О.А., et al., Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология, 2013. 7(2, выпуск 2): р. 1-48.
35. Стойко Ю.Замятин М., Современные возможности профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с высоким и очень высоким риском. Хирургия. Приложение к журналу Consilium medicum, 2007(2): р. 40-43.
36. Шевела А.И., Усов С.А.Маркина В.А., Ожирение и хроническая венозная недостаточность: от факторов риска к патогенезу. Флебология, 2019. 13(3): р. 220-226.
37. Явелов И., Антикоагулянтная терапия в профилактике и лечении венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология, 2010. 4(4): р. 4-14.
38. Явелов И.Кириенко А., Предупреждение рецидива венозных тромбоэмболических осложнений. Трудный пациент, 2012. 10(14): р. 6-10.
39. Явелов И.С., Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями: позиции 2012 г. Атеротромбоз, 2012(1).

40. Aboyans V., Criqui M.H., Abraham P., Allison M.A., Creager M.A., et al., Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2012. 126(24): p. 2890-909.
41. Agnelli G., Bergqvist D., Cohen A.T., Gallus A.S., Gent M., et al., Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg*, 2005. 92(10): p. 1212-20.
42. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L., Scarpa R.M., Tonelli F., et al., A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*, 2006. 243(1): p. 89-95.
43. Akl E.A., Kahale L., Sperati F., Neumann I., Labedi N., et al., Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(6): p. CD009447.
44. Allaert F., Quantin C., Benzenine M., Venous thromboembolism prevalence in French and US hospitals: comparison on the basis of the national data bases, in 15th Meeting of the European Venous Forum 2014, Edizioni minevra medica: Paris, France. p. 16.
45. Amin A.N., Varker H., Princic N., Lin J., Thompson S., et al., Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients. *Hosp Med*, 2012. 7(3): p. 231-8.
46. Anderson F.A., Jr., Spencer F.A., Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*, 2003. 107(23 Suppl 1): p. I9-16.
47. Arabi Y.M., Al-Hameed F., Burns K.E.A., Mehta S., Alsolamy S.J., et al., Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. *N Engl J Med*, 2019. 380(14): p. 1305-1315.
48. Arcelus J.I., Monreal M., Caprini J.A., Guisado J.G., Soto M.J., et al., Clinical presentation and time-course of postoperative venous thromboembolism:

- Results from the RIETE Registry. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2008. 99(3): p. 546-51.
49. Ay C., Dunkler D., Marosi C., Chiriac A.L., Vormittag R., et al., Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*, 2010. 116(24): p. 5377-82.
 50. Baba M., Al-Masri M., Salhab M.El-Ghanem M., Patient's Compliance on the Use of Extended Low Molecular Weight Heparin Post Major Pelvic Surgeries in Cancer Patients at King Hussein Cancer Center. *Gulf J Oncolog*, 2015. 1(17): p. 73-81.
 51. Bahl V., Hu H.M., Henke P.K., Wakefield T.W., Campbell D.A., Jr., et al., A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg*, 2010. 251(2): p. 344-50.
 52. Barnes R., Shahin Y., Tucker A.Chetter I., Haemodynamic augmentation in patients with peripheral arterial disease with the Geko™ transcutaneous neuromuscular electrical stimulation device. *International Journal of Surgery*, 2015. 18: p. 239.
 53. Barsam S.J., Patel R.Arya R., Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol*, 2013. 161(6): p. 764-77.
 54. Bergqvist D., Risk of venous thromboembolism in patients undergoing cancer surgery and options for thromboprophylaxis. *J Surg Oncol*, 2007. 95(2): p. 167-74.
 55. Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T., Eldor A., Nilsson P.E., et al., Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*, 2002. 346(13): p. 975-80.
 56. Bergqvist D., Arcelus J.I., Felicissimo P.Investigators E., Post-discharge compliance to venous thromboembolism prophylaxis in high-risk orthopaedic surgery: results from the ETHOS registry. *Thromb Haemost*, 2012. 107(2): p. 280-7.

57. Best A.J., Williams S., Crozier A., Bhatt R., Gregg P.J., et al., Graded compression stockings in elective orthopaedic surgery. An assessment of the in vivo performance of commercially available stockings in patients having hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*, 2000. 82(1): p. 116-8.
58. Beyth R.J., Cohen A.M., Landefeld C.S., Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Archives of internal medicine*, 1995. 155(10): p. 1031-1037.
59. Bilora F., Ceresa M., Milan M., Sarolo L., Prandoni P., The impact of deep vein thrombosis on the risk of subsequent cardiovascular events: a 14-year follow-up study. *Int Angiol*, 2017. 36(2): p. 156-159.
60. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R., Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*, 2005. 293(6): p. 715-22.
61. Blom J.W., Vanderschoot J.P., Oostindier M.J., Osanto S., Van Der Meer F.J., et al., Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*, 2006. 4(3): p. 529-35.
62. Bockheim H.M., McCallen K.J., Baker R., Barletta J.F., Mechanical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in surgical patients: a prospective trial evaluating compliance. *J Crit Care*, 2009. 24(2): p. 192-6.
63. Bova C., Marchiori A., Noto A., Rossi V., Daniele F., et al., Incidence of arterial cardiovascular events in patients with idiopathic venous thromboembolism. A retrospective cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006. 96(2): p. 132-6.
64. Braekkan S.K., Grosse S.D., Okoroh E.M., Tsai J., Cannegieter S.C., et al., Venous thromboembolism and subsequent permanent work-related disability. *J Thromb Haemost*, 2016. 14(10): p. 1978-1987.
65. Brian S., Fries Richard B., Bhagwan S., Clinical characteristics of patients with isolated calf vein thrombosis in a large teaching hospital. *Int J Vasc Med*, 2011. 2011: p. 414093.

66. Broderick B.J., O'briain D.E., Breen P.P., Kearns S.R.Olaighin G., A pilot evaluation of a neuromuscular electrical stimulation (NMES) based methodology for the prevention of venous stasis during bed rest. *Med Eng Phys*, 2010. 32(4): p. 349-55.
67. Caprini J. Caprini Score: DVT Risk Assessment. 2019 [cited 2019 12.01]; Available from: <https://venousdisease.com/dvt-risk-assessment-online/>.
68. Caprini J.A., Arcelus J.I., Hasty J.H., Tamhane A.C.Fabrega F., Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost*, 1991. 17 Suppl 3: p. 304-12.
69. Carrier M., Le Gal G., Wells P.S., Fergusson D., Ramsay T., et al., Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Annals of internal medicine*, 2008. 149(5): p. 323-333.
70. Cesarman-Maus G., Braggio E., Maldonado H.Fonseca R., Absence of tissue factor expression by neoplastic plasma cells in multiple myeloma. *Leukemia*, 2012. 26(7): p. 1671-4.
71. Chirinos J.A., Heresi G.A., Velasquez H., Jy W., Jimenez J.J., et al., Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45(9): p. 1467-71.
72. Chouhan V.D., Comerota A.J., Sun L., Harada R., Gaughan J.P., et al., Inhibition of tissue factor pathway during intermittent pneumatic compression: A possible mechanism for antithrombotic effect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999. 19(11): p. 2812-7.
73. Clarke-Pearson D.L., Creasman W.T., Coleman R.E., Synan I.S.Hinshaw W.M., Perioperative external pneumatic calf compression as thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: report of a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol*, 1984. 18(2): p. 226-32.
74. Clarke-Pearson D.L., Synan I.S., Dodge R., Soper J.T., Berchuck A., et al., A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf

- compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. *Am J Obstet Gynecol*, 1993. 168(4): p. 1146-53; discussion 1153-4.
75. Clarke-Pearson D.L., Synan I.S., Hinshaw W.M., Coleman R.E., Creasman W.T., Prevention of postoperative venous thromboembolism by external pneumatic calf compression in patients with gynecologic malignancy. *Obstet Gynecol*, 1984. 63(1): p. 92-8.
 76. Cockcroft D.W., Gault M.H., Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976. 16(1): p. 31-41.
 77. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., et al., Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thrombosis and haemostasis*, 2007. 98(04): p. 756-764.
 78. Collaboration C.T., Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 2010. 153(9): p. 553.
 79. Collaboration C.T., Dennis M., Sandercock P., Reid J., Graham C., et al., Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2013. 382(9891): p. 516-24.
 80. Collaboration C.T., Dennis M., Sandercock P.A., Reid J., Graham C., et al., Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009. 373(9679): p. 1958-65.
 81. Collins R., Scrimgeour A., Yusuf S., Peto R., Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med*, 1988. 318(18): p. 1162-73.

82. Columbus I., Buller H.R., Gent M., Gallus A.S., Ginsberg J., et al., Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 1997. 337(10): p. 657-62.
83. Comerota A.J., Chouhan V., Harada R.N., Sun L., Hosking J., et al., The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. *Ann Surg*, 1997. 226(3): p. 306-13; discussion 313-4.
84. Comerota A.J., Katz M.L., White J.V., Why does prophylaxis with external pneumatic compression for deep vein thrombosis fail? *The American journal of surgery*, 1992. 164(3): p. 265-268.
85. The CONSORT Statement. Available from: <http://www.consort-statement.org/>.
86. Conway D., Quatrara B., Rodriguez L., A better fit: industry collaboration with nurse-clinicians in the development and redesign of a pneumatic compression device. *Orthop Nurs*, 2012. 31(6): p. 348-54.
87. Cornwell E.E., 3rd, Chang D., Velmahos G., Jindal A., Baker D., et al., Compliance with sequential compression device prophylaxis in at-risk trauma patients: a prospective analysis. *Am Surg*, 2002. 68(5): p. 470-3.
88. Cushman M., Tsai A.W., White R.H., Heckbert S.R., Rosamond W.D., et al., Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *The American journal of medicine*, 2004. 117(1): p. 19-25.
89. Delis K.T., Slimani G., Hafez H.M., Nicolaides A.N., Enhancing venous outflow in the lower limb with intermittent pneumatic compression. A comparative haemodynamic analysis on the effect of foot vs. calf vs. foot and calf compression. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2000. 19(3): p. 250-60.
90. Dismuke S.E., Wagner E.H., Pulmonary embolism as a cause of death. The changing mortality in hospitalized patients. *JAMA*, 1986. 255(15): p. 2039-42.
91. Dobesh P.P., Economic burden of venous thromboembolism in hospitalized patients. *Pharmacotherapy*, 2009. 29(8): p. 943-53.

92. Donnellan E.Khorana A.A., Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *Oncologist*, 2017. 22(2): p. 199-207.
93. Eikelboom J.W.Weitz J.I., 'Realworld' use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): Lessons from the Dresden NOAC Registry. *Thrombosis and haemostasis*, 2015. 113(6): p. 1159-61.
94. Faghri P.D., Van Meerdervort H.F., Glaser R.M.Figoni S.F., Electrical stimulation-induced contraction to reduce blood stasis during arthroplasty. *IEEE Trans Rehabil Eng*, 1997. 5(1): p. 62-9.
95. Falanga A., Marchetti M.Vignoli A., Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2013. 11(2): p. 223-33.
96. Falck-Ytter Y., Francis C.W., Johanson N.A., Curley C., Dahl O.E., et al., Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012. 141(2 Suppl): p. e278S-e325S.
97. Felder S., Rasmussen M.S., King R., Sklow B., Kwaan M., et al., Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 3: p. CD004318.
98. Flam E., Berry S., Coyle A., Dardik H.Raab L., Blood-flow augmentation of intermittent pneumatic compression systems used for prevention of deep vein thrombosis prior to surgery. *Am J Surg*, 1996. 171(3): p. 312-5.
99. Fleming P., Fitzgerald P., Devitt A., Rice J.Murray P., The effect of the position of the limb on venous impulse foot pumps. *J Bone Joint Surg Br*, 2000. 82(3): p. 433-4.
100. Franzeck U.K., Schalch I., Jäger K.A., Schneider E., Grimm J., et al., Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zürich study). *Circulation*, 1996. 93(1): p. 74-79.

101. Froimson M.I., Murray T.G., Fazekas A.F., Venous thromboembolic disease reduction with a portable pneumatic compression device. *The Journal of arthroplasty*, 2009. 24(2): p. 310-316.
102. Galanaud J.P., Sevestre M.A., Genty C., Laroche J.P., Zizka V., et al., Comparison of the clinical history of symptomatic isolated muscular calf vein thrombosis versus deep calf vein thrombosis. *J Vasc Surg*, 2010. 52(4): p. 932-8, 938 e1-2.
103. Gardner A.M., Fox R.H., The venous footpump: influence on tissue perfusion and prevention of venous thrombosis. *Ann Rheum Dis*, 1992. 51(10): p. 1173-8.
104. Geddings J.E., Mackman N., Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood*, 2013. 122(11): p. 1873-80.
105. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., Heit J.A., Samama C.M., et al., Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST*, 2008. 133(6): p. 381S-453S.
106. Ghozlan M.F., Osman A.A., Mahmoud H.M., Eissa D.G., Abuelela S., Comprehensive study on laboratory biomarkers for prediction and diagnosis of deep venous thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015. 26(3): p. 255-60.
107. Gillet J.L., Perrin M.R., Allaert F.A., Short-term and mid-term outcome of isolated symptomatic muscular calf vein thrombosis. *J Vasc Surg*, 2007. 46(3): p. 513-9; discussion 519.
108. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M., Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*, 1999. 353(9162): p. 1386-9.
109. Gould M.K., Garcia D.A., Wren S.M., Karanicolas P.J., Arcelus J.I., et al., Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians

- Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012. 141(2 Suppl): p. e227S-e277S.
110. Goyal A., Arora S., Batra S., Sharma R., Mittal M.K., et al., Role of calf muscle stimulation in the prevention of DVT in Indian patients undergoing surgeries for fractures around the hip. *Indian J Orthop*, 2012. 46(5): p. 542-7.
 111. Griffin M., Kakkos S.K., Geroulakos G.Nicolaides A.N., Comparison of three intermittent pneumatic compression systems in patients with varicose veins: a hemodynamic study. *Int Angiol*, 2007. 26(2): p. 158-64.
 112. Grosse S.D., Nelson R.E., Nyarko K.A., Richardson L.C.Raskob G.E., The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb Res*, 2016. 137: p. 3-10.
 113. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M., Gutterman D.D.Schuunemann H.J., Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012. 141(2 Suppl): p. 7S-47S.
 114. Hajibandeh S., Hajibandeh S., Antoniou G.A., Scurr J.R.Torella F., Neuromuscular electrical stimulation for the prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 11: p. CD011764.
 115. Halperin M.H., Friedland C.K.Wilkins R.W., The effect of local compression upon blood flow in the extremities of man. *Am Heart J*, 1948. 35(2): p. 221-37.
 116. Harrington D., D'agostino R.B., Sr., Gatsonis C., Hogan J.W., Hunter D.J., et al., New Guidelines for Statistical Reporting in the Journal. *N Engl J Med*, 2019. 381(3): p. 285-286.
 117. Heit J.A., Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*, 2015. 12(8): p. 464-74.

118. Heit J.A., The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis*, 2006. 21(1): p. 23-9.
119. Heit J.A., Melton Iii L.J., Lohse C.M., Petterson T.M., Silverstein M.D., et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2001. Elsevier.
120. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., Petterson T.M., O'fallon W.M., et al., Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*, 2000. 160(6): p. 809-15.
121. Hills N.H., Pflug J.J., Jeyasingh K., Boardman L.Calnan J.S., Prevention of deep vein thrombosis by intermittent pneumatic compression of calf. *Br Med J*, 1972. 1(5793): p. 131-5.
122. Hippisley-Cox J.Coupland C., Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombosis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study. *BMJ*, 2011. 343: p. d4656.
123. Ho K.M.Tan J.A., Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation*, 2013. 128(9): p. 1003-20.
124. Hollerweger A., Macheiner P., Rettenbacher T.Gritzmann N., [Sonographic diagnosis of thrombosis of the calf muscle veins and the risk of pulmonary embolism]. *Ultraschall Med*, 2000. 21(2): p. 66-72.
125. Hui A.C., Heras-Palou C., Dunn I., Triffitt P.D., Crozier A., et al., Graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*, 1996. 78(4): p. 550-4.
126. Huisman M.V., Buller H.R., Ten Cate J.W., Van Royen E.A., Vreeken J., et al., Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest*, 1989. 95(3): p. 498-502.
127. Hunstad J.P., Krochmal D.J., Flugstad N.A., Kortesis B.G., Augenstein A.C., et al., Rivaroxaban for Venous Thromboembolism Prophylaxis in

- Abdominoplasty: A Multicenter Experience. *Aesthet Surg J*, 2016. 36(1): p. 60-6.
128. Jorgensen L.N., Wille-Jorgensen P., Hauch O., Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg*, 1993. 80(6): p. 689-704.
 129. Junqueira D.R., Zorzela L.M., Perini E., Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 4: p. CD007557.
 130. Kakkar V., Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet*, 1975. 2(7924): p. 45-51.
 131. Kakkar V.V., Balibrea J.L., Martinez-Gonzalez J., Prandoni P., Group C.S., Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost*, 2010. 8(6): p. 1223-9.
 132. Kakkar V.V., Field E.S., Nicolaides A.N., Flute P.T., Low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis. *Lancet*, 1971. 2(7726): p. 669-71.
 133. Kakkos S.K., Caprini J.A., Geroulakos G., Nicolaides A.N., Stansby G., et al., Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 9: p. CD005258.
 134. Kakkos S.K., Szendro G., Griffin M., Daskalopoulou S.S., Nicolaides A.N., The efficacy of the new SCD response compression system in the prevention of venous stasis. *J Vasc Surg*, 2000. 32(5): p. 932-40.
 135. Kakkos S.K., Szendro G., Griffin M., Sabetai M.M., Nicolaides A.N., Improved hemodynamic effectiveness and associated clinical correlations of a new intermittent pneumatic compression system in patients with chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg*, 2001. 34(5): p. 915-22.

136. Kalka C., Spirk D., Siebenrock K.A., Metzger U., Tuor P., et al., Lack of extended venous thromboembolism prophylaxis in high-risk patients undergoing major orthopaedic or major cancer surgery. *Electronic Assessment of VTE Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients at Discharge from Swiss Hospitals (ESSENTIAL)*. *Thromb Haemost*, 2009. 102(1): p. 56-61.
137. Kamm R., Butcher R., Froelich J., Johnson M., Salzman E., et al., Optimisation of indices of external pneumatic compression for prophylaxis against deep vein thrombosis: radionuclide gated imaging studies. *Cardiovasc Res*, 1986. 20(8): p. 588-96.
138. Kearon C., Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003. 107(23 Suppl 1): p. I22-30.
139. Keith S.L., McLaughlin D.J., Anderson F.A., Jr., Cardullo P.A., Jones C.E., et al., Do graduated compression stockings and pneumatic boots have an additive effect on the peak velocity of venous blood flow? *Arch Surg*, 1992. 127(6): p. 727-30.
140. Killewich L.A., Sandager G.P., Nguyen A.H., Lilly M.P., Flinn W.R., Venous hemodynamics during impulse foot pumping. *J Vasc Surg*, 1995. 22(5): p. 598-605.
141. Kim J.Y., Khavanin N., Rambachan A., McCarthy R.J., Mlodinow A.S., et al., Surgical duration and risk of venous thromboembolism. *JAMA Surg*, 2015. 150(2): p. 110-7.
142. Kistner R.L., Ball J.J., Nordyke R.A., Freeman G.C., Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities. *Am J Surg*, 1972. 124(2): p. 169-76.
143. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., et al., 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2014. 35(43): p. 3033-69, 3069a-3069k.
144. Koopman M.M., Prandoni P., Piovella F., Ockelford P.A., Brandjes D.P., et al., Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin

- administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med*, 1996. 334(11): p. 682-7.
145. Krunes U., Teubner K., Knipp H., Holzapfel R., Thrombosis of the muscular calf veins--reference to a syndrome which receives little attention. *Vasa*, 1998. 27(3): p. 172-5.
 146. Labropoulos N., Webb K.M., Kang S.S., Mansour M.A., Filiung D.R., et al., Patterns and distribution of isolated calf deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*, 1999. 30(5): p. 787-91.
 147. Laverick M., Mcgovern R., Crone M., Mollan R., A comparison of the effects of electrical calf muscle stimulation and the venous foot pump on venous blood flow in the lower leg. *Phlebology*, 1990. 5(4): p. 285-290.
 148. Lawenda B.D., Mondry T.E., Johnstone P.A., Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2009. 59(1): p. 8-24.
 149. Levine M.N., Gent M., Hirsh J., Weitz J., Turpie A.G., et al., Ardeparin (low-molecular-weight heparin) vs graduated compression stockings for the prevention of venous thromboembolism. A randomized trial in patients undergoing knee surgery. *Arch Intern Med*, 1996. 156(8): p. 851-6.
 150. Levitan N., Dowlati A., Remick S.C., Tahsildar H.I., Sivinski L.D., et al., Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*, 1999. 78(5): p. 285-91.
 151. Lindblad B., Sternby N.H., Bergqvist D., Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ*, 1991. 302(6778): p. 709-11.
 152. Lindmarker P., Schulman S., The risk of ipsilateral versus contralateral recurrent deep vein thrombosis in the leg. *Journal of internal medicine*, 2000. 247(5): p. 601-606.

153. Lipets E., Vlasova O., Urnova E., Margolin O., Soloveva A., et al., Circulating contact-pathway-activating microparticles together with factors IXa and XIa induce spontaneous clotting in plasma of hematology and cardiologic patients. *PLoS One*, 2014. 9(1): p. e87692.
154. Lobastov K., Barinov V., Laberko L., Obolensky V., Boyarintsev V., et al., Electrical calf muscle stimulation with Veinoplus device in postoperative venous thromboembolism prevention. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*, 2014. 33(1): p. 42-9.
155. Lobastov K., Barinov V., Schastlivtsev I., Laberko L., Rodoman G., et al., Validation of the Caprini risk assessment model for venous thromboembolism in high-risk surgical patients in the background of standard prophylaxis. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2016. 4(2): p. 153-160.
156. Lobastov K., Dementieva G., Soshitova N., Sautina E., Barinov V., et al., Use of the Caprini Score Integrated With a Thrombodynamics Test Reduces the Incidence of Unpredicted, Postoperative Deep Venous Thrombosis. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2019. 7(2): p. 289-290.
157. Ludbrook J., Loughlin J., Regulation of Volume in Postarteriolar Vessels of the Lower Limb. *Am Heart J*, 1964. 67: p. 493-507.
158. Macdonald P.S., Kahn S.R., Miller N., Obrand D., Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. *J Vasc Surg*, 2003. 37(3): p. 523-7.
159. Maclellan D.G., Fletcher J.P., Mechanical compression in the prophylaxis of venous thromboembolism. *ANZ J Surg*, 2007. 77(6): p. 418-23.
160. Malone M.D., Cisek P.L., Comerota A.J., Jr., Holland B., Eid I.G., et al., High-pressure, rapid-inflation pneumatic compression improves venous hemodynamics in healthy volunteers and patients who are post-thrombotic. *J Vasc Surg*, 1999. 29(4): p. 593-9.

161. Marchocki Z., Norris L., O'toole S., Gleeson N.Saadeh F.A., Patients' experience and compliance with extended low molecular weight heparin prophylaxis post-surgery for gynecological cancer: a prospective observational study. *Int J Gynecol Cancer*, 2019.
162. Maxwell G.L., Synan I., Dodge R., Carroll B.Clarke-Pearson D.L., Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol*, 2001. 98(6): p. 989-95.
163. Merkow R.P., Bilimoria K.Y., Mccarter M.D., Cohen M.E., Barnett C.C., et al., Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg*, 2011. 254(1): p. 131-7.
164. Mohr D.N., Silverstein M.D., Heit J.A., Petterson T.M., O'fallon W.M., et al. The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2000. Elsevier.
165. Monreal M., Rey-Joly Barroso C., Ruiz Manzano J., Salvador Tarrason R., Lafoz Naval E., et al., Asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep vein thrombosis. Is it useful to take a lung scan to rule out this condition? *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1989. 30(1): p. 104-7.
166. Morris R.J.Woodcock J.P., Evidence-based compression: prevention of stasis and deep vein thrombosis. *Ann Surg*, 2004. 239(2): p. 162-71.
167. Mousa S.A.Petersen L.J., Anti-cancer properties of low-molecular-weight heparin: preclinical evidence. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2009. 102(2): p. 258-67.
168. Muhe E., Intermittent sequential high-pressure compression of the leg. A new method of preventing deep vein thrombosis. *Am J Surg*, 1984. 147(6): p. 781-5.
169. Naccarato M., Chiodo Grandi F., Dennis M.Sandercock P.A., Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(8): p. CD001922.

170. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P., Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., et al., Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 2007. 5(4): p. 692-9.
171. Nagata C., Tanabe H., Takakura S., Narui C., Saito M., et al., Randomized controlled trial of enoxaparin versus intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention in Japanese surgical patients with gynecologic malignancy. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015. 41(9): p. 1440-8.
172. Nicolaides A.N., Dupont P.A., Desai S., Lewis J.D., Douglas J.N., et al., Small doses of subcutaneous sodium heparin in preventing deep venous thrombosis after major surgery. *Lancet*, 1972. 2(7783): p. 890-3.
173. Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K., Comerota A.J., Goldhaber S.Z., et al., Prevention and treatment of venous thromboembolism--International Consensus Statement. *Int Angiol*, 2013. 32(2): p. 111-260.
174. Nicolaides A.N., Fernandes E, Fernandes J, Pollock A.V., Intermittent sequential pneumatic compression of the legs in the prevention of venous stasis and postoperative deep venous thrombosis. *Surgery*, 1980. 87(1): p. 69-76.
175. Nieto J.A., Espada N.G., Merino R.G, Gonzalez T.C., Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials. *Thrombosis research*, 2012. 130(2): p. 183-91.
176. Nordstrom M., Lindblad B., Bergqvist D, Kjellstrom T., A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *Journal of internal medicine*, 1992. 232(2): p. 155-60.
177. Nurmohamed M.T., Van Riel A.M., Henkens C.M., Koopman M.M., Que G.T., et al., Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost*, 1996. 75(2): p. 233-8.

178. Obi A.T., Pannucci C.J., Nackashi A., Abdullah N., Alvarez R., et al., Validation of the Caprini Venous Thromboembolism Risk Assessment Model in Critically Ill Surgical Patients. *JAMA Surg*, 2015. 150(10): p. 941-8.
179. Obolenskiy V.N.Karpenko A.V., Efficacy of electrical muscle stimulation in the treatment of patients with shin bone fractures. *Wound Medicine*, 2014. 5(June): p. 25-28.
180. Oger E., Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2000. 83(5): p. 657-60.
181. Ohgi S., Tachibana M., Ikebuchi M., Kanaoka Y., Maeda T., et al., Pulmonary embolism in patients with isolated soleal vein thrombosis. *Angiology*, 1998. 49(9): p. 759-64.
182. Pabinger I., Van Es N., Heinze G., Posch F., Riedl J., et al., A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol*, 2018. 5(7): p. e289-e298.
183. Pannucci C.J., Bailey S.H., Dreszer G., Fisher Wachtman C., Zumsteg J.W., et al., Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients. *Am Coll Surg*, 2011. 212(1): p. 105-12.
184. Pannucci C.J., Barta R.J., Portschy P.R., Dreszer G., Hoxworth R.E., et al., Assessment of postoperative venous thromboembolism risk in plastic surgery patients using the 2005 and 2010 Caprini Risk score. *Plast Reconstr Surg*, 2012. 130(2): p. 343-53.
185. Pannucci C.J., Basta M.N., Fischer J.P.Kovach S.J., Creation and validation of a condition-specific venous thromboembolism risk assessment tool for ventral hernia repair. *Surgery*, 2015. 158(5): p. 1304-13.
186. Pannucci C.J., Dreszer G., Wachtman C.F., Bailey S.H., Portschy P.R., et al., Postoperative enoxaparin prevents symptomatic venous thromboembolism in

- high-risk plastic surgery patients. *Plast Reconstr Surg*, 2011. 128(5): p. 1093-103.
187. Pannucci C.J., Obi A., Alvarez R., Abdullah N., Nackashi A., et al., Inadequate venous thromboembolism risk stratification predicts venous thromboembolic events in surgical intensive care unit patients. *J Am Coll Surg*, 2014. 218(5): p. 898-904.
 188. Pannucci C.J., Shanks A., Moote M.J., Bahl V., Cederna P.S., et al., Identifying patients at high risk for venous thromboembolism requiring treatment after outpatient surgery. *Ann Surg*, 2012. 255(6): p. 1093-9.
 189. Pannucci C.J., Swistun L., Macdonald J.K., Henke P.K., Brooke B.S., Individualized Venous Thromboembolism Risk Stratification Using the 2005 Caprini Score to Identify the Benefits and Harms of Chemoprophylaxis in Surgical Patients: A Meta-analysis. *Ann Surg*, 2017. 265(6): p. 1094-1103.
 190. Parry K., Sadeghi A.H., Van Der Horst S., Westerink J., Ruurda J.P., et al., Intermittent pneumatic compression in combination with low-molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolic events in esophageal cancer surgery. *J Surg Oncol*, 2017. 115(2): p. 181-185.
 191. Partsch H., Therapy of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin, leg compression and immediate ambulation. *Vasa*, 2001. 30(3): p. 195-204.
 192. Pavon J.M., Adam S.S., Razouki Z.A., Mcduffie J.R., Lachiewicz P.F., et al., Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review. *J Arthroplasty*, 2016. 31(2): p. 524-32.
 193. Plate G., Ohlin P., Eklof B., Pulmonary embolism in acute iliofemoral venous thrombosis. *Br J Surg*, 1985. 72(11): p. 912-5.
 194. Prandoni P., Ghirarduzzi A., Prins M.H., Pengo V., Davidson B.L., et al., Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *J Thromb Haemost*, 2006. 4(9): p. 1891-6.

195. Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A., Cuppini S., Villalta S., et al., The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*, 1996. 125(1): p. 1-7.
196. Prandoni P., Lensing A.W., Prins M.H., Bernardi E., Marchiori A., et al., Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Annals of internal medicine*, 2002. 137(12): p. 955-60.
197. Prandoni P., Noventa F., Ghirarduzzi A., Pengo V., Bernardi E., et al., The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*, 2007. 92(2): p. 199-205.
198. Proctor M.C., Greenfield L.J., Wakefield T.W., Zajkowski P.J., A clinical comparison of pneumatic compression devices: the basis for selection. *J Vasc Surg*, 2001. 34(3): p. 459-63; discussion 463-4.
199. Ranganathan P., Aggarwal R., Pramesh C.S., Common pitfalls in statistical analysis: Odds versus risk. *Perspect Clin Res*, 2015. 6(4): p. 222-4.
200. Ranganathan P., Pramesh C.S., Aggarwal R., Common pitfalls in statistical analysis: Logistic regression. *Perspect Clin Res*, 2017. 8(3): p. 148-151.
201. Rectenwald J.E., Myers D.D., Jr., Hawley A.E., Longo C., Henke P.K., et al., D-dimer, P-selectin, and microparticles: novel markers to predict deep venous thrombosis. A pilot study. *Thromb Haemost*, 2005. 94(6): p. 1312-7.
202. Ricci M.A., Fisk P., Knight S., Case T., Hemodynamic evaluation of foot venous compression devices. *J Vasc Surg*, 1997. 26(5): p. 803-8.
203. Rosendaal F.R., Venous thrombosis: prevalence and interaction of risk factors. *Haemostasis*, 1999. 29 Suppl S1: p. 1-9.
204. Sachdeva A., Dalton M., Amaragiri S.V., Lees T., Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(12): p. CD001484.

205. Salzman E.W., Mcmanama G.P., Shapiro A.H., Robertson L.K., Donovan A.S., et al., Effect of optimization of hemodynamics on fibrinolytic activity and antithrombotic efficacy of external pneumatic calf compression. *Ann Surg*, 1987. 206(5): p. 636-41.
206. Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y., Desjardins L., Eldor A., et al., A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*, 1999. 341(11): p. 793-800.
207. Sandler D.A.Martin J.F., Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med*, 1989. 82(4): p. 203-5.
208. Sasahara A.A., Sharma G., Barsamian E.M., Schoolman M.Cella G., Pulmonary thromboembolism: diagnosis and treatment. *JAMA*, 1983. 249(21): p. 2945-2950.
209. Satpathy A., Hayes S.Dodds S., Is compression bandaging accurate? The routine use of interface pressure measurements in compression bandaging of venous leg ulcers. *Phlebology*, 2006. 21(1): p. 36-40.
210. Schmaier A.A., Ambesh P.Campia U., Venous Thromboembolism and Cancer. *Curr Cardiol Rep*, 2018. 20(10): p. 89.
211. Schulman S., Angeras U., Bergqvist D., Eriksson B., Lassen M.R., et al., Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*, 2010. 8(1): p. 202-4.
212. Shuman A.G., Hu H.M., Pannucci C.J., Jackson C.R., Bradford C.R., et al., Stratifying the risk of venous thromboembolism in otolaryngology. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012. 146(5): p. 719-24.

213. Sifontes M.T., Nuss R., Hunger S.P., Wilimas J., Jacobson L.J., et al., The factor V Leiden mutation in children with cancer and thrombosis. *Br J Haematol*, 1997. 96(3): p. 484-9.
214. Sigel B., Edelstein A.L., Savitch L., Hasty J.H.Felix W.R., Jr., Type of compression for reducing venous stasis. A study of lower extremities during inactive recumbency. *Arch Surg*, 1975. 110(2): p. 171-5.
215. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N., Petterson T.M., O'fallon W.M., et al., Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*, 1998. 158(6): p. 585-93.
216. Sorensen H.T., Mellekjaer L., Olsen J.H.Baron J.A., Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2000. 343(25): p. 1846-50.
217. Spencer F.A., Emery C., Lessard D., Anderson F., Emani S., et al., The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of general internal medicine*, 2006. 21(7): p. 722-7.
218. Spencer F.A., Lessard D., Emery C., Reed G.Goldberg R.J., Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med*, 2007. 167(14): p. 1471-5.
219. Stein P.D., Beemath A., Meyers F.A., Skaf E., Sanchez J., et al., Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med*, 2006. 119(1): p. 60-8.
220. Stein P.D., Beemath A.Olson R.E., Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *The American journal of cardiology*, 2005. 95(12): p. 1525-1526.
221. Stein P.D., Matta F.Dalen J.E., Is the campaign to prevent VTE in hospitalized patients working? *Chest*, 2011. 139(6): p. 1317-21.
222. Sweetland S., Green J., Liu B., Berrington De Gonzalez A., Canonico M., et al., Duration and magnitude of the postoperative risk of venous

- thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ*, 2009. 339: p. b4583.
223. Tarnay T.J., Rohr P.R., Davidson A.G., Stevenson M.M., Byars E.F., et al., Pneumatic calf compression, fibrinolysis, and the prevention of deep venous thrombosis. *Surgery*, 1980. 88(4): p. 489-96.
224. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., Agnelli G., Galie N., et al., Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2008. 29(18): p. 2276-315.
225. Tzoran I., Saharov G., Brenner B., Delsart D., Roman P., et al., Silent pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis in the lower limbs. *J Thromb Haemost*, 2012. 10(4): p. 564-71.
226. Uthoff H., Holtz D., Broz P., Staub D., Spinedi L., Rivaroxaban for thrombosis prophylaxis in endovenous laser ablation with and without phlebectomy. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2017. 5(4): p. 515-523.
227. Van Beek E., Buller H., Ten Cate J., Epidemiology of venous thromboembolism. *A textbook of vascular medicine*. London: Arnold, 1996: p. 471-88.
228. Van Es N., Le Gal G., Otten H.-M., Robin P., Piccioli A., et al., Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Annals of internal medicine*, 2017. 167(6): p. 410-417.
229. Virchow R., Thrombose und Embolie: Gefässenzündung und Septische Infektion, in *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin* 1856, Meidinger, Sohn und Co: Frankfurt.
230. Wakefield T.W., Myers D.D., Henke P.K., Mechanisms of Venous Thrombosis and Resolution. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2008. 28(3): p. 387-391.

231. Wang C.J., Wang J.W., Weng L.H., Huang C.C.Yu P.C., Clinical significance of muscular deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Chang Gung Med J*, 2007. 30(1): p. 41-6.
232. Warwick D., Martin A.G., Glew D.Bannister G.C., Measurement of femoral vein blood flow during total hip replacement. Duplex ultrasound imaging with and without the use of a foot pump. *J Bone Joint Surg Br*, 1994. 76(6): p. 918-21.
233. Warwick D., Shaikh A., Gadola S., Stokes M., Worsley P., et al., Neuromuscular electrostimulation via the common peroneal nerve promotes lower limb blood flow in a below-knee cast. *Bone and Joint Research*, 2013. 2(9): p. 179-185.
234. Westrich G.H., Specht L.M., Sharrock N.E., Windsor R.E., Sculco T.P., et al., Venous haemodynamics after total knee arthroplasty: evaluation of active dorsal to plantar flexion and several mechanical compression devices. *J Bone Joint Surg Br*, 1998. 80(6): p. 1057-66.
235. White J.V., Katz M.L., Cisek P.Kreithen J., Venous outflow of the leg: anatomy and physiologic mechanism of the plantar venous plexus. *J Vasc Surg*, 1996. 24(5): p. 819-24.
236. White R.H., The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003. 107(23 Suppl 1): p. I4-8.
237. Williams K., Moore H.Davies A., Haemodynamic changes with the use of neuromuscular electrical stimulation compared to intermittent pneumatic compression. *Phlebology*, 2015. 30(5): p. 365-372.
238. Wittram C., Maher M.M., Yoo A.J., Kalra M.K., Shepard J.A., et al., CT angiography of pulmonary embolism: diagnostic criteria and causes of misdiagnosis. *Radiographics*, 2004. 24(5): p. 1219-38.
239. Yang B.L., Zhang Z.Y.Guo S.L., [Clinical significance of preventive treatment of thrombosis for patients undergoing gynecological surgery with high risk factors]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2009. 44(8): p. 570-3.

240. Yarlagadda B.B., Brook C.D., Stein D.J., Jalisi S., Venous thromboembolism in otolaryngology surgical inpatients receiving chemoprophylaxis. *Head Neck*, 2014. 36(8): p. 1087-93.
241. Yilmaz S., Calbiyik M., Yilmaz B.K., Aksoy E., Potential role of electrostimulation in augmentation of venous blood flow after total knee replacement: A pilot study. *Phlebology*, 2016. 31(4): p. 251-256.
242. Yoshimura N., Hori Y., Horii Y., Takano T., Ishikawa H., et al., Where is the most common site of DVT? Evaluation by CT venography. *Jpn J Radiol*, 2012. 30(5): p. 393-7.
243. Young L., Ockelford P., Milne D., Rolfe-Vyson V., Mckelvie S., et al., Post-treatment residual thrombus increases the risk of recurrent deep vein thrombosis and mortality. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006. 4(9): p. 1919-24.
244. Zhan C., Miller M.R., Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. *Jama*, 2003. 290(14): p. 1868-1874.
245. Zhou H.X., Peng L.Q., Yan Y., Yi Q., Tang Y.J., et al., Validation of the Caprini risk assessment model in Chinese hospitalized patients with venous thromboembolism. *Thromb Res*, 2012. 130(5): p. 735-40.