

Риск и профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургии

Проф. А.А. БАЕШКО

Risk and prophylaxis of venous thromboembolic complications in surgery

А.А. BAESHKO

Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии (зав. — проф. А.Г. Крючок) Минского медицинского института

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и порождаемая им тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — нередкие и опасные осложнения, которым подвержены многие больные хирургического и травматологического профиля [7, 18, 33, 72, 87]. Факторами, инициирующими возникновение ТГВ, являются прежде всего оперативное вмешательство (хирургическая агрессия активизирует свертывающую систему крови), наркоз (миорелаксанты вызывают дилатацию внутри мышечных вен и замедление оттока крови из нижних конечностей), а у пациентов с переломами костей опорно-двигательного аппарата — еще и сама травма, обуславливающая гиперкоагуляцию, стаз и повреждение стенок вен.

В отличие от тромбофлебита поверхностных вен, который проявляется обычно характерной клинической симптоматикой, ТГВ нижних конечностей у оперированных и находящихся на постельном режиме больных развивается и протекает, как правило, скрытно, бессимптомно. Болезнь обнаруживает себя лишь у одного из 8 больных с верифицированным диагнозом ТГВ [7].

Подвержены этому заболеванию преимущественно больные старше 40 лет, у которых хирургическое вмешательство в условиях общей анестезии с применением миорелаксантов длится 1 ч и более. Проведенные в конце 70-х — начале 80-х годов во многих странах мира, в том числе в СССР, проспективные эпидемиологические исследования с применением радиоактивного фибриногена [22, 31, 34, 101] показали, что частота развивающегося в послеоперационном периоде ТГВ не соответствует общепринятой клинической оценке, а значительно выше. Она колеблется в широких пределах, что зависит во многом от контингента больных, профиля лечебного учреждения, вида операции, составляя в среднем 28 — 33% (табл. 1).

Внедрение в клиническую практику методов миниинвазивной эндоскопической хирургии позволило снизить риск возникновения послеоперационного венозного тромбоза, но полностью избежать его развития не удалось. Например, частота ТГВ после одной из наиболее распространенных эндоскопических операций — лапароскопической холецистэктомии — составляет от 11,1 до 18,3% [108, 112, 125].

Перенесенный ТГВ не проходит бесследно. У большинства пациентов развивается посттромботическая болезнь пораженной конечности. Она дает о себе знать через 5—15 лет и регистрируется приблизительно у 25% больных, перенесших распространенный тромбоз вен голени, у 46% пациентов с поражением сосудов голени и бедра и у 90 — 98% больных после илеофemorального тромбоза [118, 156]. Треть больных с этим последствием ТГВ вынуждены сменить работу либо перейти на инвалидность [11].

Примечателен такой факт: у 21 — 34% лиц, перенесших ТГВ, развивается рецидив заболевания, который в 15% наблюдений приводит к ТЭЛА. При этом некоторые больные переносят в течение первых 5 лет несколько тромботических и/или эмболических эпизодов [47].

О значительной роли ТГВ и посттромботической болезни в этиологии хронической венозной недостаточности нижних конеч-

ностей свидетельствуют следующие цифры: из 1 — 2% взрослого населения, страдающего венозной недостаточностью нижних конечностей, 1/3 связывают возникновение болезни с ранее перенесенными операциями [40, 159].

Еще более тревожна статистика летальности, обусловленной ТЭЛА, которая развивается в результате миграции тромботических масс из ветвей нижней полой вены в систему малого круга кровообращения (табл. 2). Сегодня это осложнение ТГВ становится одной из наиболее частых причин смерти оперированных больных с благоприятным прогнозом жизни. Оно обуславливает около 50% случаев летального исхода после таких распространенных операций, как аппендэктомия, холецистэктомия, грыжесечение, и составляет 6 — 25% послеоперационной летальности в хирургических стационарах [4, 10, 12, 72, 113].

ТЭЛА прочно удерживает второе-третье место в структуре летальности в стационарах хирургического профиля [1106] и является одной из главных причин смерти больных старше 40 лет, перенесших операции по поводу неосложненной желчнокаменной болезни [21, 43], фибромиомы матки [52], аденомы предстательной железы [84, 149], коксартроза [82]. В целом от ТЭЛА умирает 0,1 — 0,4% оперированных больных [4, 51].

Опасность ТЭЛА, помимо ее связи с летальным исходом, заключается еще и в том, что, как известно, у части больных, перенесших массивную эмболию (преимущественно с окклюзией главных ветвей легочной артерии), тромбы не лизируются. Организация и реканализация их приводят к сужению либо окклюзии сосудов легких и развитию хронической постэмболической легочной гипертензии [70, 96, 116]. Частота этого следствия легочной эмболии составляет 1% на 7753 невыборочных вскрытий [129].

Больные с тяжелой сердечно-легочной недостаточностью такого генеза, как правило, нетрудоспособны. Часть из них, несмотря на повторные курсы реабилитационной терапии с применением современных лекарственных препаратов (тромболитики, вазодилататоры, антикоагулянты), умирают. Пятилетняя выживаемость в зависимости от степени легочной гипертензии составляет при давлении в легочной артерии выше 30 мм рт. ст. 30%, а выше 50 мм рт. ст. — лишь 10% [132].

Даже при сердечно-легочной недостаточности средней тяжести физическая работоспособность таких больных существенно ограничена [33, 35].

Немешоважен тот факт, что после перенесенного эпизода эмболии сохраняется вероятность рецидива, нередко завершающегося летально. Согласно данным международного многоцентрового исследования легочной эмболии, риск летального исхода в течение первых 3 мес после перенесенной обструкции артериального русла легких составляет 17,5% [79]. И во всех этих наблюдениях основная причина смерти — повторная эмболия.

Печальную статистику частоты венозных тромбоэмболических осложнений в клинике и связанной с ними госпитальной летальности дополняют довольно не единичные наблюдения развития их на амбулаторном этапе лечения. Согласно данным ретроспективного анализа, проведенного О. Huber и соавт. [92], 25% всех эмболии в обшехирургической популяции возникают вскоре пос-

Таблица 1. Частота ТГВ после различных операций без медикаментозной профилактики (по данным накопления ¹²⁵I-фибриногена или флебографии)

Операция	Частота ТГВ, %	Литературный источник
Протезирование тазобедренного сустава	77	[82]
Остеосинтез при переломах бедренной кости	53 — 76	[115, 128]
Протезирование коленного сустава	55	[143]
Ампутация нижней конечности (высокая)	67	[42, 65]
Чреспузырная аденомэктомия	30 — 63	[15, 91]
Трансуретральная резекция	8	[152]
На почке, мочеточнике	38	[15]
На органах брюшной полости	28 — 33	[7, 31, 65, 101]
На органах грудной клетки	24 — 35	[22, 42]
Бедренно-подколенное шунтирование	8 — 31	[83, 85, 120]
Протезирование аорты	32	[123]
На головном мозге, позвоночнике	29 — 43	[145, 154]
Удаление матки и/или придатков	14 — 29	[52, 153]
Эндоскопическая	11 — 18	[108, 112, 125]

Таблица 2. Частота летальной ТЭЛА после различных операций без медикаментозной профилактики

Операция	Частота ТЭЛА, %	Литературный источник
Протезирование тазобедренного сустава	2,4 — 7	[82, 98]
Остеосинтез при переломе бедренной кости	4 — 5	[46, 115]
Протезирование коленного сустава	0,2 — 0,9	[107, 114]
Чреспузырная аденомэктомия	3	[91]
Трансуретральная резекция	<0,2	[105]
На почке, мочеточнике	0,2	[15]
На органах брюшной полости	0,26 — 1	[4, 18, 131]
На органах грудной клетки	0,6	[12]
На сердце в условиях искусственного кровообращения	0,26	[130]
Эндоскопическая	0,2	[37]

лс выписки пациента из госпиталя — на 15 — 30-е сутки после произведенной операции и еще 15% — позже. При этом значительную долю (79%) амбулаторных больных с развившейся эмболией составляют пациенты, перенесшие такие сравнительно несложные хирургические вмешательства, как грыжесечение, флебэктомия, аппендэктомия, холецистэктомия, которые не требуют длительной (свыше 10 сут) госпитализации.

Аналогичные данные получены при анализе ТЭЛА с летальным исходом: на 3-ю послеоперационную неделю и более поздний период приходится 18% таких наблюдений [8].

Сохраняющаяся опасность возникновения эмболии на амбулаторном этапе лечения объясняется тем, что влияние некоторых факторов риска после выписки из стационара не только не снижается, а, напротив, повышается. К примеру, фактором риска, играющим ключевую роль в генезе тромбообразования, является, как известно, низкая вследствие гиподинамии скорость кровотока в глубоких венах нижних конечностей. Если в стационаре оперированный больной, выполняя рекомендации медицинского персонала, больше ходит, снижая тем самым вероятность зарождения тромбов в сурачных венах, то после выписки он не видит необхо-

димости в активизации режима и большую часть суток проводит в постели.

Это подтверждается рядом исследований, установивших факт возникновения ТГВ на амбулаторном этапе лечения, когда риск развития тромбоза значительно меньше, чем в период пребывания больного в стационаре. Так, согласно данным D. Clarke- Pearson и соавт. [62], у 45% больных онкохирургического профиля с клинически проявившимся ТГВ его диагностируют именно во время амбулаторного лечения (спустя 14 сут после операции). Однако результаты проспективного исследования тех же авторов [63], основанные на данных радиоизотопного обследования нижних конечностей 382 больных данного профиля (применяли метод накопления ¹²⁵I-фибриногена), показали, что только у 3% из 63 пациентов ТГВ зародился вскоре после выписки из стационара, а у остальных 97% — на протяжении первых 3 послеоперационных дней.

Напротив, по мнению J. Scutt и соавт. [1139], у больных, перенесших длительное (более 1 ч) хирургическое вмешательство, риск развития ТГВ на амбулаторном этапе лечения в 2 раза превышает аналогичный показатель стационарного периода.

Истинная распространенность ТЭЛА гораздо больше, поскольку ее клинические формы, в том числе с летальным исходом, — это лишь "верхушка айсберга". Ориентировочные представления о распространенности эмболии можно получить при обследовании оперированных путем перфузионно-вентиляционного сканирования легких: поражение малого круга кровообращения выявляется у 18 — 24% из них [110]. Если этот метод применить у больных ТГВ, то показатель достигнет 50 — 62%, причем более чем в половине наблюдений поражение сосудистого русла легких не проявляется клинически [93, 117].

Еще более демонстративны данные J. Parmet и соавт. [124]. Авторы провели чреспищеводную эхокардиографию 29 больным в возрасте 37 — 81 года, перенесшим эндопротезирование коленного сустава — операцию с очень высоким риском развития тромбоемболических осложнений. Эхопозитивные образования в правом предсердии и желудочке, соответствующие свежим сверткам крови — предшественникам тромбов, мигрировавшим из магистральных вен конечности в правые отделы сердца сразу после снятия жгута, были выявлены практически у всех оперированных.

Не менее значима финансовая сторона проблемы венозных тромбоемболических осложнений. На лечение ТГВ и его последствий в мире затрачивают огромные средства. Например, во Франции на это уходит ежегодно 5,7 млрд франков [57]. В Швеции стоимость лечения одного больного с посттромботической болезнью нижних конечностей, включая пребывание в стационаре, оценивается в 10 — 20 тыс. долларов в год [53]. Производственная сфера в США и Англии теряет ежегодно из-за необходимости амбулаторного и стационарного лечения больных этого профиля более 2,5 млн рабочих дней [137].

Известно, что оперированные не в одинаковой мере подвержены риску развития ТГВ нижних конечностей. Неодинакова и опасность тромбоза по последствиям — развитию массивной эмболии легочной артерии и хронической венозной недостаточности пораженной конечности посттромботического генеза. Наиболее опасны проксимальные тромбозы, вовлекающие один либо несколько сегментов, расположенных выше зоны слияния магистральных вен голени.

Степень риска развития тромботических, а значит, и эмболических осложнений в конкретной ситуации у конкретного больного определяют с учетом возраста, характера основного и сопутствующих заболеваний, предполагаемого объема хирургического вмешательства, а также выраженности нарушений гемостаза. В зависимости от сочетания факторов риска и их значимости выделяют 4 группы оперируемых с разной степенью вероятности развития тромбоемболических осложнений, которые различаются как общей частотой ТГВ нижних конечностей, выявляемого тестом с радиоактивным фибриногеном, так и опасностью развития проксимального тромбоза и его осложнения — ТЭЛА [7].

Задача профилактики — воздействуя на патогенетические механизмы тромбообразования, предупредить ТГВ либо уменьшить риск его развития и тяжелых последствий: в острой стадии — эмболии легочной артерии, в отдаленном периоде — посттромботической болезни нижних конечностей и очередного эпизода легочной эмболии. Необходимость предупреждения ТГВ сегодня должна восприниматься оперирующим хирургом и лечащим врачом (хирургом и реаниматологом) как само собой разумеющееся. Профилактике венозного тромбоза нужно уделять столь же серьезное внимание, как выполнению самого хирургического вмешательства. Уменьшение частоты этого послеоперационного осложнения позволит снизить показатели связанной с ним заболеваемости и смертности, сократить расходы на лечение самого заболевания и его последствий.

Как реально предотвратить или уменьшить риск возникновения венозных тромботических и эмболических осложнений? В соответствии с основными механизмами этиологии и патогенеза тромбоза (гиперкоагуляция, замедление кровотока в глубоких венах нижних конечностей) принято все методы его профилактики делить на три основные группы — медикаментозные (специфическая профилактика), физические или механические (неспецифическая профилактика) и комбинированные (их сочетание) [2, 9, 19, 25, 28, 60, 87, 109, 113].

Об эффективности конкретного способа профилактики можно говорить лишь на основе данных, полученных с помощью точных методов диагностики, к каковым относится прежде всего способ неинвазивного и раннего выявления ТГВ, основанный на регистрации накопления в тромбе ""-/фибриногена. С его внедрением в клинику появилась возможность не только сравнивать частоту ТГВ в основной и контрольной группах, но и оценивать качественные изменения тромба (его рост) под влиянием разных способов профилактики. Среди других методов оценки эффективности профилактики остается контрастная флебография, которую с 1997 — 1998 г. постепенно вытесняет дуплексное сканирование [49]. Однако оба метода позволяют оценить динамику лишь массивных тромбов, поражающих крупные магистрали — заднюю большеберцовую и малоберцовую, подколенную и расположенные выше вены.

Медикаментозная профилактика осуществляется назначением лекарственных средств, действующих на систему гемостаза. Применяют три основные группы препаратов: 1-я — вещества, изменяющие коагуляционный потенциал крови, — антикоагулянты (нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, антикоагулянты непрямого действия); 2-я — средства, препятствующие агрегации тромбоцитов, — антиагреганты (макродекс, реомакродекс, ацетилсалициловая кислота, индометацин, курантил); 3-я — препараты, воздействующие на мышечный слой стенки вены и тем самым повышающие тонус сосудов малого и среднего диаметра, а также фибринолитическую активность эндотелия (дегидроэрготамин).

Из названных препаратов наиболее действенными признаны нефракционированный гепарин в режиме мини-доз и индивидуально подобраных доз и и непрямого действия, декстраны (поли- и реолиоглюкин) и их комбинации с другими средствами, сочетание дегидроэрготамина с гепарином, в последнее время — низкомолекулярный гепарин.

В основу методики назначения мини-доз гепарина положена концепция G. de Takats [71], согласно которой для предупреждения тромбообразования достаточно небольших количеств антикоагулянта, если вводить его до начала внутрисосудистого свертывания крови, т. е. до операции. Эта идея была развита и применена впервые на практике английскими хирургами J. Sharnoff и соавт. [114], которые вводили гепарин за 8 — 10 ч до операции в дозе 10 000 ЕД, а затем каждые 6 ч по 2500 — 5000 ЕД в зависимости от выраженности гиперкоагуляции на протяжении 7 дней. На большом числе наблюдений было показано уменьшение частоты летальной ТЭЛА [114], что являлось косвенным доказательством снижения частоты послеоперационного ТГВ. Из-за необходимости частого введения препарата и лабораторного контроля свертываемости крови эта методика не получила широкого распространения в хирургической практике.

Как показали более поздние исследования, возможность использования небольших доз антикоагулянта с целью профилактики венозного тромбоза определяется особенностями процесса коагуляции и механизма действия гепарина. Последний, как известно, взаимодействуя с физиологическим антикоагулянтом антитромбином III, усиливает в 50 — 100 раз его влияние на активированные факторы свертывания крови — Ха, XIa, XI 1a, тромбин [48, 50, 88]. Ввиду каскадности процесса коагуляции для инактивации фактора Ха, играющего ключевую роль в тромбообразовании и находящегося в начале каскада, требуется значительно меньше гепарина, чем для связывания уже образовавшегося тромбина. Расчеты показали, что ингибирование гепарином в дозе 32 ЕД фактора Ха способно предотвратить образование 1600 ЕД тромбина [160]. Следовательно, суммарная доза гепарина, необходимая для предупреждения тромбообразования, составляет примерно 'Д. дозы препарата, нейтрализующей уже образовавшийся тромбин.

В 1971 г. V. Kakkar и соавт. [110], опираясь на работы E. Yin и S. Wessler [116], предложили новую схему гепаринопрофилактики ТГВ, основным отличием которой было применение антикоагулянта в фиксированной дозе 5000 ЕД подкожно за 2 ч до операции и затем каждые 12 ч в течение 5 — 7 послеоперационных дней. Благодаря такому введению гепарин, включаясь в фибробласты.

макрофаги, эндотелии и другие клетки, медленно поступает в кровоток, что обеспечивает низкую, но постоянную концентрацию его в плазме и тем самым длительную защиту коалиционной системы. Поскольку под влиянием такой дозы препарата свертывающая активность крови практически не меняется, можно обойтись без лабораторного контроля.

Впоследствии методика модифицировалась, в частности менялись схема введения (3 инъекции в сутки вместо 2), химические свойства препарата (вместо натриевой соли гепарина кальциевая). Так, A. Gallus и соавт. [76], I. Rosenberg и соавт. [134] с целью увеличения суточной дозы гепарина и ожидаемого повышения эффективности профилактики вводили препарат в той же дозе, но каждые 8 ч (15 000 ЕД в сутки). Аналогичный режим введения гепарина использовали С.Е. Нодельсон и соавт. (23), D. Clarke-Pearson и соавт. [64]. Как показали результаты рандомизированных испытаний эффективности такой профилактики, независимо от методики введения (2 либо 3 инъекции в сутки) и химических свойств антикоагулянта (натриевая или кальциевая соль гепарина), частота ТГВ у общехирургических больных в возрасте старше 40 лет, оперируемых в плановом порядке, уменьшалась с 25 — 30 до 10 — 4,2%, т.е. в 3 — 5 раз [3, 25, 32, 100, 122], а частота летальной эмболии — в 7 — 10 раз [5, 66, 81, 102].

У части больных мини-дозы гепарина недостаточно эффективны не только для предупреждения ТГВ, но и для предотвращения распространения тромба на подколенно-бедренный сегмент и возникновения ТЭЛА. Вероятность гепаринорезистентности при этом способе профилактики достигает 20% [4, 9, 26, 29, 59, 158].

Проведенный анализ тромботических и эмболических осложнений, развившихся на фоне применения мини-доз гепарина [4], показал, что такая профилактика недостаточно эффективна у лиц с крайне высоким риском развития тромбоза (возраст старше 60 лет, длительное и травматичное вмешательство, ожирение, хроническая венозная недостаточность нижних конечностей), а также независимо от уровня риска у лиц с врожденным либо приобретенным дефицитом антитромбина III. Снизить риск возникновения ТГВ и ТЭЛА у таких больных можно применением гепарина в индивидуально подобранной дозе [4], заместительной терапией дефицита антитромбина III [25], либо путем комбинированной профилактики [26].

Хотя в специально проведенных исследованиях с использованием метода двойного слепого контроля установлено, что назначение до операции гепарина в дозе 5000 ЕД не увеличивает операционной кровопотери, а в послеоперационном периоде не вызывает достоверного снижения уровня гемоглобина и гематокрита [23, 100, 122], у части больных все же возможны геморрагические осложнения. Так, из более 3000 больных, получавших гепарин в мини-дозе, у 0,8% пришлось отменить его из-за обильного (более 800 мл в сутки) поступления геморрагического отделяемого из брюшной полости по дренажам [1]. Наиболее частым побочным эффектом применения гепарина (10,3%) были подкожные кровоизлияния (ограниченные либо распространенные в передней брюшной стенке и верхних конечностях в местах введения препарата). Ограниченные и распространенные гематомы ран имели место соответственно в 2,2 и 1,2% наблюдениях, повышенная кровоточивость раны, проявлявшаяся промоканием повязки кровью, — в 2,2%. В единичных наблюдениях (0,1%) зарегистрированы такие редкие осложнения, как аллергические инфильтраты и некроз кожи в зоне инъекций препарата, крапивница, меноррагия, носовое кровотечение.

У 0,2% больных было выявлено снижение в крови количества тромбоцитов до 150 000 — 100 000. В этих наблюдениях длительность профилактики превышала 12 дней.

Немаловажное значение с точки зрения профилактики геморрагических осложнений при применении мини-доз гепарина имеет полное исключение препаратов, потенцирующих действие гепарина, в частности аспирина, индометацина, декстранов.

Таким образом, профилактика тромбозов эмболических осложнений мини-дозами гепарина не только высокоэффективна, но и практически безопасна. К сожалению, применение этой методики до сих пор фактически ограничивается стенами лечебных и научных учреждений, где она отработывалась и где серьезно изу-

чалась проблема профилактики тромбозов эмболических осложнений. В большинстве клиник подавляющая часть практических хирургов и реаниматологов испытывают непреодолимый страх перед кажущейся опасностью развития геморрагических осложнений в случае назначения гепарина и иодлюбимым предлогом отказываются от его применения (особенно накануне операции), а те, кто прибегает от случая к случаю к этому виду профилактики, используют препарат неправильно (изменяя схему и способ введения), определяют показания к его назначению, руководствуясь скорее интуицией, чем научно обоснованной оценкой риска развития тромбоза. Объяснения отказа от введения гепарина самые невероятные: низкий протромбиновый индекс, возможность интраоперационного кровотечения в связи с операцией на желчевыводящих протоках и паренхиматозных органах (холецистэктомия) и пр. Наиболее распространенной в этих клиниках и сегодня остается профилактика тромбозов эмболических осложнений аспирином.

Непрямые антикоагулянты (фенилин, пелентан, дикумарин) используют для предупреждения венозных тромбозов эмболических осложнений с конца 50-х годов. Впервые S. Sevit и N. Gallagher [140] на основании данных аутопсии доказали, что фенилин снижает частоту этого послеоперационного осложнения у травматологических больных с 83 до 14%.

Установлено снижение частоты развития ТГВ при назначении непрямых антикоагулянтов в ортопедии (протезирование тазобедренного сустава) и травматологии с 70 — 60 до 31 — 21% [39]. В общей хирургии, оперативной гинекологии — с 40 — 30 до 12 — 8% [42]. Но в целом данная методика профилактики не получила широкого распространения в клинической практике, и главная тому причина — высокий риск геморрагических осложнений: массивные кровотечения возникают с частотой от 2 до 7% и в 0,08 — 1% наблюдений приводят к смерти.

Ограниченное использование непрямых антикоагулянтов с целью профилактики ТГВ объясняется необходимостью постоянного лабораторного контроля свертываемости крови: чтобы добиться антитромботического эффекта, показатели свертываемости крови, в частности протромбиновый индекс, нужно снизить в 1,5 — 2 раза против исходного. Но даже при адекватном мониторинге гемостаза риск кровотечения полностью не устраняется, а при использовании традиционных тестов (время свертывания крови по Ли и Уайту, протромбиновый индекс) избежать геморрагии, как показывает практика, очень трудно, особенно у больных хирургического профиля. Поэтому от применения непрямых антикоагулянтов в общехирургической практике фактически отказались [117, 42, 60, 77].

В настоящее время область их использования ограничивается ортопедией и травматологией, где частота тромбозов эмболических осложнений очень высока, а риск опасных кровотечений значительно меньше, чем при полостных операциях. В ряде проспективных исследований [82, 114, 115] изучена эффективность и безопасность оральных антикоагулянтов для профилактики тромбозов эмболических осложнений в травматологии, в частности при остеосинтезе у больных с переломами бедренной кости. Препараты назначали до и после операции в низких, средних и высоких (лечебных) дозах. Практически во всех исследованиях установлено статистически достоверное снижение частоты ТГВ. Однако геморрагические осложнения при этом виде профилактики встречались у 30 — 47% оперированных, в том числе у 16% массивные, а у части больных кровотечения становились причиной смерти. Поэтому сегодня оптимальной признана методика послеоперационного применения непрямых антикоагулянтов в небольших дозах. Так, поданным P. Powers и соавт. [118], назначение 10 мг варфарина (аналог фенилина) с первого дня после остеосинтеза межвертельных переломов и переломов шейки бедра снижало вероятность развития ТГВ с 46 до 20%. Частота проксимального тромбоза уменьшилась с 30 до 9%. Различий в частоте массивных кровотечений не отмечено.

Растворы декстрана, широко применяемые для лечения и профилактики артериальных тромбозов и эмболии, используются и для предупреждения венозных тромботических и эмболических осложнений. Антитромботический эффект этих фармакологических средств объясняется их дезагрегантным и плазмозаме-

шающим действием. В условиях *in vitro* и *in vivo* декстраны препятствуют адгезии и агрегации тромбоцитов опосредованно — через изменение мембраны и взаимодействие с плазменными факторами свертывания крови, в частности VIII фактором [41]. Адсорбируясь на поверхности тромбоцитов, декстраны увеличивают их электрический потенциал [144], что препятствует прилипанию кровяных пластинок к сосудистой стенке. Кроме того, под влиянием полиглокина меняется структура фибринового сгустка: волокна фибрина соединяются менее прочно, что делает тромб более уязвимым для эндогенного плазмина и спонтанного лизиса [136, 121]. Результатом экспандерного действия препарата является усиление реологических свойств крови, а значит, регионарного и системного кровотока, что в конечном счете уменьшает явления стаза [9, 45].

Методика профилактики венозных тромбозов осложненных декстранами столь же проста, как использование минидоз гепарина. Основное условие достижения эффекта — поступление препарата в кровоток до начала активации тромбоцитарного звена гемостаза. Поэтому инфузию раствора (из расчета 10 мл/кг) начинают на операционном столе в момент ввода больного в наркоз, т.е. за 5 — 10 минут до рассечения кожи. Продолжительность введения дозы препарата (500 мл) — 1 — 2 ч (20 — 30 капель в минуту). Инфузию повторяют через 12 ч после окончания оперативного вмешательства, затем однократно на 2, 3, 4, 5-й дни.

Проведенные в конце 70-х — начале 80-х годов контрольные рандомизированные исследования эффективности макродекса (полиглокин) и рсмакродекса (реополиглокин), вводимых внутривенно по 500 — 1000 мл в сутки, показали, что частота ТГВ (по данным теста с $\text{'''}/\text{-}$ фибриногеном) у больных общехирургического профиля существенно не уменьшается [42, 45, 94, 99]. Аналогичные результаты получены в оперативной урологии [86] и гинекологии [90]. Преимущество низкомолекулярного декстрана перед высокомолекулярным не выявлено [94].

С помощью флебографии установлено, что под влиянием декстранов уменьшается число тромбозов крупных сосудов — берцовых, подколенных и бедренных вен. На основании этого был сделан вывод, что хотя использование декстранов значительно уступает по эффективности методике применения минидоз гепарина, они уменьшают способность тромба распространяться в просвет крупного сосуда. Этим и объясняется снижение летальности от ТЭЛА после декстрановой профилактики [42, 80].

В Швеции, Дании и других странах этот вид профилактики эмболии легочной артерии распространен широко, особенно в общехирургической практике [41, 42, 157].

Как и методика применения минидоз гепарина, декстрановая профилактика не требует лабораторного контроля свертывания крови, а главное, не вызывает геморрагических осложнений. Поэтому одним из основных показаний к ее проведению являются ситуации, когда использовать другие методы невозможно, а гепаринопрофилактика опасна из-за риска кровотечения.

Дезагреганты (курантил, аспирин, индометацин), широко применяемые для предупреждения тромбообразования в артериальных сосудах, в профилактике ТГВ нижних конечностей признаны неэффективными [54, 58, 60, 116]. Их назначение в комплексе с гепарином и реополиглокином повышает эффективность последних [16], но увеличивает вероятность развития кровотечения.

С 1986 г. арсенал антитромботических средств для профилактики венозных тромбозов осложненных пополнился антикоагулянтами второго поколения низкомолекулярным гепарином ("фраксипарин", "клексан", "фрагмин", "эмболекс" и др. — зависимость от фирмы-производителя). Изучение его фармакологических свойств показало, что он обладает высокой ингибирующей активностью фактора Ха [74, 75, 111]. Это и предопределило область применения нового гепарина — профилактика ТГВ и ТЭЛА у хирургических больных [6, 89, 136, 150, 151].

Низкомолекулярный гепарин по эффективности и безопасности в 2 — 3 раза превосходит нефракционированный гепарин [44, 103, 104]. О высокой профилактической ценности этого препарата свидетельствуют данные многоцентрового Европейского исследования, согласно которым применение фраксипарина сни-

жает частоту летальной ТЭЛА с 0,36 до 0,09%, в то время как при использовании нефракционированного гепарина этот показатель был равен 0,18% [73, 126].

К сожалению, высокая стоимость импортного низкомолекулярного гепарина и отсутствие технологии его производства в странах СНГ делают маловероятным в ближайшем время широкое применение этого средства для профилактики тромбозов осложненных.

Физические методы (неспецифическая профилактика) направлены на уменьшение стаза крови в глубоких венах нижних конечностей, развивающегося в результате "паралича" мышечно-венозной "помпы" голени во время хирургического вмешательства (влияние миорелаксантов) либо снижения ее функциональной активности в послеоперационном периоде (влияние постельного режима). Это достигается различными способами: подъемом ножного конца операционного стола либо кровати, использованием эластичных медицинских чулок, бинтованием ног, электростимуляцией и ритмичным сдавливанием с помощью надувных чулок мышц голени, использованием специальных противоэмболических чулок (дозированная компрессия).

Наиболее эффективным из этих методов считается прерывистая пневматическая компрессия голени. В основе ее лежит имитация функции мышечно-венозной "помпы" нижних конечностей сдавливающим голень специальным надувным чулком. Воздух нагнетается в чулок роликовым насосом [26, 61] либо пневмокомпрессором [13, 14, 28]. Компрессионный цикл включает фазы сжатия (давление в камере чулка возрастает до 60 — 80 мм рт. ст.) и расслабления (давление снижается до 0). Это приводит к сдавлению икроножной и камбаловидной мышц и располагающихся в их толще суральных вен и тем самым к изгнанию из них крови [61, 69].

Поданным С.Е. Нодельсона [26], располагающего наибольшим опытом механической компрессии, частота ТГВ у больных онкохирургического профиля снижается под влиянием такого воздействия с 56 до 10,2%. По безопасности этот вид профилактики превосходит все фармакологические методы, включая применение низкомолекулярного гепарина, так как при его использовании практически не меняется коагуляционный потенциал крови. Наблюдается лишь повышение фибринолитической активности плазмы [24, 95, 146].

Однако при всех достоинствах метода применение его не вышло за пределы научных центров, так как до сих пор ни в одной из стран СНГ не налажен выпуск необходимых для пневмокомпрессии аппаратов и пневматических чулок. Недостаток практических навыков его применения, в частности подбора чулок нужного размера и их закрепления, оборачивается у 20 — 52% больных снижением эффективности профилактики [68]. Кроме того, метод трудно переносится больными и многие из них отказываются от такого лечения.

Электростимуляция мышц голени не нашла широкого применения в клинике, к тому же она значительно уступает по эффективности предыдущему способу из-за недостаточного сокращения икроножной мышцы и ограниченного периода использования — только в послеоперационном периоде [55, 127].

Некоторого ускорения тока крови по магистральным венам нижних конечностей можно достичь приподнятием ножного конца операционного стола или кровати хотя бы на 20 — 30° относительно горизонтальной оси тела. Но, как показали данные рентгеноконтрастных исследований, этот способ не устраняет застой крови в синусах икроножной мышцы [156, 119], поэтому риск развития ТГВ не снижается.

Традиционно, особенно у больных, страдающих варикозным расширением вен, прибегают к использованию медицинских чулок и бинтованию ног. Аргументом в пользу предполагаемой эффективности этих физических способов профилактики ТГВ служит хорошо известный факт, что при сдавлении поверхностных вен скорость кровотока по глубоким венозным магистральям возрастает примерно на 20%. Однако для достижения этого необходимо, чтобы давление, оказываемое битом или чулком, не превышало и области средней трети голени 18 — 20 мм рт. ст., а на уровне коленного сустава — 8 мм рт. ст. При изменении указанных цифр в сторону увеличения кровотока по глубоким венам замедляется по причине

их сдавления мышцами [56, 119], что еще более увеличивает риск развития тромбэмболических осложнений. И наоборот, если наружная компрессия недостаточна, шунтирования крови из поверхностной сети в глубокую не происходит. К тому же, как и при предыдущем способе, бинтование ног и использование чулок не меняет скорости обмена крови в суральных венах [56].

Совершенствование конструкции эластичных (медицинских) чулок привело к созданию их принципиально новой модели — противоэмболических чулок дозированной компрессии. Они обеспечивают градиент давления по всей длине конечности со следующими параметрами (в мм рт. ст.): в области голеностопного сустава — 18, в средней трети голени — 14, в подколенной ямке — 8, в нижней трети бедра — 10, в верхней трети бедра — 8. Благодаря постепенному снижению давления в направлении дистальных отделов конечности к проксимальным показатели венозной гемодинамики в конечности приближаются к норме, а кроме того, что не менее важно, устраняется "турникетный эффект", присущий обычным медицинским чулкам.

Как показали результаты рандомизированных исследований, частота ТГВ при использовании противоэмболических чулок снижается с 40 - 36 до 10 - 16% [38,97, 138, 148]. По данным мета-анализа, чулки дозированной компрессии эффективны у 68% больных [155].

Комбинированная профилактика тромбоза заключается в одновременном воздействии на разные звенья тромбообразования, в частности на систему гемостаза и гемодинамику в системе глубоких вен нижних конечностей. Из таких способов предупреждения ТГВ наиболее эффективны следующие:

— применение гепарина в режиме мини-доз (10 000 ЕД в сутки) и дегидроэрготамина (0,5 мг подкожно через 8 — 12 ч); частота ТГВ у онкохирургических больных снижается до 4 — 6% [20,671, у ортопедических (протезирование коленного и тазобедренного суставов)-до 10% [78];

— использование мини-доз гепарина (в последнее время — низкомолекулярного гепарина) и пневмокомпрессии [27] либо чулок дозированной компрессии [1147]; частота ТГВ уменьшается до 6 - 3%;

— назначение реополиглокина и мини-доз гепарина [30]; значительно уменьшается риск ТГВ.

Из менее действенных следует отметить комбинацию ацетилсалициловой кислоты и малых доз гепарина, дегидроэрготамина с декстраном, электрической стимуляции мышц голени с гепарином в мини-дозе.

Подсчитано, что профилактика ТГВ обходится в 3 раза дешевле, чем лечение его и порождаемых им осложнений — ТЭЛА, посттромботической болезни нижних конечностей и постэмболической легочной гипертензии [42, 135].

Таким образом, высокая распространенность ТГВ и его последствий, а также связанные с этим смертность и инвалидизация населения и колоссальные экономические расходы на лечение **больных** дают основание говорить о большой социальной значимости проблемы ТГВ нижних конечностей и его профилактики. Игнорирование последней (большинство хирургов считают, что единственной гарантией благополучного течения ближайшего послеоперационного периода является успешно проведенное хирургическое вмешательство) приводит к увеличению не только числа больных, страдающих хронической венозной недостаточностью нижних конечностей посттромботического генеза, но и летальности от ТЭЛА.

В течение последних 10 — 20 лет в профилактике венозных тромбэмболических осложнений достигнуты значительные успехи. Риск их развития может быть существенно уменьшен применением фармакологических средств и физических способов ускорения кровотока в глубоких венах нижних конечностей. Вместе с тем следует признать, что, несмотря на наличие нескольких возможных путей предупреждения этого вида послеоперационных осложнений, на практике реально осуществима и эффективна лишь медикаментозная профилактика, прежде всего с применением гепарина (нефракционированного или низкомолекулярного), а также — в меньшей степени — декстранов. Все остальные методы либо неэффективны (назначение аспирина, бинтование ног), либо неосуществимы ввиду отсутствия необходимых устройств (механическая компрессия нижних конечностей и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баешко А.А., Шорох Г.П.* 1-я республиканская научно-практическая конференция по сердечно-сосудистой хирургии: Доклады. Минск 1994; 38.
2. *Баешко А.А., Шорох Г.П.* Ангиол и сосуд хир 1995; 2: 92.
3. *Баешко А.А., Шорох Г.П.* Клини мед 1995; 5: 60 - 61.
4. *Баешко А.А., Шорох Г.П., Сысов А.Р.* Вестн хир 1996; 155: 3: 34 — 39.
5. *Баешко А.А., Шорох Г.П., Сысов А.В., Рогов Ю.И., Юшкевич В.А.* Конференция по проблемам внезапной смерти (25 — 27.05.98). Ст-Петербург 1998; 170.
6. *Баешко А.А., Шорох Г.П., Крукович Е.А., Юшкевич В.А.* Конференция по проблемам внезапной смерти (25 — 27.05.98). Ст-Петербург 1998; 171.
7. *Баешко А.А., Шорох Г.П., Молочко М.Я., Кимович В.В., ШейдА.А.* Хирургия 1999; 3: 52 - 58.
8. *Баешко А.А., Крючок А.Г., Корсак С.И., Юшкевич В.А.* Хирургия 2000; 2: 52 - 58.
9. *Балуда В.П., Деянов И.И., Балуда М.В., Киричук В.Ф., Язбурски-ти Г.Б.* Профилактикатромбозов. Саратов: Изд-во Саратовского университета 1992.
10. *Буянов В.М., Ноздрачев Ю.И., Филимонов М.И.* Сов мед 1978; 3: 70 - 77.
11. *Веденский А. Н.* Посттромботическая болезнь. Л: Медицина 1986.
12. *Добровольский С.Р., Фишкова З.П., Шереметьева Г.Ф. и др.* Хирургия 1994; 9: 5 - 9.
13. *Думле Э.П., Ноздрачев Ю.И., Перекатов В.К., Быков А.Ф.* Хирургия 1980; 2: 97 - 100.
14. *Закирджавев Д.Д., Пекарский В.Г.* Кровообращение 1979; 1: 42 — 43.
15. *Кораблев С.А.* Урол и нефрол 1987; 5: 33 — 37.
16. *Макшанов И.Я., Рубаник В.В., Макшанова Л.В. и др.* Всесоюзная конференция по экстренной хирургии сосудов: Тезисы докл. Минск 1985; 87 - 88.
17. *Малиновский Н.Н., Козлов В.А.* Антикоагулянтная и тромболитическая терапия в хирургии. М: Медицина 1976.
18. *Малиновский И. И., Савчук Б.Д.* Противотромботическая терапия в клинической практике. М 1979; 99 — 101.
19. *Малиновский П.П., Савчук Б.Д., Артамонов В.Н. и др.* Острые и хронические поражения холодом. Тромбэмболия легочной артерии. М 1982; 70 - 71.
20. *Маслихова В.И., Маджуга А.В., Павлова З.В. и др.* Рос мед журн 1992; 3: 39-41.
21. *Мирошников Б.И., Светловидов В.В., Тибилов В.Е.* Вестн хир 1994; 7 - 12: 14 - 17.
22. *Нодельсон С.Е., Вишневецкая Е.Е., Шитиков Б.Д. и др.* Вопр онкол 1981; 27: 3: 25 - 29.
23. *Нодельсон С.Е., Шитиков Б.Д., Чехова Е.И., Филотович Л.А. и др.* Здравоохранения Белоруссии 1981; 4: 57 — 58.
24. *Нодельсон С.Е., Конопля Е.Ф., Кошелева М.И., Шитиков Б.В.* Республиканский съезд врачей-лаборантов БССР, 2-й. "Вопросы лабораторной диагностики": Тезисы докл. Минск 1981; 97 — 98.
25. *Нодельсон С.Е., Шитиков Б.В., Филотович Л.Н., Казакевич Д.И.* Хирургия 1982; 2: 81 - 84.
26. *Нодельсон С.Е.* Анестезиол и реаниматол 1985; 2: 55 — 58.

[30]:

27. Ноздрачев К.И. Хирургия 1994; 7: 12 - 17.
28. Рзаев Н.М., Гасанов А. Р. Кардиология 1989; 3: 56 - 59.
29. Рябов Г.А., Пасечник И.Н. Хирургия 1991; 4: 120 - 123.
30. Рябцев В.Г., Гордеев П.С. Профилактика и диагностика послеоперационных тромботических осложнений. М: Медицина 1987.
31. Савельев В.С., Думне Э.П., Яблоков Е.Г. и др. Встн хир 1976; 1: 14 - 20.
32. Савельев В.С., Яблоков Е.Г. Лнтитромботическая терапия в клинической практике. М 1979; 16 - 18.
33. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. Массивная эмболия легочных артерий. М: Медицина 1990.
34. Шорох Г.П., Баеиш А.А. Всесоюзная конференция по экстренной хирургии сосудов: Тезисы докл. Минск 1985; 103 - 104.
35. Эспада Р. Болдуин Д. К. Ангиол и сосуд хир 1995; 2: 19 - 20.
36. Aberg M., Bergeentz S. The effect of dextran on the eysability of ex vivo thrombi. Ann Surg 1975; 181: 342 - 345.
37. Alatri A., Tronci M., Bucciarelli P., Moia M. Venous thromboembolism after laparoscopic surgery: two case report and review of literature. Ann Ital Med Int 1998; 13: 1: 53 - 55.
38. Allan A., Williams J.T., Bolton J.P. Le Qushe L.P. The use of graduated compression stocking in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. Br J Surg 1983; 70: 1722 - 1724.
39. Amstutz H.C., Grecula M.J., Dorey F. Prevention of thromboembolic disease with warfarin. Sem Arthroplasty 1992; 3: 99 - 107.
40. Baker S.R., Stacey A.G., Jopp-McKey et al. Epidemiology of chronic venous ulcers. Br J Surg 1991; 78: 864 - 867.
41. Bergentz S. E. Dextran in the prophylaxis of pulmonary embolism. Wrld J Surg 1978; 2: 19 - 25.
42. Bergqvist D. Postoperative Thromboembolism. Berlin: Springer-Verlag 1983.
43. Bergqvist D., Lindblad B. A 30 - yer survey of pulmonary embolism verified at autopsy: An analysis of 1274 surgical patients. Br J Surg 1985; 72: 105 - 108.
44. Bergqvist D., Burmark U.S., Frisell J. et al. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. Br J Surg 1986; 73: 204 - 208.
45. Bergqvist D. Dextran zur Thrombose-Prophylaxe. In Messmer K., Peter K. (Eds): infusionstherapie mit detranen. Neue aspekte und stellenwert. W Zuckschwerdt verlag, Munich 1990; 28 - 36.
46. Bergqvist D., Fredin H. Pulmonary embolism and mortality in patients with fractured hips - a prospective consecutive series. Eur J Surg 1991; 157: 571 - 574.
47. Beyth R.J., Cohen A.M., Laudefeld C.S. Long-term outcomes of deep vein thrombosis. Arch Int Med 1995; 155: 10: 1031 - 1037.
48. Bjornsson T.D. Heparin kinetics determined by three assay methods. Clin Pharmacol Ther 1982; 3: 194 - 198.
49. Birdwell B. G., Raskob G. E., Whitsett T. L. et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. Ann Int Med 1998; 128: 1: 1-7.
50. Bjork I., Lindahl V. Mechanism of the anticoagulant action of heparin. Mol Coll Biochem 1982; 48: 161 - 164.
51. Bottiger B. W., Motsch J. Bohrer H., Hupp T. Diagnostik und Therapie derperioperativen Lungenembolie. Zbl Chir 1994; 119: 9: 616 - 624.
52. Bounameaux H., Lijnen H.R., Hellema H. et al. Effect of standart and low molecular weight heparin fractions of fibrinolysis and platelet aggregation in patients undergoing hysterectomy. Thromb Haemost 1986; 55: 2: 298 - 302.
53. Brandjes D.P.M., Buller H.R., ten Cate J. W. Post-phlebotic syndrome and its costimplications. Focus on deep vein thrombosis in surgery. Prevention and management in 1990 - Proceedings of a symposium held on Thursday 4th June 1992 of the 2nd European Congress of Surgery, Brussels.
54. Browse N.I., Hall J.H. Effect of dipyrindamole on the incidence of clinically detectable deep vein thrombosis. Lancet 1969; 2: 718 - 721.
55. Browse N.L., Negus D. Prevention of postoperative leg vein thrombosis by electrical muscle stimulation. An evaluation with /"-fibrinogen. Br Med J 1970; 3: 615 - 618.
56. Browse N. L. The prevention of venous thromboembolism by mechanical methods. In: Bergan J.J., Yao J.S.T. (Eds). Venous problems. Chicago: Yer Book 1978.
57. Carpentier P., Priollet P. Epidemiologic de L insuffisance veueuse chronique. Presse Med 1994; 23: 5: 197 - 201.
58. Clagelt G.P., Brier D.F., Rosoff C.B. et al. Effect of aspirin on postoperative platelet kinetics and venousthrombosis. Surg Forum 1974; 25: 473 - 476.
59. Clagelt G.P., Reisch J. Prevention of venous tromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analis. Ann Surg 1988; 208: 227 - 240.
60. Clagelt G.P., Anderson F.A., Levine M.N. et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 1992; 102: 391 - 407.
61. Clark W.B., MacGregor A.B., Prescoti R.J. et al. Pneumatic compression of the calf and postoperative depp vein thrombosis. Lancet 1974; 2: 871: 5-7.
62. Clarke-Pearson D.L., Jelovesk F., Creasman W. T. Thromboembolism complicating surgery for cervical and uterine malignancy: incidence, risk factors, and prophylaxis. Obstet Gynecol 1983; 61: 87 - 91.
63. Clarke-Pearson D.L., Synan I.S., Celeman R.E. Natural history of postoperative venous thromboemboli in gynecologic oncology: a prospective study of 382 patients. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 8: 1051 - 1054.
64. Clarke-Pearson D.L., Delong E., Synan I.S. et al. Acontrolled trial of two low-dose heparin regimens for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. Obstet Gynecol 1990; 75: 4: 684 - 689.
65. Colditz G.A., Tuden R.L., Osier G. Rates of venous thrombosis after general surgery: combined result of randomised clinical trials. Lancet 1986; 2: 8499: 143 - 146.
66. Collins R., Scrimgeour A., Yusuf S., Pelo R. Reduction of fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. N Engl J Med 1988; 318: 18: 1162- 1173.
67. Comerio A.J., White J. V. The use of dihydroergotamine and heparin in the prophylaxis of deep vein thrombosis. Chest 1986; 89: 3: 389 - 395.
68. Comerio A.J., Katz M.L., White J. V. Why does prophylaxis with external pneumatic compression for deep vein thrombosis fail? Am J Surg 1992; 64: 3: 265 - 268.
69. Cotton L., Roberts V. The prevention of deep vein thrombosis with particular reference to mechanical methods of prevention. Surgery 1977; 81: 2: 228-235.
70. Dalen J.E., Banas J.S., Brooks H.L. et al. Resolution rate of acute pulmonary embolism in man. N Engl J Med 1969; 280: 1194 - 1199.
71. de Takats G. Anticoagulants in surgery. JAMA 1950; 142: 527 - 531.
72. Dismuke S.E., Wagner E.H. Pulmonary embolism as a cause of death: the changing mortality in hospitalized patients. JAMA 1986; 255: 15: 2039 - 2042.
73. European Fraxiparine Stady (E.F.S.) Group (1988). Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of depp vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. Br J Surg 1988; 75: 1085 - 1091.
74. Fareed J., Walenga J.M., Williamson K. et al. Studies on the antithrombotic effects and pharmacokinetics of heparin and its fractions. Sem Thromb Haemost 1985; 11: 1: 56 - 74.
75. Fareed J., Walenga J.M., Hoppensteadt D. et al. Molecular composition of depolymerized heparin: relevance to biochemical and pharmacologic effects. Preceedings of the 2nd International Symposium on Fraxiparine. 1990; 134 - 156.
76. Gallus A.S., Hirsh J., Tuttle R. et al. Smoll subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis, N Engl J Med 1973; 288: 545 - 554.
77. Gallus A.S. Anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism. Baillieres Clin Haematol 1990; 3: 3: 651 - 684.
78. Gent M., Roberts R.S. A meta-analysis of the studies of dihydroergotamine plus heparin in the prophylaxis of deep vein thrombosis. Chest 1986; 89(suppl): 396-400.
79. Goldhaber S.Z., De Rosa M., Visani L. International cooperative pulmonary embolism registry detects high mortality rate. Circulation 1997; 96 (Suppl 1: 1 - 159 abstract).

80. Gruber U.F., Saldeen T., Brokop C. et al. Incidence of fatal postoperative pulmonary embolism after prophylaxis with dextran 70 and low-dose heparin: an international multicentre study. *Br Med J* 1980; 280: 1:69-72.
81. Gruber U.F. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by heparin, dihydroergotamine or dextran 70. *Br J Surg* 1982; 69 (suppl): S54 - 58.
82. Haake D.A., Berkman S.A. Venous Thromboembolic disease after hip surgery. *Clin Orthop Relat Res* 1989; 242: 212 - 218.
83. Hamer J.D. Investigation of oedema of the lower following successful femoropopliteal bypass surgery: the role of phlebography in demonstrating venous thrombosis. *Br J Surg* 1972; 59: 979 - 982.
84. Hansberry K.L., Thompson I.M.Jr, Bauman J., Deppe S., Rodriguez F.R. A prospective comparison of thromboembolic stockings external sequential pneumatic compression stockings and heparin sodium/dihydroergotamine mesylate for the prevention of thromboembolic complications in urological surgery. *J Urol* 1991; 145: 6: 1205 - 1208.
85. Hartsuck J., Greenfield L. Postoperative thromboembolism. A clinical study with ¹²⁵I-fibrinogen and pulmonary scanning. *Arch Surg* 1973; 107: 733 - 740.
86. Hedlund P.O. Postoperative venous thrombosis in benign prostatic disease. A study of 316 patients using the I-fibrinogen uptake test. *Scand J Urol Nephrol* 1975; 27 (suppl): 1 - 10.
87. Hirsh J. From unfractionated heparins to low molecular weight heparin. *Acta Chir Scand* 1990; 556 (suppl): 42 - 50.
88. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991; 324: 22: 1565 - 1574.
89. Hirsh J., Levine M.N. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79: 1: 1 - 17.
90. Hohl M.K., Luscher K.P., Ticny J. et al. Prevention of postoperative thromboembolism by dextran 70 or low-dose heparin. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 497-500.
91. Holbraad J., Thybo E., Vennits H. A controlled investigation of the value of anticoagulant therapy in cases of prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 1976; 10: 39-42.
92. Huber O., Bounameaux J., Borst F., Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. *Arch Surg* 1992; 127: 310-313.
93. Huisman M.V., Buller H., Jan W. et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest* 1989; 95: 3: 498 - 502.
94. Huttunen P., Manila M., Alhava E. et al. Preoperative infusion of dextran 70 and dextran 40 in the prevention of postoperative deep venous thrombosis as confined by the I-fibrinogen uptake method. *Ann Chir Gynaecol* 1977; 66: 2: 79 - 81.
95. Inada K., Koike S., Shizii N., Matsumoto K., Hirose M. Effects in intermittent pneumatic leg compression for prevention of postoperative deep venous thrombosis with special reference to fibrinolytic activity. *Am J Surg* 1988; 15: 4: 537 - 630.
96. Jamieson S.W. Pulmonary thromboendarterectomy. *Heart* 1998; 79: 118-120.
97. Jeffery P.C., Nicolaidis A.N. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1990; 77: 380 - 383.
98. Johnson R., Green J.R., Charnley J. Pulmonary embolism and its prophylaxis following the Charnley total hip replacement. *Clin Orthop* 1977; 127: 123 - 132.
99. Johnsson S.R., Bygdeman S., Fliasson R. Effect of dextran on postoperative thrombosis. *Acta Chir Scand* 1968; 387 (suppl): 80 - 82.
100. Kakkar V.V., Field E.S., Nicolaidis A.N. et al. Low doses of heparin in prevention of deep vein thrombosis. *Lancet* 1971; 2: 7726: 669 - 671.
101. Kakkar V.V. The diagnosis of deep vein thrombosis using ¹²⁵I-fibrinogen test. *Arch Surg* 1972; 104: 152 - 159.
102. Kakkar V.V., Corrigan T.P., Fossard D.P. et al. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet* 1975; 2: 45 - 51.
103. Kakkar V.V. Prevention of postoperative venous thromboembolism by a new low molecular heparin fraction. *Nouv Rev Fr Hematol* 1984; 26: 277 - 282.
104. Kakkar V.V., Murray W.J.G. Efficacy and safety of low-molecular weight heparin (CY 216) in preventing postoperative venous thromboembolism. A cooperative study. *Br J Surg* 1985; 71: 786 - 791.
105. Kay L.A. Essentials of haemostasis and thrombosis. Churchill Livingstone 1988.
106. Kelley M.A., Abbuhl S. Massive pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1994; 15: 3: 547-560.
107. Khaw F.M., Moran C.G., Pinder I.M., Smith S.R. The incidence of pulmonary embolism after knee replacement with no prophylactic anticoagulation. *J Bone Jt Surg* 1993; 75B: 6: 940 - 941.
108. Kopanski Z., Cienciala A., Ulatowski Z., Micherdzinski J. Comparison of thrombosis rate after laparoscopic and conventional interventions with ¹²⁵I fibrinogen test. *Wien Klin Wschr* 1996; 108: 105 - 110.
109. Kudsk K.A., Fabian T.C., Baum S. et al. Silent deep vein thrombosis in immobilized multiple trauma patients. *Am J Surg* 1989; 158: 515 - 519.
110. Le Quesne L.P. Relation between deep vein thrombosis and pulmonary embolism in surgical patients. *N Engl J Med* 1974; 291: 1292 - 1294.
111. Lindhaut Th., Pieters J., Beguin S., Hemker H.C. The mode of action of CY 216 on thrombin generation in the plasma. Proceedings of the First International symposium on Fraxiparine. Paris 1987; 23 - 33.
112. Lord R.V., Hugh T.B., Coleman M.J., Doust B.D. The incidence of deep venous thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Med J Aust* 1996; 165: 402-405.
113. Lowe G.D., Greer LA., Cooke T.G. et al. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *Br Med J* 1992; 305: 567 - 574.
114. Mohr D.N., Silverstein M.D., Ilstrup D.M. et al. Venous thromboembolism associated with hip and knee arthroplasty: current prophylactic practices and outcomes. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 861 - 870.
115. Montrey J.S., Kistner R.L., Kong A. Y. et al. Thromboembolism following hip fracture. *J Trauma* 1985; 25: 534 - 537.
116. Moser K.M. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 235 - 249.
117. Moser K.M., Fedullo P.F., Littejohn J.K., Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patient with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994; 271: 3: 223 - 225.
118. Mudge M., Leinster S., Hughes L. A prospective 10-year study of the postthrombotic syndrome in a surgical population. *Ann R Coll Surg Engl* 1988; 70: 249-252.
119. Muhe E. Physiotherapy in the prophylaxis of venous thrombosis. The Thromboembolic disorders (ed. J. Van deLoo). Stuttgart, New York: Schattauer verlag 1983; 281 - 294.
120. Muhre V.O., Storen F.J., Ongre A. The incidence of deep venous thrombosis in patients with leg oedema after arterial reconstruction. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 8: 73 - 79.
121. Nair C.H., Shah G.A., Dhall D.P. Operation, dextran and fibrin network structure. *Clin Invest Med* 1985; 8: 125 - 128.
122. Nicolaidis A.N., Dupont P.A., Desai S., Lewis J.D. et al. Small doses of subcutaneous sodium heparin in preventing deep venous thrombosis after major surgery. *Lancet* 1972; 2: 7783: 890 - 893.
123. Olin J.W., Graor R.A., O'Hara P., Young J.R. The incidence of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal aortic aneurysm resection. *J Vasc Surg* 1993; 18: 1037 - 1041.
124. Parmet J.L., Berman A. T., Horrow J.C. et al. Thromboembolism coincident with tourniquet deflation during total knee arthroplasty. *Lancet* 1993; 341: 1057 - 1058.
125. Patel M.I., Hardman D.T., Nicholls D. et al. The incidence of deep venous thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Med J Aust* 1996; 164: 652 - 656.
126. Pezzuoli G., Herisneri G.G., Settembrini P. Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low molecular weight heparin (Cy 216): a multicentre, doubleblind, randomized controlled trial versus placebo (STEP). *Int Surg* 1989; 74: 205 - 210.
127. Pollock A. V. Calf-muscle stimulation as a prophylactic method against deep vein thrombosis. *Triangle* 1977; 16: 1:41 - 45.
128. Powers P.J., Gent M., Jay R. et al. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. *Arch Int Med* 1989; 149: 771 - 774.

129. *Presti B., Berthrong M., Sherwin R.M.* Chronic thrombosis of major pulmonary arteries. *Hum Pathol* 1990; 21: 601 — 606.
130. *Ramos R.S., Salem R.T., Haikal M. et al.* Critical role of pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary emboli following cardiac surgery. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; 36: 2: 112 - 117.
131. *Rasmussen M.S., Jorgensen P.W., Jorgensen L.N.* Postoperative fatal pulmonary embolism in a general surgical department. *J Surg* 1995; 169:214-216.
132. *Ridel M., Stanec V., Widimsky J., Prerovsky I.* Long-term follow-up patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151 — 158.
133. *Roberts V.C., Cotton L.T.* Prevention of postoperative deep vein thrombosis in patients with malignant disease. *Br Med J* 1974; 1: 904: 358 - 360.
134. *Rosenberg I. L., Evans M., Pollock A. V.* Prophylaxis of postoperative leg vein thrombosis by low dose subcutaneous heparin or peroperative calf muscle stimulation. A controlled clinical trial. *Br Med J* 1975; 1:649-651.
135. *Salzman E.W., Davies G.C.* Prophylaxis of venous thromboembolism: analysis of cost effectiveness. *Ann Surg* 1980; 191: 207 — 218.
136. *Salzman E.W.* Low molecular weight heparin and other new anti-thrombotic drugs. *N Engl J Med* 1992; 326: 1017-1019.
137. *Sawchuk A.P., Dalsing M.C., Emerick S.C. et al.* A temporary distal arteriovenous fistula improves venous hemodynamics in a model of venous occlusion. *Surgery* 1987; 102: 2: 256 — 262.
138. *Scurr J.H., Ibrahim S.Z., Faber R.G., Le Quesne L.P.* The efficacy of graduated compression stockings in prevention of deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1977; 64: 371 - 373.
139. *Scurr J.H., Coleridge-Smith P.D., Hasty J.H.* Deep venous thrombosis: a continuing problem. *Br Med J* 1988; 297.
140. *Sevitt S., Gallagher N.* Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinicopathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961; 48:475-489.
141. *Sharnoff J.G., Kass H. H., Mistica B.A.* A plan of heparinization of surgical patients to prevent postoperative thromboembolism. *Surg Gynecol Obstet* 1962; 115: 1: 75 - 78.
142. *Sharnoff J.G.* Result in the prophylaxis of postoperative thromboembolism. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 123: 303 - 307.
143. *Stulberg B.N., Insal J.N., Williams G.W. et al.* Deep-vein thrombosis following total knee replacement: an analysis of six hundred and thirty-eight arthroplastic. *J Bone Jt Surg* 1984; 66A: 194 - 201.
144. *Swank R.L.* Suspension stability of the blood after injection of dextran. *J Appl Physiol* 1958; 12: 125 - 129.
145. *Swann K.M.W., McBlack P.M.* Deep veins thrombosis and pulmonary embolism neurosurgical patients: A review. *J Neurosurg* 1984; 61: 1055- 1062.
146. *Tarney T.J., Rohz P.R., Davidson A.G. et al.* Pneumatic calf compression, fibrinolysis, and the prevention of deep venous thrombosis. *Surgery* 1980; 88: 4: 489 - 496.
147. *Thorngren S.* Low-dose heparin and compression stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Br J Surg* 1980; 67: 482 - 484.
148. *Turner G.M., Cole S.E., Brooks J.H.* The efficacy of graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis after major surgery. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 6: 588 - 591.
149. *Van Ardsdalen K. N., Smith M.J. V, Barnes R. W.* Deep vein Thrombosis and prostatectomy. *Urology* 1983; 21: 461 — 463.
150. *Verstraete M.* Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparins. *Drugs* 1990; 40: 498 — 530.
151. *Vinazzer H.* Advantages of low molecular weight heparin over standard heparin: facts and fiction. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17: 385 - 388.
152. *Von Hospenthal J., Frey C, Rustishauser G., Gruber U.F.* Prevention of thromboembolic complications in transurethral resection of the prostate. *Urology* 1977; 16: 2: 88 - 92.
153. *Walsh J. J., Bonnar J., Wright F. W.* A study pulmonary embolism and deep leg vein thrombosis after major gynecological surgery using labelled fibrinogen — phlebography and lung scanning. *J Obstet Gynaecol Br Cwlth* 1974; 81: 4: 311 - 316.
154. *Weingarden S. I.* Deep venous thrombosis in spinal cord injury: overview of the problem. *Chest* 1992; 102 Suppl: 636 - 639.
155. *Wells PS., Lensing A.W.A., Hirsh J.* Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. *Arch Int Med* 1994; 154: 1: 67 - 72.
156. *Widmer L.K., Zemp E., Widmer M.T. et al.* Late results in deep vein thrombosis of the lower extremity. *Vasa* 1985; 14: 264 — 268.
157. *Wiig J.N., Lundblad R.* Thromboseprofylakse in Norge. *Norw Med J* 1989; 109:2648-2650.
158. *Wille-Jorgensen P., Kjaergaard J., Jorgensen T. et al.* Postoperative thromboembolic complications despite heparin prophylaxis in major abdominal surgery. *Ann ChirGynaecol* 1985; 74: 130 — 133.
159. *Wong W.T.* Surgical management of the postphlebotic leg syndrome. *Am J Surg* 1993; 165: 5: 613 - 617.
160. *Yin E.T., Wessler S.* Heparin accelerated inhibition of activated factor by a natural plasma inhibitor. *Biochem Biophys Acta* 1970; 201: 2: 387 - 390.

Поступила 23.02.2000