

Пряхин Иван Сергеевич

**Персонализированный подход при некардиальных оперативных вмешательствах к
периоперационному ведению пациентов, получающих антитромботическую терапию**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология
(медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ Пасечник Игорь Николаевич

Официальные оппоненты:

Буланов Андрей Юльевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Козлов Игорь Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита состоится «_____» _____20____ г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.044.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России и на сайте www.vishnevskogo.ru

Автореферат разослан «_____» _____20____ г.

Ученый секретарь диссертационного совета доктор медицинских наук
Сапелкин Сергей Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Увеличение продолжительности жизни населения, совершенствование медицинской помощи приводит к росту числа пациентов пожилого и старческого возраста, а также полиморбидных больных, в том числе и с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [Мишкин И. А. и соавт., 2023]. Согласно статистическим данным, количество людей, которым показана длительная анти тромботическая терапия, неуклонно увеличивается [Valgimigli M. et al., 2018]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире проводится более 300 миллионов хирургических операций, наблюдается стабильная тенденция возрастания их количества [Заболотских И. Б. и соавт., 2024]. В периоперационном периоде, у полиморбидных больных с базовым протромбогенным потенциалом, отмена плановой анти тромботической терапии, факторы хирургического стресса, компоненты анестезиологического пособия суммарно повышают риск возникновения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) — тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА). С другой стороны, периоперационное использование антикоагулянтной тромбопрофилактики для снижения риска развития ВТЭО приводит к увеличению риска возникновения геморрагических осложнений [Douketis J. D. et al., 2015]. Несмотря на соблюдение унифицированных рекомендаций по периоперационному ведению пациентов [Заболотских И. Б. и соавт., 2021; Селиверстов Е. И. и соавт., 2023], вышеперечисленные осложнения продолжают регистрироваться.

Традиционно для определения риска развития ВТЭО среди хирургических больных используются клинические шкалы (шкала Caprini) и тестирование состояния гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), уровень фибриногена, количество тромбоцитов), а для диагностики — инструментальные методы (цветное дуплексное сканирование (ЦДС) вен нижних конечностей, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), компьютерная томография (КТ)-ангиопульмография). Для оценки риска периоперационных кровотечений обычно используются рутинные тесты исследования гемостаза. Данные тесты (АЧТВ, ПТВ, МНО) являются локальными и ответственны только за часть коагуляционного каскада, при этом обладают низкой чувствительностью к рискам ВТЭО и геморрагических осложнений [Elbaz C. et al., 2020; Мельничникова О. С. и соавт., 2022]. Для персонифицированного ведения пациентов в периоперационном периоде потенциально могут быть использованы глобальные методы исследования гемостаза, позволяющие интегрально отразить картину функционирования системы свертывания крови, а не отдельных ее звеньев. Одним их перспективных лабораторных методов исследования является тест тромбодинамики

(ТД), обладающий высокой чувствительностью к различным нарушениям гемостаза и использованию антикоагулянтной терапии [Баландина А. Н. и соавт., 2018]. Этот тест может быть использован для ранней диагностики ВТЭО и геморрагических осложнений при некардиальных хирургических вмешательствах.

Разработку персонализированного подхода периоперационного ведения пациентов (в т.ч. получающих базисную антитромботическую терапию) при некардиальных оперативных вмешательствах можно осуществить с помощью определения факторов риска, клинических шкал, параметров гемостазиологических тестов.

Степень разработанности темы исследования

В настоящий момент в РФ представлено ограниченное число исследований, посвященных персонализированному подходу к периоперационному ведению пациентов при некардиальных оперативных вмешательствах, в т.ч. получающих базисную антитромботическую терапию или периоперационное назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ). В отдельных исследованиях предпринимались попытки оценки гемостатического потенциала в периоперационном периоде с помощью теста ТД. Представлено небольшое количество клинических испытаний, которые свидетельствуют, что тест ТД способен выявить гиперкоагуляционное состояние, а также служить маркером наличия ВТЭО [Balandina A. N. et al., 2018; Бернс С. А. и соавт., 2020; Суворин П. А. и соавт., 2021]. При онкохирургических операциях определялись маркеры развития ВТЭО с помощью параметров ТД: у пациентов после простатэктомии [Суворин П. А. и соавт., 2021] и по поводу колоректального рака [Lobastov K. et al., 2020] на небольших выборках. В настоящее время не установлены пограничные значения (cut-off) параметров теста ТД, позволяющие в периоперационном периоде при широком спектре некардиальных хирургических вмешательствах выявлять высокий риск развития тромбозов и геморрагических осложнений. Не исследованы комбинированные модели, включающие клинические факторы и шкалы совместно с периоперационными параметрами теста ТД для прогнозирования тромбозов и геморрагических осложнений. До настоящего времени для пациентов, получающих антитромботическую терапию в периоперационном периоде при некардиальных хирургических вмешательствах, не разработаны персонализированные рекомендации и алгоритмы ведения на основании комплексной оценки факторов риска, клинических шкал и значений параметров теста ТД.

Цель исследования

Разработка персонализированного подхода периоперационного ведения пациентов, получающих антитромботическую терапию, для предупреждения тромбозов и геморрагических осложнений при некардиальных оперативных вмешательствах.

Задачи исследования

В периоперационном периоде при плановых некардиальных хирургических вмешательствах:

1. Выявить факторы риска развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений, в том числе у пациентов, получающих антитромботическую терапию.
2. Оценить роль рутинных и глобальных тестов исследования гемостаза и выявить среди них параметры для оценки риска и предупреждения тромбоэмболических и геморрагических осложнений.
3. Изучить возможность сочетанного использования факторов риска, клинических шкал и параметров теста тромбодинамики в качестве прогностических моделей развития венозных тромбоэмболических и геморрагических осложнений.
4. Разработать алгоритм персонализированного ведения пациентов на основании выявленных факторов риска, прогностических маркеров и клинических шкал для профилактики развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

Научная новизна

Впервые среди широкого профиля плановых некардиальных хирургических операций определены пограничные значения (cut-off) параметров теста тромбодинамики, которые могут быть использованы для оценки риска развития венозных тромбоэмболических осложнений и ранних послеоперационных кровотечений с учетом клинических данных.

Впервые разработаны рекомендации по контролю антикоагулянтной терапии с использованием параметров теста тромбодинамики у пациентов с периоперационным назначением антикоагулянтной терапии/мост-терапии.

Впервые составлены комбинированные модели прогнозирования на основании клинической шкалы (упрощенный индекс VIMS), клинических факторов и параметрах гемостазиологических тестов.

Впервые на основании клинических факторов, шкал, параметрах гемостазиологических тестов (тест тромбодинамики) разработаны практические рекомендации и алгоритм персонализированного ведения пациентов при некардиальных хирургических операциях, в том числе среди пациентов, получающих антитромботическую терапию.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе диссертационной работы установлена возможность использования выявленных факторов риска, клинических шкал и параметров гемостазиологического теста тромбодинамики в качестве прогностических маркеров и комбинированных моделей прогнозирования

периоперационных венозных тромбозных и геморрагических осложнений в плановой некардиальной хирургии.

На основании проведенной научно-исследовательской работы разработаны практические рекомендации и алгоритм персонализированного ведения пациентов при некардиальных оперативных вмешательствах, в том числе, и среди пациентов получающих антитромботическую терапию. Использование данного алгоритма позволит снизить риск развития периоперационных тромбозных и геморрагических осложнений в клинической практике.

Результаты исследования возможно реализовать в образовательных целях среди студентов, ординаторов, аспирантов, врачей, а также использовать для дальнейшей научно-исследовательской работы.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа основана на периоперационном исследовании гемостаза у пациентов, перенёвших некардиальные операции, в том числе среди пациентов, получающих антитромботическую терапию. При проведении научного исследования были использованы клинические, лабораторные и инструментальные показатели. Использовались шкалы и классификации, предназначенные для определения риска геморрагических и тромбозных осложнений при хирургических операциях. Проводилась статистическая обработка результатов, разработаны рекомендации и алгоритм ведения этих пациентов.

Научные положения, выносимые на защиту

1. Использование рутинных лабораторных тестов гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, международное нормализованное отношение) среди исследуемой когорты больных не позволяет оценить риск развития тромбозных и геморрагических осложнений при плановых некардиальных операциях, что не исключает необходимости их применения в периоперационном периоде для скрининга нарушений гемостаза.

2. Параметры теста тромбодинамики позволяют определять высокий риск развития тромбозных (V_i , начальная скорость роста сгустка на 3-4 послеоперационные сутки) и ранних послеоперационных кровотечений (D , плотность сгустка в первые сутки после операции) в послеоперационном периоде при некардиальных хирургических вмешательствах и могут быть использованы для персонализированного ведения пациентов, снижения риска развития этих осложнений.

3. Назначение лекарственных препаратов для периоперационной антикоагуляции/мост-терапии является фактором риска увеличения объема интраоперационной кровопотери и

ассоциируется с более низкими значениями параметра теста тромбодинамики начальная скорость роста сгустка (V_i) в первые сутки до операции.

4. Упрощенный индекс BIMS способен прогнозировать высокий риск геморрагических осложнений, и его качество повышается при использовании комбинированной модели совместно с параметром теста тромбодинамики D (плотность сгустка) за сутки до операции.

5. Комбинированная модель прогнозирования, сочетающая фактор риска интра- и послеоперационную трансфузию свежзамороженной плазмы с параметром теста тромбодинамики V в первые сутки после операции, позволяет качественно прогнозировать венозные тромбоэмболические осложнения.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов и обоснованность выводов диссертационного исследования обеспечена анализом достаточного клинического материала, использованием современных методов исследования, статистической обработки и анализа данных; сопоставимостью с ранее опубликованными данными других авторов; обсуждением результатов исследования на всероссийских научных конференциях; публикацией результатов исследования в ведущих рецензируемых научных журналах.

Тема диссертации утверждена приказом № 181 ФГБУ ДПО «Центральной государственной медицинской академии» Управления делами Президента РФ от 29 ноября 2019 года. Диссертационное исследование было одобрено на заседании локального этического комитета при ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ от 8 октября 2019 года (протокол № 12.1-Л/2019). Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ от 07.09.2023 г. (протокол № 9.1).

Результаты проведенного исследования были представлены и обсуждены на конференциях: Научно-практическая конференция молодых ученых ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ, 21-22 декабря 2020 г. (Россия, г. Москва); Форум антитромботической терапии с международным участием 9-11 сентября 2021 г.; Российский форум по тромбозу и гемостазу совместно с 11-ой конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии, 17–19 Марта 2022 г. (Россия, г. Москва); Научно-практическая конференция молодых ученых ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ, 14 апреля 2022 г. (Россия, г. Москва); XX Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов форум (ФАРР-2022), 15-17 октября 2022 г. (Россия, г. Санкт-Петербург).

Внедрение результатов исследования в практику

Положения диссертационной работы, выносимые на защиту, используются при обучении ординаторов, аспирантов и врачей-специалистов курсов повышения квалификации на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. Результаты диссертации активно используются в работе хирургических отделений и отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ "Объединенная больница с поликлиникой" Управления делами Президента РФ.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах научного исследования: для изучаемой проблемы автором были проанализированы современные отечественные и зарубежные источники литературы по теме диссертации, сформулирована цель и задачи научной работы, разработан дизайн исследования. На основании критериев включения и исключения автор проводил отбор пациентов для исследования. Автор выполнил анализ медицинской документации, проводил лабораторное исследование теста тромбодинамики, сформировал базу данных, выполнил ее статистическую обработку, проанализировал полученные результаты, оформил текст диссертации. На основании полученных результатов автором сформулированы основные положения и выводы диссертации, разработаны практические рекомендации. Результаты были лично представлены автором в виде публикаций в профильных журналах, докладов на научных съездах и конференциях.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ. Среди них 4 статьи, отражающие результаты диссертации, в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, а также 5 публикации в сборниках материалов научных-практических конференций.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология. Анестезиология и реаниматология – это область науки, занимающаяся теоретическим обоснованием и практической разработкой методов защиты организма от чрезвычайных воздействий в связи с хирургическими вмешательствами, а также критическими, угрожающими жизни состояниями, вызванными различными заболеваниями, травмами, отравлениями.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов»; заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Список литературы содержит 98 отечественных и 185 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 25 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Наблюдательное проспективное исследование запланировано и проведено в период с 2020 по 2023 г. на базе отделений хирургического профиля и отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ и кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ.

Использовались следующие критерии включения пациентов в исследование: показания к плановому некардиальному хирургическому вмешательству, согласие пациента на забор крови и проведение лабораторных тестов гемостаза (ТД, МНО, ПТВ, АЧТВ, количество тромбоцитов, уровень фибриногена) в течение периоперационного периода. Критерии невключения пациентов в группу исследования: отказ пациента или его представителя на участие в исследовании. Критерии исключения пациентов из группы исследования: несоблюдение/нарушения дизайна исследования, экстренные/неотложные оперативные вмешательства, сепсис, тяжелая полиорганная недостаточность; кардиальные и сосудистые оперативные вмешательства; инфицирование COVID-19, подтвержденное лабораторными тестами; беременность; возраст младше 18 лет.

Размер выборки, необходимый для получения достоверных основных результатов проводимого исследования, определялся по формуле [Наркевич А. Н. и соавт., 2019]: $n = (t^2 \times P \times Q) / \Delta^2$, где t – для доверительной вероятности 95 % = 1.96, P – ожидаемая распространенность, Δ – точность; при точности 5 % – $\Delta = 5$. Доверительная вероятность нашего исследования 95 % = 1.96, точность $\Delta = 5$, ожидаемая распространенность для случаев ВТЭО и геморрагических осложнений составляет около 10 % (предполагаемые значения по результатам предыдущих исследований). Расчет размера выборки для оценки риска случаев послеоперационных кровотечений и ВТЭО: $n = (1.96)^2 * 8.4 * (100 - 8.4) / (5)^2 = 138,2$ (≈ 139 пациентов). Для сравнения количественных показателей в группах исследования расчет размера сравниваемых групп проводился по формуле: $n = 2 * (Z\alpha/2 + Z\beta)^2 / (d/SD)^2$, где N – количество пациентов, α – ошибка первого рода, β – ошибка второго рода, $Z\alpha/2$ и $Z\beta$ – значения нормального распределения при вероятности $\alpha/2$ и b соответственно, d/SD – отношение

клинически значимой разности групповых средних к среднеквадратическому отклонению [Тихова Г. П. и соавт., 2019]. В нашем исследовании мощность критерия принята равной 0.8. В соответствии с указанными условиями проведены расчеты: $Z\alpha/2 + Z\beta = 1.96 + 0.84 = 2.8$. Значение d/SD рассчитано как 1.0. В соответствии с данными условиями минимальный размер групп сравнения составил 16 пациентов.

Учитывая возможное выбывание из исследования, последовательно изучены 181 пациент (n = 139 пациентов + 30% = 180,7 (\approx 181)), госпитализированные для планового некардиального хирургического вмешательства в отделения хирургического профиля ФГБУ «Объединенной больницы с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации. Из-за нарушения дизайна исследования исключено 7 больных: 2 пациента во время госпитализации инфицированы COVID-19; у 2 пациентов нарушен порядок забора крови (отказ пациента); у 3 пациентов отмечались артефакты или ошибки при проведении лабораторных тестов. Набор пациентов продолжался до достижения рассчитанных минимально допустимых размеров групп сравнения (n=16), также с учетом возможного исключения. В итоге в основе научной работы лежит изучение результатов лечения 174 пациентов.

Пациенты разделены на 3 группы с целью сравнения интраоперационной кровопотери в исследуемых группах:

1) Группа пациентов, не получающих базисной длительной антитромботической терапии (n = 106) (группа I);

2) Группа пациентов, получающих базисную длительную антитромботическую терапию без периоперационного назначения НМГ (n = 46) (группа II);

- подгруппа пациентов, получающих базисную антикоагулянтную терапию без периоперационного назначения НМГ (n = 18) (подгруппа IIА).

- подгруппа пациентов, получающих базисную антиагрегантную терапию без периоперационного назначения НМГ (n = 28) (подгруппа IIБ).

3) Группа пациентов, получающих базисную длительную антитромботическую терапию с периоперационным назначением НМГ (n = 22) (группа III);

Исследуемые пациенты разделены на основные группы по принципу назначения базисной антитромботической терапии (пациенты с показаниями к этой терапии имеют базисный протромбогенный потенциал и склонность к развитию гиперкоагуляционного синдрома) и периоперационной антикоагулянтной терапии НМГ (как фактор риска геморрагических осложнений). Проводилось сравнение объема интраоперационной кровопотери между основными группами исследования с целью оценки остаточного/продолжающегося эффекта антитромботической терапии. Изолированно выделена

подгруппа ПА (пациенты, получающие базисную антикоагулянтную терапию с отменой препарата перед операцией) для сравнения геморрагического риска с группой III (пациенты с периоперационным назначением НМГ). Группа III по количеству пациентов меньше, чем группы I и II, это обусловлено тем, что пациенты с высоким риском ВТЭО, которым показана периоперационная антикоагуляция, встречаются в клинической практике реже.

Базисную длительную антитромботическую терапию получали 68 пациентов (39.1 %), среди них 22 (12.6 %) больным назначена периоперационная антикоагулянтная терапия НМГ в связи с высоким тромботическим риском (по назначению лечащего врача; показаниями являлись высокий риск по шкале CHA₂DS₂VASc – более 5–6 баллов, назначение базисной антикоагулянтной терапии по поводу рецидивирующих ТГВ, стентирование коронарных артерий в течение последнего года, иммобилизация или низкая функциональная активность пациента; комбинация этих факторов). 46 (26.4 %) пациентам периоперационная терапия НМГ не назначалась (без высокого тромботического риска). Большинство пациентов с базисной длительной антитромботической терапией получали ацетилсалициловую кислоту (АСК) – 27 пациентов (39.7 %), 35 пациентов – прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) (51.5 %), двойную антитромбоцитарную терапию – 2 пациента (2.9 %), ПОАК с АСК – 2 пациента (2.9 %), клопидогрел и варфарин – по 1 пациенту (1.5 %). 106 пациентов (60.9 %) не получали базисной антитромботической терапии.

Отмена и возобновление базисной антитромботической терапии, проводилось согласно клиническим рекомендациям Федерации анестезиологов и реаниматологов (ФАР) «Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию» от 2021 г. [Заболотских И. Б. и соавт., 2021], а периоперационное (и послеоперационное) назначение НМГ согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике тромбоза глубоких вен [Селиверстов Е. И. и соавт., 2023].

Всем пациентам исследования проводился забор крови и осуществлялся мониторинг лабораторных гемостазиологических показателей по следующей схеме: за сутки до оперативного вмешательства (МНО, ПТВ, АЧТВ, тест ТД, количество тромбоцитов); первые сутки после операции; (АЧТВ, тест ТД, количество тромбоцитов); 3-4 сутки послеоперационного периода; (МНО, ПТВ, АЧТВ, тест ТД) перед инъекцией очередной дозы НМГ (при ее назначении); 5-7 сутки послеоперационного периода. (АЧТВ, тест ТД) перед инъекцией очередной дозы НМГ (при ее назначении). При развитии геморрагических событий в послеоперационном периоде проводился тест на уровень фибриногена для исключения его дефицита, вызывающего развитие кровотечения.

Всем больным проведена оценка риска ВТЭО по шкале Carini, упрощенному индексу BIMS, классификации инвазивных процедур/вмешательств по рекомендациям ФАР [Заболотских И. Б. и соавт., 2021] в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений. Оценка риска геморрагических осложнений по упрощенному индексу BIMS (кровотечений, независимо связанных со смертностью после некардиальных операций), включала кровотечения, которые после операции приводят к уровню гемоглобина <70 г/л, требовали трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови или являлись непосредственной причиной смерти. Проведена систематизация послеоперационных осложнений и их стратификация по степени тяжести с использованием классификации Clavien-Dindo [Dindo D. et al., 2004].

Цветное дуплексное сканирование (ЦДС) вен нижних конечностей проведено всем пациентам амбулаторно в рамках предоперационного обследования, а также после оперативного вмешательства на 2-3 сутки. Проведение инструментальных исследований (ЭКГ, ЭХО-КГ, КТ-ангиопульмографии) выполнялось при наличии клинических показаний по назначению лечащего врача.

Проведен анализ полученных результатов периоперационного мониторинга гемостаза, оценивалась динамика изменения состояния свертывающей системы крови, определялись группы риска гипер- и гипокоагуляционных состояний, периоперационных кровотечений и случаев ВТЭО. Объем кровопотери, который считали послеоперационным кровотечением составлял свыше 500 мл.

Изучалась возможность оценки риска развития ВТЭО и геморрагических осложнений с помощью выявленных клинических факторов риска, шкалы (упрощенный индекс BIMS) и лабораторных тестов исследования гемостаза. На основании полученных результатов исследования проводилась разработка практических рекомендаций и алгоритма ведения пациентов при некардиальных хирургических вмешательствах, в том числе среди больных, получающих антитромботическую терапию.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения SPSS 26.0 for Windows. Для проверки на нормальность распределения наблюдаемых признаков был использован критерий Колмогорова-Смирнова. При выявлении нормального распределения количественные данные оценивались с помощью t-критерия Стьюдента и представлялись в виде средних значений \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) и 95 % доверительного интервала. Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$), оценка проводилась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни [Реброва О. Ю., 2002]. Согласно ограничениям U-критерия для сравнения выборок в каждой из них должно

быть не менее 3 значений признака, допускается чтобы в одной выборке было два значения, но во второй тогда не менее пяти [Peacock J. L. et al., 2011; Плащевая Е. В. и соавт., 2014]. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0.05$. Категориальные показатели выражались в процентах.

Для проверки наличия корреляционной взаимосвязи между переменными использовался линейный коэффициент корреляции Пирсона при нормальном распределении или коэффициент Спирмена при распределении, отличном от нормального [Макарова Н. В., 2012]. Проводился ROC-анализ с построением ROC-кривых и подсчетом площади под кривой (AUC) для факторов риска, клинических шкал и параметров гемостазиологических тестов. Таким образом, оценивалась их прогностическая ценность и оценка риска периоперационных осложнений. Использовалась бинарная логистическая регрессия для построения комбинированных прогностических моделей с использованием нескольких переменных, на основании логистической регрессии выполнялось построение ROC-кривой и определялись значения чувствительности и специфичности для предикторов заданной модели [Григорьев С. Г. и соавт., 2016].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика выполненных оперативных вмешательств и послеоперационных осложнений

Среди пациентов, принявших участие в исследование, преобладали мужчины (126 пациентов мужского пола (72,4 %), 48 пациентов женского пола (27,6 %)). Возраст исследуемых больных находился в диапазоне от 26 до 86 лет (средний возраст 62.7 ± 12.1 лет).

Наиболее частыми хирургическими операциями, которые проводились среди исследуемых пациентов: эндопротезирование тазобедренного сустава ($n = 26$; 15 %), радикальная простатэктомия ($n = 22$; 12.6 %), паховая герниопластика ($n = 18$; 10.4 %), плазменная абляция предстательной железы ($n = 16$; 9.2%), эндопротезирование коленного сустава ($n = 12$; 6.7 %), трансуретральная резекция мочевого пузыря ($n = 11$; 6.3 %), резекция почки ($n = 9$; 5.1 %), холодноплазменная нуклеопластика ($n = 8$; 4.6 %), цистэктомия с кишечной пластикой ($n = 7$; 4 %), перкутанная нефролитолапаксия ($n = 6$; 3.4 %), лапароскопическая холецистэктомия ($n = 6$; 3.4 %) и др. Открытые операции выполнены 98 пациентам (56.3 %), лапароскопические — 75 пациентам (43.7 %).

Выявлено 40 случаев отклонения от стандартного течения послеоперационного периода у 37 пациентов (21.2 %), данные осложнения систематизированы с помощью классификации Clavien-Dindo: I – 15 (37.5 %), II – 22 (55 %), IIIa – 1 (2.5 %), IIIb – 2 (5 %), IVa – 0 (0 %), IVb – 0 (0 %), V – 0 (0 %). Осложнения представлены преимущественно классами I и II, без возникновения органной недостаточности и летальных исходов. Среди обследованных

пациентов произошло 4 случая ВТЭО (три случая ТГВ и один случай ТГВ, совместно с ТЭЛА). Три случая ВТЭО произошли у пациентов из исследуемой группы I, один случай — из группы IIА. 3 случая ВТЭО выявлены на 3 сутки после операции, 1 случай на 4 сутки после операции.

Суммарно, в послеоперационном периоде 110 больных получали НМГ в качестве профилактики ВТЭО (а также в качестве продолжения периоперационной антикоагуляции), дозировки препаратов назначались индивидуально лечащим врачом в зависимости от геморрагического риска.

Выявлено 6 случаев ранних послеоперационных кровотечений (в т.ч. 2 массивные гематомы в области операционной раны) в 1 послеоперационные сутки. Остальные 4 случая послеоперационных кровотечений произошли в группе I. Выявлено 2 интраоперационных кровотечения: 1 случай у пациента в исследуемой группе I, а также 1 случай в исследуемой группе III.

Трансфузия эритроцитарной массы проводилась 3 пациентам (1.7 %), аутогемотрансфузия эритроцитов 14 пациентам (8.0 %). Трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП) была выполнена 10 больным (5.7 %) интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде.

Влияние клинических факторов на риск возникновения ВТЭО и объем интраоперационной кровопотери

В исследовании оценивались клинические факторы, повышающие риск возникновения ВТЭО. Выявлена корреляция ВТЭО со случаями интра- и послеоперационной трансфузии СЗП ($r = 0.292$; $p < 0.001$ (умеренной степени)) и с продолжительностью оперативного вмешательства ($r = 0.140$; $p = 0.04$ (низкой степени)). Исследованы факторы риска, ассоциированные с увеличением объема интраоперационной кровопотери. При открытых операциях отмечены большие объемы кровопотери по сравнению с лапароскопическими операциями (200 (50; 300) в сравнении с 50 (10; 150) мл; $p < 0.001$).

Между основными исследуемыми группами не выявлено достоверной разницы в объеме интраоперационной кровопотери. У больных, которым назначена периоперационная антикоагуляция НМГ (группа III) отмечается более выраженная интраоперационная кровопотеря, по сравнению с больными, которым были отменены антикоагулянты без назначения НМГ (подгруппа пациентов, получающих базисную антикоагулянтную терапию из группы IIА) 180 (50.0; 300.0) мл в сравнении с 50 (10.0; 100.0) мл; $p = 0.048$). Также, при сравнении результатов теста ТД у пациентов группы III отмечаются достоверно меньшие значения параметра V_i (54.2 (39.4; 65.0) в сравнении с 60.7 (47.8; 74.2) мкм/мин; $p = 0.046$) в первые сутки до операции.

Роль использования клинических шкал для прогнозирования ВТЭО и геморрагических осложнений

При оценке пациентов по шкале риска ВТЭО Caprini у большинства пациентов отмечался высокий риск ВТЭО – у 116 пациентов (66.6 %), умеренный риск - у 52 пациентов (29.9 %), низкий риск - у 5 пациентов (2.9 %), очень низкий риск - у 1 пациента (0.6 %). Среднее количество баллов по шкале Caprini в нашем исследовании составило 5.6 ± 2.0 баллов. Для изучения прогностических возможностей данной шкалы построена ROC-кривая (AUC): 0.64 ± 0.16 , 95% ДИ 0.31-0.96, $p = 0.4$, качество шкалы для прогнозирования среднее, достоверная значимость не достигнута.

В исследовании отмечалось 17 случаев (9.8 %) развития ВИМС (кровотечений, независимо связанных со смертностью после некардиальных операций), все представлены трансфузиями ($n = 3$) или аутогемотрансфузиями эритроцитов ($n = 14$). При проведении ROC-анализа с использованием упрощенного индекса ВИМС в прогнозировании перечисленных геморрагических событий подсчитаны значения AUC: 0.903 ± 0.03 , 95% ДИ 0.85-0.96; $p < 0.001$, что соответствует отличному качеству индекса. Чувствительность и специфичность модели составила 93.3 % и 84.3 % соответственно с пограничным значением > 1.5 (фактора).

При оценке пациентов по классификации инвазивных процедур/вмешательств по рекомендациям ФАР [Заболотских И. Б. и соавт., 2021] в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений большинство пациентов имело высокий риск – 162 пациента (93.1 %), 10 пациентов (5.7 %) – умеренный риск, 2 пациента (1.1 %) – низкий риск. У пациентов нашего исследования при умеренном геморрагическом риске по данной классификации отмечается достоверно меньший объем интраоперационной кровопотери по сравнению с пациентами с высоким геморрагическим риском (10.0 (5; 17.5) мл против 100.0 (12.5; 300,0) мл; $p < 0.001$).

Роль рутинных гемостазиологических тестов в оценке риска развития ВТЭО и геморрагических осложнений в некардиальной хирургии

Исследовалась возможность оценки риска клинических случаев ВТЭО и геморрагических событий с помощью рутинных методов гемостаза (АЧТВ, ПТВ, МНО), а также проводилось исследование количества тромбоцитов для оценки их вклада в развитие геморрагических событий.

Проведено сравнение показателей АЧТВ, ПТВ, МНО между пациентами с ВТЭО и без возникновения этих осложнений в первые сутки до операции, в 1 и 3-4 сутки послеоперационного периода (на 5-7 сутки сравнение не проводилось, так как осложнения уже произошли на момент забора крови). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Различия значений рутинных показателей гемостаза (АЧТВ, ПТВ, МНО) у пациентов с ВТЭО и без ВТЭО за сутки до оперативного вмешательства; в первые послеоперационные сутки; на 3-4 послеоперационные сутки

	Пациенты с ВТЭО	Пациенты без ВТЭО	p =
АЧТВ (1 сутки до операции), сек	31.8 (29.1; 34.1)	29.7 (28.2; 32.2)	0.33
МНО (1 сутки до операции)	1.03 (0.94; 1.1)	0.98 (0.93; 1.02)	0.32
ПТВ (1 сутки до операции), сек	13.7 (13.1; 14.2)	13.4 (13; 13.6)	0.19
АЧТВ (1 послеоперационные сутки), сек	31.5 (28.7; 32.7)	29.9 (29.5; 31.8)	0.58
АЧТВ (3-4 послеоперационные сутки), сек	31 (30.4; 32.7)	30.5 (28.9; 32.4)	0.55
МНО (3-4 послеоперационные сутки)	1.01 (0.95; 1.08)	0.99 (0.93; 1.05)	0.72
ПТВ (3-4 послеоперационные сутки), сек	13.5 (13.2; 14.1)	13.4 (13; 13.8)	0.32

В исследовании выявлено 6 случаев ранних послеоперационных (или продолжающихся) кровотечений. Проводилось сравнение показателей АЧТВ, ПТВ, МНО между пациентами с данными осложнениями и без их возникновения за сутки до операции (n = 6) и в 1 сутки после операции (n = 4). Сравнение на 3-4 и 5-7 послеоперационные сутки не проводилось из-за отсутствия геморрагических осложнений в данный период. При расчете показатели 2 пациентов с послеоперационными кровотечениями не учитывались в 1 послеоперационные сутки из-за трансфузии СЗП до забора образцов крови, которая могла повлиять на результат. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Различия значений рутинных показателей гемостаза (АЧТВ, ПТВ, МНО) у пациентов с ранними послеоперационными кровотечениями и у пациентов без кровотечений при заборе крови в первые сутки до оперативного вмешательства (n = 6), в первые послеоперационные сутки (n = 4)

	Пациенты с кровотечениями	Пациенты без кровотечений	p =
АЧТВ (1 сутки до операции), сек	30.2 (29.8; 32.4)	29.9 (28.1; 32.1)	0.52
МНО (1 сутки до операции)	1.02 (0.96; 1.09)	0.98 (0.93; 1.04)	0.37
ПТВ (1 сутки до операции), сек	13.7 (13.1; 14.0)	13.2 (13; 13.6)	0.59
АЧТВ (1 послеоперационные сутки), сек	29.8 (28.9; 32,5)	30 (29.7; 31.6)	0.83

В исследуемой когорте пациентов не выявлено достоверных связей показателей рутинных гемостазиологических тестов (АЧТВ, МНО, ПТВ) с геморрагическими и тромбоэмболическими осложнениями, что не позволяет с помощью них оценивать риск развития этих осложнений.

Количество тромбоцитов при сравнении пациентов с ранними послеоперационными (или продолжающимися) кровотечениями (n = 6) и без кровотечений достоверно не различался

как в 1 сутки до операции (210 (182; 256) в сравнении с 227 (185; 246) мкм/мин; $p = 0.43$), так и в 1 послеоперационные сутки (203 (179; 242) в сравнении с 207 (182; 240) мкм/мин; $p = 0.36$). Уровень тромбоцитов в измерениях у всех исследуемых не снижался менее $110 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоза свыше $400 \times 10^9/\text{л}$ также не выявлено.

У всех пациентов при обнаружении ВТЭО отмечался повышенный уровень D-димера свыше 4 мг/л (референсные значения теста более 0.5 мг/л).

При развитии геморрагических событий в послеоперационном периоде проводился тест на уровень фибриногена, его дефицита у этих больных не обнаружено.

Роль теста тромбодинамики в оценке риска развития ВТЭО и геморрагических осложнений в некардиальной хирургии

Учитывая результаты периоперационного мониторинга системы гемостаза, маркером риска ВТЭО оказался параметр V_i на 3-4 послеоперационные сутки, который рассматривается как показатель ответа организма на хирургический стресс, послеоперационные факторы, влияющие на протромбогенное состояние (болевой синдром, иммобилизация, кровопотеря и др.), а также как показатель эффекта послеоперационной тромбопрофилактики (при ее назначении). У пациентов с ВТЭО ($n = 4$) отмечены повышенные значения параметра V_i на 3-4 сутки послеоперационного периода по сравнению с пациентами без ВТЭО (62.9 (60.7; 63.7) в сравнении с 54.3 (50.4; 59.0) мкм/мин; $p = 0.021$). При проведении ROC-анализа с целью оценки риска возникновения ВТЭО с помощью параметра V_i на 3-4 послеоперационные сутки рассчитана площадь под кривой AUC: 0.890 ± 0.03 , 95 % ДИ 0.82-0.96; $p = 0.021$, что соответствует очень хорошему качеству прогностического маркера. Его чувствительность составила 100 %, а специфичность 83.1 % с пограничным значением > 60.6 мкм/мин. ROC-кривая представлена на рисунке 1.

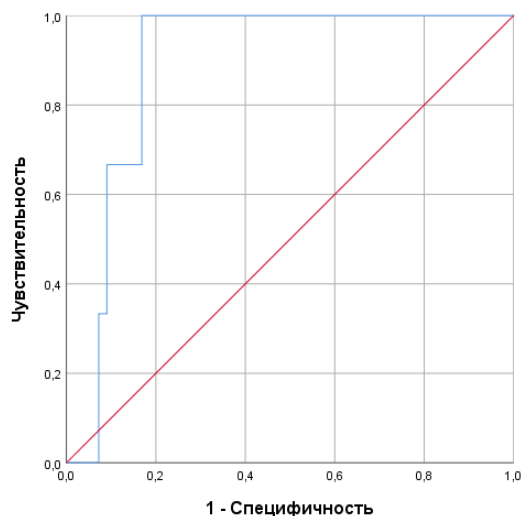


Рисунок 1 — ROC-кривая прогностического маркера параметра ТД V_i на 3-4 сутки послеоперационного периода в прогнозировании ВТЭО (кривая синего цвета); AUC: 0.890 ± 0.03 , 95 % ДИ 0.82-0.96; $p = 0.021$

При сравнении значений параметров теста ТД в 1 сутки послеоперационного периода, у пациентов с ранними послеоперационными (или продолжающимися) кровотечениями ($n = 4$), отмечаются достоверно меньшие значения параметра D по сравнению с больными без кровотечений (21751 (20481; 22463) в сравнении с 24850 (22673; 27398) отн. ед.; $p = 0.026$). При проведении ROC-анализа с целью оценки риска возникновения ранних послеоперационных (или продолжающихся) кровотечений с помощью параметра D в первые послеоперационные сутки рассчитана площадь под кривой (AUC): 0.826 ± 0.04 , 95 % ДИ 0.75-0.90; $p = 0.026$, что соответствует очень хорошему качеству прогностического маркера. Его чувствительность составила 100 %, а специфичность 75.6 % с пограничным значением менее 22550 отн. ед. ROC-кривая представлена на рисунке 2.

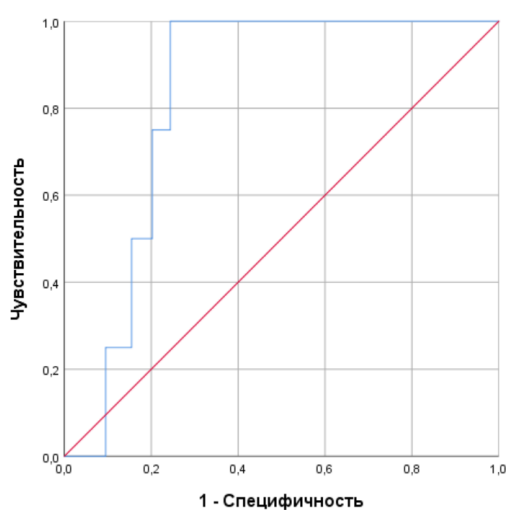


Рисунок 2 — ROC-кривая прогностического маркера параметра ТД D в прогнозировании ранних послеоперационных (или продолжающихся) кровотечений (кривая синего цвета); AUC: 0.826 ± 0.04 , 95 % ДИ 0.75-0.90; $p = 0.026$

Возможности оценки риска развития осложнений с помощью выявленных лабораторных прогностических маркеров (вышеописанных параметров ТД) как среди всех пациентов, так и в группе I (у пациентов, которые не получали антитромботическую терапию) практически идентичны.

У больных при продолжительности операции свыше 2 часов ($n = 54$) значения параметра V_i (62.6 (57.8; 66.9) в сравнении с 58.9 (55.9; 63.8) мкм/мин; $p = 0.015$) в первые послеоперационные сутки достоверно больше, по сравнению с теми, у которых продолжительность операции составляла менее 2 часов ($n = 120$). Результаты представлены на рисунке 3.

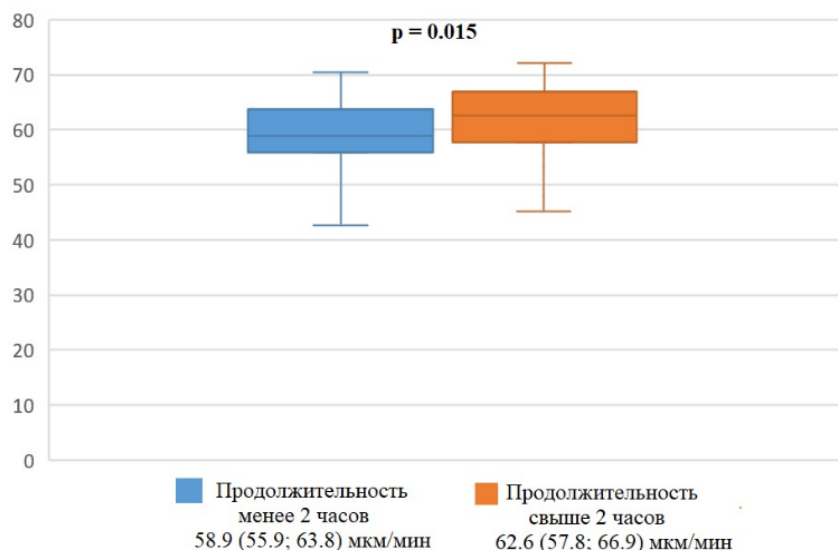


Рисунок 3 — Различия значений параметра V_i в первые послеоперационные сутки при сравнении результатов у пациентов с продолжительностью операции менее 2 часов и свыше 2 часов

На основании полученных результатов, выявленных прогностических маркеров, шкал и классификаций разработан алгоритм персонифицированного ведения пациентов при некардиальных хирургических вмешательствах, в том числе и среди пациентов, получающих анти тромботическую терапию, позволяющий осуществлять оценку риска и профилактику осложнений. Алгоритм представлен на рисунке 4.



Рисунок 4 — Алгоритм персонифицированного ведения пациентов при некардиальных хирургических вмешательствах, в том числе среди получающих анти тромботическую терапию

Возможности использования комбинированных моделей прогнозирования ВТЭО и геморрагических осложнений в некардиальной хирургии

Построение прогностических моделей, объединяющих клинических факторы и клинические шкалы, совместно с исследованиями гемостаза позволили усовершенствовать прогностические возможности в выявлении пациентов, предрасположенных к развитию ВТЭО и геморрагических осложнений.

Построена логистическая регрессионная функция на основании случаев интра- и послеоперационной трансфузии СЗП совместно с параметром теста ТД V в первые послеоперационные сутки, рассчитан прогноз возникновения ВТЭО по ROC-кривой - AUC: 0.911 ± 0.03 , 95 % ДИ 0.82-1.0; $p = 0.005$, что соответствует отличному качеству прогностической модели (чувствительность 100 %, специфичность 75.6 %). ROC-кривая представлена на рисунке 5.

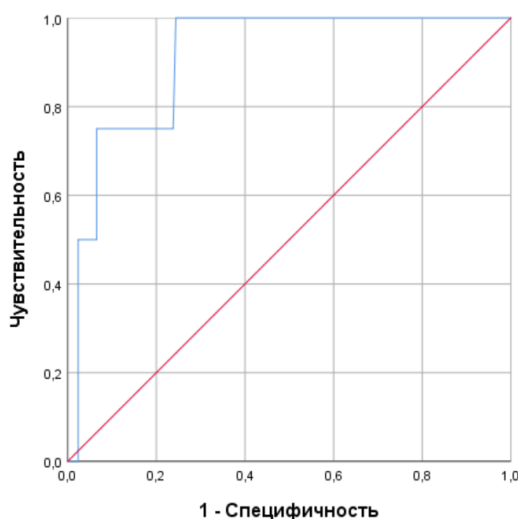


Рисунок 5 — ROC-кривая комбинированной прогностической модели случаев интра- и послеоперационной трансфузии СЗП совместно с параметром ТД V в первые сутки после операции в прогнозировании ВТЭО (кривая синего цвета); AUC: 0.911 ± 0.03 , 95 % ДИ 0.82-1.0; $p = 0.005$

Построена логистическая регрессионная функция на основании модели, объединяющей упрощенный индекс BIMS и параметр ТД D за сутки до оперативного вмешательства. Рассчитан прогноз возникновения случаев BIMS по ROC-кривой – AUC: $0.917 \pm 0,03$, 95 % ДИ 0.87-0.97; $p < 0.001$, что соответствует отличному качеству прогностической модели. Чувствительность составила 93.3 %, а специфичность 88.1 %. ROC-кривая представлена на рисунке 6.

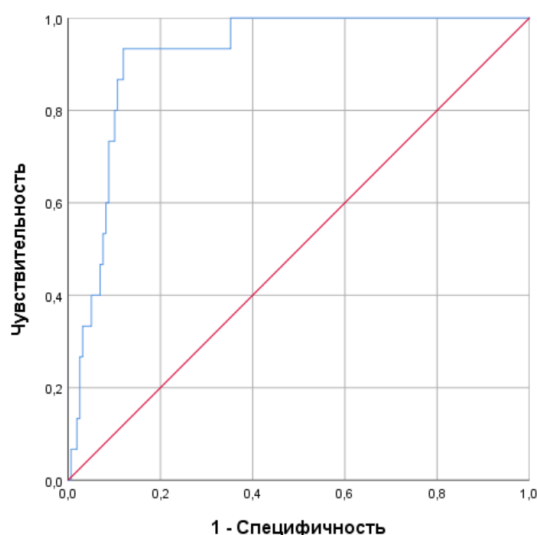


Рисунок 6 — ROC-кривая прогностической модели упрощенного индекса BIMS совместно с параметром ТД D в первые сутки до операции в прогнозировании BIMS (кривая синего цвета); AUC: $0.917 \pm 0,03$, 95 % ДИ 0.87-0.97; $p < 0.001$

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска ВТЭО в периоперационном периоде при некардиальных операциях являются интра- и послеоперационная трансфузия СЗП; продолжительность операции свыше 2 часов. Факторы риска, ассоциированные с увеличением объема интраоперационной кровопотери: периоперационное назначение НМГ; открытые операции (в сравнении с лапароскопическими); высокий геморрагический риск по классификации инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений.

2. Использование рутинных тестов исследования гемостаза (АЧТВ, МНО, ПТВ) не продемонстрировало эффективной оценки риска развития ВТЭО и ранних послеоперационных кровотечений, что не исключает их значимости для скрининга коагулопатии. Определены маркеры высокого риска развития ВТЭО (параметр теста тромбодинамики V_i на 3-4 сутки послеоперационного периода с пограничным значением (cut-off) > 60.6 мкм/мин) и послеоперационных кровотечений (параметр теста тромбодинамики D в первые сутки после операции с пограничным значением (cut-off) < 22550 отн. ед.).

3. Применение упрощенного индекса BIMS с параметром теста тромбодинамики D за сутки до операции в составе прогностической модели увеличивает его специфичность (с 84.3 % до 88.1 %) в оценке риска развития кровотечений, независимо связанных со смертностью, и потребности в трансфузии эритроцитов. Модель, сочетающая фактор риска интра- и послеоперационной трансфузии СЗП и параметр теста тромбодинамики V в первые сутки после операции, предсказывает риск развития ВТЭО с высокой точностью (чувствительность 100 %, специфичность 75.6 %).

4. Использование разработанного алгоритма персонифицированного ведения пациентов с высокой точностью предсказывает развитие ВТЭО (параметр V_i на 3-4 сутки после операции с чувствительностью 100 % и специфичностью 83.1 %) и послеоперационных кровотечений (параметр D в первые сутки после операции; чувствительность 100 %, специфичность 75.6 %), позволяет уменьшить объем интраоперационной кровопотери у больных с периоперационной антикоагулянтной терапией (отмена при значениях параметра V_i менее 54.2 мкм/мин за сутки до операции), определяет высокий предоперационный риск потребности в трансфузии эритроцитов (упрощенный индекс $BIMS \geq 2$ предиктора).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется послеоперационное назначение теста ТД с целью оценки риска развития ВТЭО при некардиальных хирургических вмешательствах (в особенности у пациентов с интраоперационной или послеоперационной трансфузией СЗП; с продолжительностью оперативного вмешательства свыше 2 часов) на 3-4 послеоперационные сутки. Данным пациентам целесообразно раннее начало медикаментозной и механической профилактики ВТЭО и проведение ЦДС вен нижних конечностей на 2-3 сутки послеоперационного периода.

2. Необходимо оценить риск развития ВТЭО на 3-4 сутки послеоперационного периода у пациентов при некардиальных хирургических вмешательствах с помощью параметра ТД V_i . При значениях свыше 60.6 мкм/мин следует начать проведение антикоагулянтной терапии в профилактической дозе или увеличить её дозировку, выполнить ЦДС вен нижних конечностей.

3. Рекомендуется предоперационное назначение теста ТД с целью оценки риска увеличения объема интраоперационной кровопотери при некардиальных хирургических вмешательствах у пациентов, которым назначена периоперационная антикоагуляция НМГ/мост-терапия в первые сутки до операции. При значениях V_i менее 54.2 мкм/мин целесообразно отменить антикоагулянтную терапию за 24 часа до оперативного вмешательства с целью уменьшения объема интраоперационной кровопотери и обеспечить профилактику ВТЭО механическими методами.

4. С целью оценки риска развития (или продолжения) послеоперационных кровотечений у пациентов при некардиальных хирургических вмешательствах необходимо выполнить тест ТД в 1 сутки послеоперационного периода и, при значениях параметра ТД D менее 22550 отн. ед., проявить настороженность на предмет развития геморрагических осложнений, своевременно обеспечить гемостатическую терапию, подготовиться к возможной гемотрансфузии/аутогемотрансфузии эритроцитов.

5. Следует использовать упрощенный индекс $BIMS$ для предоперационной оценки риска геморрагических событий, независимо связанных со смертностью и классификацию инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними

риска кровотечений (по рекомендациям ФАР) для оценки риска большой кровопотери. При наличии 2 или 3 предикторов по упрощенному индексу VIMS или высокого риска по классификации инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений рекомендуется проявить настороженность на предмет развития геморрагических осложнений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Пряхин, И. С. Плановые некардиальные хирургические вмешательства и антитромботическая терапия / И. С. Пряхин, С. С. Мурашко, И. Н. Пасечник, С. А. Бернс // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 4. – С. 83-90. DOI: 10.26269/1mwy-f097**
2. **Пряхин, И. С. Периоперационный мониторинг гемостаза в некардиальной хирургии / И. С. Пряхин, С. С. Мурашко, И. Н. Пасечник, С. А. Бернс // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2021. – № 3. – С. 73-78. DOI:10.26269/d005-0b12**
3. **Пряхин, И. С. Влияние сопутствующей патологии на систему гемостаза в периоперационном периоде при некардиальной хирургии / И. С. Пряхин, С. С. Мурашко, И. Н. Пасечник, С. А. Бернс // Лечащий Врач. – 2021. – Т. 24. – № 11. – С. 73-78. DOI: 10.51793/OS.2021.24.11.012**
4. **Пряхин, И. С. Прогнозирование геморрагических осложнений в некардиальной хирургии / И. С. Пряхин, С. С. Мурашко, И. Н. Пасечник, С. А. Бернс // Медицинский вестник МВД. – 2024. – Т. 128. – № 1. – С. 17-21. DOI: 10.52341/20738080_2024_128_1_17**
5. **Пряхин, И. С. Рациональный подход к антитромботической терапии в некардиальной хирургии / И. С. Пряхин // Тезисы докладов научно-практической конференции молодых ученых (21-22 декабря 2020г.), г. Москва. Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ ФГБУ ДПО «ЦГМА» – М.: ЦГМА, 2021.– С. 80-81. – ISBN 978-5-6045807-6-9. – Текст : непосредственный.**
6. **Пряхин, И. С. Выявление факторов риска тромбоэмболических событий с помощью оценки гемостаза в плановой некардиальной хирургии. Материалы Российского форума по тромбозу и гемостазу совместно с 11-ой конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии / И. С. Пряхин, С. С. Мурашко, И. Н. Пасечник, С. А. Бернс // Под ред. Ройтмана Е.В. – Москва: Национальная ассоциация специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии, 2022 г. – С. 140. – ISBN 978-5-00202-066-9. – Текст : непосредственный.**

7. Пряхин, И. С. Роль оценки гемостаза для прогнозирования кровопотери в плановой некардиальной хирургии. Тезисы докладов научно-практической конференции молодых ученых ФГБУ ДПО «ЦГМА» / И. С. Пряхин // сост. И. В. Вдовина; ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Научно-практическая конференция молодых ученых ФГБУ ДПО «ЦГМА» (14 апреля 2022 г.; г. Москва). – М.: ФГБУ ДПО «ЦГМА», 2022. – С. 48-49. ISBN 978-5-6046701-2-5 – Текст : непосредственный.

8. Пряхин, И. С. Периоперационный мониторинг гемостаза в некардиальной хирургии / И. С. Пряхин, С. С. Мурашко, И. Н. Пасечник, С. А. Бернс // Форум антитромботической терапии с международным участием. Сборник тезисов. Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № S8. – С. 10-11.

9. Мурашко, С. С. Роль мониторинга гемостаза в прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии – Текст : электронный / С. С. Мурашко, И. С. Пряхин, И. Н. Пасечник, С. А. Бернс // XX Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов форум (ФАРР-2022). Сборник тезисов – электронное издание. СПб.: Издательство «Человек и его здоровье», 2022. – С. 104. URL : https://faronline.ru/api/static/cms-files/b8a7dd42-db6f-4b4a-8b95-4deac09356df/сборник_тезисов_ФАРР_2022_на_сайт.pdf (дата обращения: 19.10.2022).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСК – Ацетилсалициловая кислота

АЧТВ – Активированное частичное тромбопластиновое время

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВТЭО – Венозные тромбоэмболические осложнения

КТ – Компьютерная томография

МНО – Международное нормализованное отношение

НМГ – Низкомолекулярные гепарины

НФГ – Нефракционированный гепарин

ПОАК – Прямые пероральные антикоагулянты

ПТВ – Протромбиновое время

СЗП – Свежезамороженная плазма

ССЗ – Сердечно-сосудистые заболевания

ТГВ – Тромбоз глубоких вен

ТД – Тромбодинамика

ТЭЛА – Тромбоэмболия легочной артерии

ФАР – Федерация анестезиологов и реаниматологов

ЦДС – Цветное дуплексное сканирование

ЭКГ – Электрокардиография

ЭХО-КГ - Эхокардиография

AUC (Area under the ROC Curve) – Площадь под ROC-кривой

BIMS (bleeding independently associated with mortality after noncardiac surgery) – кровотечения, независимо связанные со смертностью после некардиальных операций

COVID-19 – Коронавирусная инфекция 2019 года