

УПРАВЛЕНИЕ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Пряхин Иван Сергеевич

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

3.1.12. Анестезиология и реаниматология  
(медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Пасечник Игорь Николаевич

Москва — 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |    |
|--|----|
| <b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....  | 5  |
| <b>ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА</b>  |    |
| <b>В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ НЕКАРДИАЛЬНЫХ</b>  |    |
| <b>ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ В УСЛОВИЯХ</b>   |    |
| <b>АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>  |    |
| 1.1 Введение.....  | 16 |
| 1.2 Риск развития тромбоемболических осложнений<br>в некардиальной хирургии.....   | 17 |
| 1.3 Влияние анестезиологического пособия на гемостаз<br>в некардиальной хирургии .....                                       | 22 |
| 1.4 Риск геморрагических осложнений в некардиальной хирургии.....  | 24 |
| 1.5 Антитромботическая терапия и некардиальная хирургия .....  | 28 |
| 1.5.1 Показания к базисной антитромботической терапии.....   | 28 |
| 1.5.2 Рекомендации по периоперационному ведению пациентов,<br>получающих антитромботическую терапию.....                     | 33 |
| 1.5.3 Нерешенные вопросы назначения антитромботической терапии<br>в периоперационном периоде при некардиальной хирургии..... | 35 |
| 1.6 Мост-терапия и периоперационная антикоагулянтная терапия НМГ.....  | 38 |
| 1.7 Роль лабораторных методов в диагностике тромбоемболических<br>и геморрагических осложнений в некардиальной хирургии..... | 39 |
| 1.8 Резюме.....  | 46 |
| <b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....  | 48 |
| 2.1 Общая характеристика исследуемых пациентов<br>и оценка риска периоперационных осложнений .....                           | 48 |
| 2.2 Базисная антитромботическая терапия исследуемых пациентов.....   | 52 |
| 2.3 Дизайн исследования.....   | 53 |
| 2.4 Лабораторные методы исследования.....  | 60 |

|  |            |
|--|------------|
| 2.5 Инструментальные методы исследования .....   | 62         |
| 2.6 Статический анализ данных.....   | 63         |
| <b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>   | <b>65</b>  |
| 3.1 Характеристика выполненных оперативных вмешательств<br>и течения послеоперационного периода.....   | 65         |
| 3.2. Влияние клинических факторов на риск возникновения ВТЭО<br>и объем интраоперационной кровопотери .....  | 69         |
| 3.3 Роль использования клинических шкал для прогнозирования ВТЭО<br>и геморрагических осложнений .....   | 71         |
| 3.4 Роль рутинных гемостазиологических тестов и тромбоцитарного звена<br>в оценке риска развития ВТЭО и геморрагических осложнений .....                           | 75         |
| 3.5 Роль теста тромбодинамики в оценке риска развития ВТЭО<br>и геморрагических осложнений в некардиальной хирургии .....  | 77         |
| 3.6 Возможности использования комбинированных моделей прогнозирования<br>ВТЭО и геморрагических осложнений в некардиальной хирургии.....                           | 88         |
| <b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>  | <b>92</b>  |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>   | <b>101</b> |
| <b>ВЫВОДЫ.....</b>   | <b>110</b> |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>  | <b>112</b> |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>   | <b>114</b> |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>  | <b>117</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ А. Шкала оценки риска ВТЭО Caprini .....</b>   | <b>154</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ В. Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений<br/>у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc .....</b> | <b>155</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ С. Шкала оценки риска развития кровотечений у пациентов с<br/>ФП, получающих антикоагулянты HAS-BLED .....</b>                                       | <b>156</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ D. Описание параметров теста тромбодинамики .....</b>  | <b>157</b> |

|  |            |
|--|------------|
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ Е. Упрощенный индекс BIMS (bleeding independently associated with mortality after noncardiac surgery; кровотечения, независимо связанные со смертностью после некардиальных операций).....</b> | <b>158</b> |
|--|------------|

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире проводится более 300 миллионов хирургических вмешательств, наблюдается стабильная тенденция увеличения их количества [39]. Совершенствование медицинской помощи способствует увеличению продолжительности жизни населения, что в свою очередь приводит к росту количества больных пожилого и старческого возраста [272]. Одновременно увеличилась численность пациентов с коморбидной патологией, в том числе и с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [64, 72]. Согласно статистике, среди пациентов, перенесших обширную некардиальную операцию, 18 % страдали ишемической болезнью сердца (ИБС), а у 4.7 % в анамнезе отмечалось острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [152]. Этой категории пациентов в большинстве случаев назначают пожизненную комплексную лечебно-профилактическую медикаментозную терапию, включающую антитромботические препараты [10, 44, 160]. Однако в периоперационном периоде, при отмене этих лекарственных препаратов риск тромбоэмболических осложнений может увеличиваться. Использование гепаринов — нефракционированного (НФГ) и низкомолекулярного (НМГ) для снижения тромботических рисков на фоне отмены базисной антитромботической терапии приводит к увеличению вероятности возникновения геморрагических осложнений при некардиальных операциях [110, 146, 147, 245, 275].

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) рассматриваются в качестве единого синдрома (венозная тромбоэмболическая болезнь, венозная тромбоэмболия) и для обозначения этих состояний используется

устоявшийся термин — венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО). В общей популяции распространенность ВТЭО составляет от 100 до 200 случаев на 100 тыс. населения, около трех четвертей летальных исходов, связанных с этим осложнением, происходит на госпитальном этапе [69, 133, 264]. Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ), в нашей стране каждый год выявляется около 80 тыс. случаев ВТЭО, при этом ТЭЛА, представляющая непосредственную угрозу для жизни, регистрируется у 35-40 человек на 100 000 населения. Смертность при развитии ТЭЛА составляет около 6 % [82]. Треть всех случаев ТЭЛА в популяции возникают у пациентов в периоперационном периоде [270]. Для ТЭЛА характерны полиморфные клинические проявления и прижизненная гиподиагностика данного заболевания [133].

Острая интраоперационная кровопотеря остается одной из актуальных проблем и тяжелым осложнением периоперационного периода, которая может приводить к инвалидизации пациента и летальному исходу. Частота послеоперационных кровотечений согласно различным регистрам, варьирует от 0.4 % до 8.4 % [29, 38, 118, 123, 180, 189, 263]. Геморрагические осложнения независимо ассоциированы с общей летальностью, смертность от массивного кровотечения составляет от 10 до 52 на 100000 оперативных вмешательств [118].

Периоперационные стрессовые факторы (хирургический стресс, кровотечение, инфузионная терапия, трансфузия компонентов крови, повреждение тканей, воспалительная реакция, лекарственные препараты для анестезиологического пособия) оказывают выраженное влияние на систему гемостаза и способны вызывать в зависимости от превалирующих факторов как протромботическое, так и гипокоагуляционное состояние. Сопутствующие заболевания и лекарственная терапия коморбидных пациентов вносят дополнительный вклад в данный процесс.

Таким образом, пациентам в периоперационном периоде необходима оценка риска развития как тромбоэмболических осложнений, так и кровотечений.

Доступные рутинные гемостазиологические тесты (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), количество тромбоцитов, фибриноген), традиционно используемые в хирургических отделениях, не всегда позволяют оценить риск развития этих осложнений в связи с их низкой чувствительностью [63, 127, 150]. Для исследования состояния системы гемостаза в периоперационном периоде, а также неэффективного или, напротив, избыточного действия антитромботической терапии необходимы чувствительные лабораторные тесты, которые позволят персонализировать антитромботическую терапию, контролировать дозировку этих препаратов, оценивать риск и предотвращать тромбоэмболические и геморрагические осложнения.

### **Степень разработанности темы**

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 НФГ или НМГ.

Предоперационная оценка гемостаза с помощью рутинных тестов (АЧТВ, МНО, ПТВ, количество тромбоцитов, фибриноген) часто бывает малоинформативна в связи с низкой чувствительностью в отношении оценки риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений [63, 150] и, по некоторым данным, не может служить основанием для корректного планирования тактики ведения пациентов [192], хотя их применение распространено повсеместно и увеличивает затраты на лечение.

Определение D-димера в клинической практике, несмотря на высокий уровень чувствительности, имеет крайне низкие значения специфичности, что затрудняет его использование в диагностике и оценке риска ВТЭО [200].

Использование теста на анти-Ха активность (измерение активности антикоагулянтной терапии, влияющей на Ха-фактор свертывания крови), согласно литературе, при рутинном использовании не уменьшает количество геморрагических и тромбоемболических осложнений [124, 253].

В отдельных исследованиях предпринимались попытки оценки гемостатического потенциала в периоперационном периоде с помощью интегрального теста исследования гемостаза — теста тромбодинамики (ТД). Описывается выявление групп риска пациентов, склонных к тромбоемболическим и геморрагическим осложнениям с помощью данного теста. Существует точка зрения, что на основании теста ТД возможен более эффективный контроль антикоагулянтной терапии [8, 94, 166], чем при использовании теста генерации тромбина (ТГТ) и тромбоэластографии (ТЭГ) [115].

Вместе с тем, в настоящее время не установлены пограничные значения параметров теста ТД (cut-off), позволяющие в периоперационном периоде при широком спектре некардиальных хирургических вмешательств оценить риск развития тромбоемболических и геморрагических осложнений. Не исследована прогностическая способность комбинированных моделей, включающих клинические факторы, клинические шкалы совместно с периоперационными показателями теста ТД для прогнозирования тромбоемболических и геморрагических осложнений.

Представлено небольшое количество клинических испытаний, которые свидетельствуют, что параметры теста ТД способен выявить гиперкоагуляционное состояние в послеоперационном периоде у пациентов со злокачественными новообразованиями и тромботическими осложнениями [51, 87, 204], а также служить маркером наличия послеоперационного ТГВ при колоректальном раке [204] и ТЭЛА [13]. При онкохирургических операциях определялись маркеры развития ВТЭО с помощью параметров ТД: у пациентов после простатэктомии [87], операций по поводу колоректального рака [204] на небольших выборках.



Прогностические возможности предоперационной шкалы оценки риска ВТЭО Caprini достаточно известны. Шкала широко используется в клинической практике, но учитывает лишь предоперационный риск развития ВТЭО и не учитывает состояние системы гемостаза. Ее качество прогнозирования при проведении ROC-анализа в клинических исследованиях неоднозначна, AUC (Area Under Curve) составляла от 0.62 до 0.87 [52, 178, 222, 281]. Данная вариабельность прогностической ценности шкалы Caprini может быть связана с разными когортами больных, количеством выявленных случаев ВТЭО в различных исследованиях.

Использование упрощенного индекса BIMS (bleeding independently associated with mortality after noncardiac surgery; кровотечения, независимо связанные со смертностью после некардиальных операций) с целью прогнозирования геморрагических осложнений в периоперационном периоде соответствовало хорошему качеству модели (AUC: 0.787) [235]. Однако, данная шкала не включает в себя оценку гемостаза, а её возможности не исследовались в составе комбинированных моделей для прогнозирования геморрагических осложнений совместно с гемостазиологическими тестами.

Кроме того, до настоящего времени для пациентов, получающих антитромботическую терапию в периоперационном периоде при некардиальных хирургических вмешательствах, не разработаны персонифицированные рекомендации и алгоритмы ведения на основании комплексной оценки факторов риска, клинических шкал и параметров теста ТД.

Все вышеперечисленные сведения послужили основанием для проведения нашего исследования.

## **Цель исследования**

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

## **Задачи исследования**

В периоперационном периоде при плановых некардиальных хирургических вмешательствах:

1. Выявить факторы риска развития тромбоемболических 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 тромбоемболических и геморрагических осложнений.

3. Изучить возможность сочетанного использования факторов риска, клинических шкал и параметров теста тромбодинамики в качестве прогностических моделей развития венозных тромбоемболических и геморрагических осложнений.

4. Разработать алгоритм персонифицированного ведения пациентов на основании выявленных факторов риска, прогностических маркеров и клинических шкал для профилактики развития тромбоемболических 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 BIMS), клинических факторов и параметрах гемостазиологических тестов.

Впервые на основании клинических факторов, шкал, параметрах гемостазиологических тестов (тест тромбодинамики) разработаны практические рекомендации и алгоритм персонафицированного 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 периоперационных венозных тромбоэмболических и геморрагических осложнений в плановой некардиальной хирургии.

На основании проведенной научно-исследовательской работы разработаны практические рекомендации и алгоритм персонафицированного ведения

пациентов при некардиальных оперативных вмешательствах, в том числе, и среди пациентов получающих антитромботическую терапию. Использование данного алгоритма позволит снизить риск развития периперационных тромбоэмболических 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.

### **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 тромбоэмболических и геморрагических осложнений при плановых некардиальных операциях, что не исключает необходимости их применения в периперационном периоде для скрининга нарушений гемостаза.

2. Параметры теста тромбодинамики позволяют определять высокий риск развития тромбоэмболических ( $V_i$ , 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 персонифицированного ведения пациентов, снижения риска развития этих осложнений.

3. Назначение лекарственных препаратов для периперационной 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 VIMS 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 свежезамороженной плазмы с параметром теста тромбодинамики V в первые сутки после операции, позволяет качественно прогнозировать венозные тромбоэмболические осложнения.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертации активно используются в работе хирургических отделений и отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ "Объединенная больница с поликлиникой" Управления делами Президента РФ.

Положения диссертационной работы, выносимые на защиту, также 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.

### **Степень достоверности и апробации 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.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ. Среди них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Кроме того, опубликовано 5 тезисов в сборниках материалов различных научно-практических конференций.

Апробация диссертации 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).

Материалы исследования были представлены в докладах на научно-практических 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).

### **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 данных автором сформулированы основные положения и

выводы диссертации, разработаны практические рекомендации.

### **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.

### **Структура и объём 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.

# ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ НЕКАРДИАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ В УСЛОВИЯХ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Введение

Проведение хирургических вмешательств, несмотря на достижения современной медицины, все еще сопровождается развитием послеоперационных осложнений, показатели летальности не снижаются. В качестве основной причины послеоперационных осложнений рассматривается понятие хирургический стресс-ответ — комплекс изменений нейроэндокринного, метаболического и воспалительного характера, которые развиваются в результате хирургической травмы. Выраженность хирургического стресс-ответа определяется в большей степени определяется травматичностью операции и деструкцией тканей [56, 102]. Установлен целый ряд факторов, влияющих на возникновение послеоперационных осложнений и продолжительность реабилитации пациентов: интенсификация катаболизма, болевой синдром, микроциркуляторные нарушения, респираторная дисфункция, гемостазиологические нарушения [25, 54, 71], увеличение потребности миокарда в кислороде, угнетение двигательной активности желудочно-кишечного тракта [239], гипотермия [5], интраоперационная кровопотеря [65], лекарственные препараты для проведения анестезиологического пособия [107, 145, 173, 198].

Учитывая, что осложнения, связанные с системой гемостаза (ВТЭО, инфаркт миокарда (ИМ), ОНМК, кровотечения) занимают значительное место в структуре послеоперационных осложнений и летальности [104, 246], а назначение базисной антитромботической терапии и послеоперационной тромбопрофилактики



распространены, исследование этой проблемы является крайне актуальной в современной медицине.

В литературе часто используется разделение профиля хирургических вмешательств на кардиохирургические (область операции — сердце и сосуды) и некардиальные (областью операции являются органы брюшной полости, грудной клетки, забрюшинное пространство, травматологические операции и др.) [235, 246, 248, 274]. Отграничение этих групп операций связано с различиями тактики ведения больных, а также особенностями и количеством периоперационных осложнений.

## **1.2 Риск развития тромбоэмболических осложнений в некардиальной хирургии**

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — собирательное понятие, объединяющее тромбоз подкожных, глубоких вен, а также легочную тромбоэмболию [82]. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — окклюзия тромбоэмболическими массами артериального русла легких. Чаще всего их источник расположен в бассейне нижней полой вены, реже — в правых отделах сердца и венах верхних конечностей [15, 69]. Согласно статистике, в Европе 1 из 10 умерших в стационарных условиях погибает от ВТЭО [112, 133]. В зарубежных странах распространенность ТГВ составляет 53-162 случаев на 100 тыс. населения, а ТЭЛА 39-115 случаев на 100 тыс. населения [186, 269]. В Российской Федерации ежегодная заболеваемость ТГВ составляет около 80 тыс. случаев, а ТЭЛА — 35-40 случаев на 100 тыс. населения [82].

Периоперационные ВТЭО возникают примерно у 1 % пациентов в возрасте  $\geq 45$  лет, перенесших обширные некардиальные операции, при этом летальность у пациентов с ВТЭО в 3 раза выше, чем у пациентов без ВТЭО, отмечается увеличение частоты несмертельных случаев ВТЭО в течение последних лет [248]. В исследовании Rogers S. et al. (2007 г.) случаи ВТЭО произошли у 0.63 %

пациентов, перенесших сосудистые и общехирургические вмешательства, при этом 30-дневная смертность у этих пациентов, составила 11 % [232]. Согласно исследованию Spencer F. et al. (2007 г.) значительной части пациентов с ТЭЛА в последние 3 месяца проводилось хирургическое вмешательство (23.1 %) или отмечалась госпитализация (36.8 %), у 2/3 этих пациентов ВТЭО были выявлены в течение 1 месяца после госпитализации [250], что говорит о необходимости усиления внутрибольничной профилактики ВТЭО для предотвращения частоты амбулаторных условиях.

Оперативные вмешательства вызывают состояние «повышенной готовности» крови к свертыванию при отсутствии тромбозов, данное состояние называется гиперкоагуляционным синдромом. Он может быть фоновым состоянием организма, но повреждение сосудистой стенки и тканей организма вызывает выброс в кровеносное русло тромбопластина, медиаторов воспаления, активация плазменных факторов свертывания и снижение фибринолитической активности плазмы потенцируют эти нарушения и, как следствие, повышают риск тромбоэмболических осложнений [25, 54, 135]. Увеличение концентрации катехоламинов усиливают агрегацию тромбоцитов, способствуют выбросу тромбопластина в кровоток, что способствует активации всех звеньев гемостаза [46].

К факторам риска возникновения ВТЭО относятся: женский пол, низкая функциональная способность пациента, более высокий класс по классификации Американского общества анестезиологов (ASA), сахарный диабет, онкологические заболевания, продолжительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), большие объемы переливаемой эритроцитарной массы, гормональная терапия, острое почечное повреждение, проведение химиотерапии, длительная иммобилизация, множественные травмы, перелом бедренной кости, пожилой возраст, наличие центрального венозного катетера, нижний парапарез, хроническая болезнь почек (ХБП), спондилодез, повышение D-димера, продолжительность операции [12, 77, 97, 105, 216, 232, 279].

Отмечается высокая частота периоперационных ВТЭО у пациентов с онкологической патологией [47, 85, 101, 153], колоректальным раком (частота послеоперационной ВТЭО в этой популяции составляет примерно 1.1-2.5 %) [151], а у пациентов, которым проводилась химиотерапия, риск ВТЭО повышается в 6-9 раз [187]. Послеоперационный риск возникновения ТГВ у пациентов с онкологической патологией повышается в 2 раза, а риск фатальной ТЭЛА увеличивается в 3 раза [101]. Высокий риск ВТЭО у онкологических больных связан с изменением системы гемостаза: в системный кровоток поступает высокая концентрация активаторов фибринолиза, прокоагулянтов, плазминогена, тканевого тромбопластина [129].

В опубликованных исследованиях отмечается, что трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП) оказывает протромботический эффект [211]. В работе Zander A. et al. (2015 г.) при больших объемах переливаемой СЗП у пациентов с травматическими кровотечениями каждая доза СЗП повышала риск ВТЭО в 1.27 раз [277]. Также увеличение риска ВТЭО отмечалось при лечении коагулопатии СЗП в дозировке 8.9-11.1 мл/кг в отделениях интенсивной терапии [251].

В нескольких исследованиях описано, что длительная продолжительность операции является независимым фактором риска ВТЭО [188, 226, 254].

В клинической практике с целью прогнозирования риска ВТЭО используется шкала риска Caprini [128]. При подсчете баллов пациенты ранжируются на группы очень низкого риска, низкого риска, умеренного и высокого риска. При отсутствии профилактики ВТЭО вероятность развития данных осложнений в группах составляет < 0.5 %, 1.5 %, 3 % и 6 %, соответственно [228]. Шкала представлена в приложении А.

В литературе описывается возможность использования шкалы Caprini в прогнозировании ВТЭО, при проведении ROC-анализа площадь под кривой AUC в клинических исследованиях различается и составляет от 0.7 до 0.87 [52, 178, 281]. В исследовании Баринаова В. и соавт. (2013 г.) обнаружено, что критическая

величина баллов по шкале Caprini, которая значительно увеличивает риск развития ВТЭО составляет 10 баллов (пациенты, имеющие  $\leq 10$  баллов — частота ВТЭО 2.6 %,  $> 10$  баллов — частота ВТЭО 58.7 % ( $p < 0.0001$ )) [11]. В метаанализе Pannucci S. et al. (2017 г.) у пациентов, которые получали медикаментозную профилактику антикоагулянтами с баллами по шкале Caprini  $> 7$ , наблюдалось значительное снижение риска ВТЭО [223]. По литературным данным периоперационная антитромботическая профилактика эффективна в отношении снижения риска случаев ВТЭО [203], однако в некоторых исследованиях связана с увеличением риска кровотечений [157, 202].

Назначение медикаментозной тромбопрофилактики согласно клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактики тромбоза глубоких вен основано на стандартной оценке угрозы развития послеоперационных ВТЭО: учитывается объем оперативного вмешательства, возраст пациента, а также наличие предрасполагающих к тромбоэмболическим осложнениям состояний [82]. Пациентов относят к группам «низкого», «умеренного» или «высокого» риска и назначают соответствующую профилактику ВТЭО. Пациентам с низким риском ВТЭО рекомендуется быстрая активизация, использование компрессионного трикотажа; с умеренным и высоким риском ВТЭО — использование медикаментозной тромбопрофилактики (НФГ, НМГ, фондапаринукс натрия в профилактических дозах) совместно с использованием компрессионного трикотажа и/или перемещающейся пневматической пневмокомпрессии нижних конечностей. При возникновении активного кровотечения (или высоком риске кровотечения) рекомендуется использовать только механические способы профилактики ВТЭО.

Данный подход не учитывает эффекта кумуляции индивидуальных факторов риска у полиморбидных пациентов. В литературе имеются данные о повышении общего риска развития ВТЭО при наличии нескольких предрасполагающих к ним состояний [82].

Обширные оперативные вмешательства часто приводят к временной иммобилизации пациента и, согласно современным исследованиям, данный фактор является непосредственной причиной 1.5 – 3 % всех случаев ВТЭО [230]. Именно потому ранняя активизация пациента является одним из важнейших способов профилактики данных осложнений [82].

Механические способы тромбопрофилактики рекомендованы при любой степени риска ВТЭО [82]. В особенности, данные методы важны при высоком риске кровотечений, когда использование антикоагулянтов невозможно. По данным литературы использование компрессионного трикотажа уменьшало количество ВТЭО при стационарном лечении [122, 215, 240], но практически не влияло на уменьшение риска их возникновения при назначенной медикаментозной тромбопрофилактике [217, 236]. Переменная пневматическая компрессия нижних конечностей позволяет эффективно предотвращать ВТЭО у хирургических больных, и позволяет уменьшить количество послеоперационных кровотечений [131, 174, 217].

Пациенты с сердечно-сосудистой патологией (фибрилляция предсердий, атеросклероз, острые и хронические формы ишемической болезни сердца, пороки сердца различной этиологии и др.) имеют риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений в большом круге кровообращения и ишемического инсульта [24, 62]. Статистические данные показывают, что в РФ регистрируется более 7 тыс. случаев эмболий аорты и магистральных артерий конечностей [79], летальность при данной патологии составляет 7.6 % [61]. Частота развития мезентериального тромбоза, согласно научным публикациям (по данным аутопсии), составляет 12.9 случаев на 100000 человек в год [100], а летальность составляет 50-80 % [114]. Также следует упомянуть, что инсульт кардиоэмболического типа также является одним из осложнений у данных пациентов и составляет 22-39 % всех случаев ишемического инсульта, что также может привести к инвалидизации и летальному исходу [28, 89].

Многофакторность процесса тромбообразования и большое количество потенциальных предикторов риска требует ранней оценки риска тромбоэмболических осложнений, что включает в себя поиск метода мониторинга гемостаза в периоперационном периоде и прогностических маркеров этих осложнений.

### **1.3 Влияние анестезиологического пособия на гемостаз в некардиальной хирургии**

В литературе представлены исследования, которые изучают влияние методов анестезиологического пособия или его компонентов на гемостаз и их связь с тромбоэмболическими и геморрагическими осложнениями. Результаты мета-анализа Rodgers A. et al. (2000 г.), указывают на низкие показатели тромбоэмболических и геморрагических осложнений при применении регионарной анестезии по сравнению с комбинированной общей анестезией [231]. Согласно этому мета-анализу, частота развития ТГВ у пациентов, которым проводилась нейроаксиальная анестезия составляла 0.03 % в отличие от пациентов, у которых использовалась общая анестезия — 0.047 %. Аналогичные данные приводятся и для ТЭЛА (0.0061 % при нейроаксиальных анестезиях и 0.0098 % при общих анестезиях).

Имеется множество публикаций, свидетельствующих, что при выполнении эпидуральной анестезии отмечается меньшее количество тромбоэмболических и геморрагических осложнений, а также снижение вероятности летального исхода по сравнению с использованием общей анестезией [212, 231, 273]. Считается, что склонность к гиперкоагуляции в ответ на факторы хирургического стресса, меньше выражены при применении регионарной анестезии, по сравнению с комбинированной общей [33, 57].

В современной медицине выработана многокомпонентная система мер, направленных на уменьшение стрессовой реакции организма на агрессию

хирургического вмешательства (стратегия fast-track), что сокращает время пребывания в стационаре, способствует ускоренному выздоровлению и снижает количество осложнений [58]. Согласно этой стратегии наиболее эффективным методом профилактики ВТЭО считается максимально ранняя активизация пациента после хирургического вмешательства, а щадящие методы анестезиологического пособия (местная, проводниковая, нейроаксиальная анестезия) содействует этому [67].

Частота возникновения опасного осложнения нейроаксиальных блокад — эпидуральной гематомы в литературе при соблюдении рекомендаций крайне редка и составляет около 1:150000 при выполнении эпидуральных блокад и 1:220000 при выполнении спинальных блокад [207]. Описываются факторы риска возникновения эпидуральной гематомы: почечная недостаточность, тромбоцитопения, различные состояния гипокоагуляции, травматические и повторные пункции [162].

В исследовании Modig J. et al. (1983 г.) снижение активности фибринолиза и активаторов плазминогена в большей степени наблюдалось у пациентов в условиях общей анестезией, чем с нейроаксиальной блокадой [214]. Также в литературе описывается, что эпидуральная анестезия усиливает фибринолитическую активность [233], способствует более высокой базовой концентрации активаторов плазминогена, повышает способность венозного эндотелия высвобождать активаторы плазминогена [214].

Встречаются исследования, описывающие влияние компонентов общей анестезии на агрегацию тромбоцитов. Исследование PACIFY (2018 г.) [210] показало, что под влиянием фентанила снижается плазменную концентрацию тикагрелора и замедляет его антиагрегантные эффекты (тестирование проводилась с использованием агрегатометрии) ( $p = 0.04$ ).

В нескольких исследованиях описывается влияние использования севофлюрана *in vitro* и *in vivo* на подавление агрегации тромбоцитов (в отличие от изофлюрана) [145, 173, 198]. Показано, что севофлюран ингибировал образование

тромбоксана A<sub>2</sub>, подавляя активность циклооксигеназы. Также имеются исследования о подавлении агрегации тромбоцитов при использовании пропофола [107, 145].

Таким образом, можно сделать вывод, что применение нейроаксиальной анестезии способствует уменьшению тромбоэмболических и геморрагических осложнений, по сравнению с комбинированной общей анестезией. Компоненты анестезиологического пособия общей анестезии могут оказывать влияние на систему гемостаза в периоперационном периоде, ингибировать активность тромбоцитов и являются фактором риска тромбоэмболических осложнений.

#### **1.4 Риск геморрагических осложнений в некардиальной хирургии**

Геморрагические осложнения в периоперационном периоде при некардиальных операциях связаны с более длительным пребыванием пациента в стационаре и более высокими затратами на лечение пациента [246, 268]. Предоперационная анемия, периоперационные кровотечения и трансфузии эритроцитарной массы ассоциированы с увеличением смертности после проведения некардиальных операций [158, 246].

В периоперационном периоде различают интраоперационную кровопотерю (во время хирургического вмешательства) и послеоперационную кровопотерю (во время послеоперационного периода), они включают в себя полостную, дренажную, раневую кровь, кровь в сгустках, кровь из хирургического материала, в больших гематомах и удаленных органах [60].

По объему различают малую, среднюю, большую, массивную и смертельную кровопотерю [18]. Малому объему соответствует потеря 0.5 – 10 % объема циркулирующей крови (ОЦК) (0.5 л), среднему объему — 10-20 % ОЦК (до 1 л), большому объему — 21-40 % ОЦК (1.0-2.0 л). Массивная кровопотеря эквивалентна 41-70 % ОЦК (2.1-3.5 л). К смертельной относится потеря более 70 % ОЦК, что равняется потере > 3.5 л крови взрослого человека. Массивная



интраоперационная кровопотеря вызывает патологические явления, важнейшим из которых является уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК), при этом происходят выраженные нарушения гемодинамики, что требует трансфузионной терапии, использование вазопрессорной и инотропной терапии [30].

Периоперационные кровотечения могут привести к целому ряду осложнений (гиповолемическому шоку, острой коагулопатии, полиорганной недостаточности [30]), а также к потребности трансфузии компонентов крови, что также ассоциировано с увеличением смертности [120]. При кровопотере в качестве универсальной защитной системы организма происходит комплекс активации свертывающей системы крови с развитием гиперкоагуляции (увеличение потребления протромбина, повышение концентрации тромбина, VIII фактора, выброс тканевого тромбопластина и др.) [65]. Учитывая активацию системы гемостаза в ответ на кровопотерю, рассматриваются ограничительные стратегии трансфузии эритроцитарной массы. Установлено, что гемотрансфузии ассоциируются с повышенным риском периоперационных осложнений — инфарктов миокарда, ишемических инсультов, а также смертности среди пожилых пациентов [182, 271, 274].

Одна из ключевых ролей в развитии коагулопатии при острой массивной кровопотере играет эндотелиальная дисфункция, а именно — повреждение гликокаликса, которое является следствием активации симпатoadренальной системы [126]. Данные изменения приводят к повышению сосудистой проницаемости, воспалительному процессу и ассоциируются с гиперкоагуляцией и гиперфибринолизом по результатам ТЭГ [220]. Низкий уровень маркера деградации гликокаликса (синдекан-1) ассоциировался с ТЭЛА высокого риска смерти [196].

Кровопотеря при хирургических вмешательствах может сопровождаться нарушением транспортной функции кислорода. На начальных этапах доставка кислорода ( $DO_2$ ) к тканям снижается за счет гиповолемии и снижения сердечного выброса, при этом потребление кислорода тканями ( $VO_2$ ) сохраняется или даже

увеличивается при активации симпатoadреналовой системы. Сохранение  $VO_2$  осуществляется с помощью централизации кровообращения (перераспределения кровотока в пользу наиболее требовательных органов и тканей). При критическом снижении уровня  $DO_2$  при более массивной кровопотере  $VO_2$  снижается и дефицит кислорода приводит к изменению метаболизма в тканях из аэробного в анаэробный. Это приводит к нарушениям клеточного метаболизма, гибели клеток, что проявляется органной дисфункцией и нарушением гомеостаза [66].

Безусловно, объем кровопотери и риск геморрагических осложнений зависит от доступа, используемого при хирургическом вмешательстве. В исследовании Basiri A. et al. (2018 г.) у пациентов с лапароскопической простатэктомией интраоперационная кровопотеря, объем трансфузии компонентов крови были ниже, чем у пациентов с открытой операцией [116]. Аналогичные результаты описываются и при сравнении открытых и лапароскопических операций при колоректальном раке [167, 260, 278, 282] и радикальной цистэктомии [52, 70].

На основе крупного многоцентрового исследования Roshanov P. et al. (2021 г.) [234] определены состояния, которые были независимо связаны со смертностью в течение 30 дней после некардиальной операции. Данные состояния были объединены понятием BIMS (bleeding independently associated with mortality after noncardiac surgery; кровотечения, независимо связанные со смертностью после некардиальных операций). Оно включает в себя кровотечение, которое после операции приводит уровню гемоглобина  $<70$  г/л, при котором требуется трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови или является непосредственной причиной смерти [235]. Для определения риска данных состояний предложен индекс BIMS, который включает в себя: уровень гемоглобина до операции, возраст, пол, функциональное состояние пациента (повседневная деятельность, самообслуживание), функция почек, недавнее коронарное событие, онкологическое заболевание, тип операции и использование открытого/эндоскопического доступа). При проведении ROC-анализа данного индекса для прогнозирования BIMS рассчитана AUC 0.844, что соответствует

очень хорошему качеству модели. Также разработан упрощенный индекс риска развития VIMS, который включает в себя 3 критерия: показатель  $< 120$  г/л, открытый хирургический доступ и операции с высоким риском кровотечения (описаны в Приложении E). При проведении ROC-анализа на основании упрощенного индекса VIMS была рассчитана AUC 0.787, что соответствует хорошему качеству модели. К оперативным вмешательствам высокого риска кровотечения относились: реконструктивная хирургия грудного отдела аорты и аорто-подвздошных сосудов, мультивисцеральная резекция, частичная или тотальная колэктомия или операция на желудке, обширная резекция областей головы и шеи при нетиреоидной опухоли, обширная урологическая висцеральная резекция, урологическая резекция при циторедуктивной операции, радикальная гистерэктомия, радикальная простатэктомия, обширная хирургия областей бедра или таза, внутренняя фиксация бедренной кости, эндопротезирование коленного сустава, ампутация нижней конечности выше колена, трепанации черепа и хирургическое вмешательство на нескольких уровнях позвоночника. Следует учитывать, что состояние системы гемостаза не учитывается в индексе VIMS, что может снижать его прогностическую способность. Оценка риска осложнений не должна отменять клинического суждения, не следует недооценивать риск кровотечения у пациентов с коагулопатиями, патологией печени, тромбоцитопенией, тромбоцитопатией и другими предикторами геморрагических осложнений.

В «Руководстве по лечению тяжелого периоперационного кровотечения: рекомендации Европейского общества анестезиологов» обсуждаются вопросы возможных причин геморрагических осложнений, их коррекции и лечения [192].

## **1.5 Антитромботическая терапия и некардиальная хирургия**

### **1.5.1 Показания к базисной антитромботической терапии**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой основную причину смертности во всем мире: по оценкам ВОЗ в 2016 году доля ССЗ составила 31 % всех случаев смерти, 85 % этих смертей явились результатом инфаркта миокарда и инсульта [95].

Современные рекомендации к лечению пациентов с ССЗ включают целый комплекс лекарственных препаратов для снижения количества осложнений, одним из важных компонентов которой является антитромботическая терапия (данный термин включает в себя антиагрегантную и/или антикоагулянтную терапию).

Назначение антиагрегантов необходимо пациентам, у которых существует повышенный риск возникновения атеротромботических событий для первичной и вторичной профилактики: пациентам с хроническими формами ИБС [10, 190], перенесшим ИМ [1, 9, 134, 154], ишемический инсульт [44], атеросклероз периферических артерий [99].

В качестве монотерапии антиагрегантами используется ацетилсалициловая кислота (АСК) в низкой дозе 75-100 мг/сут или блокатор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов клопидогрел 75 мг/сутки. Назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) рекомендовано после проведения планового или экстренного (при нестабильной стенокардии или ИМ) чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в течение 12 месяцев. Данная комбинация включает препараты ацетилсалициловой кислоты и блокаторов тиенопиридиновых рецепторов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел) [1, 9, 10, 134, 154, 190]. ДАТТ предотвращает возникновение новых ишемических сердечно-сосудистых осложнений. Продолжительность данной терапии может варьироваться в зависимости от конкретной клинической ситуации. Согласно статистическим исследованиям в странах Европы ДАТТ получают более 3.6 миллионов пациентов в год [258].

Другими показаниями к ДАТТ являются: состояние после стентирования сонных артерий, эндоваскулярные вмешательства на артериях нижних конечностей [99], проведение транскатетерной имплантации аортального клапана (TAVI) [117].

Также в литературе стали появляться исследования о роли АСК в профилактике ВТЭО. Использование АСК у пациентов с протезированием коленного сустава в качестве профилактики ВТЭО по уровню смертности в послеоперационном периоде не уступало антикоагулянтной терапии ( $p < 0.007$ ), но при этом отмечалось меньшее количество кровотечений ( $p < 0.001$ ) [175].

Показания к антикоагулянтной терапии также достаточно широки. Наиболее частым показанием для профилактики тромбоэмболических осложнений (ишемический инсульт и эмболия других бассейнов) является фибрилляция предсердий (ФП) с высоким риском тромбоэмболических осложнений [172]. Согласно статистическим прогнозам, около 0.5 % людей в популяции страдают данной патологией [103], а с 2010 по 2060 год ожидается увеличение числа пациентов старше 55 лет, страдающих ФП, в два раза [194].

Пациентам с фибрилляцией предсердий рекомендовано использовать шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc для оценки риска тромбоэмболических осложнений [3]. Назначение антикоагулянтной терапии для профилактики данных осложнений зависит от количества набранных баллов по данной шкале. Постоянный прием пероральных антикоагулянтов рекомендован мужчинам с суммой баллов  $\geq 2$  и женщинам с суммой баллов  $\geq 3$ . Принятие решения о назначении антикоагулянтов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у женщин с суммой баллов 1 и у мужчин с суммой баллов 2 осуществляется с учетом индивидуальных особенностей, геморрагического риска и предпочтений пациента. Данная шкала представлена в приложении В.

Перед назначением антикоагулянтной у пациентов с ФП рекомендовано использование шкалы HAS-BLED для оценки риска кровотечений [3, 227]. Сумма баллов  $\geq 3$  указывает на высокий риск кровотечений. Высокий риск по данной шкале не является абсолютным ограничением к назначению антикоагулянтной

терапии, данным пациентам требуется тщательное обследование наличия факторов риска геморрагических осложнений и индивидуальный подбор антикоагулянтной терапии. Шкала представлена в приложении С.

Также показаниями к назначению плановой антикоагулянтной терапии являются: механические протезированные клапаны сердца [117]. Для профилактики тромбоэмболических осложнений назначаются антагонисты витамина К (варфарин) с целевым значением МНО от 2.5 до 4.0 (значения зависят от тромбогенности клапана или наличия факторов риска (протезирование митрального или трехстворчатого клапана; тромбоэмболия в анамнезе; фибрилляция предсердий; митральный стеноз любой степени; фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) < 35 %). Назначение антикоагулянтной терапии на длительный срок также применяется при лечении ТГВ, ТЭЛА и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) [191]. В качестве терапии ТГВ и ТЭЛА используется НФГ, антагонисты витамина К (целевое значение МНО 2.0 — 3.0), фондапаринукс, НМГ, прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) — апиксабан, дабигатран, ривароксабан [88]. Доза ПОАК может корректироваться в зависимости от нарушения функции почек, потенциального риска кровотечений (при назначении апиксабана также учитывается возраст и масса тела). Продолжительность антикоагулянтной терапии не менее 3 месяцев. Пациентам с активным онкологическим процессом, с рецидивирующими ТГВ и ТЭЛА, с имплантируемым кава-фильтром или подтвержденной ХТЭЛГ антикоагулянты назначаются на неопределенно длительное время лечения.

Существует понятие комбинированной антитромботической терапии, которое включает использование комбинации ДАТТ или один антиагрегант с антикоагулянтом. Примерно у 20 % всех пациентов с ФП имеется ИБС, что может потребовать стентирования коронарных артерий и назначения антиагрегантов. Пациенты после ЧКВ со стентированием при ИМ и с показаниями к антикоагулянтной терапии получают тройную антитромботическую терапию (до 1 недели после ЧКВ при низком тромботическом риске и 1-6 месяцев при высоком

риске тромбоза стента). В дальнейшем пациентам назначается двойная антитромботическая терапия (пероральный антикоагулянт и клопидогрел), с уменьшенной дозировкой некоторых ПОАК (ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки, 110 мг 2 раза/сутки) [1].

Риск возникновения геморрагических осложнений у пациентов при назначении антикоагулянта совместно с ДАТТ увеличивается [156, 229], поэтому данные пациенты рассматриваются как особая группа риска. Также в клинических исследованиях подчеркивается применение преимуществ ПОАК в составе комбинированной терапии, при назначении которых риск кровотечений существенно ниже по сравнению с АВК [90, 156, 161]. Тройная антитромботическая терапия также назначается при протезированных клапанах сердца у пациентов после ИМ, но если риск кровотечения превышает риск ишемических событий, то рекомендуется назначение двойной антитромботической терапии в течение 12 месяцев (АВК с клопидогрелом 75 мг/сут) [117, 258].

В последние годы рекомендовано использование комбинации ривароксабана в дозе 2.5 мг 2 раза в сутки, совместно с АСК в дозе 100 мг 1 раза в сутки, что согласно исследованию COMPASS снижает риски ишемических событий по сравнению с монотерапией АСК 100 мг 1 раза в сутки у пациентов с ИБС и распространенным периферическим атеросклерозом [149, 190].

В качестве медикаментозной профилактики ВТЭО используется широкий спектр антикоагулянтных препаратов. К ним относятся НФГ, НМГ, фонадапаринукс, АВК, ПОАК, антиагреганты. НФГ блокирует механизмы коагуляционного каскада, образуя комплекс с антитромбином III, усиливая его способность ингибировать тромбин, плазменные факторы Ха, IXa, XIa, XIIa. [50]. НФГ обладает непредсказуемостью антикоагулянтного эффекта (зависит от целого ряда факторов – концентрация антитромбина III, возраст, пол, масса тела, функция почек и др.) и увеличивает риск развития тромбоцитопении [21, 98]. Кроме того, использование НФГ часто требует лабораторного контроля – терапевтический

эффект достигается при достижении АЧТВ в 1.5 раза (и более) от контрольного уровня [98].

НМГ обладают более выраженным действием на Ха-фактор по сравнению с НФГ, большей биодоступностью при подкожном введении, в меньшей степени взаимодействуют с белками крови, реже вызывают тромбоцитопению и имеют более предсказуемое антикоагулянтное действие [21].

Фондапаринукс является синтетическим ингибитором Ха-фактора, структура его молекулы обладает высоким сродством с антитромбином III, препарат потенцирует нейтрализацию Ха-фактора, что прерывает коагуляционный каскад, ингибирует генерацию тромбина и последующее тромбообразование. Фондапаринукс не вызывает тромбоцитопению, обладает 100 % биодоступностью при подкожном введении. Препарат не требует контроля рутинных гемостазиологических тестов (МНО, протромбин, АЧТВ) [50].

Гемостазиологическим тестом для оценки концентрации НМГ и фондапаринукса в крови является определение уровня анти-Ха активности [155].

Среди не прямых антикоагулянтов в настоящее время в основном используется антагонист витамина К варфарин, который индуцируют гипокоагуляцию посредством ингибирования коагуляционных факторов II, VII, IX и X, полноценный эффект (и ослабевание эффекта при отмене) происходит в течение 3-5 суток [32]. Использование данного лекарственного препарата должно сопровождаться регулярным контролем международного нормализованного отношения (МНО), часто это создает трудности у клиницистов из-за подбора дозировки препарата (варфарин имеет узкое «терапевтическое окно»). Стоит отметить, что в настоящее время подавляющее большинство антикоагулянтов, назначаемых в РФ, составляют ПОАК, а доля назначения препарата варфарин постепенно утрачивает свой приоритет назначения [42].

В настоящее время в качестве послеоперационной профилактики ВТЭО в ортопедической хирургии рекомендованы ПОАК [82], действие которых заключается в ингибировании Ха-фактора (ривароксабан, апиксабан) или



ингибировании тромбина (дабигатрана этексилат). Данные препараты практически не требуют лабораторного контроля, имеют «широкое» терапевтическое окно, имеют быстрый эффект при пероральном приеме и быстрое ослабевание эффекта при отмене [76, 140].

Роль АСК в профилактике ВТЭО в ортопедической практике в настоящее время обсуждается в литературе. Согласно одним исследованиям АСК не уступает НМГ в эффективности и безопасности при профилактике ВТЭО [159, 213, 221], а согласно другим его эффект был хуже тромбопрофилактики НМГ [244].

### **1.5.2 Рекомендации по периоперационному ведению пациентов, получающих антитромботическую терапию**

Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов (ФАР) «Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию» от 2021 г. [41], являются основополагающим документом в Российской Федерации по периоперационному ведению пациентов в некардиальной хирургии, получающих антитромботическую терапию. Они согласуются с рекомендациями Британского комитета по стандартам в гематологии (BSH, 2016) [185], Европейского общества кардиологов в содружестве с Европейским обществом кардиоторакальных хирургов (ESC и EACTS, 2017) [258] и Европейским обществом анестезиологии и интенсивной терапии (ESC и ESAIC, 2022) [168]. Рекомендации описывают тактику ведения пациентов в зависимости от геморрагического риска оперативного вмешательства, типа антитромботической терапии. Также при отмене и возобновлении терапии учитывается риск развития ВТЭО, показания к антитромботической терапии и наличие сопутствующей патологии (ХБП, вес, возраст и др.).

В основе стратификации риска геморрагических осложнений лежит классификация инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений, представлена в таблице 1.

Таблица – 1 Классификация инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений, адаптировано из рекомендаций «Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию» ФАР (2021 г.) [41]

| Низкий риск  | Умеренный риск  | Высокий риск  |
|--|---|---|
| <p>Малые стоматологические вмешательства;<br/>малые дерматологические вмешательства;<br/>офтальмологические вмешательства;<br/>вскрытие абсцессов мягких тканей;<br/>эндоскопические вмешательства без биопсии</p> | <p>Абляция при суправентрикулярной тахикардии;<br/>имплантация внутрисердечных устройств;<br/>эндоскопические вмешательства с биопсией; биопсия предстательной железы или мочевого пузыря;<br/>катетеризация сердца через лучевую артерию</p> | <p>Сердечно-сосудистые и торакальные вмешательства;<br/>абдоминальная хирургия и хирургия полости таза;<br/>нейрохирургические вмешательства,<br/>спинальная/эпидуральная анестезия, люмбальная пункция;<br/>биопсия печени/почки;<br/>урологические вмешательства, в т. ч. дистанционная литотрипсия;<br/>большие хирургические вмешательства с обширным повреждением тканей (реконструктивная пластическая хирургия, хирургия злокачественных новообразований, большие ортопедические вмешательства);<br/>сложные левосторонние аблации (изоляция легочных вен и др.);<br/>катетеризация полостей сердца чрезбедренным доступом</p> |

При проведении плановых некардиальных операциях в большинстве случаев рекомендуется продолжение терапии АСК. При необходимости отмены антиагрегантов: АСК и клопидогрел необходимо отменить за 5 суток до операции, тикагрелор – за 3 суток, прасугрел за 7 суток до оперативного вмешательства. В основе прерывания и возобновления терапии антикоагулянтами (АВК, ПОАК) лежит стратификация риска возникновения геморрагических и тромботических осложнений, а также степень почечной дисфункции. При высоком тромботическом

риске и отмене антикоагулянтной терапии показана мост-терапия или периоперационная антикоагуляция НМГ.

### **1.5.3 Нерешенные вопросы назначения антитромботической терапии в периоперационном периоде при некардиальной хирургии**

Прием базисной антитромботической терапии у пациентов в некардиальной хирургии может повышать риск возникновения геморрагических осложнений, увеличивать риск крупной кровопотери и потребности в трансфузии компонентов крови в течение периоперационного периода. С другой стороны, отмена этих препаратов в периоперационном периоде повышает риск ишемических осложнений и ВТЭО. Осложнения могут возникать и у пациентов вне хирургических стрессовых факторов, но проведение некардиальных оперативных вмешательств ожидаемо повышает риск их возникновения.

При проведении некардиальных хирургических операций треть пациентов имеют сопутствующие ССЗ и получают показанную им антитромботическую терапию. Общее количество осложнений в некардиальной хирургии варьирует от 7 до 11 %, 42 % из которых являются сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) [170]. Среди пациентов, которым проведено стентирование коронарных артерий в дальнейшем, в течение жизни около 4-5 % нуждаются в проведении некардиальных хирургических вмешательств [181, 262]. Согласно литературе, при проведении некардиальных хирургических вмешательств в первые недели/месяцы после проведения ЧКВ отмечается наибольший уровень смертности и тромбоза стента [121, 148, 181, 206, 224, 247, 249] при этом риск развития ССО прямо пропорционально зависит от времени между имплантацией стента и некардиальным вмешательством [106].

Отмечаются неоднозначные результаты клинических исследований, изучающих продолжение приема антиагрегантов в периоперационном периоде при некардиальных хирургических операциях. В исследовании POISE-2 риск

массивных кровотечений при продолжении приема АСК увеличивался, при этом риск развития ССО или риск смерти оставался равнозначным по сравнению с пациентами, которым АСК была отменена (ОШ 0.78, 95 % ДИ от 0.48 до 1.27,  $p = 0.320$ ) [142]. В исследовании Oscarsson A. et al. (2010 г.) частота возникновения MACE (major adverse cardiac events, крупные сердечно-сосудистые события) при продолжении приема АСК была ниже по сравнению с пациентами, прекратившими ее прием ( $p = 0.02$ ), но отсутствовали различия в периоперационной кровопотере и частоте кровотечений [219]. Исследование STRATAGEM, Mantz J. et al. (2007 г.) не выявило достоверной разницы в частоте возникновения тромботических и геморрагических осложнений между группами пациентов, продолжающих прием АСК и при его отмене перед некардиальным хирургическим вмешательством [209].

Таким образом, вышеизложенные исследования показывают, что влияние продолжения приема АСК в периоперационном периоде на геморрагические осложнения и риск развития ССО не определен и требует дальнейшего исследования.

Проблема продолжения приема или отмены ДАТТ в периоперационном периоде также является актуальной, нерешенной и часто обсуждается в медицинских публикациях. Так, например, в метаанализе Columbo J. et al. (2018 г.) отмечается, что продолжение приема АСК, клопидогрела и ДАТТ не повышало риск периоперационных кровотечений по сравнению с контрольной группой [136]. В исследовании Howell S. et al. (2019 г.), напротив, у пациентов, продолжавших прием ДАТТ, отмечалось повышение риска кровотечений по сравнению с теми больными, которые продолжали прием АСК или отменили антитромбоцитарную терапию (6.55 (2.3; 17.96),  $p = 0.0002$ ). При этом, согласно данным, представленным в исследовании, группы пациентов, получавших ДАТТ и монотерапию АСК, по количеству ССО не различались (1.83 (0.69; 4.85),  $p = 0.32$ ) [176]. В исследовании Smith B. et al. (2019 г.) указывается, что среди пациентов, не прекращавших прием ДАТТ, фиксировалась высокая частота массивных хирургических кровотечений (6.7 %) [249]. Стоит отметить, что в

работе Schouten O. et al. (2007 г.) не выявлено статистически значимых различий в периперационной кровопотере между пациентами, продолжавшими прием ДАТТ, и теми, кому были отменены антиагреганты. Однако исследователями подчеркивается, что при отмене этой терапии, возрастает риск развития ССО [238].

У пациентов, которым показана комбинированная антитромботическая терапия, риск возникновения геморрагических осложнений при некардиальных операциях еще более высок, периперационный подход ведения этих пациентов изучен крайне мало и требует более осторожных решений в отношении каждого клинического случая. В исследовании Valle J. et al. (2017 г.) выявлено, что использование тройной антитромботической терапии по сравнению с пациентами, получающими только ДАТТ в некардиальной хирургии, увеличивает риски ССО в 1.65 раз и кровотечений в 1.5 раза [259]. Очевидно, что данная группа пациентов требует особого, более тщательного внимания для контроля периперационных осложнений.

Таким образом, имеется огромное количество литературных данных, описывающих наличие тромботических и геморрагических осложнений, а также периперационной смертности у пациентов при некардиальных хирургических вмешательствах. Риск ССО в периперационном периоде повышается при сокращении интервалов между ЧКВ со стентированием и некардиальной операцией. Отмена длительной базисной антиагрегантной терапии при некардиальных хирургических вмешательствах требует мультидисциплинарного подхода для тщательной оценки возможности возникновения кровотечения при продолжении приема антиагрегантов и риска возникновения ССО при отмене ДАТТ или комбинированной антитромботической терапии.

## 1.6 Мост-терапия и периоперационная антикоагулянтная терапия НМГ

С целью уменьшения рисков ВТЭО или ишемических событий, как мера защиты, в периоперационном периоде при некардиальной хирургии при отмене базисной длительной антитромботической терапии используется переходная терапия антикоагулянтами (при отмене оральных антикоагулянтов и антигонистов витамина К (АВК) эта схема называется мост-терапией). Чаще всего в данном случае используются НМГ.

В метаанализе Siegal D. et al. (2012 г.) использование периоперационной антикоагуляции при отмене АВК или ПОАК ассоциировалось с повышением общего риска кровотечений в 5.6 раз и риска крупных кровотечений в 3.6 раз [245]. Повышение риска массивных кровотечений при крупных некардиальных операциях отмечается и в других исследованиях [147, 241]. В исследовании MARK назначение мост-терапии было ассоциировано не только с повышенным риском крупных кровотечений, но и высоким риском ВТЭО [165]. Некоторые исследования указывают на низкие риски крупных кровотечений и тромбоэмболических осложнений при периоперационной отмене ПОАК без использования периоперационной антикоагуляции НМГ [241, 242].

В исследовании Hu S. et al. (2019 г.) не выявлено разницы между пациентами, продолжающими прием антиагрегантов (монотерапии АСК или ДАТТ) при ортопедических операциях и пациентами, которым назначена антикоагулянтная терапия НМГ за 5-7 суток до операции в частоте кровотечений и периоперационной кровопотере [177].

Прерывание антикоагулянтной терапии в некардиальной хирургии при наличии у пациентов ВТЭО также описывается в клинических исследованиях. В исследовании Shaw J. et al. (2017 г.) периоперационная тактика прерывания ПОАК у пациентов с ВТЭО, с учетом периода полувыведения антикоагулянтов (через 3-5 периодов полувыведения) показала себя эффективной и безопасной: частота

возникновения новых ВТЭО составляла 1.05 %, крупного кровотечения - 0.53 % [242].

Вследствие противоречивых литературных данных об использовании мост-терапии или периоперационной антикоагулянтной терапии эффективность и безопасность ее применения на данный момент остается под вопросом. Большинство вышеперечисленных исследований показывает увеличение периоперационных геморрагических осложнений при применении данной тактики ведения пациентов. Отмена ПОАК согласно вышеперечисленной литературе более безопасна и показывает меньшее количество ишемических, тромбоэмболических и геморрагических осложнений без назначения антикоагулянтной терапии.

Малое количество исследований, связанных с использованием комбинированной антитромботической терапии, пока не дает однозначной картины о принципах периоперационного ведения данной когорты пациентов, что требует дополнительных клинических испытаний и рекомендаций по персонализированному подходу ведения данных пациентов.

### **1.7 Роль лабораторных методов в диагностике тромбоэмболических и геморрагических осложнений в некардиальной хирургии**

Тест АЧТВ – показатель времени, за которое формируется сгусток крови при контакте плазмы с активаторами (суспензия каолина) и фосфолипиды (кефалин) в присутствии хлорида кальция. АЧТВ отражает работу внутреннего пути свертывания крови, а также общего каскада свертывающей системы. Часто данный показатель используют для контроля использования гепарина, НМГ и ПОАК в меньшей степени влияют на уровень АЧТВ [36]. Референсные значения АЧТВ составляют 21.1-36.5 сек.

Протромбиновое время (ПТВ) – коагуляционный тест, который определяет время свёртывания плазмы крови при добавлении к нему ионов кальция и тканевого тромбопластина, используется для оценки активности внешнего пути

свертывания крови и оценки факторов протромбинового комплекса (II, V, VII, X). Референсные значения протромбинового времени: 10.0-13.2 сек [36].

Международное нормализованное отношение (МНО) стандартизованный метод исследования свертывающей системы крови и является расчетным показателем. МНО рассчитывается по формуле:

$$\text{МНО} = (\text{Протромбиновое время пациента} / \text{Нормальное среднее протромбиновое время})^{\text{МИЧ}}$$

МИЧ — Международный индекс чувствительности (показатель чувствительности тромбопластина, стандартизирующий его относительно международного стандарта, указывается на упаковке с тромбопластином). Учитывая, что показатель является стандартизованным, его результаты можно сравнивать с результатами других лабораторий [36].

Показатель МНО позволяет оценить степень гипокоагуляции при лечении АВК, в меньшей степени ПОАК или НМГ. Целевые значения показателя МНО при использовании антикоагулянтов различаются в зависимости от показаний (чаще диапазон 2.0-3.0). Референсные значения у пациентов, не получающих АВК: 0.89-1.13.

Согласно литературным данным, предоперационные исследования системы гемостаза (АЧТВ, МНО, ПТВ, фибриноген и др.) при использовании в некардиальной хирургии обладают низкой чувствительностью в диагностике ВТЭО и геморрагических осложнений [63, 150].

Согласно Европейским рекомендациям по лечению тяжелого кровотечения использование стандартизованных анкет более предпочтительно, чем использование МНО/ПТИ и АЧТВ в качестве предоперационной оценки состояния свертываемости крови, а лечение уже возникших кровотечений рекомендуется с использованием параметров тестов вязко-эластических свойств крови (ТЭГ) [192, 197]. При исследовании влияния рутинных показателей гемостаза (АЧТВ, МНО, ПТВ) в ответ на операционный стресс в одних исследованиях достоверно значимых изменений не выявлено [283], в других в послеоперационном периоде в ответ на



хирургический стресс отмечалось укорочение АЧТВ и уровня протромбина по Квику (склонность к гиперкоагуляции) [33, 55, 57].

Исследование количества тромбоцитов – обязательный компонент периперационного обследования, который входит в клинический анализ крови. Тромбоциты являются маленькими безъядерными клетками крови, основная функция которых – прикрепление к поврежденным тканям (адгезия), склеивание друг с другом (агрегация) и формирование тромбоцитарной пробки, препятствующей потере крови. Снижение уровня тромбоцитов способствует повышению риска геморрагических осложнений в периперационном периоде, безопасным для проведения хирургических вмешательств является уровень тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$  ( $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$  для больших вмешательств) [40]. Референсные значения количества тромбоцитов составляют  $150\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$  [36]. Повышение уровня тромбоцитов свыше  $400 \times 10^9/\text{л}$  (тромбоцитоз) является риском фактором риска развития ВТЭО [15, 36].

Для дополнительного периперационного контроля потенциальную помощь клиницисту может принести оценка функции тромбоцитов (агрегатометрия) [205]. Исследования показывают, что предоперационная оценка функции тромбоцитов способствует уменьшению времени ожидания до оперативного вмешательства [169]. Методы измерения агрегации тромбоцитов не унифицированы, у большинства нет четких референсных значений, поэтому на данный момент они практически не представлены в рекомендациях по периперационному ведению пациентов, и их применение остается неоднозначным [192]. Использование импедансной агрегатометрии и TRAP-теста (пептид, активирующий рецептор тромбина) позволяют прогнозировать потребность в трансфузиях компонентов крови в периперационном периоде, но в настоящее время рекомендуется только в кардиохирургической практике [237].

Широко используется в клинической практике тест исследования D-димера (представляет собой фрагменты фибрина, которые образуются при его распаде под действием пламина) [35, 201]. Обнаружение D-димера указывает на процессы

образования и деградации фибринового сгустка. D-димер является косвенным маркером тромботической активности и используется для диагностики ВТЭО, в том числе и в послеоперационном периоде [34, 243, 280]. Данный тест обладает высокой чувствительностью (более 98 %), но весьма низкой специфичностью ( $\leq 15$  %), и повышается при множестве других клинических состояниях кроме ВТЭО (травма, оперативное вмешательство, наличие ИБС, ИМ, пожилой возраст, воспалительный процесс и др.) [26, 73, 84, 139, 200]. Основная прогностическая ценность теста заключается в том, что его значения ниже порогового уровня позволяют надежно исключать наличие тромбоза любой локализации [201]. По результатам исследований, которые проводились у пациентов без наличия онкологической патологии, отмечается значительная вариативность показателей данного теста в зависимости от метода исследования и низкой специфичности теста для диагностики ВТЭО [199, 218]. У пациентов с онкологической патологией показатель D-димера зависел от возраста пациента, локализации и стадии опухолевого роста [255, 276]. Также при наличии симптомов ВТЭО диагностическая ценность данного метода исследования снижается через 2 недели после их проявления [27, 141].

В связи с широким применением ПОАК (ривароксабан, апиксабан), НМГ, фондапаринукса, которые направлены на ингибирование Ха-фактора свертывания в качестве исследования их эффективности используется тест на анти-Ха активность [91, 111, 155]. Коррекция дозировки НМГ для профилактики тромбоэмболических осложнений в зависимости от лабораторного контроля анти-Ха-активности в клинических исследованиях противоречива, данный тест не рекомендовался для рутинного периоперационного мониторинга и, при использовании, не уменьшал количество геморрагических и тромбоэмболических осложнений [124, 253].

Глобальные тесты гемостаза (тромбоэластография/метрия, тест генерации тромбина и тромбодинамика) в отличие от «локальных» (АЧТВ, ПТВ, МНО), анализа на фибриноген, D-димер позволяют интегрально оценить функцию

свертывающей системы крови [75, 83, 86]. Учитывая вышеперечисленные ограничения рутинных тестов в исследовании гемостаза, в настоящее время наблюдается изменение концепции предоперационной оценки состояния гемостаза пациента в пользу контроля данных тестов только при массивных кровотечениях и использования глобальных тестов исследования гемостаза [193, 208].

Тест генерации тромбина (ТГТ) является глобальным тестом свертывающей системы крови посредством определения динамики образования и инактивации тромбина. Тромбин катализирует основную реакцию свертывающей системы крови - превращение фибриногена в фибрин, поэтому данный тест определяет коагуляционный потенциал крови пациента и может свидетельствовать о тромботическом и геморрагическом риске [63]. Описывается высокая чувствительность ТГТ к действию ПОАК [108]. В нескольких исследованиях отмечается корреляция ТГТ с рецидивом тромбоза и потенциальном использовании данного теста для определения продолжительности антикоагулянтной терапии [130, 256, 257]. Напротив, в исследовании Vlieg V. et al. (2015 г.) повышенная концентрация тромбина и повышенный уровень D-димера ассоциировались с высоким риском первого случая тромбоза, однако только тест на исследование концентрации D-димера был связан с риском рецидива [265].

Использование ТЭГ в анестезиологии позволяет регистрировать свертывание крови и изменения упругости сгустка крови во времени [19, 74]. Ротационная тромбоэластометрия (ROTEM) является усовершенствованной формой классической ТЭГ, тест способен отображать кинетику на каждом этапе формирования тромба, показатели его плотности и стабильности, а также учитывает фибринолиз [119, 195]. Существует несколько клинических испытаний, в которых использование ТЭГ с картированием тромбоцитов позволило уменьшить время ожидания до оперативного вмешательства, уменьшить частоту необоснованной отмены антиагрегантной терапии, объемы периоперационной кровопотери и гемотрансфузий [137, 163, 184]. В качестве диагностики гиперкоагуляции и ВТЭО данный тест показывал неоднозначные результаты — при

проведении ROC-анализа площадь под кривой (AUC) в прогнозировании данного состояния составляла от 0.57 до 0.91 в различных исследованиях [138]. В исследовании Wang Z. et al. (2017 г.) у пациентов с раком предстательной железы отмечается высокая чувствительность (80.0 %) и специфичность (88.3 %) ТЭГ к диагностике кровотечений, но низкая чувствительность (5.5 %) к прогнозированию тромбозов [266]. При обширных некардиальных оперативных вмешательствах параметр теста ROTEM плотность сгустка являлся предиктором тромбоэмболических осложнений, площадь под ROC-кривой (AUC) в прогнозировании данных осложнений составила 0.751 [171]. В литературе описываются исследования, в которых алгоритмы трансфузии компонентов крови при массивной кровопотере под контролем ТЭГ или ROTEM приводят к снижению послеоперационной смертности [125, 162, 261]. Также отмечается, что данные тесты чувствительны к эффекту антикоагулянтной терапии в том числе и послеоперационной профилактики ВТЭО [143, 179, 183, 240].

Таким образом, методы исследования ТЭГ и ROTEM имеют достаточную доказательную базу в отношении оценки риска и коррекции лечения геморрагических событий, однако их возможности оценке риска ВТЭО на данный момент неоднозначны.

Одним из методов исследования фибринового сгустка является глобальный тест исследования системы гемостаза — ТД, обладающий высокой чувствительностью к различным нарушениям гемостаза и использованию любой антикоагулянтной терапии [7]. Данный тест способен повторять процесс свертывания плазмы крови, схожий с процессами *in vivo*. Это фиксируется видеокамерой в рассеянном свете. Данный лабораторный метод позволяет осуществлять контроль эффективности антикоагулянтной терапии [8, 94, 166] в большей степени, чем тесты АЧТВ, ТГТ (тест генерации тромбина) и ТЭГ [115]. Параметр теста ТД Tlag может быть использован для контроля антикоагулянтной терапии АВК, а также чувствителен к терапии ПОАК, схож с гемостазиологическим тестом ПТВ. Параметр теста V, высокочувствителен к

изменениям системы гемостаза различной природы: послеоперационная гиперкоагуляция, ДВС – синдром, лекарственная терапия антикоагулянтами. Данный параметр чувствителен как к нарушениям во внешнем, так и во внутреннем пути свертывания. Параметр  $V_{st}$  практически идентичен параметру  $V$ , но при выраженной гиперкоагуляции с наличием спонтанных сгустков может не определяться. Параметр  $V_i$  также схож с параметрами  $V$  и  $V_{st}$ , но более чувствителен к нарушениям во внешнем пути свертывания крови. Наличие спонтанных сгустков  $T_{sp}$  указывает на наличие протромбогенного потенциала плазмы (активированные факторы свертывания IXa и XIa), наличие тканевого фактора. Параметр  $CS$  – интегральная характеристика, в совокупности отражает работу отдельных компонентов свертывающей системы крови. Параметр  $D$  является качественным параметром, который выявляет нарушения в активности белка фибриногена или его концентрации.

Важным отличием от других «глобальных» тестов исследования гемостаза является имитация повреждения сосудистой стенки, что в особенности актуально для послеоперационных больных. При применении других методов происходит «перемешивание» изучаемого образца плазмы, но при использовании теста ТД вставка-активатор содержит тканевой фактор на плоской поверхности, что позволяет визуально фиксировать пространственный процесс роста сгустка [4, 8]. Опыт применения теста ТД в периоперационном периоде небольшой, необходимы дальнейшие клинические испытания для выявления значимости данного метода исследования для оценки риска развития периоперационных тромботических и геморрагических осложнений.

В нескольких исследованиях повышенные значения скорости роста сгустка данного теста коррелировали с ТЭЛА [13] и с послеоперационным ВТЭО [87, 115, 204]. Опыт применения глобальных тестов гемостаза у пациентов с тромбоемболическими и геморрагическими осложнениями на фоне приема антагониста витамина К показывает, что тест ТД эффективнее использовать у пациентов с повторными случаями ВТЭО, а ТЭГ — у больных с геморрагическими

осложнениями [49]. Также опубликованы исследования, описывающие использование данного теста для оценки протромбогенного потенциала крови у больных с ИБС [96] и прогнозирования риска развития ВТЭО у пациентов со злокачественными новообразованиями [37].

Таким образом, тест ТД чувствителен к нарушениям гемостаза в периоперационном периоде и потенциально может использоваться для оценки риска тромботических и геморрагических осложнений.

### **1.8 Резюме**

Увеличение продолжительности жизни населения и совершенствование качества медицинской помощи привело к росту количества пациентов пожилого и старческого возраста, большинство из которых страдают полиморбидной патологией и получают длительную антитромботическую терапию. Проведение оперативных вмешательств у таких пациентов связано с высоким риском тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Операционные стрессовые факторы и компоненты анестезиологического пособия увеличивают риск возникновения ВТЭО и геморрагических событий. Отмена и возобновление базисной антитромботической терапии, периоперационная профилактика ВТЭО с помощью НМГ также может увеличивать риск этих осложнений. Несмотря на соблюдение рекомендаций по периоперационному ведению пациентов, получающих антитромботическую терапию и послеоперационной профилактике ВТЭО, тромбоэмболические и геморрагические осложнения в некардиальной хирургии продолжают возникать, что ставит под сомнение универсальность их применения. Необходима разработка индивидуализированного подхода к периоперационному ведению данных пациентов, которую можно осуществить с помощью дополнительных лабораторных методов исследования гемостаза. Тесты гемостаза, широко используемые в клинической практике ограничены в диагностике ВТЭО и геморрагических осложнений, являются локальными

методами исследования (затрагивают лишь частичные звенья коагуляционного каскада) и практически не отражают эффекта современных антикоагулянтных препаратов (ПОАК, НМГ). Для персонафицированного ведения пациентов в периоперационном периоде потенциально могут быть использованы глобальные методы исследования гемостаза, позволяющие представить полную картину функционирования системы свертывания крови, а не отдельных ее звеньев. Наиболее перспективным среди данных методов исследования является тест ТД, который, по данным литературы, показал себя чувствительным к прогнозированию ВТЭО и геморрагических осложнений, использованию любой антикоагулянтной терапии. Он может использоваться быстро и непосредственно у постели больного. Необходима разработка пограничных значений (cut-off) для параметров теста ТД, которые позволят оценить риск и предупредить развитие ВТЭО и геморрагических осложнений в периоперационном периоде при некардиальных оперативных вмешательствах. Улучшение прогнозирования развития осложнений у данных больных также можно осуществить с помощью комбинированных моделей клинических шкал/факторов совместно с параметрами теста ТД. Разработка алгоритма персонафицированного подхода к периоперационному ведению данных пациентов позволит осуществлять своевременную профилактику ВТЭО и геморрагических осложнений.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика исследуемых пациентов и оценка риска периоперационных осложнений

Наблюдательное проспективное исследование запланировано и проведено в период с 2020 по 2023 г.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.

В основе диссертационной работы лежит изучение результатов лечения 174 пациентов, госпитализированных для планового оперативного некардиального хирургического вмешательства в ФГБУ «Объединенной больницы с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации. У всех пациентов получено информированное согласие на проведение необходимых манипуляций и исследований. Протокол исследования и образец информированного согласия был одобрен этическим комитетом «Центральной государственной медицинской академии» Управления делами Президента Российской Федерации (протокол № 12.1-Л/2019 от 08.10.2019 г).

Возраст исследуемых больных находился в диапазоне от 26 до 86 лет (средний возраст  $62.7 \pm 12.1$  лет). Оценивалось наличие сопутствующих заболеваний: гипертонической болезни, ФП, хронических заболеваний легких (ХОБЛ, бронхиальная астма), сахарного диабета, онкологических заболеваний, ИБС, ИМ в анамнезе, стентирования коронарных артерий, ОНМК. Среди пациентов, принявших участие в исследовании, преобладали мужчины (126 пациентов мужского пола (72,4 %), 48 пациентов женского пола (27,6 %)).

Клинико-anamnestическая характеристика включенных пациентов представлена в таблице 2.



Таблица 2 — Клинико-anamнестическая характеристика обследованных пациентов

| <b>Показатель</b>  | <b>Значения, М ± SD (95 % ДИ)</b> |
|--|-----------------------------------|
| Возраст, годы  | 62.74 ± 12.1 (55.0-71.2)          |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>   | 27.8 ± 4.7 (24.8-31.5)            |
| <b>Показатель</b>  | <b>n (%)</b>                      |
| Ишемическая болезнь сердца                                       | 32 (18.4)                         |
| Инфаркт миокарда в анамнезе                                      | 16 (9.2)                          |
| Стентирование коронарных артерий в анамнезе                      | 16 (9.2)                          |
| Гипертоническая болезнь  | 118 (67.8)                        |
| Сахарный диабет  | 21 (12)                           |
| Онкологическое заболевание, требующее оперативного вмешательства | 46 (26.4)                         |
| Фибрилляция предсердий   | 30 (17.2)                         |
| ОНМК в анамнезе  | 6 (3.4)                           |
| Хронические заболевания легких (ХОБЛ или бронхиальная астма)     | 13 (7.5)                          |

Примечание. Данные в таблице представлены в виде: n (%); при нормальном статистическом распределении в виде: М ± SD (95 % ДИ).

Проведена систематизация послеоперационных осложнений и их стратификация по степени тяжести с использованием классификации Clavien-Dindo [144]. Классификация представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Ранжирование пациентов по классификации послеоперационных осложнений Clavien-Dindo, адаптировано из Dindo D. et al. (2004 г.) [144]

| <b>Класс</b> | <b>Определение</b>  |
|--------------|---|
| <b>I</b>     | Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости медикаментозного лечения или хирургических, эндоскопических, радиологических вмешательств  |
| <b>II</b>    | Требующие лечения медикаментозными препаратами, помимо допускаемых для I класса осложнений, также включены переливание крови и общее парентеральное питание   |
| <b>III</b>   | Требующие хирургических, эндоскопических, радиологических вмешательств  |
| <b>IIIА</b>  | Вмешательства без общего обезболивания  |
| <b>IIIВ</b>  | Вмешательства под общим обезболиванием  |
| <b>IV</b>    | Жизнеопасные осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС (кровоизлияние в мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, но исключая транзиторную ишемическую атаку)), требующие лечения в отделениях интенсивной терапии/реанимации |
| <b>IVА</b>   | Дисфункция одного органа (включая гемодиализ)   |
| <b>IVВ</b>   | Полиорганная недостаточность  |
| <b>V</b>     | Смерть пациента   |

Проведена предоперационная оценка физического статуса пациентов по классификации ASA (Американского общества анестезиологов), которая определяет сопутствующую соматическую патологию пациента перед проведением анестезиологического пособия [109]. Ранжирование пациентов по классификации ASA исследуемых пациентов представлено на рисунке 1.

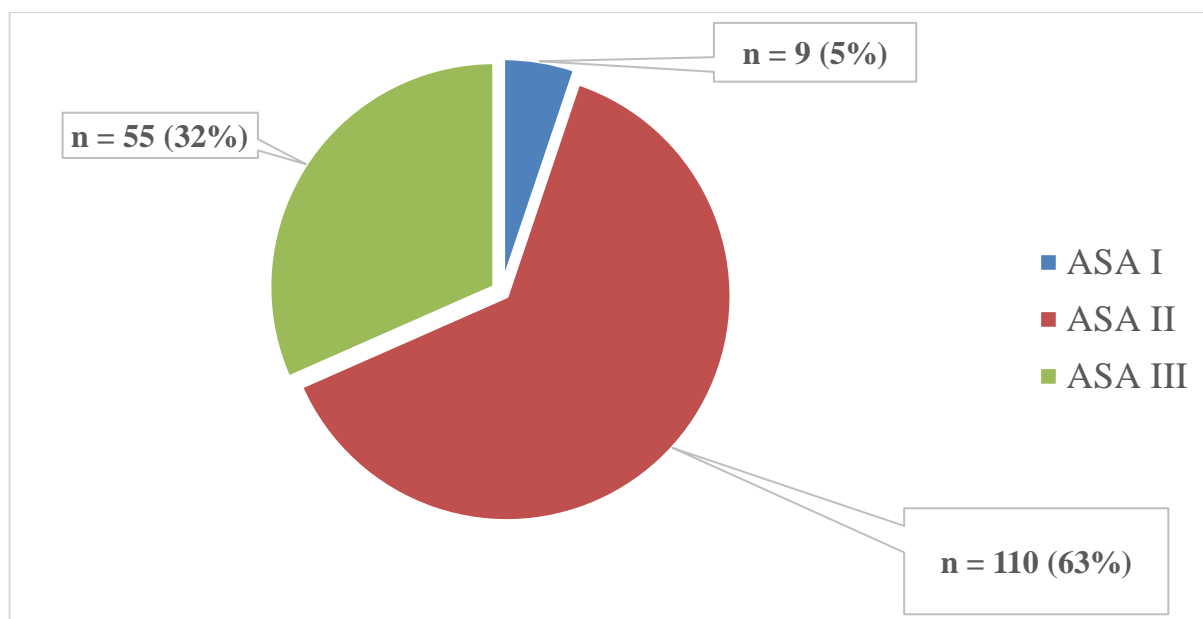


Рисунок 1 — Предоперационная оценка исследуемых пациентов по классификации ASA. Примечание. Данные представлены в виде n (%)

Виды анестезиологического пособия, которые проводились в нашем исследовании представлены на рисунке 2.

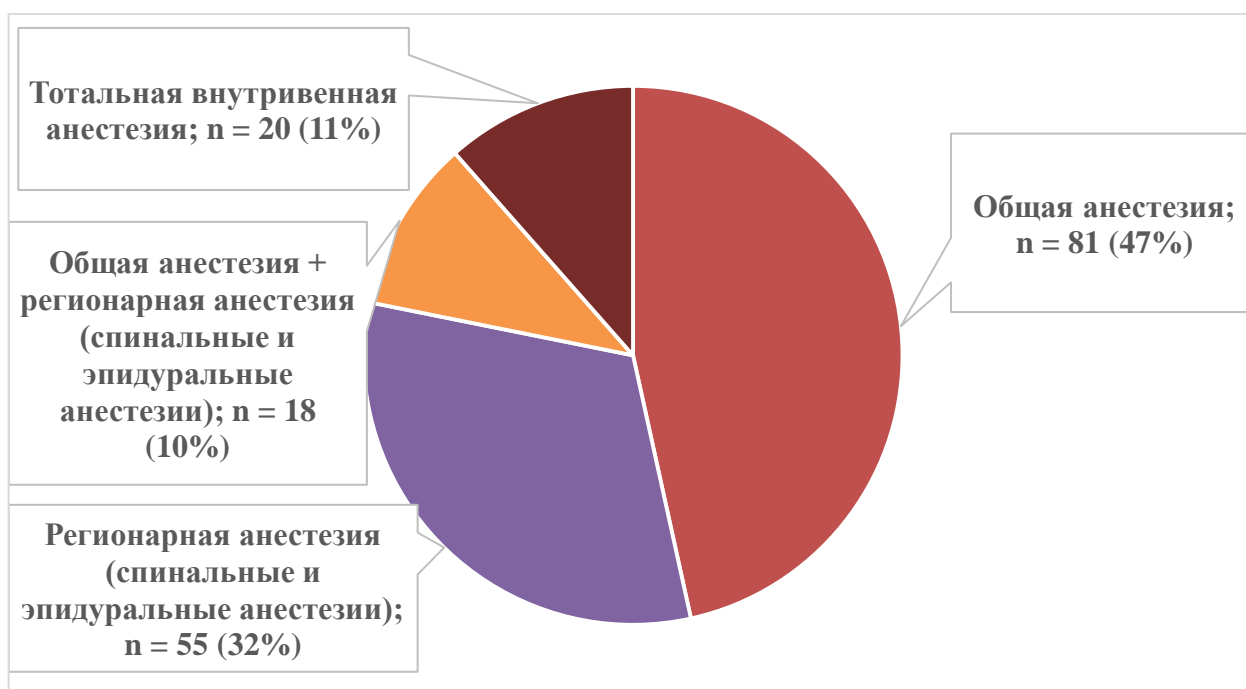


Рисунок 2 — Виды анестезиологического пособия среди исследуемых пациентов. Примечание. Данные представлены в виде n (%)

## 2.2 Базисная антитромботическая терапия исследуемых пациентов

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; причинами являлись высокий риск по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc – 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 данных факторов). 46 (26.4 %) пациентам периоперационная терапия НМГ не назначалась (без высокого тромботического риска). Большинство пациентов с базисной длительной антитромботической терапией получали АСК - 27 пациентов (39.7 %), 35 пациентов - ПОАК (51.5 %), ДАТТ - 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. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Распределение пациентов по получаемой базисной антитромботической терапии и антикоагулянтная терапия НМГ

| <b>Антитромботическая терапия</b> | <b>Количество пациентов n (% от количества, получающих базисную антитромботическую терапию)</b> |
|-----------------------------------|---|
| Всего                             | 68 (100 %)  |
| АСК                               | 27 (39.7 %)   |
| ПОАК                              | 35 (51.5 %)   |
| ПОАК + АСК                        | 2 (2.9 %)   |
| АСК+клопидогрел (ДАТТ)            | 2 (2.9 %)   |
| Клопидогрел                       | 1 (1.5 %)   |
| Варфарин                          | 1 (1.5 %)   |

Примечание. Данные представлены в виде n (%)

### 2.3 Дизайн исследования

Дизайн настоящего исследования разработан на базе кафедре анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ. С 2022 года осуществлялось постепенное внедрение результатов работы в обучающий процесс клинических ординаторов и аспирантов. Проведено наблюдательное проспективное одноцентровое исследование. 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, фибриноген, количество тромбоцитов) 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 [68]:  $n = (t^2 \times P \times Q) / \Delta^2$ , где  $t$  – для доверительной вероятности 95 % = 1.96,  $P$  – ожидаемая распространенность,  $\Delta$  – 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:  $n = (1.96)^2 * 8.4 * (100 - 8.4) / (5)^2 = 138,2$  ( $\approx 139$  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,  $\alpha$  – ошибка первого рода,  $\beta$  – ошибка второго рода,  $Z\alpha/2$  и  $Z\beta$  – значения нормального распределения при вероятности  $\alpha/2$  и  $\beta$  соответственно,  $d/SD$  – отношение клинически значимой разности групповых средних к среднеквадратическому отклонению [92]. 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 больных отмечались артефакты или ошибки при проведение 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.

У всех больных проводился сбор данных анамнеза, анализ периоперационного ведения пациентов, оценивалась продолжительность хирургического вмешательства, интраоперационная кровопотеря, случаи

интраоперационных и послеоперационных кровотечений, факт и объем трансфузии СЗП и эритроцитарной взвеси, аутогемотрансфузии эритроцитов, случаи ВТЭО (ТГВ и ТЭЛА). Объем интраоперационной и послеоперационной кровопотери оценивался прямыми методами (гравиметрическим и объемным).

Пациенты разделялись на 3 группы с целью сравнения интраоперационной кровопотери:

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 с отменой препарата перед оперативным вмешательством без периоперационного назначения НМГ (n = 18) (группа 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 (больные с показаниями к этой терапии имеют базисный протромбогенный потенциал и склонность к развитию гиперкоагуляционного синдрома) и периоперационной антикоагулянтной терапии НМГ (как вероятный фактор риска геморрагических осложнений). Проводилось сравнение объема интраоперационной кровопотери между основными группами исследования с целью оценки остаточного/продолжающегося эффекта антитромботической терапии. Изолированно выделена подгруппа IIА (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.

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. [41], а периоперационное (и послеоперационное) назначение НМГ согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) [82].

Отмена препаратов ацетилсалициловой кислоты в большинстве случаев не проводилась (n = 21), кроме пациентов, которым показана простатэктомия (в данном случае препараты ацетилсалициловой кислоты отменялись за 5 суток (n = 6)). Монотерапия клопидогрелом отменялась за 5 суток до операции (n = 1). Приема препаратов ацетилсалициловой кислоты возобновлен на 3 (n = 5) и 5 сутки (n = 1), клопидогрел на 3 сутки после операции (n = 1).

Пациентам из группы ПА проводилась отмена антикоагулянтной терапии без периоперационного назначения НМГ в связи с низким риском тромбоемболических событий. У больных с нормальной функцией почек и умеренным геморрагическим риском отмена проводилась за 24 часа до оперативного вмешательства: ривароксабан (n = 4), апиксабан (n = 1), дабигатран (n = 1). У исследуемых с высоким геморрагическим риском отмена проводилась за 48 часов до оперативного вмешательства: ривароксабан (n = 6), апиксабан (n = 3). У пациентов с клиренсом креатинина (КК) по формуле Кокрофта-Голта [132] менее 30 мл/мин терапия ривароксабаном (n = 2) и апиксабаном (n = 1) отменена за 48 часов до операции. Возобновление антикоагулянтной терапии всем больным данной подгруппы проводилось после выписки из стационара.



Больным из группы III проводилась отмена базисной антитромботической терапии с периоперационным назначением НМГ в связи с высоким риском тромботических событий. У больных с нормальной функцией почек и умеренным геморрагическим риском препараты отменялись за 24 часа до оперативного вмешательства: ривароксабан (n = 3), апиксабан (n = 1), дабигатран (n = 1). У пациентов нормальной функцией почек и высоким геморрагическим риском препараты отменялись за 48 часов до оперативного вмешательства: ривароксабан (n = 6), апиксабан (n = 2), дабигатран (n = 1). У пациентов с КК по формуле Кокрофта-Голта менее 30 мл/мин терапия при умеренном геморрагическом риске при умеренном геморрагическом риске прекращение антитромботической терапии осуществлялось за 36 часов до оперативного вмешательства - ривароксабан (n = 1), а при высоком геморрагическом риске - за 48 часов до операции - апиксабан (n = 2). Два пациента получали комбинацию ПОАК + АСК (АСК (75 мг) отменен за 5 суток, апиксабан (10 мг/сутки) за 48 часов до операции, ривароксабан за 24 часа до операции). Возобновление антикоагулянтной терапии всем исследуемым данной подгруппы проводилось после выписки из стационара, прием АСК возобновлен на 2 сутки (n = 2). Два пациента из данной группы получали комбинацию АСК + клопидогрел (прием ацетилсалициловой кислоты был продолжен, клопидогрел отменен за 5 суток). Прием клопидогрела возобновлен на 2 (n = 1) и 3 (n = 1) сутки после операции. Один пациент получал в качестве базисной антитромботической терапии варфарин, который был отменен за 5 суток до оперативного вмешательства и назначен эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ/0.4 мл 1 раз в сутки. На 5 сутки возобновлен прием варфарина с продолжением инъекций эноксапарина натрия в течение 3 суток. В качестве антикоагулянтной терапии НМГ до операции данным пациентам назначены: эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ/0.4 мл каждые 24 часа (n = 12), надропарин кальция 2850 МЕ анти-Ха/0.3 мл каждые 12 часов (n = 6), дальтепарин натрия 5000 МЕ анти-Ха/0.2 мл каждые 24 часа (n = 3), фондапаринукс натрия 2.5 мг каждые 24 часа (n = 1). Решение о возобновлении базисной

анти тромботической терапии решалось лечащим врачом в зависимости от геморрагического риска (после обеспечения гемостаза в области послеоперационной раны) и риска ВТЭО.

Всем исследуемым проведена оценка риска ВТЭО по шкале Carini, упрощенному индексу VIMS, классификации инвазивных процедур/вмешательств по рекомендациям ФАР [41] в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений.

До оперативного вмешательства цветное дуплексное сканирование (ЦДС) вен нижних конечностей проводилось 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.

В дальнейшем проводился 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 в периоперационном периоде с помощью клинических шкал и лабораторных тестов исследования гемостаза (в том числе и прогнозирование с помощью комбинированных моделей). На основании полученных результатов исследования проводилась разработка практических рекомендаций и алгоритма ведения пациентов при некардиальных хирургических вмешательствах, в том числе получающих анти тромботическую терапию. Схематичное изображение дизайна исследования представлено на рисунке 3.

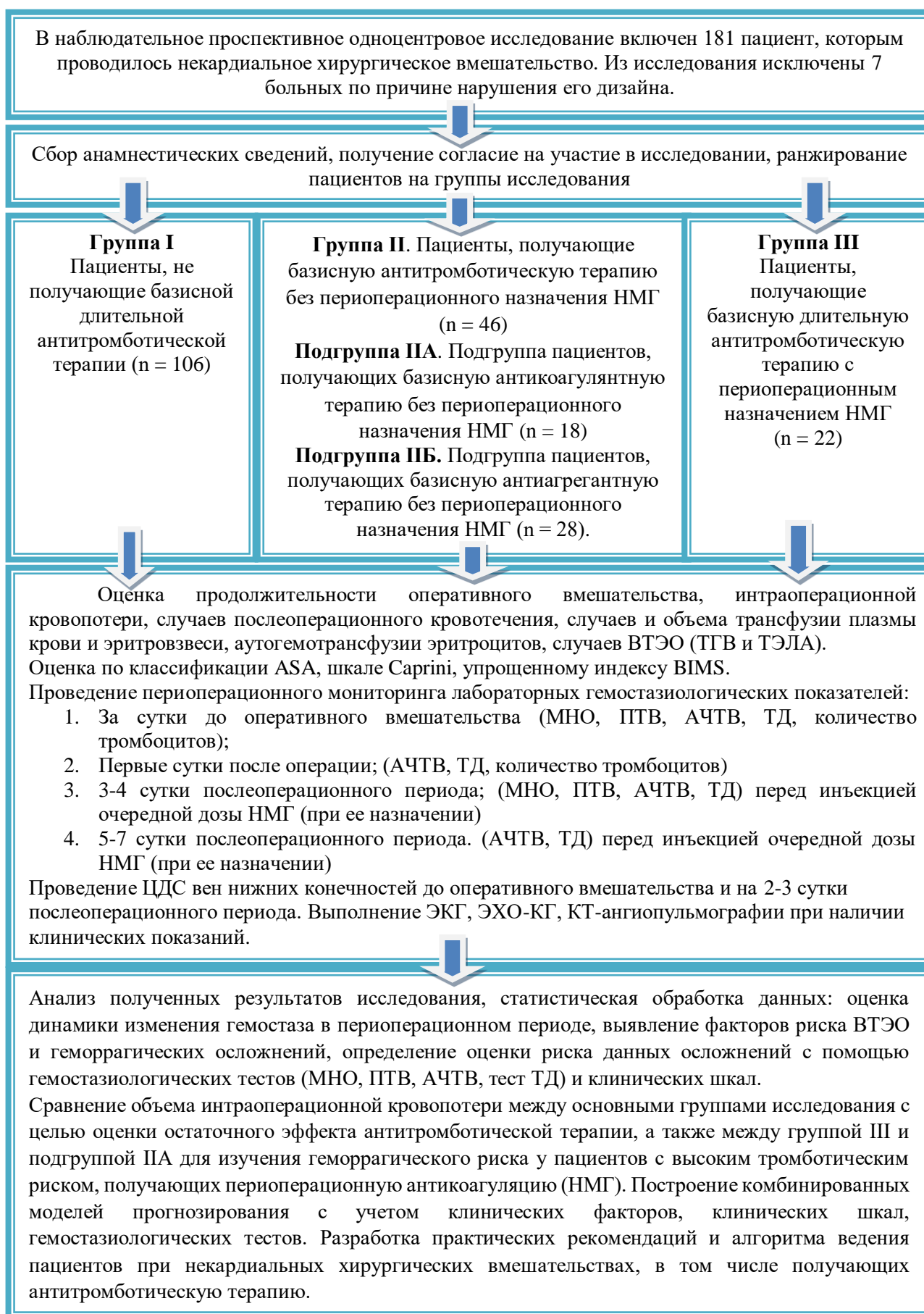


Рисунок 3 — Схематичное изображение дизайна исследования

## 2.4 Лабораторные методы исследования

У всех пациентов, которым планировалось некардиальное хирургическое вмешательство проводился забор крови и осуществлялся мониторинг лабораторных гемостазиологических показателей по следующей схеме:

1. За сутки до оперативного вмешательства (МНО, ПТВ, АЧТВ, ТД, количество тромбоцитов);
2. Первые сутки после операции; (АЧТВ, ТД, количество тромбоцитов);
3. 3-4 сутки послеоперационного периода; (МНО, ПТВ, АЧТВ, ТД) перед инъекцией очередной дозы НМГ (при ее назначении);
4. 5-7 сутки послеоперационного периода. (АЧТВ, ТД) перед инъекцией очередной дозы НМГ (при ее назначении);

Тест тромбодинамики (ТД) проводился с помощью диагностической лабораторной системы «Регистратор тромбодинамики Т-2». Для его проведения использовалась плазма крови, приготавливаемая путем двухкратного центрифугирования с отбором надосадка. Первое центрифугирование проводилось с ускорением 1600g продолжительностью 15 мин, а повторное - продолжительностью 20 мин). Подготовленные образцы плазмы помещались в 2 канала измерительной кюветы, затем в кювету вводили специальную вставку активатор, с нанесенной на нее липидами и тканевым фактором. Соприкосновение образца плазмы и вставки-активатора запускает процесс свертывания и на поверхности вставки-активатора возникает рост фибринового сгустка [93].

Данный процесс фиксируется с помощью последовательной фотосъемки методом темного поля в течение 30 мин. Полученные изображения показывают изменения во времени размеров, формы и структуры фибриновых сгустков пациентов (рисунки 4 и 5).

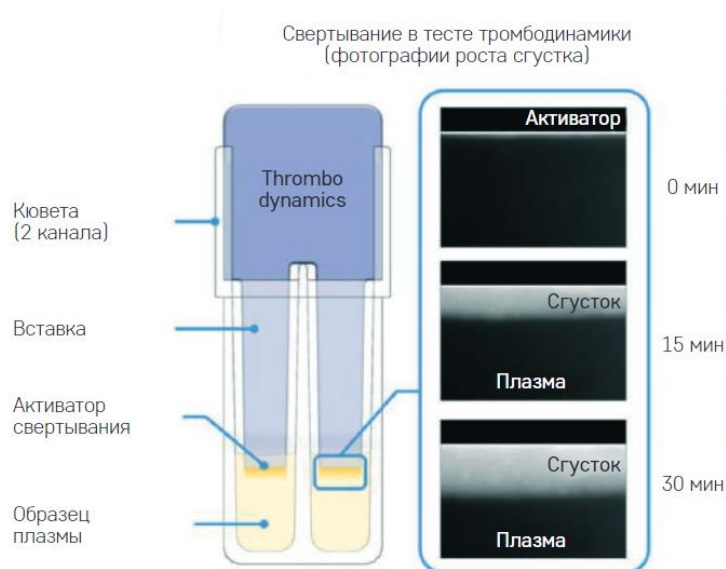


Рисунок 4 — Изображение регистрации роста фибринового сгустка тестом тромбодинамики, адаптировано из Баландина Н. и соавт. (2018 г.) [8]



Рисунок 5 — Фотографии фибринового сгустка, выполненные тестом тромбодинамики при различных состояниях системы гемостаза, адаптировано из Баландина Н. и соавт. (2018 г.) [8]

В дальнейшем проводится анализ полученных изображений, программное обеспечение рассчитывало численные параметры: задержка роста сгустка ( $T_{lag}$ , мин), скорость роста сгустка ( $V$ , мкм/мин), время появления спонтанных сгустков ( $T_{sp}$ , мин), начальная скорость роста сгустка ( $V_i$ , мкм/мин, стационарная скорость

роста сгустка ( $V_{st}$ , мкм/мин), размер сгустка  $CS$ , мкм), плотность сгустка ( $D$ , усл. ед.). Описание рассчитываемых параметров теста ТД отражено в приложении D.

Тестирование на уровень фибриногена проводилось в предоперационном обследовании, среди всех исследуемых пациентов его уровень был в пределах нормы (2.0 – 3.9 г/л). В послеоперационном периоде тест проводился пациентам при развитии кровотечений.

В рамках исследования тестирование на D-димер не проводилось, так как данный параметр, несмотря на высокую чувствительность обладает низкой специфичностью к прогнозированию ВТЭО.

## **2.5 Инструментальные методы исследования**

Инструментальные методы исследования выполнялись по показаниям и назначению лечащего врача пациента. ЦДС вен нижних конечностей для диагностики ТГВ осуществлялось на ультразвуковом аппарате SIEMENS ACUSON S2000. До оперативного вмешательства ЦДС вен нижних конечностей проводилось всем пациентам амбулаторно в рамках предоперационного обследования, а также после оперативного вмешательства на 2-3 сутки.

ЭКГ выполнена всем пациентам на догоспитальном этапе при предоперационной подготовке. В послеоперационном периоде данное исследование проводилось с помощью комплекса «МИОКАРД-12» 64 пациентам.

ЭХО-КГ в послеоперационном периоде проведено 6 пациентам с использованием ультразвукового аппарата Philips EPIQ 5.

Диагностика ТЭЛА методом ангиопульмонографии с использованием мультиспирального компьютерного томографа Optima CT 660, 128 срезов (General Electric) проведена 3 пациентам. Результаты исследований получены из историй болезни пациентов.

## 2.6 Статистический анализ данных

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения SPSS 26.0 for Windows.

Наблюдаемые признаки проверялись на нормальность с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении количественные признаки сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента и представлены 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 [80]. 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 [78, 225]. 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 [59]. Для оценки силы корреляционной связи между переменными использовалась шкала Чаддока [6], представлена в таблице 5.

Таблица 5 — Степень силы корреляционной связи между переменными

| <b>Значение корреляционной связи</b> | <b>Интерпретация</b> |
|--------------------------------------|----------------------|
| 0 – 0.3                              | Очень слабая         |
| 0.3 – 0.5                            | Слабая               |
| 0.5 – 0.7                            | Средняя              |
| 0.7 – 0.9                            | Высокая              |
| 0.9 – 1.0                            | Очень высокая        |

Проводился ROC-анализ с построением ROC-кривых и подсчетом площади под кривой (AUC) для клинических шкал и гемостазиологических тестов. Таким образом, оценивалась возможность их использования для оценки риска и прогнозирования периоперационных осложнений. При помощи ROC-кривой высчитывалась чувствительность и специфичность прогностических маркеров, клинических шкал, факторов риска с пограничным значением (cut-off value), их качество определялось по интервалу AUC в таблице 6.

Таблица 6 — Качество модели в зависимости от площади под ROC - кривой (AUC)

| <b>Интервал AUC</b> | <b>Качество модели</b> |
|---------------------|------------------------|
| 0.9 – 1.0           | Отличное               |
| 0.8 – 0.9           | Очень хорошее          |
| 0.7 – 0.8           | Хорошее                |
| 0.6 – 0.7           | Среднее                |
| 0.5 – 0.6           | Неудовлетворительное   |

Использовалась бинарная логистическая регрессия для построения комбинированных прогностических моделей с использованием нескольких переменных, что использовалось и ранее в медицинских исследованиях [17, 45, 53]. На основании логистической регрессии выполнялось построение ROC - кривой и определялись значения чувствительности и специфичности для заданной модели с пограничным значением вероятности (cut-off) [31]. Оценка согласия модели оценивалась с использованием теста согласия Хосмера-Лемешова, при  $p > 0.05$  принималась гипотеза о согласованности модели [81].



## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Характеристика выполненных оперативных вмешательств и течения послеоперационного периода

Оперативные вмешательства в исследуемой когорте пациентов были выполнены по поводу следующих заболеваний: коксартроз (n = 26), рак предстательной железы (n = 24), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (n = 19), паховая грыжа (n = 18), новообразования мочевого пузыря (n = 18, в т. ч. рак мочевого пузыря n = 15), гонартроз (n = 12), рак почки (n = 11), грыжа межпозвонкового диска (n = 8), мочекаменная болезнь (n = 6), хронический калькулезный холецистит (n = 6), пупочная грыжа (n = 3), стриктура уретры (n = 3), параректальный свищ (n = 3), киста почки (n = 2), рак мочеточников (n = 2), рак толстой кишки (n = 2), рак желудка (n = 2), рак поджелудочной железы (n = 1), стриктура мочеточника (n = 1), послеоперационная вентральная грыжа (n = 1), липома мягких тканей спины больших размеров (n = 1), эпителиальный копчиковый ход (n = 1), варикоцеле (n = 1), рак прямой кишки (n = 1), компрессионный перелом позвоночника (n = 1), стеноз позвоночного канала (n = 1).

Наиболее частыми операциями среди исследуемых являлись эндопротезирование тазобедренного сустава (15 %), радикальная простатэктомия (12.6 %), паховая герниопластика (10.4 %), плазменная абляция предстательной железы (9,2%), эндопротезирование коленного сустава (6.7 %), трансуретральная резекция мочевого пузыря (6.3 %). Открытые операции проводились 98 пациентам (56.3 %), лапароскопические 75 пациентам (43.7 %). Более подробно данные по типу хирургического вмешательства представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Распределение пациентов по типу хирургического вмешательства

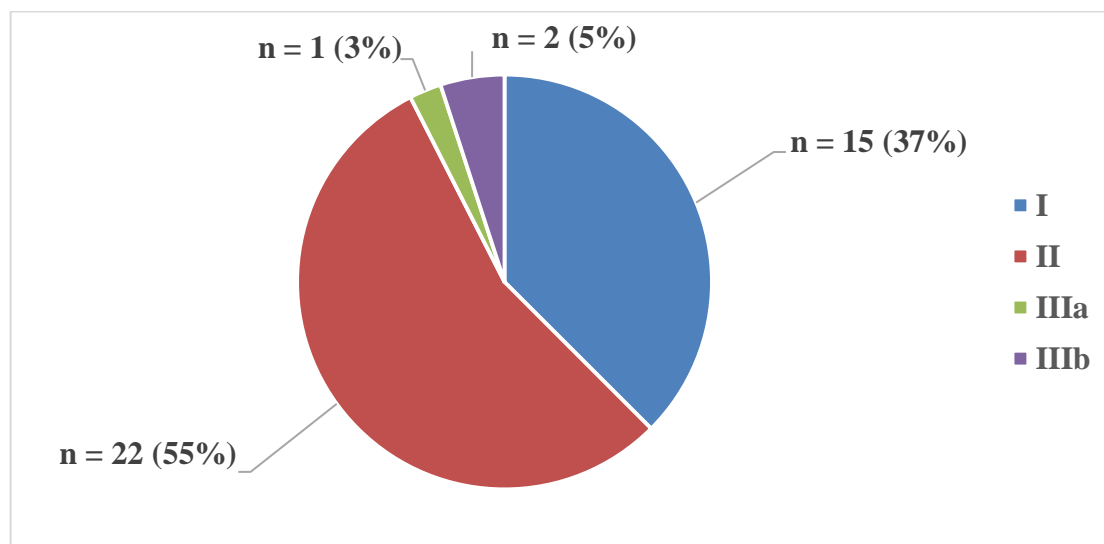
| <b>Оперативное вмешательство</b>          | <b>Количество, n (%)</b> |
|---|--------------------------|
| Эндопротезирование тазобедренного сустава | 26 (15 %)                |
| Радикальная простатэктомия                | 22 (12.6 %)              |
| Паховая герниопластика                    | 18 (10.4 %)              |
| Плазменная абляция предстательной железы  | 16 (9.2 %)               |
| Эндопротезирование коленного сустава      | 12 (6.7 %)               |
| Трансуретральная резекция мочевого пузыря | 11 (6.3 %)               |
| Резекция почки                            | 9 (5.1 %)                |
| Холодноплазменная нуклеопластика          | 8 (4.6 %)                |
| Цистэктомия с кишечной пластикой          | 7 (4 %)                  |
| Перкутанная нефролитолапаксия             | 6 (3.4 %)                |
| Лапароскопическая холецистэктомия         | 6 (3.4 %)                |
| Пупочная герниопластика                   | 3 (1.7 %)                |
| Трансуретральная резекция простаты        | 3 (1.7 %)                |
| Абляция стриктуры уретры                  | 3 (1,7 %)                |
| Иссечение параректального свища           | 3 (1.7 %)                |
| Нефрэктомия                               | 3 (1.7 %)                |
| Резекция желудка                          | 2 (1.2 %)                |
| Нефруретрэктомия                          | 2 (1.2 %)                |
| Панкреатодуоденальная резекция            | 1 (0.6 %)                |
| Восстановление проходимости толстой кишки | 1 (0.6 %)                |
| Пластика лоханочно-почечного сегмента     | 1 (0.6 %)                |
| Гемиколэктомия                            | 1 (0.6 %)                |
| Декомпрессивная ламинэктомия позвонка     | 1 (0.6 %)                |
| Удаление липомы спины                     | 1 (0.6 %)                |
| Иссечение эпителиального копчикового хода | 1 (0.6 %)                |
| Операция при гидроцеле                    | 1 (0.6 %)                |
| Вертебропластика                          | 1 (0.6 %)                |
| Аденомэктомия                             | 1 (0.6 %)                |
| Пункционная нефростомия                   | 1 (0.6 %)                |
| Тазовая лимфодиссекция                    | 1 (0.6 %)                |
| Герниопластика вентральной грыжи          | 1 (0.6 %)                |
| Резекция прямой кишки                     | 1 (0.6 %)                |

Примечание. Данные в таблице представлены в виде: n (%)

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 %).

Результаты представлены на рисунке 6.



Примечание. Данные в таблице представлены в виде: n (% от общего числа осложнений)

Рисунок 6 — Характеристика исследуемых пациентов по классификации послеоперационных осложнений Clavien-Dindo

Среди вышеописанных осложнений к группе I относились гипокалиемия (n = 6), ухудшение течения гипертонической болезни (n = 6), обострение подагры (n = 2), антибиотикоассоциированная диарея (n = 1). К осложнениям группы II отнесены: ТГВ и/или ТЭЛА (n = 3); послеоперационные кровотечения, требующие трансфузии эритроцитарной массы (или аутогемотрансфузии эритроцитов в объеме > 500 мл) (n = 6); пароксизм фибрилляции предсердий (n = 1); случаи мочевой инфекции (n = 2), пневмонии (n = 4), хирургической инфекции в области послеоперационной раны (n = 5), требующие дополнительного назначения антибактериальных или антимикотических препаратов; лекарственный гепатит (n = 1). Выявлено осложнение градации IIIa (n = 1) — ТГВ, требующий оперативного вмешательства без общего обезболивания (кроссэктомия). К осложнениям класса IIIb отнесены состояния, требующие проведения оперативного вмешательства с общим обезболиванием (коррекция положения дренажа в послеоперационной ране, устранение тампонады мочевого пузыря).

В послеоперационном периоде 110 пациентов получали НМГ в качестве профилактики ВТЭО (а также в качестве продолжения периоперационной антикоагуляции), дозировки препаратов назначались индивидуально лечащим врачом в зависимости от геморрагического риска: эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ/0.4 мл каждые 24 часа ( $n = 76$ ), надропарин кальция 2850 МЕ анти-Ха/0.3 мл каждые 12 часов ( $n = 26$ ), дальтепарин натрия 5000 МЕ анти-Ха/0.2 мл каждые 24 часа ( $n = 5$ ), фондапаринукс натрия 2.5 мг каждые 24 часа ( $n = 3$ ). Среди них некоторым больным в первые 2-3 суток операции назначали уменьшенные дозы антикоагулянтной терапии из-за высокого риска кровотечения: эноксапарин натрия 2000 анти-Ха МЕ/0.2 мл каждые 24 часа ( $n = 8$ ); надропарин кальция 2850 МЕ анти-Ха/0.3 мл каждые 24 часа ( $n = 5$ ).

Среди обследованных больных 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.

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 %). Аутогемотрансфузия эритроцитов осуществлялась с помощью системы аутогемотрансфузии Fresenius CATSmart, который позволяет удалять используемый в контуре гепарин. Трансфузия СЗП была выполнена 10 пациентам (5.7 %) в интра- и послеоперационном периоде.

Общая частота осложнений в нашем исследовании составила 21.2%, они представлены преимущественно классами I и II, без возникновения органной недостаточности и летальных исходов. В большинстве случаев коррекция

осложнений не нуждалась в оперативном лечении или лечении в палатах реанимации и интенсивной терапии.

### **3.2 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)). Для оценки корреляционных связей использовался коэффициент Спирмена.

Пациенты с выявленными случаями ВТЭО получали послеоперационную профилактику НМГ подкожно ( $n = 3$ ; эноксапарин натрия 0.4 мл 1 раз в сутки, надропарин кальция 0.3 мл 2 раза в сутки, надропарин кальция 0.3 мл 1 раз в сутки), 1 пациент не получал послеоперационную антикоагулянтную терапию из-за высокого риска кровотечений.

Исследованы факторы риска, ассоциированные с увеличением объема интраоперационной кровопотери. При открытых операциях отмечалась большие объемы кровопотери по сравнению с лапароскопическими операциями (200 (50; 300) в сравнении с 50 (10; 150) мл;  $p < 0.001$ ).

У пациентов, которым назначена периоперационная антикоагуляция НМГ (группа III) отмечается более выраженная интраоперационная кровопотеря, по сравнению с пациентами, которым были отменены антикоагулянты без назначения НМГ (подгруппа пациентов, получающих базисную антикоагулянтную терапию из группы IА) 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 данных пациентов отмечаются достоверно значимые различия в значениях параметра  $V_i$  (54.2 (39.4; 65.0) в сравнении с 60.7

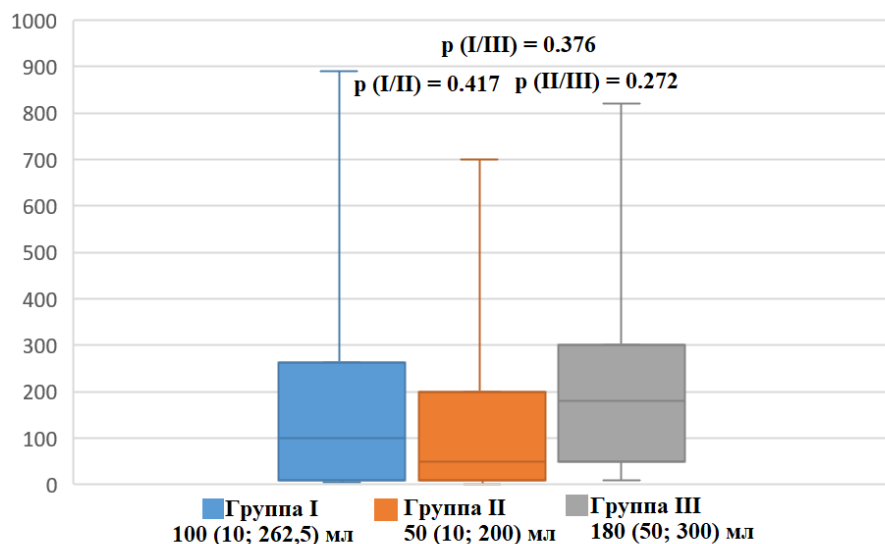
(47.8; 74.2) мкм/мин;  $p = 0.046$ ) в первые сутки до операции. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 — Сравнение объема интраоперационной кровопотери и параметров теста ТД Vi в первые сутки до операции у пациентов с периоперационной антикоагуляцией НМГ (группа III) и без периоперационной антикоагуляции НМГ (группа IIА)

|   | Группа III (n = 22) | Группа IIА (n = 18) | p =          |
|---|---------------------|---------------------|--------------|
| <b>Интраоперационная кровопотеря, мл</b>      | 180 (50.0; 300.0)   | 50 (10,0; 100,0)    | <b>0.048</b> |
| <b>Vi в первые сутки до операции, мкм/мин</b> | 54.2 (39.4; 65.0)   | 60.7 (47.8; 74.2)   | <b>0.046</b> |

Примечание. Данные на рисунке представлены в виде: Me (Q1; Q3). P-value получен при помощи U-критерия Манна-Уитни

Между основными исследуемыми группами не выявлено достоверной разницы в объеме интраоперационной кровопотери. Результаты представлены на рисунке 7.

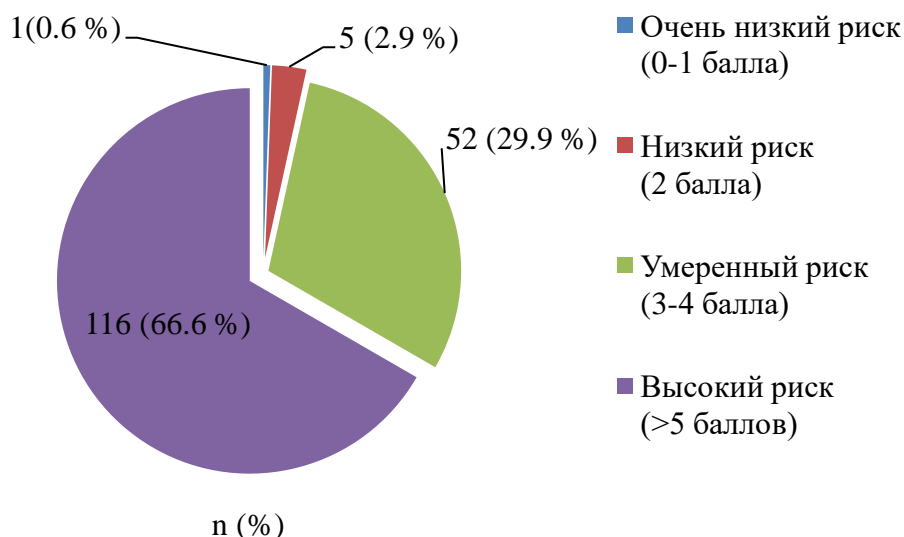


Примечание. Данные на рисунке представлены в виде: Me (Q1; Q3).  $p(I/II)$ ,  $p(I/III)$ ,  $p(II/III)$  – обозначения сравнения p-value между группами. P-value получен при помощи U-критерия Манна-Уитни

Рисунок 7 — Сравнение объема интраоперационной кровопотери у пациентов в исследуемых группах

### 3.3 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  $5.6 \pm 2.0$  баллов. Ранжирование пациентов по шкале Caprini представлено на рисунке 8.



Примечание. Данные представлены в виде n (%)

Рисунок 8 — Ранжирование пациентов исследования по шкале риска ВТЭО Caprini

Для изучения прогностических возможностей данной шкалы построена ROC-кривая, AUC составила  $0.64 \pm 0.16$ , 95% ДИ 0.31-0.96,  $p = 0.4$ . Прогностическое качество шкалы среднее, статистическая значимость не достигнута. ROC-кривая представлена на рисунке 9.

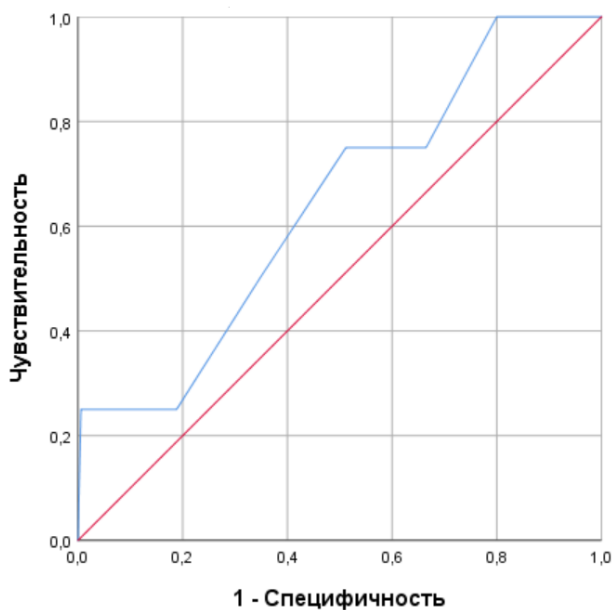


Рисунок 9 — ROC-кривая шкалы Caprini в оценке риска ВТЭО (кривая синего цвета); AUC:  $0.64 \pm 0.16$ , 95% ДИ 0.31-0.96,  $p = 0.4$

Для расчета упрощенного индекса BIMS подсчитаны предикторы риска — гемоглобин до оперативного вмешательства менее 120 г/л, операции, связанные с риском развития BIMS (Приложение E), и открытые операции (в сравнении с лапароскопическими). Ранжирование пациентов по общему количеству факторов риска развития BIMS представлено на рисунке 10.

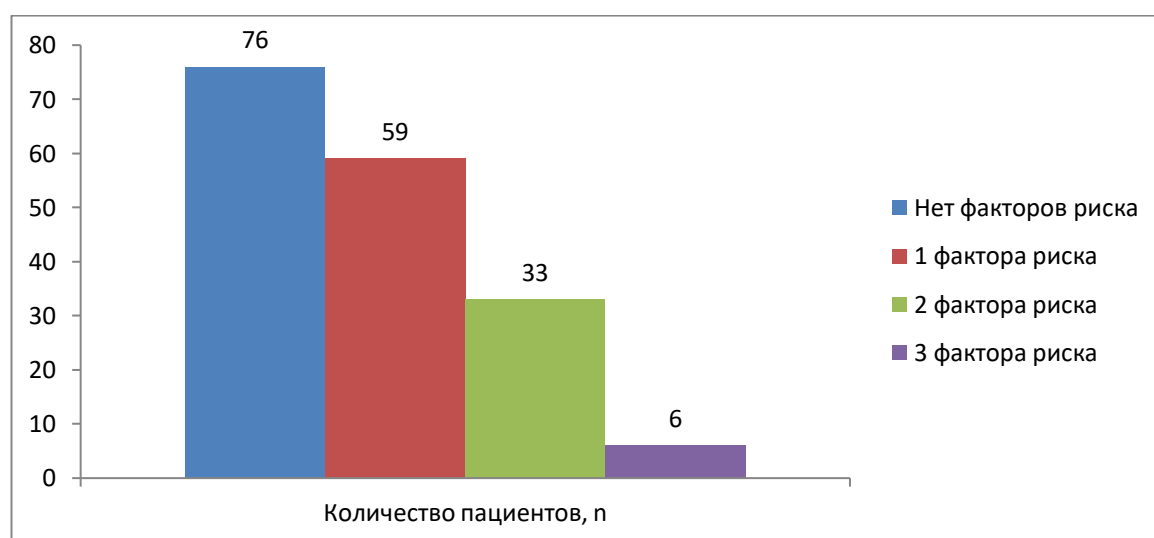


Рисунок 10 — Ранжирование пациентов по количеству факторов риска развития BIMS (кровотечений, независимо связанных со смертностью после некардиальных операций)



В исследовании отмечается 17 случаев (9.8 %) развития ВІMS (кровоотечений, независимо связанных со смертностью после некардиальных операций), все представлены трансфузиями (n = 3) или аутогемотрансфузиями эритроцитов (n = 14).

При проведении ROC-анализа с использованием данного индекса подсчитаны значения AUC:  $0.903 \pm 0.03$ , 95% ДИ 0.85-0.96;  $p < 0.001$ , что соответствует отличному качеству прогнозирования. Чувствительность и специфичность индекса составила 93.3 % и 84.3 % соответственно с точкой отсечения  $> 1.5$  (фактора). ROC-кривая представлена на рисунке 11. Если значение упрощенного индекса выше рассчитанной точки отсечения (т.е. 2 или 3 фактора), то у больного имеется высокий риск развития кровоотечений, независимо связанных со смертностью.

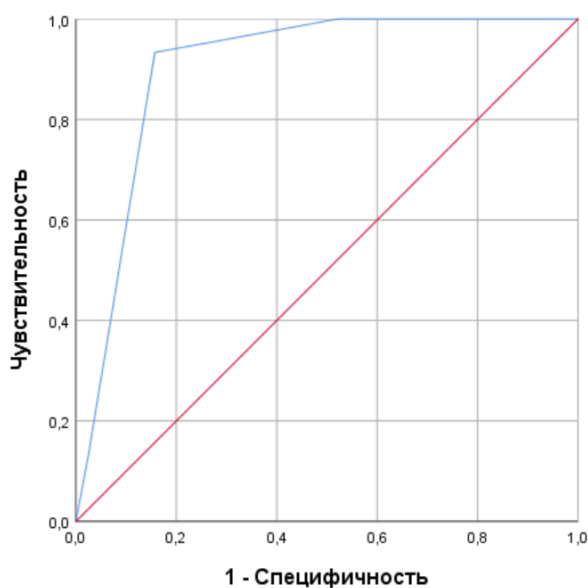
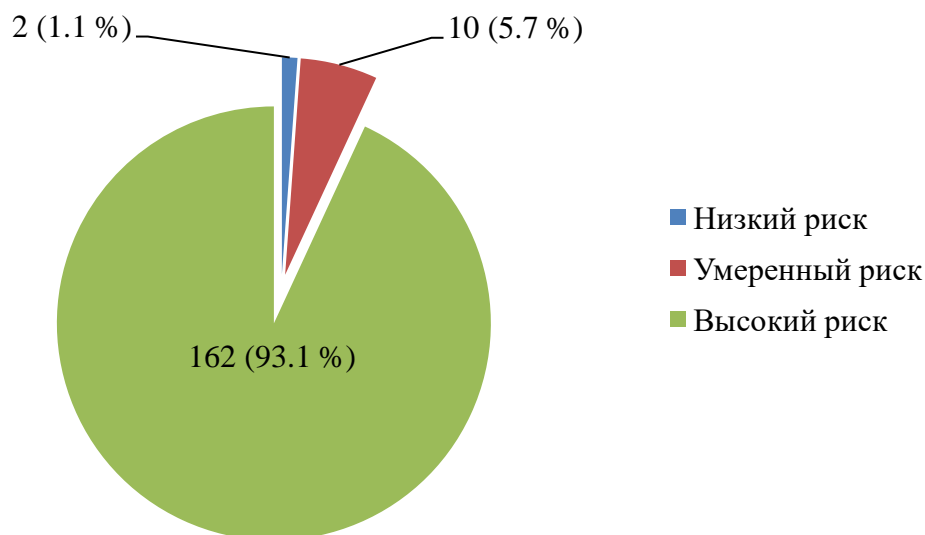


Рисунок 11 — ROC-кривая, построенная на основании упрощенного индекса риска ВІMS в прогнозировании кровоотечений, независимо связанных со смертностью в некардиальной хирургии (кривая синего цвета); AUC:  $0.903 \pm 0.03$ , 95% ДИ 0.85-0.96;  $p < 0.001$

При оценке пациентов по классификации инвазивных процедур/вмешательств по рекомендациям ФАР [41] 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. Данные представлены на рисунке 12.



Примечание. Данные представлены в виде n (%)

Рисунок 12 — Ранжирование пациентов по классификации инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений по рекомендациям ФАР [41]

У пациентов при умеренном геморрагическом риске по данной классификации статистически меньше 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;  $p < 0.001$ ) (P-value получен при помощи U-критерия Манна-Уитни).

Аналогичные различия в объеме интраоперационной кровопотере получены изолированно в группе I (10.0 (5.0; 20.0) мл при умеренном риске против 100.0 (15.0; 300.0) мл при высоком риске;  $p = 0.04$ ), так и среди пациентов, получающих базисную антитромботическую терапию (пациенты групп II и III) (10.0 (5.0; 20.0) мл при умеренном риске против 100.0 (10.0; 300.0) мл при высоком риске;  $p = 0.002$ ) (P-value получен при помощи U-критерия Манна-Уитни).

### 3.4 Роль рутинных гемостазиологических тестов и тромбоцитарного звена в оценке риска развития ВТЭО и геморрагических осложнений

В данной главе 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 определения их вклада в развитие геморрагических событий.

Проведено сравнение показателей АЧТВ, ПТВ, МНО между пациентами с ВТЭО и без возникновения данных 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 сравнения представлены в таблице 9.

Таблица 9 — 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 =  |
|--|-------------------|-------------------|------|
| <b>АЧТВ (1 сутки до операции), сек</b>         | 31.8 (29.1; 34.1) | 29.7 (28.2; 32.2) | 0.33 |
| <b>МНО (1 сутки до операции)</b>               | 1.03 (0.94; 1.1)  | 0.98 (0.93; 1.02) | 0.32 |
| <b>ПТВ (1 сутки до операции), сек</b>          | 13.7 (13.1; 14.2) | 13.4 (13; 13.6)   | 0.19 |
| <b>АЧТВ (1 послеоперационные сутки), сек</b>   | 31.5 (28.7; 32.7) | 29.9 (29.5; 31.8) | 0.58 |
| <b>АЧТВ (3-4 послеоперационные сутки), сек</b> | 31 (30.4; 32.7)   | 30.5 (28.9; 32.4) | 0.55 |
| <b>МНО (3-4 послеоперационные сутки)</b>       | 1.01 (0.95; 1.08) | 0.99 (0.93; 1.05) | 0.72 |
| <b>ПТВ (3-4 послеоперационные сутки), сек</b>  | 13.5 (13.2; 14.1) | 13.4 (13; 13.8)   | 0.32 |

Примечание. Данные в таблице представлены в виде: Me (Q1; Q3). P-value получен при помощи U-критерия Манна-Уитни

В исследовании выявлено 6 случаев ранних послеоперационных (или продолжающихся) кровотечений. Проводилось сравнение показателей АЧТВ, ПТВ, МНО между пациентами с данными осложнениями и без возникновения данного осложнения 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 10.

Таблица 10 — Различия значений рутинных показателей гемостаза (АЧТВ, ПТВ, МНО) у пациентов с ранними послеоперационными кровотечениями и у пациентов без данных кровотечений при заборе крови в первые сутки до оперативного вмешательства ( $n = 6$ ), в первые послеоперационные сутки ( $n = 4$ )

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

Примечание. Данные в таблице представлены в виде: Me (Q1; Q3). P-value получен при помощи U-критерия Манна-Уитни

Количество тромбоцитов при сравнении пациентов с ранними послеоперационными (или продолжающимися) кровотечениями ( $n = 6$ ) и без данных осложнений 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  $400 \times 10^9/\text{л}$  не отмечалось.

У всех пациентов при выявлении 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 (менее 2.0 г/л) у этих больных не выявлено.

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

Для исследования изменения системы гемостаза в периоперационном периоде использовался тест ТД, позволяющий интегрально оценить свертываемость крови. Глобальные методы исследования гемостаза позволяют суммарно оценить влияние всех потенциально возможных периоперационных факторов на систему гемостаза и оценить риск развития ВТЭО и геморрагических событий.

При подсчетах результатов исследования среди параметров ТД наибольшую статистическую значимость показывает  $V_i$ . Это отмечается как в динамике показателя в периоперационном периоде, так и в последующих расчетах при оценке риска развития осложнений.

Выявлено статистически значимое увеличение значений  $V_i$  (60.2 (56.5; 65.0) в сравнении с 56,2 (51.3; 61.3) мкм/мин;  $p < 0.001$ ) в 1 послеоперационные сутки по сравнению с тестированием в первые сутки до операции, что обусловлено операционным стрессом, воздействующим на систему гемостаза. Отмечается снижение значений  $V_i$  на 3-4 послеоперационные сутки (54.6 (50.5; 59.4) мкм/мин;  $p < 0.001$ ) (после назначения пациентам НМГ в качестве послеоперационной профилактики тромбоэмболических осложнений). Статистически значимые различия между значениями параметра  $V_i$  между тестами на 3-4 и 5-7 послеоперационные сутки отсутствуют. Аналогичная динамика параметра ТД в периоперационном периоде наблюдается среди пациентов, получающих и не

получающих профилактическую дозу НМГ в послеоперационном периоде. Отмечаются статистически достоверные различия в динамике изменений параметра  $V_i$  при сравнении результатов до операции и на 3-4 сутки послеоперационного периода (57.4 (51.4; 62.4) в сравнении с 54.2 (49.9; 59.9) мкм/мин;  $p = 0.006$ ) у пациентов, получающих НМГ. Данные различия не отмечались у больных, которым не назначены НМГ (54.3 (50.9; 59.3) в сравнении с 55.4 (52.1; 59.1) мкм/мин;  $p = 0.854$ ). Динамика периоперационных изменений параметра ТД  $V_i$  представлена в таблице 11.

Таблица 11 — Динамика периоперационного изменения параметра ТД начальная скорость роста сгустка ( $V_i$ )

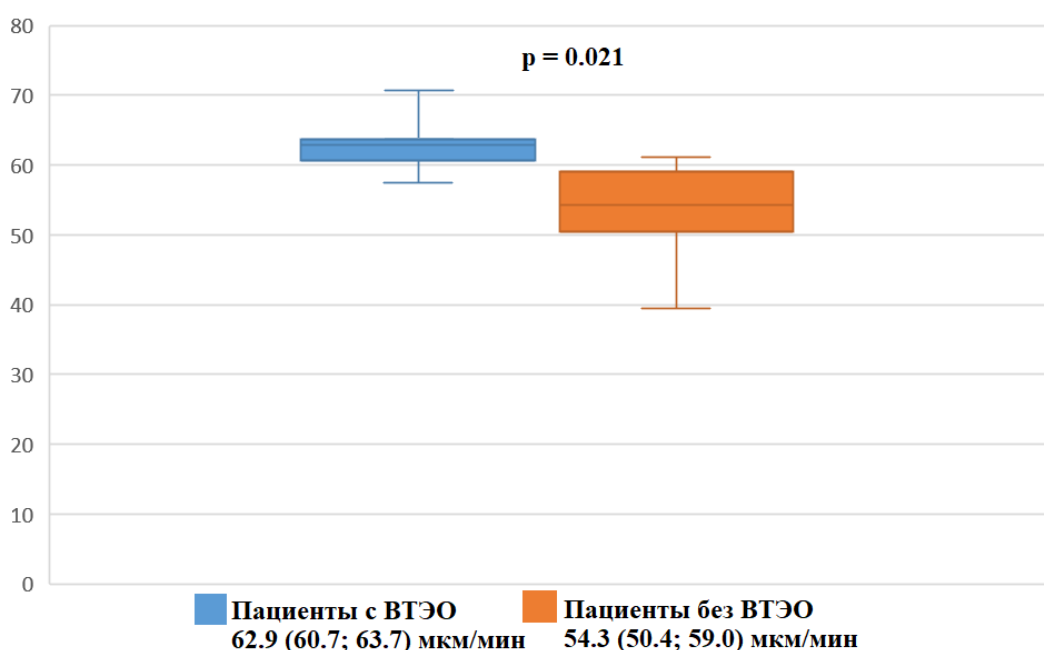
|  | $V_{i1}$                | $V_{i2}$                | $V_{i3}$                | $V_{i4}$                | $p$ (1-2)         | $p$ (2-3)         | $p$ (1-3)      | $p$ (3-4)   |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|----------------|-------------|
| <b><math>V_i</math> (все пациенты), мкм/мин)</b>                   | 56.2<br>(51.3;<br>61.3) | 60.2<br>(56.5;<br>65.0) | 54.6<br>(50.5;<br>59.4) | 54.2<br>(49.9;<br>58.7) | <b>&lt; 0.001</b> | <b>&lt; 0.001</b> | <b>= 0.029</b> | $p = 0.804$ |
| <b><math>V_i</math> (не получали НМГ после операции), мкм/мин)</b> | 54.3<br>(50.9;<br>59.3) | 58.7<br>(55.8;<br>62.6) | 55.4<br>(52.1;<br>59.1) | 54.2<br>(51.5;<br>57.3) | <b>= 0.001</b>    | <b>&lt; 0.001</b> | $= 0.854$      | $p = 0.759$ |
| <b><math>V_i</math> (получали НМГ после операции), мкм/мин)</b>    | 57.4<br>(51.4;<br>62.4) | 61.4<br>(56.7;<br>65.9) | 54.2<br>(49.9;<br>59.9) | 54.2<br>(49.6;<br>57.9) | <b>&lt; 0.001</b> | <b>&lt; 0.001</b> | <b>= 0.006</b> | $p = 0.708$ |

Примечание:  $V_{i1}$  – первые сутки до оперативного вмешательства;  $V_{i2}$  – первые сутки послеоперационного периода;  $V_{i3}$  – 3-4 сутки послеоперационного периода;  $V_{i4}$  – 5-7 сутки послеоперационного периода. Данные в таблице представлены в виде: Me (Q1; Q3).  $p$  (1-2),  $p$  (2-3),  $p$  (1-3),  $p$  (3-4) – обозначения сравнения  $p$ -value между точками забора крови.  $P$ -value получен при помощи  $U$ -критерия Манна-Уитни.

Учитывая результаты периоперационного мониторинга системы гемостаза, наиболее важной точкой тестирования для определения риска ВТЭО являются значения параметра  $V_i$  на 3-4 послеоперационные сутки, который рассматривался

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;  $p = 0.021$ ). Результаты представлены на рисунке 13.



Примечание. Данные на рисунке представлены в виде: Me (Q1; Q3). P-value получен при помощи U-критерия Манна-Уитни

Рисунок 13 — Сравнение значений параметра  $V_i$  (мкм/мин) на 3-4 послеоперационные сутки у пациентов с ВТЭО и остальными пациентами

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; area under the curve):  $0.890 \pm 0,03$ , 95 % ДИ 0.82-0.96;  $p = 0.021$ , что соответствует очень хорошему качеству прогностического маркера. Чувствительность данного показателя составила 100 %, а специфичность 83.1 % с точкой отсечения  $> 60.6$  мкм/мин. ROC-кривая представлена на рисунке 14.

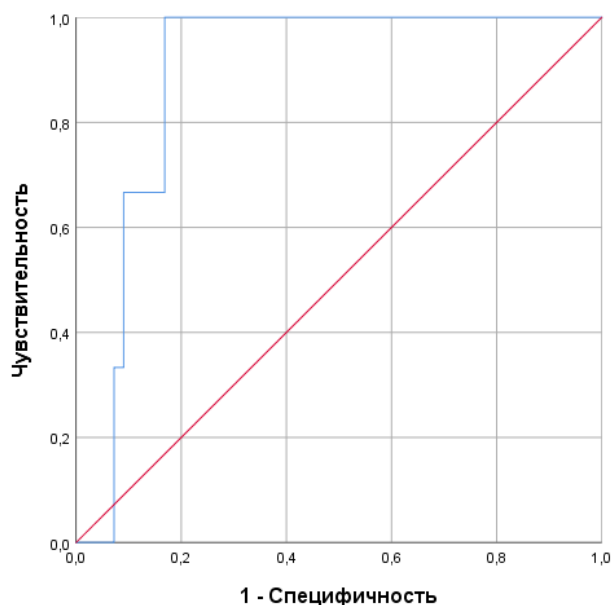


Рисунок 14 — ROC-кривая прогностического маркера параметра ТД Vi на 3-4 сутки послеоперационного периода в прогнозировании ВТЭО (кривая синего цвета); AUC:  $0.890 \pm 0.03$ , 95 % ДИ 0.82-0.96;  $p = 0.021$

Клинический пример результатов теста ТД (3 сутки послеоперационного периода) у пациента с ТГВ после радикальной простатэктомии представлен на рисунке 15.

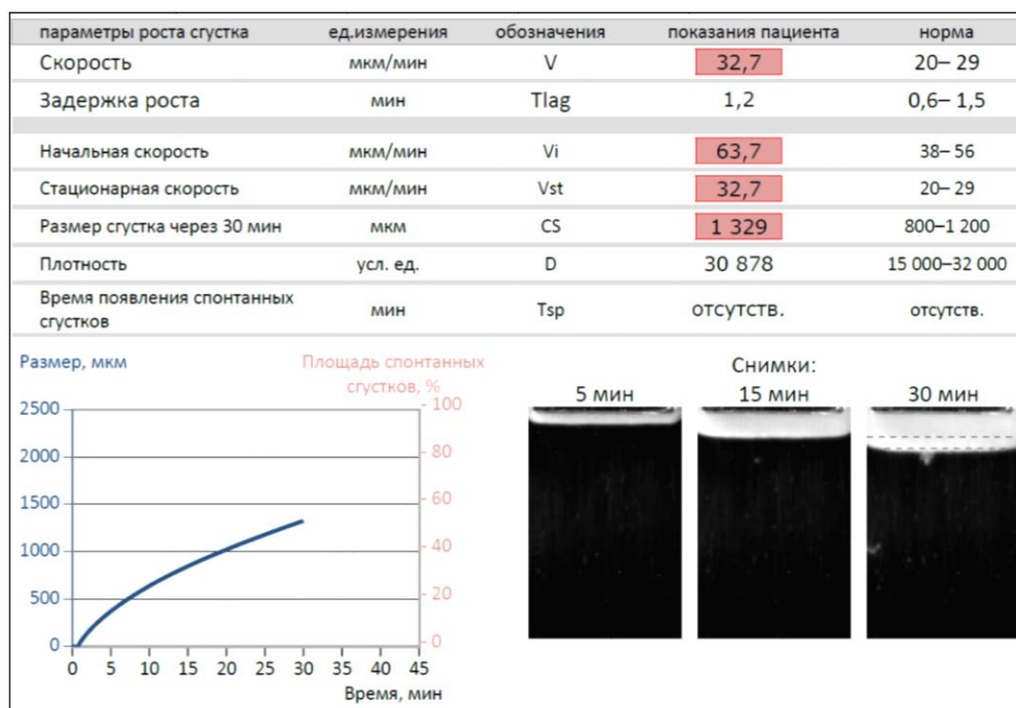


Рисунок 15 — Результаты теста ТД у пациента с ТГВ на 3 сутки послеоперационного периода после радикальной простатэктомии



У представленного пациента, несмотря на профилактическое назначение НМГ (Надропарин кальция 0.3 мл п/к 1 раз в сутки) отмечается повышение параметра  $V_i = 63.7$  мкм/мин. Больному на 3 сутки послеоперационного периода проведено ЦДС вен нижних конечностей и выявлен тромбоз глубоких вен.

Проведение ROC-анализа на основании параметра  $V_i$  на 3-4 послеоперационные сутки в оценке риска ВТЭО изолированно в исследуемой группе I выявило следующие результаты: AUC:  $0.906 \pm 0.03$ , 95 % ДИ 0.85-0.96;  $p = 0.016$ , что соответствует отличному качеству прогностического маркера. Его чувствительность составила 100%, а специфичность 86.8% с пограничным значением  $> 60.6$  мкм/мин. ROC-кривая представлена на рисунке 16.

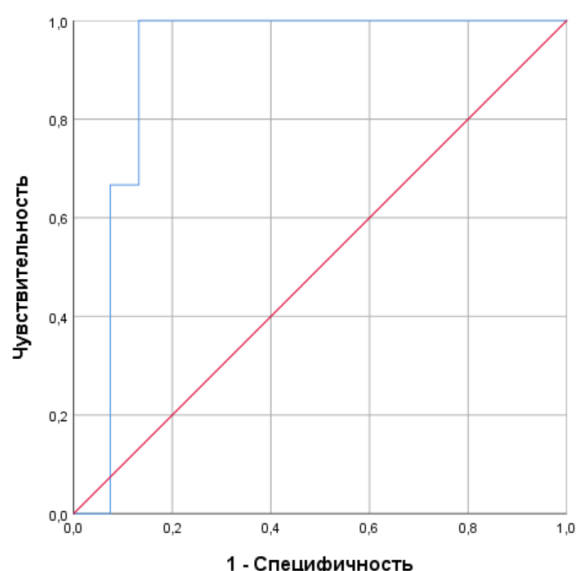
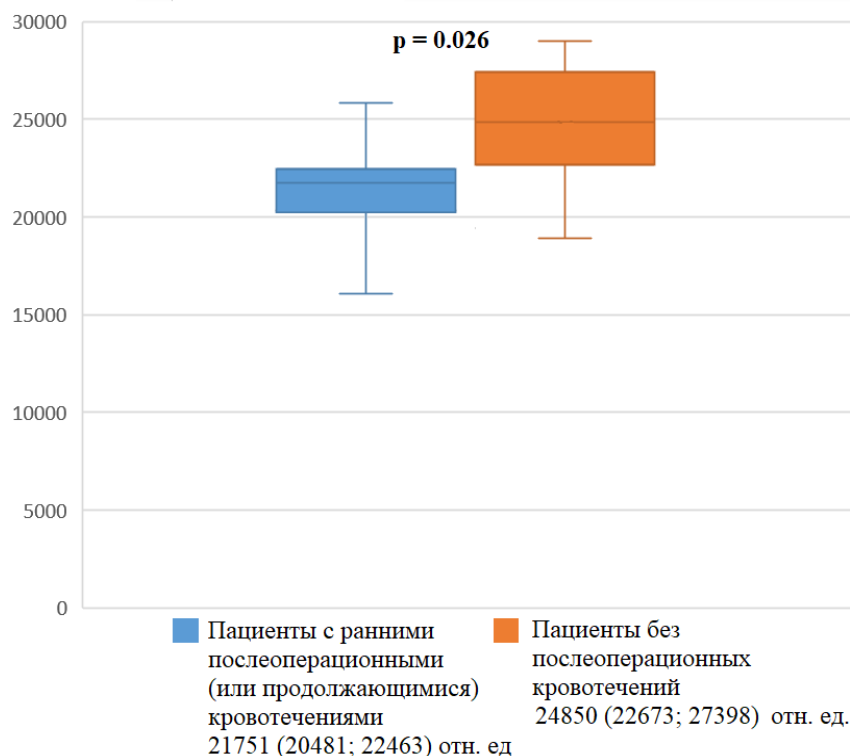


Рисунок 16 — ROC-кривая прогностического маркера параметра  $V_i$  на 3-4 сутки послеоперационного периода в прогнозировании ВТЭО в группе I (кривая синего цвета); AUC:  $0.906 \pm 0.03$ , 95% ДИ 0.85-0.96;  $p = 0.016$

При сравнении значений параметров теста ТД в 1 сутки послеоперационного периода, у пациентов с ранними послеоперационными (или продолжающимися) кровотечениями ( $n = 4$ ), отмечаются достоверно значимо меньшие значения параметра D по сравнению с больными без кровотечений (21751 (20481; 22463) в сравнении с 24850 (22673; 27398) отн. ед.;  $p = 0.026$ ). Результаты представлены на рисунке 17.



Примечание. Данные на рисунке представлены в виде: Me (Q1; Q3). P-value получен при помощи U-критерия Манна-Уитни

Рисунок 17 — Различия в значениях параметра D в первые сутки после операции у пациентов с ранними послеоперационными (или продолжающимися) кровотечениями и без данного осложнения

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):  $0.826 \pm 0.04$ , 95 % ДИ 0.75-0.90;  $p = 0.026$ , что соответствует очень хорошему качеству маркера. Его чувствительность составила 100 %, а специфичность 75.6 % с пограничным значением  $< 22550$  отн. ед. ROC-кривая представлена на рисунке 18.

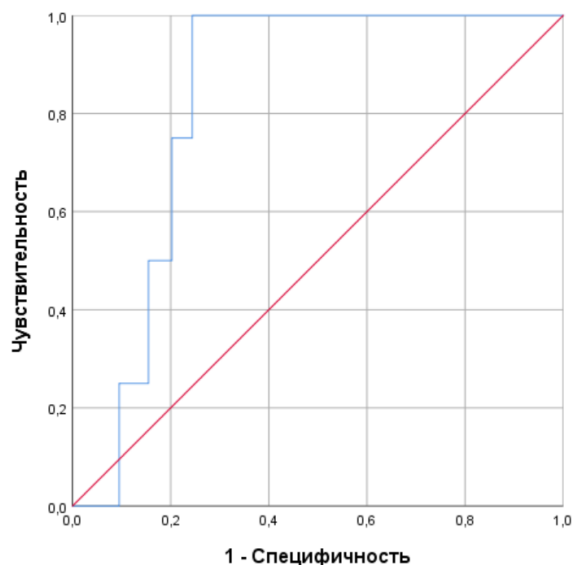


Рисунок 18 — ROC-кривая прогностического маркера параметра ТД D в прогнозировании ранних послеоперационных (или продолжающихся) кровотечений (кривая синего цвета); AUC:  $0.826 \pm 0.04$ , 95 % ДИ 0.75-0.90;  $p = 0.026$

В качестве клинического примера приводится результат теста ТД (первые сутки после операции) у пациентки с продолжающимся послеоперационным кровотечением, представлен на рисунке 19.

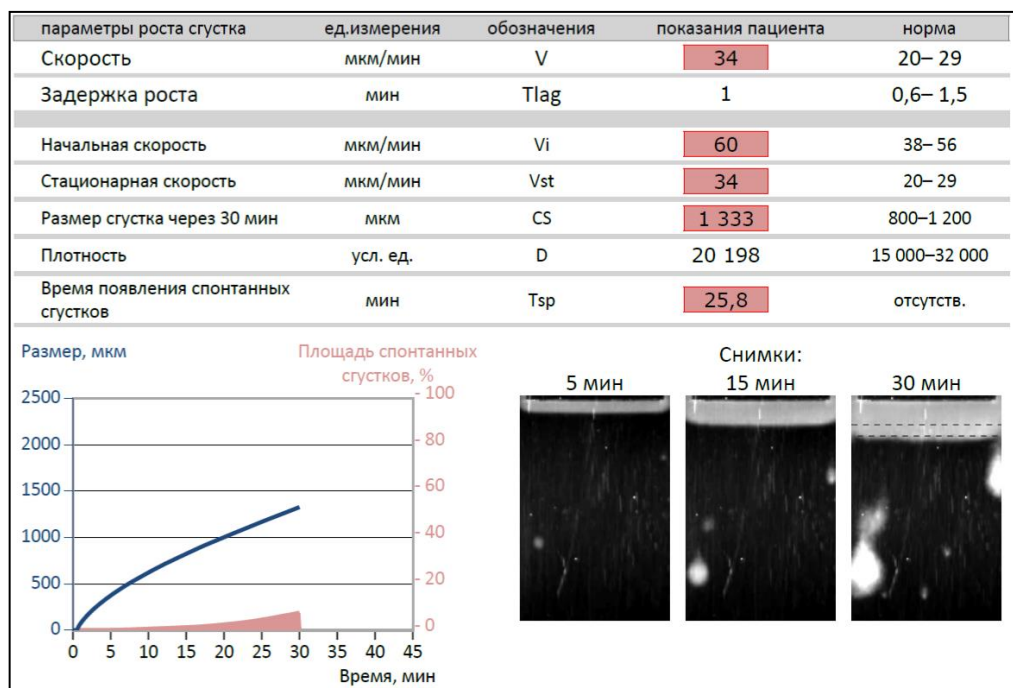


Рисунок 19 — Результаты теста ТД у пациентки с послеоперационным продолжающимся кровотечением в первые сутки послеоперационного периода после эндопротезирования тазобедренного сустава

В первые сутки после эндопротезирования тазобедренного сустава у больной отмечалась значительная кровопотеря по дренажу (более 700 мл), потребовавшая аутогемотрансфузии эритроцитов.

Учитывая вышеописанную точку отсечения 22550 отн. ед. при проведении ROC-анализа, параметр теста ТД D в первые сутки после операции прогнозирует высокий риск продолжения послеоперационного кровотечения у этой больной (D = 20198 отн. ед.).

Проведение ROC-анализа на основании параметра ТД D в первые сутки после операции с целью оценки риска возникновения ранних послеоперационных (или продолжающихся) кровотечений изолированно в исследуемой группе I выявило следующие результаты: AUC  $0.824 \pm 0.04$ , 95% ДИ 0,74-0.91;  $p = 0.028$ , что соответствует очень хорошему качеству прогностического маркера. Его чувствительность составила 100 %, а специфичность 75.2 % с точкой отсечения менее 22588 отн. ед. ROC-кривая представлена на рисунке 20.

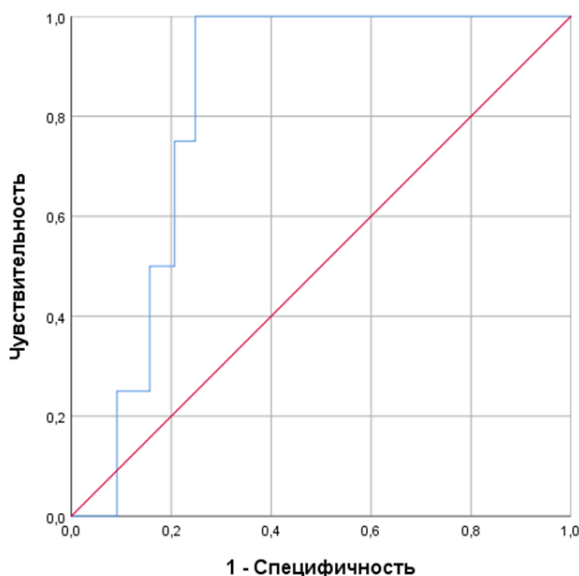
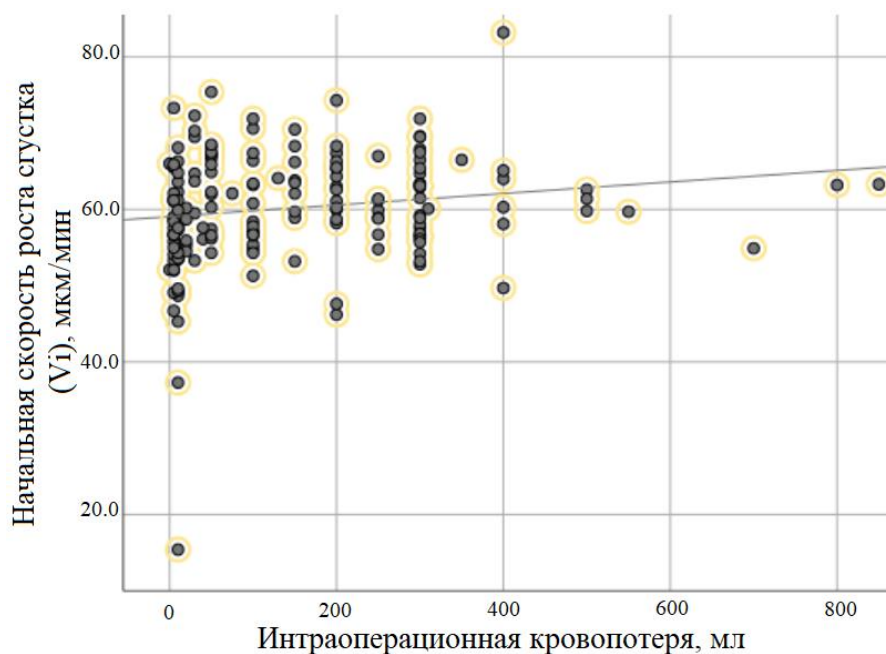


Рисунок 20 — ROC-кривая прогностического маркера параметра ТД D в прогнозировании ранних послеоперационных (или продолжающихся) кровотечений среди пациентов исследуемой группы I (кривая синего цвета); AUC:  $0.824 \pm 0.04$ , 95% ДИ 0.74-0.91;  $p=0.028$

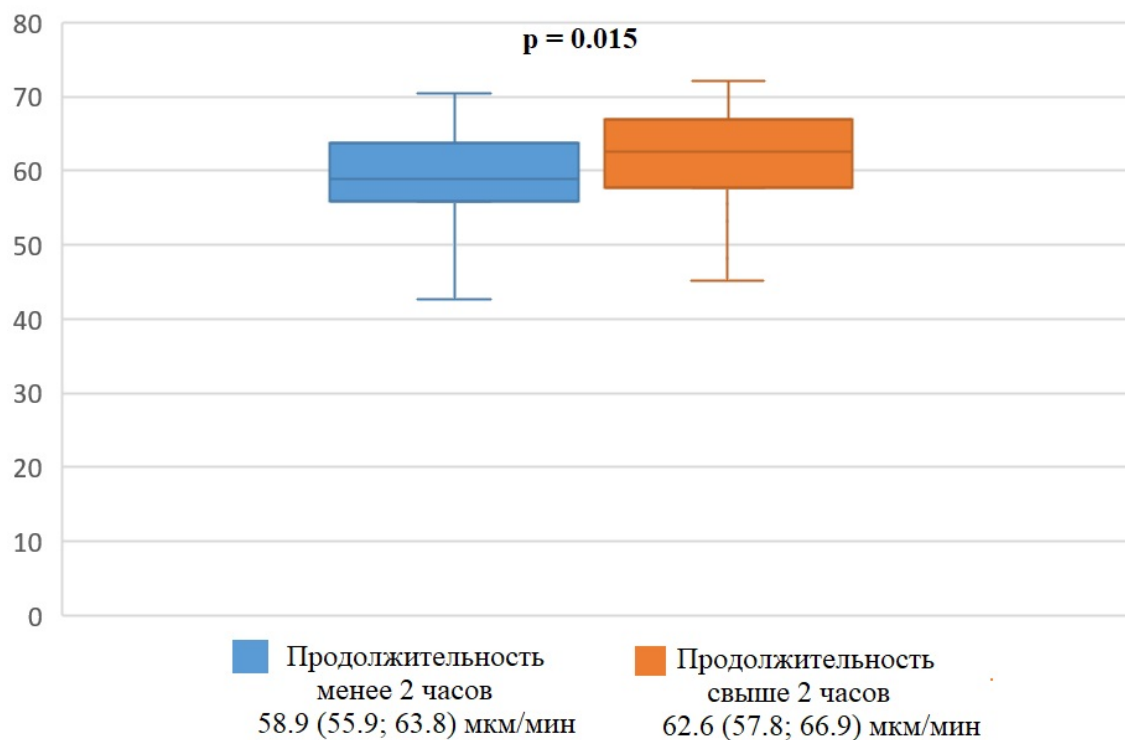
Отмечается корреляция интраоперационной кровопотери и значений  $V_i$  в первые сутки после операции ( $r = 0.583$ ,  $p = 0.02$ ), что соответствует средней степени корреляции. Диаграмма рассеяния представлена на рисунке 21.



Примечание. Для оценки корреляции использовался коэффициент Пирсона.

Рисунок 21 — Корреляция  $V_i$  с интраоперационной кровопотерей в первые сутки после операции ( $r = 0.583$ ;  $p = 0.02$ )

Учитывая наличие прямой корреляции продолжительности оперативного вмешательства и ВТЭО, проведен статистический расчет в значениях параметров теста ТД. 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 менее 2 часов ( $n = 120$ ). Результаты представлены на рисунке 22.



Примечание. Данные на рисунке представлены в виде: Me (Q1; Q3). P-value получен при помощи U-критерия Манна-Уитни

Рисунок 22 — Различия в значениях параметра  $V_i$  в первые послеоперационные сутки у пациентов с продолжительностью операции менее 2 часов и свыше 2 часов

Выявлена чувствительность параметра теста ТД V к эффекту низкомолекулярных гепаринов на 3-4 послеоперационные сутки, сравнивались результаты среди пациентов получающих НМГ ( $n = 110$ ) и не получающих НМГ ( $n = 64$ ). В таблице 12 представлено сравнение значений параметра V и рутинных исследований гемостаза.

Таблица 12 — Сравнение показателей гемостазиологических тестов на 3-4 послеоперационные сутки (параметр теста ТД V, АЧТВ, МНО, ПТВ) в зависимости от наличия послеоперационной медикаментозной тромбопрофилактики

| Лабораторный параметр | Пациенты, получающие НМГ в послеоперационном периоде (n = 110) | Пациенты, не получающие НМГ в послеоперационном периоде (n = 64) | p =               |
|-----------------------|--|--|-------------------|
| V, мкм/мин            | 26.5 (19.3; 30.1)  | 30.65 (25.4; 38.3)   | <b>&lt; 0.001</b> |
| АЧТВ, сек             | 31.3 ± 2.8   | 30.2 ± 3.1   | <b>0.048</b>      |
| МНО                   | 1.0 ± 0.08   | 1.0 ± 0.09   | 0.944             |
| ПТВ, сек              | 13.2 ± 1.9   | 13.5 ± 0.7   | 0.241             |

Примечание. Данные в таблице, соответствующие нормальному распределению представлены в виде:  $M \pm SD$  (95% ДИ); P-value получен при помощи t-критерия Стьюдента. Данные, отличные от нормального распределения представлены в виде:  $Me (Q1; Q3)$ ; P-value получен при помощи U-критерия Манна-Уитни

На основании полученных результатов (выявленных факторов риска и прогностических маркеров, клинических шкал) разработан алгоритм персонализированного ведения пациентов в периоперационном периоде при некардиальных хирургических вмешательствах, в том числе среди пациентов, получающих антитромботическую терапию. Алгоритм представлен на рисунке 23.



Рисунок 23 — Алгоритм персонализированного ведения пациентов при некардиальных хирургических вмешательствах, в том числе среди получающих антитромботическую терапию

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

В данной главе исследуются модели прогнозирования тромбоземболических и геморрагических осложнений при помощи сочетания клинических шкал, клинических факторов и параметров теста ТД. Данный подход осуществлялся путем построения логистической регрессионной функции для усовершенствования методов прогнозирования перечисленных осложнений. Согласно рассчитанным уравнениям регрессии использовались программы ЭВМ для удобства выявления высокого риска осложнений.



Пошагово выявлены переменные, которые достоверно являются предикторами риска ВТЭО в 1 сутки послеоперационного периода: случаи интра- и послеоперационной трансфузии СЗП ( $p = 0.003$ ), параметр тест ТД V ( $p = 0.009$ ). Данные параметры были использованы для создания модели. Построено логистическое регрессионное уравнение на основании фактора риска интра- и послеоперационной трансфузии СЗП и параметра теста ТД V в первые послеоперационные сутки, рассчитан риск возникновения ВТЭО с помощью ROC-кривой: AUC  $0.911 \pm 0.03$ , 95 % ДИ 0.82-1.0;  $p = 0.005$ , что соответствует отличному качеству модели. Её чувствительность составила 100 %, а специфичность 75.6 % при пороговом значении вероятности равном 0.015. Если при расчете уравнения его значение составляло  $\geq 0.015$ , то вероятность развития осложнения высокая. Тест Хосмера-Лемешоу для данной модели —  $p = 0.851$ . ROC-кривая представлена на рисунке 24.

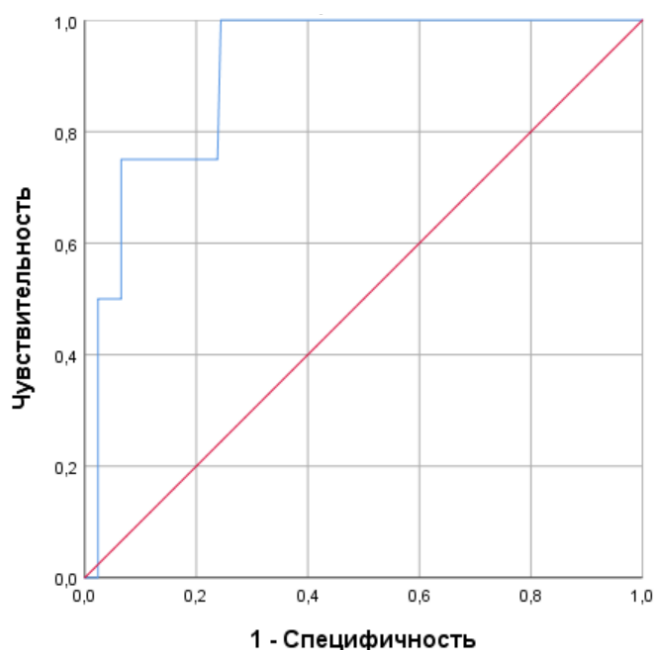


Рисунок 24 — ROC-кривая комбинированной прогностической модели на основании фактора риска интра- и послеоперационной трансфузии СЗП и параметра ТД V в первые сутки после операции в оценке риска развития ВТЭО (кривая синего цвета); AUC:  $0.911 \pm 0.03$ , 95 % ДИ 0.82-1.0;  $p = 0.005$

Для построения модели, позволяющей прогнозировать риск геморрагических событий, выбрана клиническая шкала VIMS, которая отлично прогнозировала кровотечения, независимо связанные со смертностью. С помощью логистической регрессии пошагово выделены переменные, которые достоверно являются предикторами риска развития VIMS за сутки до операции: упрощенная шкала риска VIMS ( $p < 0.001$ ) и мужской пол ( $p = 0.014$ ). Мы считаем, что включение в комбинированную модель такой фактор риска, как мужской пол нецелесообразно: большинство пациентов, включенных в исследование, являлись мужчинами (72.4 %), что могло повлиять на данный результат. Из-за отсутствия в упрощенном индексе VIMS учета функции гемостаза, был выбран параметр теста ТД D, так как имел наибольшую тенденцию к влиянию на риск развития кровотечений, независимо связанных со смертностью ( $p = 0.06$ ).

Построено логистическое регрессионное уравнение на основании модели, объединяющей упрощенный индекс VIMS и параметр ТД D за сутки до оперативного вмешательства. Рассчитан прогноз возникновения случаев VIMS на основании ROC-кривой: AUC  $0.917 \pm 0.03$ , 95 % ДИ 0.87-0.97;  $p < 0.001$ , что соответствует отличному качеству модели. Её чувствительность составила 93.3 %, а специфичность 88.1 % при пороговом значении вероятности (cut-off) развития кровотечения равном 0.048. Если при расчете уравнения его значение  $\geq 0.048$ , то вероятность развития VIMS высокая. Тест Хосмера-Лемешоу для данной модели рассчитан как  $p = 0.75$ . ROC-кривая представлена на рисунке 25.

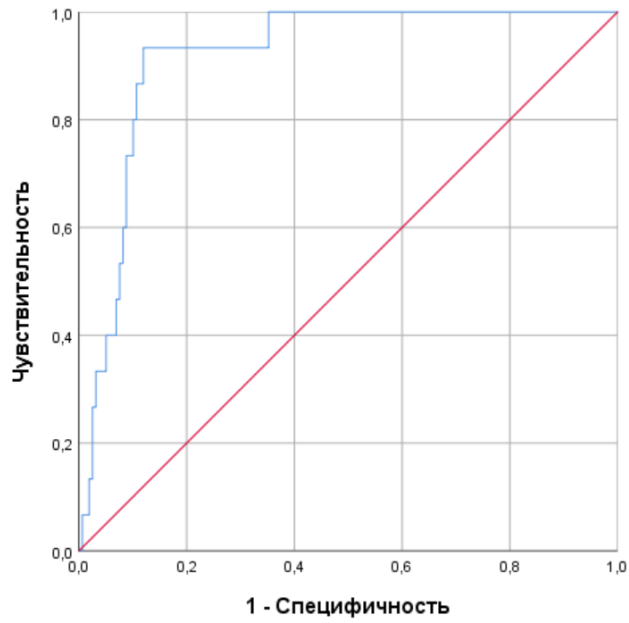


Рисунок 25 — ROC-кривая прогностической модели упрощенного индекса BIMS совместно с параметром ТД D в первые сутки до операции в прогнозировании случаев BIMS (кривая синего цвета); AUC:  $0.917 \pm 0,03$ , 95 % ДИ 0.87-0.97;  $p < 0.001$

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Учитывая возникновение ВТЭО и геморрагических осложнений при некардиальных хирургических вмешательствах, несмотря на соблюдение клинических рекомендаций, периоперационная тактика ведения пациентов, по нашему мнению, совместно с клинической составляющей требует дополнительного лабораторного контроля. Возникновение этих осложнений обусловлено множеством факторов, в том числе и индивидуальными особенностями каждого пациента – полиморбидностью, генетической предрасположенностью [40], клиническим течением основного и сопутствующего заболевания, объемом, характером оперативного вмешательства и др. Оценка риска развития осложнений требует комплексного и персонифицированного подхода с использованием клинических факторов/шкал и современных чувствительных гемостазиологических тестов.

В нашем исследовании используется глобальный тест исследования гемостаза ТД, позволяющий интегрально оценить функцию свертывающей системы крови [75, 83] и обладающий высокой чувствительностью к различным нарушениям свертывания крови, использованию антикоагулянтной терапии [7].

При анализе результатов диссертационного исследования общая частота отклонений от стандартного течения послеоперационного периода по классификации Clavien-Dindo составила  $n = 40$ , среди них четыре случая ВТЭО и шесть случаев ранних послеоперационных кровотечений. Частота возникновения послеоперационных осложнений составила 21.2%, что соотносится с другими исследованиями (16,4%–50,5%) [2, 20, 48]. Все осложнения представлены преимущественно классами I и II, при этом органной недостаточности, потребности в интенсивной терапии и летальных исходов не возникало. Частота развития ВТЭО составила ( $n = 4$ ) 2,3%, что соотносится с ранее опубликованными

данными (в мультицентровых регистрах частота симптомных ВТЭО составляла около 0.9-1.5 % [164, 202, 252, 267], бессимптомных до 33 % [23, 43]). Вероятно, небольшое количество случаев ВТЭО связано с плановыми оперативными вмешательствами, хорошей предоперационной подготовкой, послеоперационной профилактикой этих осложнений. Частота послеоперационных кровотечений ( $n = 6$ ) составила 3.4 %, в ранее опубликованных исследованиях она составляет 0.4-8.4 %, что соотносится с нашими данными.

Мы проанализировали результаты исследования и выявили клинические факторы риска, которые были ассоциированы с повышением риска развития ВТЭО. Интра- и послеоперационные трансфузии СЗП, продолжительные оперативные вмешательства в прямо пропорционально повышали риск возникновения ВТЭО и расценены как предикторы данных осложнений.

Наличие корреляции случаев ВТЭО с интра- или послеоперационной трансфузией СЗП ( $r = 0.292$ ;  $p < 0.001$ ) можно объяснять привлечением дополнительных факторов свертывания крови в сосудистое русло реципиента и с более крупными операциями. Эти больные подвержены влиянию всех компонентов «триады Вирхова» (основным факторам способствующим тромбообразованию) — замедление кровотока (периоперационная иммобилизация), дисбаланс между свертывающей и противосвертывающей системой крови (привлечение факторов свертывания крови с СЗП) и повреждение сосудистой стенки (выброс тканевого тромбопластина в сосудистое русло) [113].

В опубликованных статьях есть сообщения о повышении уровня риска ВТЭО при использовании больших объемов СЗП у пациентов с травматическими кровотечениями и при лечении кровотечения с коагулопатией [251, 277]. Однако литературных сведений о повышении риска ВТЭО при трансфузии СЗП в периоперационном периоде при плановых некардиальных вмешательствах нет.

Выявлена корреляция случаев ВТЭО с продолжительностью оперативного вмешательства слабой степени ( $r = 0.140$ ;  $p = 0.04$ ). Кроме того, продолжительность оперативного вмешательства свыше 2 часов была ассоциирована с более высокими

значениями  $V_i$  теста ТД в первые послеоперационные сутки. Ускорение значений параметра  $V_i$  среди данных больных подтверждает изменения свертываемости крови пациентов в гиперкоагуляционную сторону и соотносится с увеличением риска возникновения ВТЭО при продолжительных операциях. В клинических исследованиях также описывалось, что длительная продолжительность операции является фактором риска ВТЭО, увеличение времени операции на 1 час повышало риск ВТЭО в 1.18 — 1.26 раз [188, 226, 254]. Мы связываем это с более длительным и травматичным действием операционного стресса и компонентов анестезиологического пособия на систему свертывания крови. Больных, у которых продолжительность оперативного вмешательства составляла свыше 2 часов, можно отнести к группе риска развития гиперкоагуляционного состояния и ВТЭО.

Проанализированы клинические факторы, которые ассоциировались с увеличением объема интраоперационной кровопотери. При открытых операциях отмечались большие объемы интраоперационной кровопотери по сравнению с лапароскопическими. Безусловно, это связано с щадящей травматизацией тканей при лапароскопических вмешательствах непосредственно в месте операционной раны. Результат согласуется с опубликованными литературными данными [52, 167, 260, 278, 282]. Назначение периоперационной антикоагуляции НМГ у пациентов группы III (по сравнению с группой IIА) статистически достоверно увеличивало объем интраоперационной кровопотери и ассоциировалось с низкими значениями теста ТД  $V_i$  в первые сутки до операции (54.2 (39.4; 65.0) в сравнении с 60.7 (47.8; 74.2) мкм/мин;  $p = 0.046$ ). В литературе часто описывается увеличение геморрагических осложнений при использовании данной стратегии лечения [110, 147, 245, 275]. Таким образом, поздняя отмена НМГ перед оперативным вмешательством увеличивает объем интраоперационной кровопотери и данная тактика должна применяться с осторожностью. Назначение мост-терапии показано пациентам, получающим в качестве базисной терапии варфарин, однако следует отметить, что подавляющее большинство антикоагулянтов, назначаемых в России, составляют ПОАК, а варфарин постепенно утрачивает свой приоритет назначения

в большинстве случаев [42]. Периоперационная тактика отмены ПОАК в опубликованных статьях была связана с низким риском геморрагических и тромбоэмболических осложнений без назначения мост-терапии [241, 242], что согласуется с нашей работой. При значениях теста ТД Vi менее 54.2 мкм/мин до операции целесообразно отказаться от вечерней инъекции НМГ (накануне дня операции) с целью снижения объема кровопотери (за 24 часа до оперативного вмешательства) и назначить пациенту использование механических способов профилактики ВТЭО.

Объем интраоперационной кровопотери среди основных групп исследования (I, II и III) достоверно не различался, по нашему мнению, это заслуга клиницистов и тщательное соблюдение клинических рекомендаций.

Выявлена корреляция интраоперационной кровопотери и значений Vi в 1 послеоперационные сутки. Мы связываем данный результат с активацией системы гемостаза [65], этот эффект описывается в литературе как комплекс универсальных защитных реакций организма: происходит возникновение гиперкоагуляционного синдрома в ответ на более продолжительный и травматичный хирургический стресс-ответ, интраоперационную кровопотерю; увеличивается концентрация тромбина и VIII фактора свертывания; уменьшается содержание в плазме антигемофильного глобулина; в кровоток поступает тканевой тромбопластин и антигепариновый фактор [16]. Таким образом, в качестве дополнения к фоновому протромбогенному состоянию организма острая кровопотеря усиливает активацию факторов свертывания.

Использование клинической шкалы риска ВТЭО Caprini показало небольшую прогностическую ценность среди исследуемых пациентов и оказалась статистически незначимой AUC:  $0.64 \pm 0.16$ , 95 % ДИ 0.31-0.96,  $p = 0.4$ . Ранее опубликованные статьи описывают неоднозначные результаты ее использования, при проведении ROC-анализа значения AUC варьировали в диапазоне от 0.62 до 0.87 [52, 178, 222, 281]. Среднее количество баллов по шкале Caprini в нашем исследовании составило  $5.6 \pm 2.0$  балла, это способствовало уменьшению

прогностической способности шкалы (для сравнения в исследовании Лобастова К. и соавт. (2014 г.) [52] средние значения по данной шкале составляли  $9.5 \pm 2.7$  балла при значениях AUC 0,874, 95% ДИ 0,810-0,939). Следует учитывать, что она включает в себя только предоперационные характеристики риска развития ВТЭО и не учитывает индивидуальное течение периоперационного периода (иммобилизация, болевой синдром, послеоперационную кровопотерю, состояние системы гемостаза, применение тромбопрофилактики и др.).

Использование упрощенного индекса BIMS для прогнозирования кровотечений, независимо связанных со смертностью в некардиальной хирургии, показало отличную предоперационную прогностическую способность (AUC: 0.903), пограничные значения составили  $>1,5$  фактора. В публикации Roshanov P. S. et al. (2021 г.) описывается хорошее качество прогнозирования при использовании данного индекса (AUC = 0.787) [235], но несколько хуже, чем в нашей работе. Возможно, это связано с тем, что в оригинальном исследовании изучались преимущественно крупные операции (в том числе и urgentные случаи – 14.4 %, которые отсутствуют в нашей работе). Следует подчеркнуть, что индекс учитывает наиболее значимые предикторы риска периоперационных жизнеугрожающих кровотечений. Он широко не используется в клинической практике, так как разработан относительно недавно, однако результаты нашего исследования также позволяют сказать об эффективности его использования. Несмотря на это, индекс не включает в себя лабораторные показатели, направленные на исследование системы гемостаза.

Классификация инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений (рекомендации ФАР 2021 г. [41]), по результатам диссертационной работы, позволила определить риск увеличения объема интраоперационной кровопотери, что подтверждено сравнением больных с умеренным и высоким геморрагическим риском (10,0 (5; 17,5) мл против 100,0 (12,5; 300,0) мл;  $p < 0.001$ ). Классификация рекомендуется для периоперационного ведения пациентов, получающих базисную



анти тромботическую терапию, но в нашей работе объем интраоперационной кровопотери статистически различался как среди пациентов изолированно в группе I, так и среди пациентов, получающих базисную анти тромботическую терапию. Таким образом, мы считаем, что данная классификация универсальна и ее можно использовать у всех пациентов в периоперационном периоде при некардиальных операциях.

Проводился анализ периоперационного мониторинга гемостазиологических тестов. Среди нашей когорты пациентов не выявлено связи между показателями рутинных локальных тестов исследования гемостаза (АЧТВ, МНО, ПТВ) и случаями осложнениями (ВТЭО, геморрагические события), что согласуется с литературными данными [150, 192, 197], на их основании затруднительно оценить риск развития этих осложнений в плановой хирургии. Это объясняется тем, что данные тесты чувствительны к частным нарушениям отдельных плазменных факторов свертывания, а не к интегральной оценке протромбогенной активности плазмы. Значения данных исследований редко выходят за границы референсных значений на фоне использования ПОАК или НМГ и не рекомендуются для контроля их эффективности или безопасности [14]. Однако следует подчеркнуть, что отказываться от применения этих тестов в плановой хирургии не следует, так как данный вывод основан только на когорте пациентов нашей научной работы.

Количество тромбоцитов у пациентов с ранними послеоперационными (или продолжающимися) кровотечениями достоверно не отличалось от показателей остальных пациентов. Выраженной тромбоцитопении у больных не наблюдалось, что исключает роль тромбоцитарного звена в развитии выявленных геморрагических событий. Тромбоцитоза, как предиктора риска ВТЭО также не выявлено.

Параметр тест ТД Vi оказался наиболее восприимчивым к факторам хирургического стресса и оценке риска послеоперационных ВТЭО по сравнению с другими параметрами ТД, так как он чувствителен к исследованию внешнего пути свертывания крови [8], который активируется тромбопластином [22] при

повреждении кровеносных сосудов, что происходит во время любого оперативного вмешательства. Отмечалось статистически значимое увеличение  $V_i$  в первые сутки после операции, по сравнению со значениями до операции, что соответствует развитию гиперкоагуляционного синдрома. В исследовании Lobastov K. et al. (2020 г.) [204] у пациентов с оперативными вмешательствами по поводу колоректального рака наблюдались схожие результаты повышения уровня данного параметра. Среди пациентов, получающих послеоперационную медикаментозную тромбопрофилактику, отмечается снижение значений параметра  $V_i$  на 3-4 послеоперационные сутки по сравнению со значениями в 1 послеоперационные сутки и значениями до операции, что показывает чувствительность данного теста к назначению антикоагулянтной терапии. У пациентов, которые не получали НМГ в послеоперационном периоде, также отмечается уменьшение значений параметра  $V_i$  в динамике самопроизвольно, что вероятно связано с постепенным прекращением действия стрессового воздействия. Однако у этих больных не происходило статистически достоверного снижения значений данного показателя по сравнению с дооперационным уровнем (54.3 (50.9; 59.3) в сравнении с 55.4 (52.1; 59.1) мкм/мин;  $p = 0.854$ ), что показывает чувствительность параметра  $V_i$  к эффекту НМГ и более медленный регресс послеоперационного гиперкоагуляционного синдрома. Также выявлена чувствительность параметра теста ТД  $V$  к эффекту антикоагулянтной терапии, отмечаются статистически меньшие значения  $V$  на 3-4 послеоперационные сутки у больных, которым назначена НМГ (26.5 (19.3; 30.1) мкм/мин в сравнении с 30.65 (25.4; 38.3) мкм/мин;  $p < 0.001$ ).

Параметр ТД  $V_i$  на 3-4 сутки после операции оказался наиболее важным в оценке риска послеоперационного ВТЭО. Именно в этот период времени происходит «ослабевание» гиперкоагуляционного синдрома самопроизвольно или с помощью медикаментозной тромбопрофилактики. Данный показатель расценен как прогностический маркер ВТЭО при значениях свыше 60.6 мкм/мин, и его можно использовать для оценки риска развития ВТЭО в послеоперационном

периоде. Специфичность полученного маркера в отношении ВТЭО выше, чем тест на D-димер ( $\leq 15\%$ ), а чувствительность параметра превосходит ТЭГ ( $5.5\%$ ) [266].

Ранее также опубликованы исследования, в которых при онкохирургических операциях определялись маркеры развития ВТЭО: у пациентов после простатэктомии [87] (включено 59 пациентов) – параметр ТД  $V_{st}$  более 43 мкм/мин на 3 сутки послеоперационного периода; у пациентов после операций по поводу колоректального рака [204] – параметры  $V_i > 62.5$  мкм/мин и  $C_s > 1333.5$  мкм, измеренные через 12 часов после введения антикоагулянта. Наше исследование по сравнению с вышеуказанными отличается полиморфизмом хирургической патологии (доля пациентов, госпитализированных по поводу онкологической патологии, составляет  $26.4\%$ ), большим объемом выборки, а также включает больных, которые получали базисную антитромботическую терапию.

В исследовании выявлены статистически меньшие значения параметра D у пациентов с ранними послеоперационными (продолжающимися) кровотечениями, по сравнению с пациентами без данных кровотечений. Выявлен маркер риска ранних послеоперационных (или продолжающихся) кровотечений – параметр теста ТД D в первые сутки после операции при пограничных значениях менее 22550 отн. ед. Параметр плотность сгустка D является характеристикой структуры фибринового сгустка и, вероятно, позволяет оценить потенциальную возможность остановки кровотечения непосредственного в послеоперационной ране. При сравнении с использованием ТЭГ тест ТД имеет более высокую чувствительность ( $100\%$  против  $80\%$ ), но меньшие значения специфичности ( $75.6\%$  против  $88.3\%$ ) [266].

Выявленные пограничные значения (cut-off) прогностических маркеров могут быть использованы для определения пациентов с высоким риском развития описанных осложнений.

Тромбоэмболические и геморрагические осложнения произошли преимущественно в исследуемой группе I (3 случая ВТЭО и 4 случая ранних послеоперационных кровотечений). Возможности оценки риска развития

осложнений с помощью лабораторных прогностических маркеров (описанных параметров ТД) как среди всех пациентов, так и изолированно в группе I (у пациентов, которые не получали базисную антитромботическую терапию) оказались практически идентичны.

Небольшое количество осложнений оказалось ограничением нашего исследования. Следует отметить, что это является следствием тщательного предоперационного обследования пациентов и подготовки при плановых хирургических операциях.

Построение 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. Модель, сочетающая фактор риска ВТЭО (интра- и послеоперационная трансфузия СЗП) совместно с гемостазиологическим тестом ТД V в первые сутки после операции показала отличное качество в прогнозировании ВТЭО (AUC: 0.911; чувствительность 100 %, специфичность 75.6 %). Таким образом, их сочетание позволило прогнозировать высокий риск ВТЭО уже на 1 сутки после операции. Модель упрощенного индекса BIMS совместно с лабораторным параметром теста ТД D в первые сутки до операции также показала отличное качество в прогнозировании риска случаев BIMS (AUC: 0.917; чувствительность 93.3 %, специфичность 88.1 %). Добавление к индексу гемостазиологического параметра D позволило увеличить его специфичность с 84.3 % до 88.1 %.

Данные комбинированные прогностические модели требуют валидации на больших выборках и неудобны для подсчетов в рутинной клинической практике, поэтому для прогнозирования рисков осложнений используются программы ЭВМ.

По результатам нашего исследования разработаны рекомендации и составлен алгоритм персонафицированного ведения пациентов в периоперационном периоде при некардиальных хирургических вмешательствах (рисунок 23, страница 88)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост количества пациентов пожилого и старческого возраста, полиморбидных больных, совершенствование медицинской помощи способствует увеличению числа назначаемых лекарственных препаратов. Согласно статистическим данным, количество людей, которым показана длительная антитромботическая терапия, неуклонно увеличивается. С одной стороны при проведении операций и при отмене базисной антитромботической терапии (у больных с наличием высокого протромбогенного потенциала) повышается риск развития ВТЭО, а с другой — периоперационное использование антикоагулянтов и остаточный эффект терапии увеличивает риск возникновения геморрагических осложнений. Несмотря на соблюдение клинических рекомендаций по периоперационному ведению пациентов, вышеперечисленные осложнения продолжают регистрироваться.

Широко используемые рутинные тесты (АЧТВ, МНО, ПТВ) для исследования свертываемости крови в плановой хирургии ответственны только за часть коагуляционного каскада, при этом обладают низкой чувствительностью к риску развития ВТЭО и геморрагических осложнений.

Для персонифицированного ведения пациентов в периоперационном периоде потенциально могут быть использованы глобальные методы исследования гемостаза, позволяющие представить интегральную картину функционирования системы свертывания крови, а не отдельных ее звеньев. Наиболее перспективным среди данных методов исследования является тест ТД, обладающий высокой чувствительностью к различным нарушениям свертывающей системы крови и использованию антикоагулянтной терапии [7], в нескольких исследованиях повышенные значения скорости роста сгустка данного теста коррелировали со случаями ТЭЛА [13] и с послеоперационным ВТЭО [87, 115]. Потенциально для

оценки риска развития тромбоемболических и геморрагических осложнений в некардиальной хирургии могут быть разработаны пограничные значения (cut-off) с целью коррекции тактики ведения больных для снижения риска осложнений.

Важную роль в оценке риска развития перечисленных осложнений и периоперационной тактике ведения пациентов играют ранее разработанные клинические шкалы и классификации (шкала риска ВТЭО Carini, классификация инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечения [41], упрощенный индекс VIMS).

Персонафицированный подход и оценку риска осложнений можно осуществить с помощью выявленных лабораторных прогностических маркеров (параметры теста ТД), а также на основании клинических шкал и индексов.

Ввиду вышеизложенного, было проведено настоящее исследование, в котором была поставлена цель разработать персонафицированный подход периоперационного ведения пациентов, получающих антитромботическую терапию, для предупреждения тромбоемболических и геморрагических осложнений при некардиальных оперативных вмешательствах

В данной научной работе поставлены следующие задачи:

У пациентов в периоперационном периоде при плановых некардиальных хирургических вмешательствах:

1. Выявить факторы риска развития тромбоемболических 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 тромбоемболических и геморрагических осложнений.

3. Изучить возможность сочетанного использования факторов риска, клинических шкал и параметров теста тромбодинамики в качестве прогностических моделей развития венозных тромбоемболических и геморрагических осложнений.

4. Разработать алгоритм персонафицированного ведения пациентов на основании выявленных факторов риска, прогностических маркеров и клинических шкал для профилактики развития тромбоемболических и геморрагических осложнений.

Выполнено наблюдательное проспективное исследование в период с 2020 по 2023 г.г. на базе кафедры Анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ и ФГБУ «ОБП» УДП РФ, в его основе — результаты лечения 174 пациентов, госпитализированных для планового некардиального хирургического вмешательства различного профиля (абдоминальная хирургия, травматология, урология, нейрохирургия, проктология). Всем пациентам проведен сбор данных анамнеза, оценка по шкале Caprini, рассчитывался упрощенный индекс риска развития VIMS. Выполнена оценка риска развития геморрагических осложнений по классификации инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений [41].

Оценен характер, объем, продолжительность оперативного вмешательства. Изучена получаемая пациентами базисная антитромботическая терапия, показания для неё, наличие периоперационного назначения НМГ у пациентов с высоким тромботическим риском и послеоперационная тромбопрофилактика НМГ. Оценены объемы интраоперационной кровопотери, случаи и объем трансфузии СЗП, эритроцезвеси, аутогемотрансфузии эритроцитов.

Пациенты были разделены на 3 группы с целью сравнения интраоперационной кровопотери:

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) (группа IIА).

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

3. Группа пациентов, получающих базисную длительную антитромботическую терапию с отменой препарата перед оперативным вмешательством с периперационным назначением НМГ (n = 22) (группа III);

Проведен периперационный мониторинг гемостаза, исследована динамика изменения состояния свертывающей системы крови, случаи периперационных кровотечений и ВТЭО. Оценена взаимосвязь между объемом интраоперационной кровопотери и показателями гемостаза, а также возможность оценки риска развития перечисленных осложнений и предупреждения с помощью клинических шкал и параметров лабораторных тестов. Диагностика ТГВ или ТЭЛА, послеоперационных кровотечений проводилась на основе жалоб, данных анамнеза, клинических данных, результатов инструментальных (ЦДС вен нижних конечностей, КТ-ангиопульмография, ЭКГ, ЭХО-КГ) и лабораторных исследований (тест ТД). В предоперационном периоде ЦДС вен нижних конечностей проводилось всем пациентам амбулаторно в рамках предоперационного обследования, затем на 2-3 сутки после операции. Проведение инструментальных исследований (ЭКГ, ЭХО-КГ, КТ-ангиопульмографии) выполнялось при наличии клинических показаний, по назначению лечащего врача.

Проводилось сравнение объема интраоперационной кровопотери между основными группами исследования с целью оценки остаточного эффекта антитромботической терапии. Изолированно сравнивался объем между группой III и подгруппой ПА для изучения геморрагического риска у пациентов, получающих периперационную антикоагуляцию (НМГ).

Оценены осложнения послеоперационного периода по классификации Clavien-Dindo (n = 40), среди них четыре случая ВТЭО и шесть случаев ранних послеоперационных кровотечений.

Выявлены клинические факторы риска развития ВТЭО при проведении некардиальных хирургических вмешательств: корреляция случаев ВТЭО со



случаями интра- и послеоперационной трансфузии СЗП умеренной степени ( $r = 0.292$ ;  $p < 0.001$ ); корреляция случаев ВТЭО с продолжительностью оперативного вмешательства низкой степени ( $r = 0.140$ ;  $p = 0.04$ ). Продолжительность оперативного вмешательства свыше 2 часов была ассоциирована с более высокими значениями теста ТД Vi (62.6 (57.8; 66.9) в сравнении с 58.9 (55.9; 63.8) мкм/мин;  $p = 0.015$ ) в 1 послеоперационные сутки по сравнению с остальными пациентами.

Пациентами с выявленными факторами риска рекомендуется послеоперационное назначение теста ТД при некардиальных хирургических вмешательствах на 3-4 сутки послеоперационного периода, ранее назначение медикаментозной профилактики ВТЭО (с учетом геморрагического риска), использование методов механической профилактики ВТЭО, ЦДС вен нижних конечностей на 2-3 сутки после операции.

Определены факторы риска, которые ассоциированы с увеличением объема интраоперационной кровопотери. При открытых операциях (по сравнению с лапароскопическими) отмечалась более объемная кровопотеря (200 (50; 300) мл в сравнении с 50 (10;150) мл;  $p < 0.001$ . Назначение периоперационной антикоагуляции НМГ (по сравнению с отменой базисной антикоагулянтной терапии) достоверно увеличивало объем интраоперационной кровопотери (180 (50.0; 300.0) мл в сравнении с 50 (10.0-100.0) мл;  $p = 0.048$ ) и ассоциировалось с более низкими значениями теста ТД Vi в первые сутки до операции (54.2 (39.4; 65.0) в сравнении с 60.7 (47.8; 74.2) мкм/мин;  $p = 0.046$ ). Таким образом, поздняя отмена НМГ перед оперативным вмешательством увеличивает объем интраоперационной кровопотери. Данным пациентам рекомендуется назначение теста ТД у пациентов за сутки до оперативного вмешательства, при значениях параметра теста Vi менее 54.2 мкм/мин до операции целесообразно отказаться от вечерней инъекции НМГ (накануне дня операции) с целью снижения объема кровопотери и использовать механические методы профилактики ВТЭО.

Не отмечено различий в объеме интраоперационной кровопотери в основных группах исследования, что, по нашему мнению, является заслугой лечащих врачей исследуемых больных и тщательное соблюдение клинических рекомендаций.

Отмечается корреляция интраоперационной кровопотери средней степени ( $r = 0.583$ ,  $p = 0.02$ ) и значений  $V_i$  в первые послеоперационные сутки. Данный результат связан с активацией системы гемостаза и возникновением гиперкоагуляционного синдрома в ответ на более продолжительный и травматичный хирургический стресс-ответ и интраоперационную кровопотерю.

Проведена оценка риска ВТЭО по клинической шкале Carini. В данной работе шкала показала небольшую прогностическую ценность и оказалась статистически незначимой в прогнозировании ВТЭО (AUC):  $0.64 \pm 0.16$ , 95 % ДИ 0.31-0.96,  $p = 0,4$ ) среди исследуемой когорты больных.

Изучена возможность использования упрощенного индекса BIMS для прогнозирования кровотечений, независимо связанных со смертностью, подсчитаны значения AUC на основании ROC-кривой:  $0.903 \pm 0.03$ , 95 % ДИ 0.85-0.96;  $p < 0.001$ , что соответствует отличному качеству данного индекса.

Отмечается статистически достоверная разница в интраоперационной кровопотере между пациентами с высоким и умеренным геморрагическим риском по классификации инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений [41] (10.0 (5; 17.5) мл против 100.0 (12.5; 300.0) мл;  $p < 0.001$ ). Данная шкала может быть использована для предоперационного прогноза большого объема кровопотери, в т.ч. и не только среди пациентов, получающих базисную антитромботическую терапию.

В исследуемой когорте пациентов не выявлено достоверных связей показателей рутинных гемостазиологических тестов (АЧТВ, МНО, ПТВ) с геморрагическими и тромбоемболическими осложнениями, что не позволяет с помощью них оценивать риск развития этих осложнений. Мы считаем, что отказываться от применения данных тестов в плановой некардиальной хирургии не

следует, так как данные выводы сделаны изолированно среди исследуемой выборки пациентов, не учитывающей общую популяцию.

Количество тромбоцитов у пациентов с ранними послеоперационными (или продолжающимися) кровотечениями и без данных осложнений достоверно не различались, что свидетельствует об отсутствии влияния этого показателя на развитие кровотечений. Также мы не выявили тромбоцитоза среди наших пациентов (в качестве предиктора риска развития ВТЭО).

В рамках исследования не проводилось тестирование на уровень D-димера, так как данный параметр обладает низкой специфичностью в оценке риска ВТЭО и может повышаться при множестве других состояний, что создает предпосылки к гипердиагностике. У всех исследуемых со случаями ВТЭО отмечался его повышенный уровень, свыше 4 мг/л (референсные значения – более 0.5 мг/л).

Уровень фибриногена определялся в рамках предоперационного обследования, а также у пациентов с развитием послеоперационных кровотечений, дефицита фибриногена среди всех пациентов не выявлено, что свидетельствует об отсутствии его значения в развитии геморрагических событий в нашей когорте пациентов.

Учитывая ограничение рутинных гемостазиологических тестов в оценке риска развития вышеперечисленных осложнений, проводился анализ периоперационного мониторинга гемостаза с помощью теста ТД. Данный метод исследования показал способность оценивать динамические изменения гемостаза в периоперационном периоде. Среди параметров теста начальная скорость роста сгустка ( $V_i$ ) наиболее выражено реагировал на воздействие стрессовых факторов оперативного вмешательства. Значения параметра  $V_i$  в первые сутки после операции достоверно увеличивались по сравнению со значениями до операции. У пациентов, которые получали профилактические дозы НМГ после операции, отмечалось снижение значений параметра  $V_i$  на 3-4 послеоперационные сутки по сравнению со значениями в 1 послеоперационные сутки и значениями до операции, что показывает чувствительность данного теста к назначению антикоагулянтной

терапии. Также выявлена чувствительность и параметра теста ТД V к эффекту низкомолекулярных гепаринов при сравнении результатов среди пациентов получающих НМГ и не получающих НМГ на 3-4 послеоперационные сутки (26.5 (19.3; 30.1) мкм/мин в сравнении с 30.65 (25.4; 38.3) мкм/мин;  $p < 0.001$ ).

Прогностическим маркером риска ВТЭО оказался параметр  $V_i$  на 3-4 сутки послеоперационного периода. Значения параметра  $V_i$  достоверно выше у пациентов с ВТЭО по сравнению с пациентами без ВТЭО (62.9 (60.7; 63.7) в сравнении с 54.3 (50.4; 59.0) мкм/мин;  $p = 0.021$ ). Определены его значения, при которых отмечается высокий риск ВТЭО — свыше 60,6 мкм/мин (AUC:  $0.890 \pm 0.03$ ,  $p = 0.021$ ). Данное значение рекомендуется в качестве пограничного (cut-off) для оценки риска развития ВТЭО в послеоперационном периоде. При значениях  $V_i$  на 3-4 сутки послеоперационного периода следует начать проведение антикоагулянтной терапии в профилактической дозе или усилить её (при отсутствии эффективности), выполнить ЦДС вен нижних конечностей, а при наличии показаний — ЭКГ, ЭХО-КГ и/или КТ-ангиопульмонография.

Параметр теста ТД D в первые сутки послеоперационного периода был расценен, как прогностический маркер развития ранних послеоперационных кровотечений (или продолжения кровотечения в области послеоперационной раны). Выявлены статистически меньшие значения параметра D у пациентов с ранними послеоперационными (или продолжающимися) кровотечениями, по сравнению с пациентами без кровотечений (21751 (20481; 22463) в сравнении с 24850 (22673; 27398) отн. ед.;  $p = 0.026$ ). При проведении ROC-анализа на основании данного параметра, AUC составила  $0.826 \pm 0.04$ , что соответствует очень хорошему качеству маркера.

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) аналогичны.

Изучена возможность использования комбинированных моделей прогнозирования венозных тромбоэмболических и геморрагических осложнений, построенных на основании факторов риска, клинической шкалы VIMS и параметров теста ТД. Создание моделей позволило усовершенствовать прогнозирование этих осложнений:

- Модель, сочетающая фактор риска интра- и послеоперационную трансфузию СЗП и параметр теста ТД V в первые послеоперационные сутки в прогнозировании ВТЭО (AUC:  $0.911 \pm 0.03$ ,  $p = 0.005$ , чувствительность 100 %, специфичность 75.6 %).
- Модель, сочетающая упрощенный индекс VIMS и параметр теста ТД D в первые сутки до операции в прогнозировании кровотечений (AUC  $0.917 \pm 0.08$ ;  $p < 0.001$ , чувствительность 93.3 %, специфичность 88.1 %).

Данные модели показали отличное качество прогнозирования вышеописанных осложнений, но требуют валидации на выборках большего объема и использования ЭВМ для удобства вычисления в рутинной клинической практике.

Анализируя полученные клинические данные, мы полагаем, что разработанные практические рекомендации по результатам исследования позволяют индивидуализировать подход к периоперационной тактике ведения пациентов. На основании полученных результатов, выявленных прогностических маркеров разработан алгоритм персонифицированного ведения пациентов при некардиальных хирургических вмешательствах, в том числе и среди пациентов, получающих антитромботическую терапию, позволяющий осуществлять оценку риска и профилактику осложнений (рисунок 23, страница 88).

## 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 VIMS 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 Vi. 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 Vi 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 BIMS 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АВК – Антагонисты витамина К
- АД – Артериальное давление
- АСК – Ацетилсалициловая кислота
- АСТ – Аспартатаминотрансфераза
- АЛТ – Аланинаминотрансфераза
- АЧТВ – Активированное частичное тромбопластиновое время
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВТЭ – Венозная тромбоэмболия
- ВТЭО – Венозные тромбоэмболические осложнения
- ДАТТ – Двойная антитромбоцитарная терапия
- ДИ – Доверительный интервал
- ИБС – Ишемическая болезнь сердца
- ИМ – Инфаркт миокарда
- ИМТ – Индекс массы тела
- КК – Клиренс креатинина
- КОА – Комбинированная общая анестезия
- КТ – Компьютерная томография
- ЛЖ – Левый желудочек
- МНО – Международное нормализованное отношение
- НМГ – Низкомолекулярные гепарины
- НПВС – Нестероидные противовоспалительные средства
- НФГ – Нефракционированный гепарин
- ОНМК – Острое нарушение мозгового кровообращения
- ОШ – Отношение шансов
- ПОАК – Прямые пероральные антикоагулянты

ПТВ – Протромбиновое время

РА – Регионарная анестезия

СЗП – Свежезамороженная плазма

ССЗ – Сердечно-сосудистые заболевания

ССО – Сердечно-сосудистые осложнения

ТВВА – Тотальная внутривенная анестезия

ТГВ – Тромбоз глубоких вен

ТГТ – Тест генерации тромбина

ТД – Тромбодинамика

ТЭГ – Тромбоэластография

ТЭЛА – Тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – Ультразвуковое исследование

ФАР – Федерация анестезиологов и реаниматологов

ФВ – Фракция выброса

ФП – Фибрилляция предсердий

ХОБЛ – Хроническая обструктивная болезнь легких

ХТЭЛГ - Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ЦДС – Цветное дуплексное сканирование

ЧКВ – Чрескожное коронарное вмешательство

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

DO<sub>2</sub> – Доставка кислорода тканям

MACE (major adverse cardiac events) – Крупные сердечно-сосудистые события

Me – Медиана

V1 – Значение скорости роста сгустка до операции

V2 – Значение скорости роста сгустка в 1 послеоперационные сутки

V3 – Значение скорости роста сгустка в на 3-4 послеоперационные сутки

V4 – Значение скорости роста сгустка на 5-7 послеоперационные сутки

Vi1 – Значение начальной скорости роста сгустка до операции

Vi2 – Значение начальной скорости роста сгустка в 1 послеоперационные  
сутки

Vi3 – Значение начальной скорости роста сгустка на 3-4 послеоперационные  
сутки

Vi4 – Значение начальной скорости роста сгустка на 5-7 послеоперационные  
сутки

VO2 – Потребление кислорода тканями

Q1 – Нижний квартиль

Q3 – Верхний квартиль

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аверков, О. В. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О. В. Аверков, Д. В. Дупляков, М. Ю. Гиляров [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 251-310.
2. Акилов, Ф. А. Оценка осложнений эндоскопической хирургической нефролитиаза с блоками защиты Clavien-Dindo / Ф. А. Акилов, Ш. И. Гиясов, Ш. Т. Мухтаров [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. – № 3. – С. 26-29.
3. Аракелян, М. Г. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М. Г. Аракелян, Л. А. Бокерия, Е. Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 7. – С. 190-260.
4. Атауллаханов, Ф. И. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза / Ф. И. Атауллаханов, А. Н. Баландина, Н. М. Варданян [и др.]; под ред. А. М. Шулутко. – Москва : Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2015. – 72 с.
5. Ахметзянов, Ф. Ш. Профилактика и лечение непреднамеренной периоперационной гипотермии / Ф. Ш. Ахметзянов, И. В. Шаймарданов, А. В. Пашеев [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99. – № 1. – С. 70-78.
6. Баврина, А. П. Современные правила применения корреляционного анализа / А. П. Баврина, И. Б. Борисов // Медицинский альманах. – 2021. – Т. 68, № 3. – С. 70-79.
7. Баландина, А. Н. Тромбодинамика – метод интегральной оценки состояния системы гемостаза / А. Н. Баландина, Н. П. Сошитова, А. А. Полетаев [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57. — С. 95.
8. Баландина, А. Н. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза / А. Н. Баландина, Е. М. Кольцова, А. М. Шибeko [и др.]

др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17. – № 4. – С. 114-126.

9. Барбараш, О. Л. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О. Л. Барбараш, Д. В. Дупляков, Д. А. Затейщиков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 4. – С. 149-202.

10. Барбараш, О. Л. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / О. Л. Барбараш, Ю. А. Карпов, В. В. Кашталап [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 201-250.

11. Баринов, В. Е. Клиническая оценка шкалы "caprini" для индивидуального прогнозирования риска развития послеоперационных венозных тромбозов у хирургических пациентов / В. Е. Баринов, К. В. Лобастов, В. В. Бояринцев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12-1. – С. 11-16.

12. Баринов, В. Е. Предикторы развития венозных тромботических осложнений у оперированных пациентов из группы высокого риска / В. Е. Баринов, К. В. Лобастов, И. В. Счастливцев [и др.] // Флебология. – 2014. – Т. 8. – № 1. – С. 21-32.

13. Бернс, С. А. Метод пространственной тромбодинамики как инструмент контроля эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом легочной артерии / С. А. Бернс, Е. А. Шмидт, Т. Ю. Пенская [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9. – № 4. – С. 12-20.

14. Бицадзе, В. О. Антикоагулянты: методы контроля дозы и ингибиторы / В. О. Бицадзе, Е. В. Слуханчук, Д. Х. Хизроева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – Т. 16. – № 2. – С. 158-175.

15. Бокарев, И. Н. Венозные тромбозы и тромбоз легочных артерий / И. Н. Бокарев, В. А. Люсов, А. И. Кириенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т. 90, № 4. – С. 5-12.

16. Борин, В. В. Система гемостаза при высокотравматичных вмешательствах на позвоночнике и крупных суставах / В. В. Борин, М. Н. Лебедева, С. И. Кирилина // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №. 5. – С. 207-207.
17. Боякова, И. В. Математические модели прогноза послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных раком желудка / И. В. Боякова, Р. А. Зуков, Е. В. Слепов [и др.] // Хирургическая практика. – 2016. – №. 1. – С. 31-35.
18. Брюсов, П. Г. Экстренное определение величины кровопотери по номограммам / П. Г. Брюсов // Военно-медицинский журнал. – 1986. – №. 9. – С. 61-62.
19. Буланов А. Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике. Атлас ТЭГ / А. Ю. Буланов. – Москва : Ньюдиамед, 2015. – 114 с. – ISBN 978-5-88107-101-1. – Текст : непосредственный.
20. Буриков, М. А. Анализ ранних послеоперационных осложнений у пациентов после лапароскопического лечения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы / М. А. Буриков, О. В. Шульгин, И. В. Сказкин [и др.] // Клиническая практика. – 2017. – Т. 29. – № 1. – С. 46-49.
21. Бутров, А. В. Роль низкомолекулярных гепаринов в профилактике тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде / А. В. Бутров, Е. Н. Кондрашенко // Трудный пациент. – 2007. – Т. 5. – № 11. – С. 39-41.
22. Бутылин, А. А. Пространственная динамика свертывания крови / А. А. Бутылин, М. А. Пантелеев, Ф. И. Атауллаханов // Российский химический журнал. – 2007. – Т. 51. – № 1. – С. 45-50.
23. Варданян, А. В. Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения-реальная опасность и современные методы профилактики / А. В. Варданян // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14. – № 1. – С. 67-72.

24. Васильцева, О. Я. Артериальные тромбозы большого круга кровообращения / О. Я. Васильцева, И. Н. Ворожцова, А. А. Горлова [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – № 9. – С. 773-779.
25. Венгер, И. К. Гиперкоагуляционный синдром раннего послеоперационного периода-фактор венозного тромбоза / И. К. Венгер, В. И. Русин, С. Я. Костив [и др.] // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25. – № 3. – С. 267-272.
26. Воробьева, Н. М. Повышение Д-димера у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями без тромботических осложнений: с чем это связано и что делать? / Н. М. Воробьева, Е. П. Панченко, А. Б. Добровольский [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 16. – № 4. – С. 34-42.
27. Воробьева, Н. М. Факторы, ассоциирующиеся с повышением Д-димера у больных венозными тромботическими осложнениями / Н. М. Воробьева, Е. П. Панченко, А. Б. Добровольский [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 96. – № 4. – С. 18-24.
28. Гераскина, Л. А. Кардиотромботический инсульт: многообразие причин и современные подходы к профилактике / Л. А. Гераскина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – Т. 5. – № 4. – С. 60-65.
29. Гологорский, В. А. Профилактика венозных тромботических осложнений у госпитальных больных / В. А. Гологорский, А. И. Кириенко, В. В. Андрияшкин // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9. – № 3. – С. 34-39.
30. Григорьев, Е. В. Реанимация и интенсивная терапия при острой массивной кровопотере у взрослых пациентов / Е. В. Григорьев, К. М. Лебединский, А. В. Щеголев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 1. – С. 5-24.
31. Григорьев, С. Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С. Г. Григорьев, Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко [и др.] // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8. – № 4. – С. 36-45.



32. Гуляихина, Д. Е. Влияние варфарина, гепарина и новых пероральных прямых антикоагулянтов (дабигатрана этексилата, ривароксабана, апиксабана) на уровень факторов свертывания: V, VII, VIII, IX, XII, Wf / Д. Е. Гуляихина // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. ИИ Мечникова. – 2019. – Т. 11. – № 1. – С. 79-92.

33. Демидова, Н. Ю. Регионарная анестезия и система гемостаза в хирургии гепатодуоденальной зоны / Н. Ю. Демидова, Е. В. Григорьев, А. С. Разумов [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – Т. 2. – № 1. – С. 42-47.

34. Добровольский, А. Б. Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза-скрининговые тесты / А. Б. Добровольский, Е. В. Титаева // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 119. – № 3. – С. 52-57.

35. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свирин – Москва : Триада, 2005. – 150 с. – ISBN 5-94789-114-X. – Текст : непосредственный.

36. Долгов, В. В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство / В. В. Долгов ; Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 928 с. – ISBN 978-5-9704-2467-4. – Текст : непосредственный.

37. Дудина, И. А. Использование теста тромбодинамики для диагностики состояния гиперкоагуляции и предупреждения тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями / И. А. Дудина, Е. М. Кольцова, И. Е. Нигматуллина // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69. – №. 1. – С. 20-31.

38. Заболотских, И. Б. Возможности предоперационной оценки риска неблагоприятного исхода абдоминальных операций: предварительные результаты многоцентрового исследования STOPRISK / И. Б. Заболотских, Н. В. Трембач, М. А. Магомедов [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2020. – № 4. – С. 12-27.

39. Заболотских, И. Б. Национальный регистр послеоперационных исходов—RuSOS: протокол исследования / И. Б. Заболотских, А. А. Белкин, Е. В. Григорьев [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2024. – № 1. – С. 158-167.
40. Заболотских, И. Б. Периоперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза / И. Б. Заболотских, С. В. Синьков, К. М. Лебединский [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 1-2. – С. 58-81.
41. Заболотских, И. Б. Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную анти тромботическую терапию. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / И. Б. Заболотских, М. Ю. Киров, Афончиков В. С. [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2021. – № 3. – С. 7-26.
42. Калинина, Н. Современная антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий / Н. Калинина // Remedium. – 2020. – №. 11-12. – С. 28-30.
43. Кириенко, А. И. Послеоперационные тромбозы глубоких вен нижних конечностей. Диагностическое значение ультразвукового сканирования / А. И. Кириенко, М. Ш. Цициашвили, В. Ф. Агафонов // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10. – № 8-9. – С. 385-386.
44. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых». – Текст : электронный / Всероссийское общество неврологов. – [Москва, 2021]. // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт] – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2) (дата обращения: 19.09.2022).
45. Ковалев, А. А. Оценка качества бинарного классификатора в научных исследованиях / А. А. Ковалев, Б. К. Кузнецов, А. А. Ядченко [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – Т. 66. – № 4. – С. 105-113.

46. Копенкин, С. С. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в ортопедической хирургии: новые возможности / С. С. Копенкин // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2010. – № 1. – С. 35–38.
47. Королева, И. А. Рак-ассоциированный тромбоз при проведении химиотерапии: лечение и профилактика / И. А. Королева, М. В. Копп // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24. – № 6. – С. 422-428.
48. Котов, С. В. Сравнительный анализ периоперационных результатов открытой и лапароскопической радикальной цистэктомии с формированием илеокондуита / С. В. Котов, А. Л. Хачатрян, А. К. Журавлева [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15. – № 1. – С. 38-44.
49. Крылов, А. Ю. Опыт лечения кровотечений и рецидивов венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, развившихся на фоне терапии антагонистами витамина К / А. Ю. Крылов, А. М. Шулутко, А. А. Петровская [и др.] // Флебология. – 2018. – Т. 12. – № 1. – С. 50-56.
50. Лагута, П. С. Новый антикоагулянтный препарат-фондапаринукс / П. С. Лагута, Ю. А. Карпов // РМЖ. – 2009. – Т. 17. – № 18. – С. 1090-1094.
51. Лобастов, К. В. Профилактика послеоперационных венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в группе высокого риска (неортопедический хирургический профиль) / К. В. Лобастов, В. Е. Баринов, В. В. Бояринцев [и др.] – Москва : Издательство Триумф, 2016. – 312 с. – ISBN 978-5-89392-736-8. – Текст : непосредственный.
52. Лобастов, К. В. Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбозов и тромбоэмболий в группе высокого риска / К. В. Лобастов, В. Е. Баринов, И. В. Счастливцев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2014. – № 12. – С. 16-23.
53. Лучинин, А. С. Модель логистической регрессии для прогнозирования летальности в отделении интенсивной терапии: проблемы и решения / А. С. Лучинин, А. В. Лянгузов // Качественная клиническая практика. – 2022. – № 2. – С. 13-20.

54. Любошевский П. А. Хирургический стресс-ответ при абдоминальных операциях высокой травматичности и возможности его анестезиологической коррекции : специальность 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Любошевский Павел Александрович ; ГОУ ВПО ММА им. И. М. Сеченова - Москва, 2012. – 203 с.

55. Любошевский, П. А. Влияние области операции и метода анестезии на нарушения гемостаза / П. А. Любошевский, А. В. Забусов, Н. И. Артамонова [и др.] // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5. – № 4. – С. 13-17.

56. Любошевский, П. А. Нарушения гемостаза как компонент хирургического стресс-ответа и возможности их коррекции / П. А. Любошевский, Н. И. Артамонова, А. М. Овечкин // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 3. – С. 44-48.

57. Любошевский, П. А. Роль эпидуральной анестезии в ограничении периперационных нарушений гемостаза при абдоминальных операциях / П. А. Любошевский, А. М. Овечкин, А. В. Забусов // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19. – № 5. – С. 106-111.

58. Мазитова, М. И. Fast track хирургия мультимодальная стратегия ведения хирургических больных / М. И. Мазитова, Э. Р. Мустафин // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93. – № 5. – С. 799-802.

59. Макарова, Н. В. Статистический анализ медико-биологических данных с использованием пакетов статистических программ Statistica, SPSS, NCSS, SYSTAT: методическое пособие / Н. В. Макарова. – Санкт-Петербург : Политехника-сервис, 2012. – 178 с. – ISBN 5-9231-0269-2. – Текст : непосредственный.

60. Межевикина, В. М. Интраоперационные методы оценки кровопотери. Обзор литературы / В. М. Межевикина, В. В. Лазарев, Ю. В. Жиркова // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 12. – № 3. – С. 369-379.

61. Мельников, М. В. Множественные эмболии артериальных сосудов большого круга кровообращения: классификация, клинические проявления, исходы / М. В. Мельников, А. В. Сотников, Д. С. Кожевников // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 26. – № 3. – С. 9-14.

62. Мельников, М. В. Потенциальные источники артериальных эмболий как предикторы сердечно-сосудистых катастроф (по данным аутопсий) / М. В. Мельников, А. В. Сотников, С. А. Винничук [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 60-66.

63. Мельничникова, О. С. Тест генерации тромбина как интегральный анализ системы гемостаза: технические возможности и применение в клинико-лабораторной практике. Российский журнал персонализированной медицины / О. С. Мельничникова, Ю. И. Жиленкова, Е. А. Золотова [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – Т. 2. – № 3. – С. 119-128.

64. Мишкин, И. А. Прогнозирование сердечно-сосудистых событий с помощью моделей пропорциональных рисков и моделей машинного обучения: Систематический обзор / И. А. Мишкина, А. В. Концевая, А. В. Гусев [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 2. – С. 804-829.

65. Мороз, В. В. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция / В. В. Мороз, И. А. Рыжков // Общая реаниматология. – 2016. – Т. 12. – № 2. – С. 66-89.

66. Мороз, В. В. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (обзор, часть II) / В. В. Мороз, И. А. Рыжков // Общая реаниматология. – 2016. – Т. 12. – № 5. – С. 65-94.

67. Надеев, А. А. Профилактика венозных тромбоемболических осложнений у ортопедических больных / А. А. Надеев, С. В. Иванников // Клиническая геронтология. – 2006. – Т. 12. – № 8. – С. 71-75.

68. Наркевич, А. Н. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. – Текст : электронный / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – Т. 65. – № 6. – С. 10. – URL : <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1123/30/lang,ru/> (дата обращения: 10.10.2022).

69. Никулина, Н. Н. Эпидемиология тромбоэмболии легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения / Н. Н. Никулина, Ю. В. Тереховская // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24. – № 6. – С. 103-108.

70. Носов, А. К. Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря: сравнение ранних хирургических осложнений при лапароскопической, открытой и видеоассистированной операции / А. К. Носов, С. А. Рева, И. Б. Джалилов [и др.] // Онкоурология. – 2015. – Т. 11. – № 3. – С. 71-78.

71. Овечкин, А. М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции / А. М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – Т. 2. – № 2. – С. 49– 62.

72. Оганов, Р. Г. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р. Г. Оганов, И. Н. Денисов, В. И. Симаненков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16. – № 6. – С. 5-56.

73. Панина, А. В. Риск развития повторных тромботических событий у больных с острым коронарным синдромом и высоким уровнем Д-димера в плазме крови / А. В. Панина, Н. Ф. Пучиньян, Я. П. Довгалевский [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12. – № 4. – С. 26-31.

74. Пантелеев, М. А. Практическая коагулология / М. А. Пантелеев, С. А. Васильев, Е. И. Синауридзе. – Москва : Практическая медицина, 2012. – 192 с. – ISBN 978-5-98811-165-8 – Текст : непосредственный.

75. Пасечник И. Н. Нарушения гемостаза у хирургических больных / И. Н. Пасечник, С. А. Бернс, В. В. Бояринцев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 296 с. – ISBN: 978-5-9704-6395-6. – Текст : непосредственный.

76. Пасечник, И. Н. Использование новых оральных антикоагулянтов в хирургии. Часть 1 / И. Н. Пасечник // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2016. – № 2. – С. 72-75.
77. Петелина, И. Ю. Анализ больных с тромбоэмболией легочной артерии / И. Ю. Петелина, О. В. Цверкунова, В. А. Стрельчонок [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 83-84.
78. Плащевая, Е. В. Пособие для практических занятий по медицинской информатике: учебное пособие / Е. В. Плащевая, В. А. Смирнов, Н. В. Нигей – Благовещенск : Амурская ГМА, 2014. – 211 с. – Текст : непосредственный.
79. Покровский, А. В. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2018 году / А. В. Покровский, А. Л. Головюк // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 25. – № 2. – С. 2–4.
80. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва – Москва : МедиаСфера, 2002. – 312 с. – ISBN: 5-89084-013-4. – Текст : непосредственный.
81. Румянцев, П. О. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть. 2. Анализ выживаемости и многомерная статистика / П. О. Румянцев, В. А. Саенко, У. В. Румянцева, С. Ю. Чекин // Проблемы Эндокринологии. – 2009. – № 6. – Т. 55. – С. 48-56.
82. Селиверстов, Е. И. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов / Е. И. Селиверстов, К. В. Лобастов, Е. А. Илюхин [и др.] // Флебология. – 2023. – № 3. – Т. 17. – С. 152–296.
83. Серебрянский, И. И. Глобальные" и "локальные" тесты системы гемостаза в диагностике гиперкоагуляционного синдрома / И. И. Серебрянский // Справочник заведующего КДЛ. – 2012. – № 12. – С. 27-34.
84. Соловьева, И. В. Д-димер: клиническое значение для пожилых пациентов / И. В. Соловьева // Лабораторная служба. – 2017. – Т. 6. – № 1. – С. 14-22.

85. Сомонова, О. В. Нарушения системы гемостаза и тромботические осложнения у онкологических больных, перенёвших операцию на печени / О. В. Сомонова, А. Л. Елизарова, И. И. Матвеева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62. – № 9. – С. 541-545.

86. Спиридонова, Е. А. Периоперационный гемостазиологический мониторинг: цель и лабораторное сопровождение / Е. А. Спиридонова, В. В. Щукин, П. А. Жарков [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2016. – Т. 127. – № 1. – С. 37-46.

87. Суворин, П. А. Сравнение показателей тромбодинамики и частоты венозных тромбозных осложнений у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию. Ретроспективное исследование / П. А. Суворин, В. Э. Хороненко, Т. Ю. Смирнова [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2021. – № 1. – С. 134-142.

88. Сулимов, В. А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов / В. А. Сулимов, Д. А. Напалков, А. А. Соколова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9. – № 4. – С. 433-438.

89. Суслина, З. А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Руководство для врачей / З. А. Суслина, М. А. Пирадов, Ю. Я. Варакин [и др.] ; под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2009. – 288 с. – ISBN: 5-98322-414-X. – Текст : непосредственный.

90. Сычева, Н. А. Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов в составе тройной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром. Данные наблюдательного исследования / Н. А. Сычева, Л. Ю. Королева, В. П. Носов [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 7. – С. 53-63.

91. Титаева, Е. В. Хромогенный антиХа-тест: соотношение между единицами активности гепарина и концентрацией апиксабана и ривароксабана / Е. В. Титаева, А. Б. Добровольский // Атеротромбоз. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 96-104.



92. Тихова Г. П. Планируем клиническое исследование. Вопрос №1: Как определить необходимый объем выборки? / Г. П. Тихова // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. 8. – № 3. – С. 57-63.

93. Фадеева, О. А. Тромбопластин, иммобилизованный на полистироловой поверхности, обладает кинетическими характеристиками, близкими к таковым для нативного белка, и активирует свертывание крови *in vitro* аналогично тромбопластину на фибробластах / О. А. Фадеева, М. А. Пантелеев, С. С. Карамзин // Биохимия. – 2010. – Т. 75. – №. 6. – С. 827-838.

94. Черняков, А. В. Современные методы контроля эффективности гепаринотерапии у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей в стационаре / А. В. Черняков, А. Н. Баландина, Д. М. Варданян [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2016. – № 3. – С. 69-77.

95. Чулков, В. С. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска / В. С. Чулков, Е. С. Гаврилова, Вл. С. Чулков // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № S3. – Т. 26. – С. 67-72

96. Шлык, И. Ф. Информативность метода тромбодинамики в оценке состояния гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца / И. Ф. Шлык // Медицинский вестник Юга России. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 48-54.

97. Шмидт, Е. А. Особенности госпитального течения тромбоэмболии легочной артерии у пациентов различных возрастных групп / Е. А. Шмидт, С. А. Бернс, А. Г. Неешпапа [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – № 5. – С. 101-107.

98. Явелов, И. С. Антикоагулянтная терапия в профилактике и лечении венозных тромбоэмболических осложнений / И. С. Явелов // Флебология. – 2010. – Т. 4. – № 4. – С. 4-14.

99. Aboyans, V. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery

(ESVS) / V. Aboyans, J. B. Ricco, M.E.L. Bartelink [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – № 9. – P. 763-816.

100. Acosta, S. Mesenteric ischemia / S. Acosta // *Current opinion in critical care*. – 2015. – Vol. 21. – № 2. – P. 171-178.

101. Agnelli, G. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the RISTOS project / G. Agnelli, G. Bolis, L. Capussotti [et al.] // *Annals of surgery*. – 2006. – Vol. 243. – № 1. – P. 89-95.

102. Ahlers, O. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery / O. Ahlers, I. Nachtigall, J. Lenze [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 2008. – Vol. 101. – № 6. – P. 781–787.

103. Alonso, A. A rising tide: the global epidemic of atrial fibrillation / A. Alonso, L.G.S. Bengtson // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – № 8. – P. 829–830.

104. Alves, A. Postoperative mortality and morbidity in french patients undergoing colorectal surgery: Results of a prospective multicenter study / A. Alves, Y. Panis, P. Mathieu [et al.] // *Archives of Surgery*. – 2005. – Vol. 140. – № 3. – P. 278—283.

105. Anderson, Jr. F. A. Risk factors for venous thromboembolism / F. A. Anderson Jr, F. A. Spencer // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – № 23, Supplement 1. – P. 9-16.

106. Anwaruddin, S. Characterization of post-operative risk associated with prior drug-eluting stent use / S. Anwaruddin, A.T. Askari, H. Saudye [et al.] // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2009. – Vol. 2. – № 6. – P. 542-549.

107. Aoki, H. In vivo and in vitro studies of the inhibitory effect of propofol on human platelet aggregation / H. Aoki, T. Mizobe, S. Nozuchi [et al.] // *Anesthesiology*. – 1998. – Vol. 88. – № 2. – P. 362-370.

108. Artang, R. Assessment of the effect of direct oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban in healthy male volunteers using a thrombin generation assay

/ R. Artang, M. Anderson, P. Riley [et al.] // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. – 2017. – Vol. 1. – № 2. – P. 194-201.

109. ASA Physical Status Classification System – Текст : электронный // American Society of Anesthesiologists: [сайт] – URL: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system> (дата обращения: 08.09.2022).

110. Ayoub, K. Perioperative Heparin Bridging in Atrial Fibrillation Patients Requiring Temporary Interruption of Anticoagulation: Evidence from Meta-analysis / K. Ayoub, R. Nairooz, A. Almomani [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2016. – Vol. 25. – № 9. – P. 2215-2221.

111. Babin, J. L. Laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin and fondaparinux / J. L. Babin, K. L. Traylor, D. M. Witt [et al.] // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2017. – Vol. 43. – № 3. – P. 261-269.

112. Baglin, T. Venous thromboembolism in hospitalised patients: a public health crisis? / T. Baglin. // British journal of haematology. – 2008. – Vol. 141. – № 6. – P. 764-770.

113. Bagot, C. N. Virchow and his triad: a question of attribution / C. N. Bagot, R. Arya // British journal of haematology. – 2008. – Vol. 143. – № 2. – P. 180-190.

114. Bala, M. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery / M. Bala, J. Kashuk, E. E. Moore [et al.] // World Journal of Emergency Surgery. – 2017. – Vol. 12. – № 1. – P. 1-11.

115. Balandina, A. N. Thrombodynamics – A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment / A. N. Balandina, I. I. Serebriyskiy, A. V. Poletaev [et al.] // PLOS One. – 2018. – Vol. 13. – № 6. – P. 1-18.

116. Basiri, A. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? / A. Basiri, J. J. D. L. Rosette, S. Tabatabaei [et al.] // World journal of urology. – 2018. – Vol. 36, № 4. – P. 609-621.

117. Baumgartner, H. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / H. Baumgartner, V. Falk, J. J. Bax [et al.] // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 38. – № 36. – P. 2739-2791.

118. Bellomy, M. L. The attributable mortality of postoperative bleeding exceeds the attributable mortality of postoperative venous thromboembolism / M. L. Bellomy, M. C Engoren, B. J. Martin [et al.] // *Anesthesia and analgesia*. – 2021. – Vol. 132. – № 1. – P. 82.

119. Benedetto, D. P. Thrombelastography. Present and future perspectives in clinical practice / P. D. Benedetto, M. Baciarello, L. Cabetti [et al.] // *Minerva anestesologica*. – 2003. – Vol. 69. – № 6. – P. 501-515.

120. Bennett, S. The impact of perioperative red blood cell transfusions in patients undergoing liver resection: a systematic review / S. Bennett, L. K. Baker, G. Martel [et al.] // *HPB*. – 2017. – Vol. 19. – № 4. – P. 321-330.

121. Berger, P. B. Frequency of major noncardiac surgery and subsequent adverse events in the year after drug-eluting stent placement results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) Registry / P. B. Berger, N. S. Kleiman, M. J. Pencina [et al.] // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2010. – Vol. 3. – № 9. – P. 920-927.

122. Berntsen, C. F. Compression stockings for preventing the postthrombotic syndrome in patients with deep vein thrombosis / C. F. Berntsen, A. Kristiansen, E. A Akl [et al.] // *The American journal of medicine*. – 2016. – Vol. 129. – № 4. – P. 1-11.

123. Biccard, B. M. Perioperative patient outcomes in the African Surgical Outcomes Study: a 7-day prospective observational cohort study / B. M. Biccard, T. E. Madiba, H. L. Kluyts [et al.] // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 391. – № 10130. – P. 1589-1598.

124. Brunetti, L. Anticoagulant activity of enoxaparin and unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis in obese patients undergoing sleeve gastrectomy / L. Brunetti, A. Wassef, R. Sadek [et al.] // *Surgery for obesity and related diseases*. – 2019. – Vol. 5. – № 5. – P. 363-373.

125. Bugaev, N. Thromboelastography and rotational thromboelastometry in bleeding patients with coagulopathy: Practice management guideline from the Eastern

Association for the Surgery of Trauma / N. Bugaev, J. J. Como, G. Golani [et al.] // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2020. – Vol. 89. – № 6. – P. 999-1017.

126. Cannon, J. W. Hemorrhagic shock / J. W. Cannon // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 378. – № 4. – P. 370-379.

127. Capoor, M. N. Prothrombin time and activated partial thromboplastin time testing: a comparative effectiveness study in a million-patient sample / M. N. Capoor, J. L. Stonemetz, J. C. Baird [et al.] // *PLOS One*. – 2015. – Vol. 10. – № 8. – P. 1-13.

128. Caprini, J. A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care / J. A. Caprini // *Disease-a-Month*. – 2005. – Vol. 51. – № 2-3. – P. 70-78.

129. Cedervall, J. Platelets, NETs and cancer / J. Cedervall, A. Hamidi, A. K. Olsson // *Thrombosis Research*. – 2018. – Vol. 30, Supplement 1. – P. S148-S152.

130. Chaireti, R. Is thrombin generation at the time of an acute thromboembolic episode a predictor of recurrence? The Linköping Study on Thrombosis (LIST)—A 7-year follow-up / R. Chaireti, C. Jennersjö, T. L. Lindahl [et al.] // *Thrombosis research*. – 2013. – Vol. 131. – № 2. – P. 135-139.

131. Clarke-Pearson, D. L. A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery / D. L. Clarke-Pearson, I. S. Synan, R. Dodge [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1993. – Vol. 168. – № 4. – P. 1146-1154.

132. Cockcroft, D. W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D. W. Cockcroft, H. Gault // *Nephron*. – 1976. – Vol. 16. – № 1. – P. 31-41.

133. Cohen, A. T. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality / A.T. Cohen, G. Agnelli, F.A. Anderson [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – Vol. 98. – № 4. – P. 756-764.

134. Collet, J. P. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / J.P. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 26. – № 3. – P. 1289–1367.

135. Colomina, M. J. Altered fibrinolysis during and after surgery / M. J. Colomina, E. Méndez, A. Sabate // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2021. – Vol. 47. – № 5. – P. 512-519.
136. Columbo, J. A. A Meta-analysis of the Impact of Aspirin, Clopidogrel, and Dual Antiplatelet Therapy on Bleeding Complications in Noncardiac Surgery / A. J. Lambour, R. A. Sundling [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2018. – Vol. 267. – № 1. – P. 1-10.
137. Corredor, C. The role of point-of-care platelet function testing in predicting postoperative bleeding following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis / C. Corredor, M. Wasowicz, K. Karkouti [et al.] // *Anaesthesia*. – 2015. – Vol. 70. – № 6. – P. 715-731.
138. Dai, Y. Does thromboelastography predict postoperative thromboembolic events? A systematic review of the literature / Y. Dai, A. Lee, L. A. H. Critchley [et al.] // *Anesthesia and Analgesia*. – 2009. – Vol. 108. – № 3. – P. 734-742.
139. Danesh, J. Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis / J. Danesh, P. Whincup, M. Walker [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – № 19. – P. 2323-2327.
140. Dawwas, G. K. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study / G. K. Dawwas, E. Dietrich, A. Cuker [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 2021. – Vol. 174. – № 7. – P. 910-919.
141. De Bastos, M. Duration of symptoms and D-dimer testing in the ruling-out of venous thromboembolism / M. De Bastos, M. R. D. De Bastos, T. Bogutchi [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2006. – T. 4. – № 9. – P. 2079-2080.
142. Devereaux, P. J. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery / P. J. Devereaux, M. Mrkobrada, D. I. Sessler [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 370. – № 16. – P. 1494-1503.

143. Dias, J. D. Use of thromboelastography (TEG) for detection of new oral anticoagulants / J. D. Dias, K. Norem, D. D. Doorneweerd [et al.] // Archives of Pathology and Laboratory Medicine. – 2015. – Vol. 139. – № 5. – P. 665-673.

144. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // Annals of Surgery. – 2004. – Vol. 240. – № 2. – P. 205-213.

145. Doğan, I. V. The in vitro effects of isoflurane, sevoflurane, and propofol on platelet aggregation / I. V. Dogan, E. Ovali, Z. Eti [et al.] // Anesthesia and Analgesia. – 1999. – Vol. 88. – № 2. – P. 432-436.

146. Douketis, J. D. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation / J. D. Douketis, A. C. Spyropoulos, S. Kaatz [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 373. – № 9. – P. 823-833.

147. Dunn, A. S. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT) / A. S. Dunn, A. C. Spyropoulos, A. G. G. Turpie [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2007. – Vol. 5. – № 11. – P. 2211-2218.

148. Egholm, G. Risk Associated With Surgery Within 12 Months After Coronary Drug-Eluting Stent Implantation / G. Egholm, S. D. Kristensen, T. Thim [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 68. – № 25. – P. 2622-2632.

149. Eikelboom, J. W. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease / J. W. Eikelboom, S. J. Connolly, J. Bosch [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377. – № 14. – P. 1319-1330.

150. Elbaz, C. An illustrated review of bleeding assessment tools and common coagulation tests / C. Elbaz, M. Sholzberg // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 4. – № 5. – P. 761-773.

151. Emoto, S. Venous thromboembolism in colorectal surgery: Incidence, risk factors, and prophylaxis / S. Emoto, H. Nozawa, K. Kawai [et al.] // Asian Journal of Surgery. – 2019. – Vol. 42. – № 9. – P. 863-873.

152. EU population in 2020: almost 448 million – Текст : электронный // Eurostat : [сайт] – URL: <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/11081093/3-10072020-AP-EN.pdf/d2f799bf-4412-05cc-a357-7b49b93615f1?t=1594361738000>

(дата обращения: 02.10.2022).

153. Falanga, A. Anticancer treatment and thrombosis / A. Falanga, M. Marchetti // *Thrombosis research.* – 2012. – Vol. 129. – № 3. – P. 353-359.

154. Frans, V. W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology / V. W. Frans, J. Bax, A. Betriu [et al.] // *European heart journal.* – 2008. – Vol. 29. – № 23. – P. 2909-2945.

155. Garcia, D. Parenteral anticoagulants / D. Garcia, T. Baglin, J. Weitz [et al.] // *Chest.* – 2012. – Vol. 141. – № 2. – P. e24S–e43S.

156. Gargiulo, G. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials / G. Gargiulo, A. Goette, J. Tijssen [et al.] // *European heart journal.* – 2019. – Vol. 40. – № 46. – P. 3757-3767.

157. Geerts, W. H. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / W. H Geerts, D. Bergqvist, G. F. Pineo [et al.] // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – № 6. – P. 381S-453S.

158. Ghadimi, K. Perioperative management of the bleeding patient / K. Ghadimi, J. H. Levy, I. J. Welsby // *British Journal of Anaesthesia.* – 2016. – Vol. 117, Supplement 3. – P. III18-III30.

159. Ghosh, A. Clinical effectiveness of aspirin as multimodal thromboprophylaxis in primary total hip and knee arthroplasty: a review of 6078 cases / A. Ghosh, A. J. Best, S. J. Rudge [et al.] // *The Journal of Arthroplasty.* – 2019. – Vol. 34. – № 7. – P. 1359-1363.



160. Global medicines use in 2020: outlook and implications // IMS Institute for Healthcare Informatics : [сайт] – URL: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicines-use-in-2020> (дата обращения: 02.11.2022).
161. Goette, A. Atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention: dual or triple antithrombotic therapy with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants / A. Goette, P. Vranckx // *European Heart Journal Supplements*. – 2020. – Vol. 22, Supplement I. – P. I22-I31.
162. Gogarten, W. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology / S. Narouze, H. T. Benzon, D. A. Provenzano [et al.] // *European journal of anaesthesiology*. – 2010. – Vol. 27. – № 12. – P. 999-1015.
163. Gonzalez, E. Goal-directed hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy: a pragmatic randomized clinical trial comparing a viscoelastic assay to conventional coagulation assays / E. Gonzalez, E. E. Moore, H. B. Moore [et al.] // *Annals of surgery*. – 2016. – Vol. 263. – № 6. – P. 1051-1059.
164. Gordon, R. J. Perioperative venous thromboembolism: a review / R. J. Gordon, F. W. Lombard // *Anesthesia and Analgesia*. – 2017. – Vol. 125. – № 2. – P. 403-412.
165. Gotoh, S. Management of Antithrombotic Agents During Surgery or Other Kinds of Medical Procedures With Bleeding: The MARK Study / S. Gotoh, M. Yasaka, A. Nakamura [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9. – № 15. – P. 1-11.
166. Gracheva, M. A. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability in patients with multiple myeloma / M. A. Gracheva, E. S. Urnova, E. I. Sinauridze [et al.] // *Leukemia and Lymphoma*. – 2015. – Vol. 56. – № 12. – P. 3418-3425.

167. Grailey, K. Laparoscopic versus open colorectal resection in the elderly population / K. Grailey, S. R. Markar, A. Karthikesalingam [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2013. – Vol. 27. – № 1. – P. 19-30.

168. Halvorsen, S. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) / S. Halvorsen, J. Mehilli, S. Cassese [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – № 39. – P. 3826-3924.

169. Hardy, M. Reduction of Preoperative Waiting Time Before Urgent Surgery for Patients on P2Y12 Inhibitors Using Multiple Electrode Aggregometry: A Retrospective Study / M. Hardy, C. Dupuis, A. S. Dincq [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – № 2. – P. 1-12.

170. Haynes, A. B. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population / A. B. Haynes, T. G. Weiser, W. R. Berry [et al.] // *New England journal of medicine*. – 2009. – Vol. 360. – № 5. – P. 491–499.

171. Hincker, A. Rotational thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery / A. Hincker, J. Feit, R. N. Sladen [et al.] // *Critical Care*. – 2014. – Vol. 18. – № 5. – P. 1-8.

172. Hindricks, G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // *European heart journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 5. – P. 373-498.

173. Hirakata, H. Sevoflurane inhibits human platelet aggregation and thromboxane A2 formation, possibly by suppression of cyclooxygenase activity / H.

Hirakata, F. Ushikubi, H. Toda, K. Nakamura [et al.] // *Anesthesiology*. – 1996. – Vol. 85. – № 6. – P. 1447-1453.

174. Ho, K. M. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients / K. M Ho, J. A. Tan // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – № 9. – P. 1003-1020.

175. Hood, B. R. Association of aspirin with prevention of venous thromboembolism in patients after total knee arthroplasty compared with other anticoagulants: a noninferiority analysis / B. R. Hood, M. E. Cowen, H. T. Zheng [et al.] // *JAMA surgery*. – 2019. – Vol. 154. – № 1. – P. 65-72.

176. Howell, S. J. Prospective observational cohort study of the association between antiplatelet therapy, bleeding and thrombosis in patients with coronary stents undergoing noncardiac surgery / S. J. Howell, S. E. Hoeks, R. M. West [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 2019. – Vol. 122. – № 2. – P. 170-179.

177. Hu, S. B. Risk of bleeding in patients with continued dual antiplatelet therapy during orthopedic surgery / S. B. Hu, Y. Hai, J. F. Tang [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2019. – Vol. 132. – № 8. – P. 943-947.

178. Hu, Y. Comparison between the Khorana prediction score and Caprini risk assessment models for assessing the risk of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer: a retrospective case control study / Y. Hu, X. Li, H. Zhou [et al.] // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2020. – Vol. 31. – № 4. – P. 454-460.

179. Huang, J. A study of coagulation changes at early stage after total knee arthroplasty / J. Huang, P. Zhang, D. Wang // *The Journal of Knee Surgery*. – 2018. – Vol. 31. – № 9. – P. 913-918.

180. International Surgical Outcomes Study group, Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle-and high-income countries // *BJA: British Journal of Anaesthesia*. – 2016. – Vol. 117. – № 5. – P. 601-609.

181. Kałuza, G. L. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting / G. L. Kałuza, J. Joseph, J. R. Lee [et al.] // *A Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 35. – № 5. – P. 1288-1294.

182. Kamel, H. Association between major perioperative hemorrhage and stroke or Q-wave myocardial infarction / H. Kamel, S. C. Johnston, J. C. Kirkham [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – № 2. – P. 207-212.

183. Kashuk, J. L. Rapid thrombelastography (r-TEG) identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic events in surgical patients / J. L. Kashuk, E. E. Moore, A. Sabel [et al.] // *Surgery*. – 2009. – Vol. 146. – № 4. – P. 764-774.

184. Kasivisvanathan, R. Risk of bleeding and adverse outcomes predicted by thromboelastography platelet mapping in patients taking clopidogrel within 7 days of non-cardiac surgery / R. Kasivisvanathan, N. Abbassi-Ghadi, S. Kumar [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2014. – Vol. 101. – № 11. – P. 1383-1390.

185. Keeling, D. Guideline «Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy» / D. Keeling, R. C. Tait, H. Watson [et al.] // *British Society for Haematology*. – 2016. – Vol. 175. – № 4. – P. 602-613.

186. Keller, K. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany / K. Keller, L. Hobohm, M. Ebner [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – № 4. – P. 522-529.

187. Khorana, A. A. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States / A. A. Khorana, M. Dalal, J. Lin, G. C. Connolly // *Cancer*. – 2013. – Vol. 119. – № 3. – P. 648-655.

188. Kim, J. Y. S. Surgical duration and risk of venous thromboembolism / J. Y. S. Kim, N. Khavanin, A. Rambachan [et al.] // *JAMA surgery*. – 2015. – T. 150. – № 2. – P. 110-117.

189. Kim, M. Risk Stratification for Major Postoperative Complications in Patients Undergoing Intra-abdominal General Surgery Using Latent Class Analysis / M.

Kim, M. M. Wall, G. Li [et al.] // *Anesthesia and Analgesia*. – 2018. – Vol. 126. – № 3. – P. 848–857.

190. Knuuti, J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 25. – № 2. – P. 407–477.

191. Konstantinides, S. V. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) / S. V. Konstantinides, G. Meyer, C. Becattini [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 41. – № 4. – P. 543-603.

192. Kozek-Langenecker, S. A. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016 / S. A. Kozek-Langenecker, A. B. Ahmed, A. Afshari [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2021. – Vol. 66. – № 1. – P. 88-160.

193. Kozek-Langenecker, S. A. Perioperative coagulation monitoring / S. A. Kozek-Langenecker // *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*. – 2010. – Vol. 24. – № 1. – P. 27-40.

194. Krijthe, B. P. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 / B. P. Krijthe, A. Kunst, E. J. Benjamin [et al.] // *European heart journal*. – 2013. – Vol. 34. – № 35. – P. 2746-2751.

195. Lang, T. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry / T. Lang, A. Bauters, S. L. Braun [et al.] // *Blood coagulation & fibrinolysis*. – 2005. – Vol. 16. – № 4. – P. 301-310.

196. Lehnert, P. Coagulopathy in patients with acute pulmonary embolism: a pilot study of whole blood coagulation and markers of endothelial damage / P. Lehnert, P. I Johansson, S. R Ostrowski [et al.] // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 2017. – Vol. 77. – № 1. – P. 19-26.

197. Levy, J. H. Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: a review of the literature and current guidelines for

testing / J. H. Levy, F. Szlam, A. S. Wolberg [et al.] // Clinics in laboratory medicine. – 2014. – Vol. 34. – № 3. – P. 453-477.

198. Liang, H. Sevoflurane attenuates platelets activation of patients undergoing lung cancer surgery and suppresses platelets-induced invasion of lung cancer cells / H. Liang, C. X. Yang, B. Zhang [et al.] // Journal of Clinical Anesthesia. – 2016. – Vol. 35. – P. 304-312.

199. Lippi, G. Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department / G. Lippi, L. Bonfanti, C. Saccenti [et al.] // European Journal of Internal Medicine. – 2014. – Vol. 25. – № 1. – P. 45–48.

200. Lippi, G. D-dimer testing for suspected venous thromboembolism in the emergency department. Consensus document of AcEMC, CISMEL, SIBioC, and SIMeL / G. Lippi, G. Cervellin, I. Casagrande [et al.] // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2013. – Vol. 52. – № 5.– P. 1-8.

201. Lippi, G. International Survey on D-Dimer Test Reporting: A Call for Standardization / G. Lippi, A. Tripodi, A. M. Simundic [et al.] // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2015. – Vol. 41. – № 3. – P. 287–293.

202. Liu, D. S. Early versus postoperative chemical thromboprophylaxis is associated with increased bleeding risk following abdominal visceral resections: a multicenter cohort study / D. S. Liu, R. Newbold, S. Stevens [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2022. – Vol. 26. – № 7. – P. 1495-1502.

203. Lloyd, N. S. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis / N. S. Lloyd, J. D. Douketis, I. Moinuddin [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2008. – Vol. 6. – № 3. – P. 405-414.

204. Lobastov, K. Utilization of the Caprini score in conjunction with thrombodynamic testing reduces the number of unpredicted postoperative venous thromboembolism events in patients with colorectal cancer / K. Lobastov, G. Dementieva, N. Soshitova [et al.] // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2020. – Vol. 8. – № 1. – P. 31-41.

205. Mahla, E. Platelet Inhibition and Bleeding in Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery—The BIANCA Observational Study / E. Mahla, H. Metzler, H. Bornemann-Cimenti [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2018. – Vol. 118. – № 5. – P. 864-872.
206. Mahmoud, K. D. Perioperative Cardiovascular Risk of Prior Coronary Stent Implantation Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery / K. D. Mahmoud, S. Sanon, E.B. Habermann [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 67. – № 9. – P. 1038-1049.
207. Makito, K. Spinal epidural hematoma and abscess after neuraxial anesthesia: a historical cohort study using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database / K. Makito, H. Mouri, H. Matsui [et al.] // *Canadian Journal of Anesthesia*. – 2021. – Vol. 68. – № 1. – P. 42-52.
208. Mallett, S. V. Point-of-care monitoring of haemostasis / S. V. Mallett, M. Armstrong // *Anaesthesia*. – 2015. – Vol. 70. – № S1. – P. 73–77.
209. Mantz, J. Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled STRATAGEM trial / J. Mantz, C. M. Samama, F. Tubach [et al.] // *Canadian Journal of Anesthesia*. – 2011. – Vol. 107. – № 6. – P. 899-910.
210. McEvoy, J. W. Effect of Intravenous Fentanyl on Ticagrelor Absorption and Platelet Inhibition Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The PACIFY Randomized Clinical Trial (Platelet Aggregation With Ticagrelor Inhibition and Fentanyl) / J. W. McEvoy, K. Ibrahim, T. S. Kickler [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – № 3. – P. 307-309.
211. Meijenfeldt, V. F. A. Prophylactic fresh frozen plasma and platelet transfusion have a prothrombotic effect in patients with liver disease / F. A. V. Meijenfeldt, B. P. V. D. Boom, J. Adelmeijer [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2021. – Vol. 19. – № 3. – P. 664-676.

212. Memtsoudis, S. G. Peri-operative comparative effectiveness of anesthetic technique in orthopedic patients / S. G. Memtsoudis, X. Sun, Y. L. Chiu [et al.] // *Anesthesiology*. – 2013. – Vol. 118. – P. 1046–1058.
213. Mistry, D. A. A systematic review on the use of aspirin in the prevention of deep vein thrombosis in major elective lower limb orthopedic surgery: an update from the past 3 years / D. A. Mistry, A. Chandratreya, P. Y. F. Lee [et al.] // *The Surgery Journal*. – 2017. – Vol. 4. – № 4. – P. e191-e196.
214. Modig, J. Role of extradural and general anaesthesia in fibrinolysis and coagulation after total hip replacement / J. Modig, T. Borg, L. Bagge [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 1983. – Vol. 55. – № 7. – P. 625–629.
215. Muñoz-Figueroa, G. P. Venous thromboembolism: use of graduated compression stockings / G. P. Muñoz-Figueroa, O. Ojo // *British Journal of Nursing*. – 2015. – Vol. 24. – № 13. – P. 680-685.
216. Musallam, K. M. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study / K. M. Musallam, H. M. Tamim, T. Richards [et al.] // *The Lancet*. – 2011. – Vol. 378. – № 9800. – P. 1396-1407.
217. Nagahiro, I. Intermittent pneumatic compression is effective in preventing symptomatic pulmonary embolism after thoracic surgery / I. Nagahiro, A. Andou, M. Aoe [et al.] // *Surgery Today*. – 2004. – Vol. 34. – № 1. – P. 6-10.
218. Olson, J. D-dimer: Simple Test, Tough Problems / J. Olson, M. Cunningham, R. Higgins [et al.] // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. – 2013. – Vol. 137. – № 8. – P. 1030–1038.
219. Oscarsson, A. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial / A. Oscarsson, A. Gupta, M. Fredrikson [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 2010. – Vol. 104. – № 3. – P. 305-312.
220. Ostrowski, S. R. Sympathoadrenal activation and endotheliopathy are drivers of hypocoagulability and hyperfibrinolysis in trauma: a prospective observational study of 404 severely injured patients / S. R. Ostrowski, H. H. Henriksen, J. Stensballe



[et al.] // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2017. – Vol. 82. – № 2. – P. 293-301.

221. O'Toole, R. V. Aspirin or Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis after a Fracture / R. V. O'Toole, D. M. Stein, N. N. O'Hara [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2023. – Vol. 388. – № 3. – P. 203-213.

222. Pachano-Garcia, I. Assessment of non-cardiac surgical patients using the ACS-NSQIP calculator to predict the risk of pneumonia, cardiac complications and venous thromboembolism / I. Pachano-Garcia, J. Rojano-Rada, O. Rodriguez-Arbelaez // Acta Medica Colombiana. – 2021. – Vol. 46. – № 2. – P. 7-12.

223. Pannucci, C. J. Individualized venous thromboembolism risk stratification using the 2005 Caprini score to identify the benefits and harms of chemoprophylaxis in surgical patients: a meta-analysis / C. J. Pannucci, L. Swistun, J. K. MacDonald [et al.] // Annals of surgery. – 2017. – Vol. 265. – № 6. – P. 1094-1103.

224. Park, S. K. Risk of non-cardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents / S. K. Park, D. E. Jung, S. A. Jung [et al.] // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 1-9.

225. Peacock, J. Oxford handbook of medical statistics / J. L. Peacock, P. J. Peacock – Oxford: Oxford University Press, 2011. – 544 с. – ISBN 9780199551286. – Текст : непосредственный.

226. Pence, K. The association between surgical duration and venous thromboembolism in outpatient surgery: A propensity score adjusted prospective cohort study / K. Pence, D. Fullin, M. C. Kendall [et al.] // Annals of Medicine and Surgery. – 2020. – Vol. 60. – P. 498-503.

227. Pisters, R. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey / R. Pisters, D. A. Lane, R. Nieuwlaat [et al.] // Chest. – 2010. – Vol. 138. – № 5. – P. 1093-1100.

228. Pruthi, R. K. Review of the American College of Chest Physicians 2012 guidelines for anticoagulation therapy and prevention of thrombosis / R. K Pruthi // Seminars in hematology. – 2013. – Vol. 50. – № 3. – P. 251-258.

229. Rein, V. N. Major bleeding rates in atrial fibrillation patients on single, dual, or triple antithrombotic therapy: results from a Nationwide Danish Cohort Study / N. V. Rein, U. Heide-Jørgensen, W. M. Lijfering [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – № 6. – P. 775-786.

230. Roberts, C. Guidelines in Emergency Medicine Network (GEMNet): guideline for the use of thromboprophylaxis in ambulatory trauma patients requiring temporary limb immobilisation / C. Roberts, D. Horner, G. Coleman [et al.] // *Emergency Medicine Journal*. – 2013. – Vol. 30. – № 11. – P. 968-982.

231. Rodgers, A. Reduction of post-operative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials / A. Rodgers, N. Walker, S. Schug [et al.] // *The BMJ*. – 2000. – Vol. 321. – P. 1-12.

232. Rogers, Jr S. O. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study / S. O. Rogers Jr, R. K. Kilaru, P. Hosokawa [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2007. – Vol. 204. – № 6. – P. 1211-1221.

233. Rosenfeld, B. A. The effects of different anesthetic regimes on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis: Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group / B. A. Rosenfeld, C. Beattie, R. Christopherson [et al.] // *Anesthesiology*. – 1993. – Vol. 204. – № 6. – P. 435-443.

234. Roshanov, P. S. Bleeding impacting mortality after noncardiac surgery: a protocol to establish diagnostic criteria, estimate prognostic importance, and develop and validate a prediction guide in an international prospective cohort study / P. S. Roshanov, J. W. Eikelboom, M. Crowther [et al.] // *Canadian Medical Association Open Access Journal*. – 2017. – Vol. 5. – № 3. – P. E594-E603.

235. Roshanov, P. S. Preoperative prediction of Bleeding Independently associated with Mortality after noncardiac Surgery (BIMS): an international prospective cohort study / P. S. Roshanov, G. H. Guyatt, V. Tandon [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 2021. – Vol. 126. – № 1. – P. 172-180.

236. Sachdeva, A. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis / A. Sachdeva, M. Dalton, S. V. Amaragiri [et al.] // Cochrane database of systematic reviews. – 2010. – № 1. – P. 1-27.

237. Schimmer, C. The predictive value of multiple electrode platelet aggregometry (multiplate) in adult cardiac surgery / C. Schimmer, K. Hamouda, S. P. Sommer [et al.] // The Thoracic and Cardiovascular Surgeon. – 2013. – Vol. 61. – № 8. – P. 733–743.

238. Schouten, O. Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events / O. Schouten, R. T. van Domburg, J. J. Bax [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 49. – № 1. – P. 122-124.

239. Schricker, T. Strategies to attenuate the catabolic response to surgery and improve perioperative outcomes / T. Schricker, R. Lattermann // Canadian Journal of Anesthesia. – 2007. – Vol. 54. – № 6. – P. 414–419.

240. Shalhoub, J. Compression stockings in addition to low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in surgical inpatients requiring pharmacoprophylaxis: the GAPS non-inferiority RCT / J. Shalhoub, R. Lawton, J. Hudson [et al.] // Health Technology Assessment. – 2020. – Vol. 24. – № 69. – P. 1-80.

241. Shaw, J. R. Perioperative interruption of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / J. R. Shaw, J. D. Woodfine, J. Douketis [et al.] // Research and practice in thrombosis and haemostasis. – 2018. – Vol. 2. – № 2. – P. 282-290.

242. Shaw, J. R. Thrombotic and bleeding outcomes following perioperative interruption of direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolic disease / J. Shaw, C. de Wit, G. Le Gal [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2017. – Vol. 15. – № 5. – P. 925-930.

243. Shi, A. Postoperative D-dimer predicts venous thromboembolism in patients undergoing urologic tumor surgery / A. Shi, J. Huang, X. Wang [et al.] // Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. – 2018. – Vol. 36. – № 6. – P. 1-7.

244. Sidhu, V. S. Effect of aspirin vs enoxaparin on symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing hip or knee arthroplasty: the CRISTAL randomized trial / V. S. Sidhu, T. L. Kelly, N. Pratt [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2022. – Vol. 328. – № 8. – P. 719-727.

245. Siegal, D. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates / D. Siegal, J. Yudin, S. Kaatz [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – № 13. – P. 1630-1639.

246. Smilowitz, N. R. Association between anemia, bleeding, and transfusion with long-term mortality following noncardiac surgery / N. R. Smilowitz, B. S. Oberweis, S. Nukala [et al.] // *The American journal of medicine*. – 2016. – Vol. 129. – № 3. – P. 315-323.

247. Smilowitz, N. R. Risks of noncardiac surgery early after percutaneous coronary intervention / N. R. Smilowitz, J. Lorin, J. S. Berger [et al.] // *American Heart Journal*. – 2019. – Vol. 217. – P. 64-71.

248. Smilowitz, N. R. Trends in perioperative venous thromboembolism associated with major noncardiac surgery / N. R. Smilowitz, N. Gupta, Y. Guo [et al.] // *TH Open*. – 2017. – Vol. 1. – № 2. – P. e82-e91.

249. Smith, B. B. Cardiac Risk of Noncardiac Surgery After Percutaneous Coronary Intervention With Second-Generation Drug-Eluting Stents / B. B. Smith, M. A. Warner, N. S. Warner [et al.] // *Anesthesia and Analgesia*. – 2019. – Vol. 128. – № 4. – P. 621-628.

250. Spencer, F. A. Venous thromboembolism in the outpatient setting / F. A. Spencer, D. Lessard, C. Emery [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 2007. – Vol. 167. – № 14. – P. 1471-1475.

251. Stanworth, S. J. A national study of plasma use in critical care: clinical indications, dose and effect on prothrombin time / S. J. Stanworth, T. S. Walsh, R. J. Prescott [et al.] // *Critical care*. – 2011. – Vol. 15. – № 2. – P. 1-10.

252. Takeda, C. Incidence, clinical characteristics and long-term prognosis of postoperative symptomatic venous thromboembolism: a retrospective cohort study / C. Takeda, Y. Yamashita, M. Takeuchi [et al.] // *BMJ Open*. – 2022. – Vol. 12. – № 2. – P. 1-10.
253. Taylor, A. Achievement of goal anti-Xa activity with weight-based enoxaparin dosing for venous thromboembolism prophylaxis in trauma patients / A. Taylor, E. Huang, J. Waller [et al.] // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. – 2021. – Vol. 41. – № 6. – P. 508-514.
254. Tian, Q. Risk factors of deep vein thrombosis of lower extremity in patients undergone gynecological laparoscopic surgery: what should we care / Q. Tian, M. Li // *BMC Women's Health*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 1-6.
255. Tita-Nwa, F. Correlates of D-dimer in older persons / F. Tita-Nwa, A. Bos, A. Adjei [et al.] // *Aging clinical and experimental research*. – 2010. – Vol. 22. – № 1. – P. 20-23.
256. Tripodi, A. High thrombin generation measured in the presence of thrombomodulin is associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism / A. Tripodi, C. Legnani, V. Chantarangkul [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2008. – Vol. 6. – № 8. – P. 1327-1333.
257. Tripodi, A. The endogenous thrombin potential and the risk of venous thromboembolism / A. Tripodi, I. Martinelli, V. Chantarangkul [et al.] // *Thrombosis research*. – 2007. – Vol. 121. – № 3. – P. 353-359.
258. Valgimigli, M. Guideline 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / M. Valgimigli, H. Bueno, R. A. Byrne [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – № 3. – P. 213–260.

259. Valle, J. A. Triple Antithrombotic Therapy and Outcomes in Post-PCI Patients Undergoing Non-cardiac Surgery / J. A. Valle, L. Graham, A. DeRussy [et al.] // World Journal of Surgery. – 2017. – Vol. 41. – № 2. – P. 423-432.

260. Van der Pas, M. H. G. M. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial / M. H. G. M. Van der Pas, E. Haglind, M. A. Cuesta [et al.] // The Lancet oncology. – 2013. – Vol. 14, № 3. – P. 210-218.

261. Veigas, P. V. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients / P. V. Veigas, J. Callum, S. Rizoli [et al.] // Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine. – 2016. – Vol. 24. – № 1. – P. 1-14.

262. Vicenzi, M. N. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery – a prospective outcome study / M. N. Vicenzi, T. Meislitzer, H. M. Halaj [et al.] // British Journal of Anaesthesia. – 2006. – Vol. 96. – № 6. – P. 686–693.

263. Villarreal, J. V. Thromboprophylaxis and bleeding complications in orthopedic and trauma patients: a systematic review / J. V. Villarreal, N. Shibuya, D. C. Jupiter // The Journal of Foot and Ankle Surgery. – 2021. – Vol. 60. – № 5. – P. 1014-1022.

264. Virani, S. S. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association / S. S. Virani, A. Alonso, H. J. Aparicio [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol. 143. – № 8. – P. e254-e743.

265. Vlieg, V. H. A. The risk of a first and a recurrent venous thrombosis associated with an elevated D-dimer level and an elevated thrombin potential: results of the THE-VTE study / V. A. H. Vlieg, C. A. Baglin, R. Luddington [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2015. – Vol. 13. – № 9. – P. 1642-1652.

266. Wang, Z. Comparison between thromboelastography and conventional coagulation tests in surgical patients with localized prostate cancer / Z. Wang, J. Li, Q.

Cao [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2018. – Vol. 24. – № 5. – P. 755-763.

267. Wardyn, S. M. Clinical Outcome of Different Postoperative Prophylactic Strategies on Symptomatic Venous Thromboembolism after Total Knee Arthroplasty / S. M. Wardyn, A. C. M. Chong, B. E. Piatt [et al.] // *Kansas Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 15. – P. 231-236.

268. Weber, E. W. G. Perioperative blood transfusions and delayed wound healing after hip replacement surgery: effects on duration of hospitalization / E. W. G. Weber, R. Slappendel, M. H. Prins [et al.] // *Anesthesia and Analgesia*. – 2005. – Vol. 100. – № 5. – P. 1416-1421.

269. Wendelboe, A. M. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects / A. M. Wendelboe, G. E. Raskob // *Circulation research*. – 2016. – Vol. 118. – № 9. – P. 1340-1347.

270. White, R. H. The epidemiology of venous thromboembolism / R. H. White // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – № 23, Supplement I. – P. I4-8.

271. Whitlock, E. L. Harms associated with single unit perioperative transfusion: retrospective population based analysis / E. L. Whitlock, H. Kim, A. D. Auerbach [et al.] // *The BMJ*. – 2015. – Vol. 350. – P. 1-9.

272. World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals – Текст : электронный // World Health Organization : [сайт] – URL : <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/324835/9789241565707eng.pdf?sequence=9> (дата обращения: 23.08.2022).

273. Wu, C. L. Correlation of post-operative epidural analgesia on morbidity and mortality after colectomy in Medicare patients / C. L. Wu, A. J. Rowlingson, R. Herbert [et al.] // *Journal of Clinical Anesthesia*. – 2006. – Vol. 18. – № 8. – P. 594–599.

274. Wu, W. C. Operative blood loss, blood transfusion, and 30-day mortality in older patients after major noncardiac surgery / W. C. Wu, T. S. Smith, W. G. Henderson [et al.] // *Annals of surgery*. – 2010. – Vol. 252. – № 1. – P. 11-17.

275. Yong, J. W. Periprocedural heparin bridging in patients receiving oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis / J. W. Yong, L. X. Yang, B. E. Ohene [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. – 2017. – Vol. 17. – P. 1-12.

276. Yu, J. Tumor-Specific D-Dimer Concentration Ranges and Influencing Factors: A Cross-Sectional Study / J. Yu, D. Li, D. Lei [et al.] // PLOS One. – 2016. – Vol. 11. – № 11. – P. 1-12.

277. Zander, A. L. Does resuscitation with plasma increase the risk of venous thromboembolism? / A. L. Zander, E. J. Olson, J. M. V. Gent [et al.] // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2015. – Vol. 78. – № 1. – P. 39-44.

278. Zhang, F. W. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / F. W. Zhang, Z. Y. Zhou, H. L. Wang [et al.] // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2014. – Vol. 15, № 22. – P. 9985-9996.

279. Zhang, L. Risk factors for venous thromboembolism following spinal surgery: a meta-analysis / L. Zhang, H. Cao, Y. Chen [et al.] // Medicine. – 2020. – Vol. 99. – № 29. – P. 1-9.

280. Zhang, Q. D-dimer level in liver transplant recipients on the first day after surgery is correlated with postoperative thrombosis recurrence / Q. Zhang, R. Guo, Y. Chen [et al.] // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2019. – Vol. 33. – № 1. – P. 1-9.

281. Zhou, H. Assessment of the risk of venous thromboembolism in medical inpatients using the Padua prediction score and Caprini risk assessment model / H. Zhou, Y. Hu, X. Li [et al.] // Journal of atherosclerosis and thrombosis. – 2018. – Vol. 25. – № 11. – P. 1091-1104.

282. Zhou, M. W. Clinical safety and outcomes of laparoscopic surgery versus open surgery for palliative resection of primary tumors in patients with stage IV colorectal cancer: a meta-analysis / M. W. Zhou, X. D. Gu, J. B. Xiang [et al.] // Surgical endoscopy. – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 1902-1910.



283. Ziegler, S. Fibrinolysis or hypercoagulation during radical prostatectomy? An evaluation of thrombelastographic parameters and standard laboratory tests / S. Ziegler, A. Ortu, C. Reale [et al.] // European journal of anaesthesiology. – 2008. – Vol. 25. – № 7. – P. 538-543.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А. Шкала оценки риска ВТЭО Caprini

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

**0 баллов — очень низкий риск; 1–2 балла — низкий риск; 3–4 балла — умеренный риск; 5 и более баллов — высокий риск.**

Рисунок А.1 — Шкала оценки риска ВТЭО Caprini версии 2005 года [128] в русскоязычном переводе

**ПРИЛОЖЕНИЕ В. Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений у  
больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий CHA2DS2-VASc**

Таблица В.1 — Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий CHA2DS2-VASc, адаптировано из Аракелян М. и соавт. (2014 г.) [3]

| <b>Фактор риска</b>   | <b>Баллы</b> |
|---|--------------|
| Инсульт, транзиторная ишемическая атака или артериальная тромбоэмболия в анамнезе                                     | 2            |
| Возраст $\geq 75$ лет   | 2            |
| Артериальная гипертензия  | 1            |
| Сахарный диабет   | 1            |
| Застойная сердечная недостаточность/<br>дисфункция ЛЖ (в частности, ФВ $\leq 40\%$ )                                  | 1            |
| Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте) | 1            |
| Возраст 65-74 года  | 1            |
| Женский пол   | 1            |

**ПРИЛОЖЕНИЕ С. Шкала оценки риска развития кровотечений у  
пациентов с ФП, получающих антикоагулянты HAS-BLED**

Таблица С.1 — Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, адаптировано из Аракелян М. и соавт. (2014 г.) [3]

| <b>Факторы риска</b>   | <b>Баллы</b> |
|--|--------------|
| Артериальная гипертензия (систолическое АД>160 мм рт.ст.)  | 1            |
| Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АСТ/АЛТ >3 раз от верхней границы нормы) | 1            |
| Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или креатинин ≥200 мкмоль/л)  | 1            |
| Инсульт  | 1            |
| Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в т.ч. анемия)  | 1            |
| Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне <60% времени)  | 1            |
| Возраст >65 лет  | 1            |
| Злоупотребление алкоголем  | 1            |
| Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)   | 1            |

## ПРИЛОЖЕНИЕ D. Описание параметров теста тромбодинамики

| Параметр                            | Обозначение | Единица измерения | Диапазон норм | CV, % | Описание   |
|-------------------------------------|-------------|-------------------|---------------|-------|--|
| Задержка роста сгустка              | Tlag        | мин               | 0,1–1,5       | 19    | Время между контактом плазмы со вставкой-активатором и началом образования сгустка   |
| Скорость роста сгустка              | V           | мкм/мин           | 20–29         | 6     | Тангенс угла наклона кривой зависимости размера сгустка от времени, рассчитанный на интервале 15–25 мин после начала роста сгустка. Если из-за интенсивного образования спонтанных сгустков параметр V не может быть рассчитан в указанном интервале, то он рассчитывается на 5-минутном интервале, предшествующем началу образования спонтанных сгустков [Tsp-5 мин, Tsp] |
| Время появления спонтанных сгустков | Tsp         | мин               | Отсутствует   | 14*   | Время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, изначально не контактирующем со вставкой-активатором  |
| Начальная скорость роста сгустка    | Vi          | мкм/мин           | 38–56         | 6     | Тангенс угла наклона кривой зависимости размера сгустка от времени, рассчитанный на интервале 2–6 мин после начала роста сгустка   |
| Стационарная скорость роста сгустка | Vst         | мкм/мин           | 20–29         | 6     | Тангенс угла наклона кривой зависимости размера сгустка от времени, рассчитанный на интервале 15–25 мин после начала роста сгустка. В случае отсутствия спонтанных сгустков совпадает с V  |
| Размер сгустка                      | CS          | мкм               | 800–1200      | 5     | Размер фибринового сгустка через 30 мин после контакта плазмы со вставкой-активатором  |
| Плотность сгустка                   | D           | отн. ед.          | 15 000–32 000 | 16    | Интенсивность рассеяния света фибриновым сгустком, пропорциональна плотности фибриновой сети   |

Рисунок D.1 — Описание параметров теста тромбодинамики, адаптировано из Баландина А. и соавт. (2018 г.) [8]

**ПРИЛОЖЕНИЕ Е. Упрощенный индекс BIMS (bleeding independently associated with mortality after noncardiac surgery; кровотечения, независимо связанные со смертностью после некардиальных операций)**

Индекс рассчитывает риска развития кровотечения, которое приводит к послеоперационному уровню гемоглобина  $<70$  г/л, при котором требуется любая трансфузия эритроцитов или оно является непосредственной причиной смерти [235].

Факторы риска:

- Уровень гемоглобина перед оперативным вмешательством  $<120$  г/л
- Открытый хирургический доступ
- Операции с высоким риском кровотечения (реконструктивная хирургия грудного отдела аорты и аорто-подвздошных сосудов, мультивисцеральная резекция, частичная или тотальная колэктомия или операция на желудке, обширная резекция областей головы и шеи при нетиреоидной опухоли, обширная урологическая висцеральная резекция, урологическая резекция при циторедуктивной операции, радикальная гистерэктомия, радикальная простатэктомия, обширная хирургия областей бедра или таза, внутренняя фиксация бедренной кости, эндопротезирование коленного сустава, ампутация нижней конечности выше колена, трепанации черепа и хирургическое вмешательство на нескольких уровнях позвоночника).

Наличие 0-1 фактора риска: Риск BIMS 3,8%

Наличие 2 факторов риска: Риск BIMS 22,9%

Наличие 3 факторов риска: Риск BIMS 58,4%