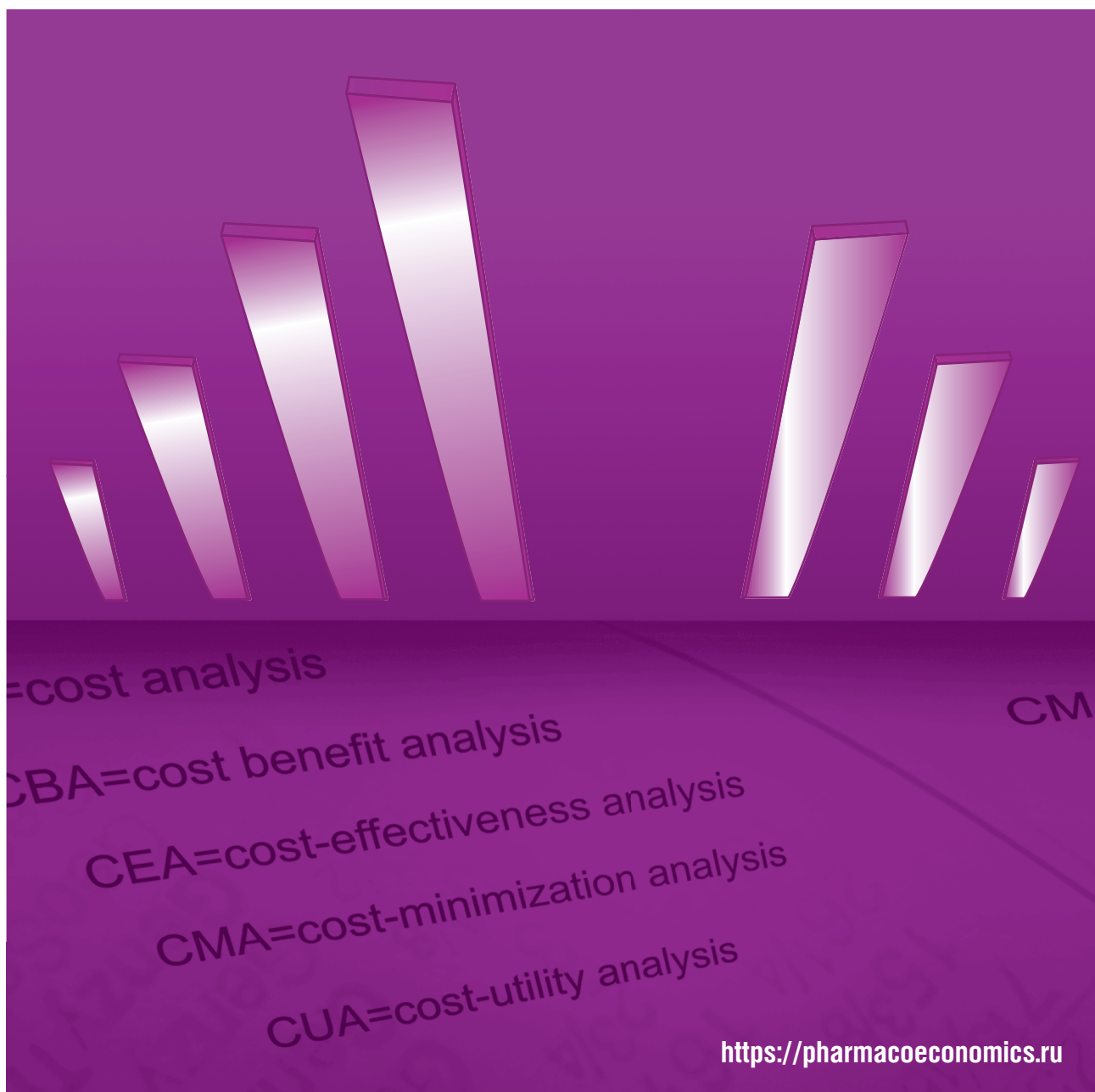


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2024 Vol. 17 No. 2

№2

Том 17

2024



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.250>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Первичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений низкомолекулярными гепаринами у хирургических пациентов – 2024: резолюция Совета экспертов

А.С. Петриков^{1,2}, Т.В. Вавилова³, А.В. Варданян⁴, М.Н. Замятин⁵,
И.А. Золотухин^{2,6,7}, К.В. Лобастов⁷, Е.В. Ройтман^{7,8,9},
Е.И. Селиверстов^{6,7}, Ю.М. Стойко^{2,5}, И.А. Сучков^{2,10}

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Сибирский институт репродукции и генетики человека» (ул. Малахова, д. 123, Барнаул 656006, Россия)

² Общероссийская общественная организация «Ассоциация флебологов России» (ул. Большая Якиманка, д. 37, к. 17, Москва 117049, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург 197341, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва 125993, Россия)

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва 105203, Россия)

⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Ленинский пр-т, д. 8, Москва 119049, Россия)

⁷ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, стр. 6, Москва 117513, Россия)

⁸ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» (Волоколамское ш., д. 80, Москва 125367, Россия)

⁹ Национальная ассоциация специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии (ул. Тверская, д. 25/9, Москва 125375, Россия)

¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Высоковольтная, д. 9, Рязань 390026, Россия)

Для контактов: Алексей Сергеевич Петриков, e-mail: petricov_alex@mail.ru

РЕЗЮМЕ

15 марта 2024 г. в Москве под эгидой общероссийской общественной организации «Ассоциация флебологов России» и Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии на площадке Российского форума по тромбозу и гемостазу состоялось заседание Совета экспертов, посвященное актуальным вопросам первичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) с помощью низкомолекулярных гепаринов (НМГ) у пациентов хирургического профиля с различной массой тела. Участники мероприятия рассмотрели актуальность и распространенность этой проблемы в хирургической практике, обсудили факторы риска и частоту развития ВТЭО, включая кровотечения в послеоперационном периоде, балльную оценку риска развития осложнений по Каприни. Также дискуссия касалась стандартных и персонализированных доз НМГ для первичной профилактики ВТЭО в периоперационном периоде у хирургических пациентов в зависимости от массы тела, определения роли лабораторных тестов, в т.ч. оценки анти-Ха-активности НМГ для мониторинга эффективности и безопасности первичной профилактики ВТЭО в клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Венозные тромбоэмболические осложнения, ВТЭО, шкала Каприни, первичная профилактика венозных тромбозов, низкомолекулярные гепарины, НМГ, анти-Ха-активность, масса тела, индекс массы тела, ИМТ, эффективность, безопасность.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 16.04.2024. **В доработанном виде:** 08.05.2024. **Принята к печати:** 15.05.2024. **Опубликована онлайн:** 17.05.2024.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование

Мероприятие проведено при поддержке общероссийской общественной организации «Ассоциация флебологов России» и Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии.

Вклад авторов

Петриков А.С. – анализ и интерпретация данных, написание текста резолюции Совета экспертов;
Вавилова Т.В., Варданян А.В., Замятин М.Н., Золотухин И.А., Лобастов К.В., Ройтман Е.В., Селиверстов Е.И., Стойко Ю.М., Сучков И.А. – анализ и интерпретация данных, корректировка исходного текста.

Для цитирования

Петриков А.С., Вавилова Т.В., Варданян А.В., Замятин М.Н., Золотухин И.А., Лобастов К.В., Ройтман Е.В., Селиверстов Е.И., Стойко Ю.М., Сучков И.А. Первичная профилактика венозных тромбозмболических осложнений низкомолекулярными гепаринами у хирургических пациентов – 2024: резолюция Совета экспертов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024; 17 (2): 251–278. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.250>.

Primary prevention of venous thromboembolism with low molecular weight heparins in surgical patients – 2024: Council of Experts resolution

A.S. Petrikov^{1,2}, T.V. Vavilova³, A.V. Vardanyan⁴, M.N. Zamyatin⁵, I.A. Zolotukhin^{2,6,7}, K.V. Lobastov⁷, E.V. Roitman^{7,8,9}, E.I. Seliverstov^{6,7}, Yu.M. Stoyko^{2,5}, I.A. Suchkov^{2,10}

¹ Siberian Institute of Human Reproduction and Genetics (123 Malakhov Str., Barnaul 656006, Russia)

² Russian Phlebological Association (37 corp. 17 Bolshaya Yakimanka Str., Moscow 117049, Russia)

³ Almazov National Medical Research Center (2 Akkuratov Str., Saint Petersburg 197341, Russia)

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (2/1 bldg 1 Barrikadnaya Str., Moscow 125993, Russia)

⁵ Pirogov National Medical and Surgical Center (70 Nizhnaya Pervomayskaya Str., Moscow 105203, Russia)

⁶ Pirogov City Clinical Hospital No. 1 (8 Leninsky Ave., Moscow 119049, Russia)

⁷ Pirogov Russian National Research Medical University (1 bldg 6 Ostrovityanov Str., Moscow 117513, Russia)

⁸ Scientific Center of Neurology (80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia)

⁹ National Association of Specialists in Thrombosis, Clinical Hemostasiology and Hemorheology (25/9 Tverskaya Str., Moscow 125375, Russia)

¹⁰ Pavlov Ryazan State Medical University (9 Vysokovolttnaya Str., Ryazan 390026, Russia)

Corresponding author: Aleksey S. Petrikov, e-mail: petricov_alex@mail.ru

SUMMARY

On March 15, 2024, in Moscow, the Russian Phlebological Association and the National Association of Specialists in Thrombosis, Clinical Hemostasiology and Hemorheology organized a meeting of the Council of Experts during the Russian Forum on Thrombosis and Hemostasis on the acute issues of venous thromboembolism (VTE) primary prevention using low molecular weight heparins (LMWH) in surgical patients with different body weight. The participants reviewed the relevance and prevalence of this problem in surgical practice, discussed risk factors and the frequency of VTE development, including bleeding in the postoperative period, and the Caprini risk score for complications. The discussion also focused on standard and personalized LMWH doses for primary prophylaxis of VTE in the perioperative period in surgical patients, depending on body weight, and the role of laboratory tests, including assessment of LMWH anti-Xa activity for monitoring the efficacy and safety of VTE primary prevention in clinical practice.

KEYWORDS

Venous thromboembolism, VTE, Caprini score, primary prevention of venous thrombosis, low molecular weight heparins, LMWH, anti-Xa activity, body weight, body mass index, BMI, efficacy, safety.

ARTICLE INFORMATION

Received: 16.04.2024. **Revision received:** 08.05.2024. **Accepted:** 15.05.2024. **Published online:** 17.05.2024.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Funding

The event was held with the support of Russian Phlebological Association and National Association of Specialists in Thrombosis, Clinical Hemostasiology and Hemorheology.

Authors' contribution

Petrikov A.S. – data analysis and interpretation, text writing;

Vavilova T.V., Vardanyan A.V., Zamyatin M.N., Zolotukhin I.A., Lobastov K.V., Roitman E.V., Seliverstov E.I., Stoyko Yu.M., Suchkov I.A. – data analysis and interpretation, correction of the initial text.

For citation

Petrikov A.S., Vavilova T.V., Vardanyan A.V., Zamyatin M.N., Zolotukhin I.A., Lobastov K.V., Roitman E.V., Seliverstov E.I., Stoyko Yu.M., Suchkov I.A. Primary prevention of venous thromboembolism with low molecular weight heparins in surgical patients – 2024: Council of Experts resolution. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMACOECONOMICA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2024; 17 (2): 251–278 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.250>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Вопросы первичной профилактики и лечения венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) у пациентов хирургического профиля остаются приоритетными
- ▶ Оптимальной и валидированной моделью индивидуального прогнозирования ВТЭО у хирургических пациентов является шкала Каприни
- ▶ Оптимальная стратегия фармакологической профилактики ВТЭО у хирургических пациентов включает: оценку хирургического вмешательства; определение показаний с учетом факторов риска и баллов по шкале Каприни (наличия противопоказаний для назначения антикоагулянтов); определение сроков начала введения антикоагулянтов, выбор препарата, расчет суточной дозы и кратности инъекций, определение длительности фармакологической профилактики

Что нового дает статья?

- ▶ Проведен обзор научных публикаций по частоте развития и факторам риска ВТЭО и кровотечений у хирургических пациентов, первичной профилактике послеоперационных ВТЭО с помощью низкомолекулярных гепаринов
- ▶ Сформулированы предложения по внесению дополнений в национальные клинические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов»

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ При наличии технической возможности рекомендуется применение лабораторного контроля для измерения анти-Ха-активности на фоне введения нефракционированного и низкомолекулярного гепарина для оценки индивидуального ответа у пациентов с высоким, очень высоким и чрезвычайно высоким риском ВТЭО, в т.ч. у коморбидных пациентов, для мониторинга и коррекции дозирования. Целесообразно широкое внедрение методики в клиническую практику хирургических стационаров

Highlights**What is already known about the subject?**

- ▶ The issues of primary prevention and treatment of venous thromboembolism (VTE) in surgical patients keep their priority
- ▶ The optimal and validated model for individual VTE prediction in surgical patients is the Caprini score
- ▶ The optimal strategy of VTE pharmacologic prevention in surgical patients includes: assessing surgical intervention; identifying indications taking into account risk factors and Caprini score (presence of contraindications for anticoagulant administration); determining the timing of anticoagulant administration, selecting the drug, calculating daily dose and frequency of injections, estimating the duration of pharmacologic prevention

What are the new findings?

- ▶ A review of scientific publications on the frequency of development and risk factors of VTE and bleeding in surgical patients, primary prevention of postoperative VTE using low molecular weight heparins was carried out
- ▶ Additional amendments for the national clinical guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of deep vein thrombosis. Guidelines of Russian experts” were proposed

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Provided there is a technical possibility, it is recommended to use laboratory control to measure anti-Xa activity after the administration of unfractionated and low molecular weight heparin to assess individual response in patients with high, very high, and extremely high risk of VTE, including comorbid patients, for monitoring and dosage adjustment. It is feasible to widely implement this method in clinical practice of surgical hospitals

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

15 марта 2024 г. в Москве под эгидой общероссийской общественной организации «Ассоциация флебологов России» и Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии на площадке Российского форума по тромбозу и гемостазу состоялось заседание Совета экспертов, посвященное актуальным вопросам первичной профилактики венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) с помощью низкомолекулярных гепаринов (НМГ) у пациентов хирургического профиля с различной массой тела.

Целями мероприятия стали рассмотрение актуальности и распространенности этой проблемы в хирургической практике, обсуждение факторов риска, частоты развития ВТЭО, включая кровотечения в послеоперационном периоде, балльной оценки риска развития осложнений по Каприни, стандартных и персонализи-

рованных доз НМГ для первичной профилактики ВТЭО в периоперационном периоде у хирургических пациентов в зависимости от массы тела, а также роли лабораторных тестов, в т.ч. оценки анти-Ха-активности НМГ для мониторинга эффективности и безопасности первичной профилактики ВТЭО в клинической практике.

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ВТЭО В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ / FREQUENCY OF POSTOPERATIVE VTE DEVELOPMENT

Ежегодная заболеваемость ВТЭО, включающими тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбозомболию легочной артерии (ТЭЛА), составляет около 1 случая на 1 тыс. взрослой популяции [1–10]. Ежегодная заболеваемость симптоматическим ТГВ или ТГВ с ТЭЛА среди взрослого населения оценивается в 50–100 и 75–150 случаев на 100 тыс. популяции соответственно. При этом индивидуаль-

ная заболеваемость удваивается каждые 10 лет жизни. Частота рецидивов ТГВ составляет 10% в первый год и 25% через 5 лет при неспровоцированном тромбозе, в случае спровоцированного ТГВ – 5% и 15% соответственно, что в 4% случаев может сопровождаться летальным исходом [7, 11].

Как показано в популяционном когортном исследовании, ежегодная частота ВТЭО с поправкой на возраст и пол за период с 1981 по 2010 гг. существенно не изменилась [12]. Следует отметить, что за указанный период в популяции увеличилась распространенность ожирения, высокотехнологических хирургических вмешательств, активного рака и парезов нижних конечностей. Распространенность таких факторов риска ВТЭО, как возраст, госпитализация, хирургическое вмешательство, злокачественные новообразования (ЗНО), травма, парезы нижних конечностей и пребывание в доме престарелых, достигает 79%, а ожирение служит фоном для венозного тромбоза в 33% случаев. Растущая распространенность ожирения, онкологических заболеваний и хирургических вмешательств частично объясняет сохранение стабильной заболеваемости ВТЭО на протяжении десятков лет.

Вопросы первичной профилактики и лечения ВТЭО у пациентов хирургического профиля имеют высокий приоритет. Показано, что при отсутствии специфической профилактики частота развития бессимптомного ТГВ в общей хирургии составляет 25% (95% доверительный интервал (ДИ) 24–26), в абдоминальной сосудистой хирургии – 19% (95% ДИ 15–25), а при реконструктивных вмешательствах на периферических сосудах – 15% (95% ДИ 9–23%) [7]. ТГВ нижних конечностей у хирургических больных без адекватной тромбопрофилактики может регистрироваться в 19–59% случаев, с развитием фатальной ТЭЛА – в 0,8–0,9% случаев [13–16].

В когортных исследованиях до 15–24% случаев ВТЭО связаны с тем или иным хирургическим вмешательством [17, 18]. Механизм возникновения послеоперационных ВТЭО определяется наличием множества факторов риска, ассоциированных с демографическими и клиническими характеристиками пациентов: объемом оперативного вмешательства, типом анестезии и послеоперационными осложнениями [19, 20]. Например, риск ВТЭО значимо выше после отдельных хирургических вмешательств, включая сосудистые, ортопедические и нейрохирургические операции [1, 2, 21–23]. Манипуляции с тканями и кровеносными сосудами, их рассечение и реконструкция вызывают активацию свертывающей системы крови и воспалительную реакцию, которые приводят к протромботическим сдвигам [21, 24]. При длительной госпитализации и иммобилизации риск ВТЭО увеличивается [21, 25].

Иммобилизация и инфекционные осложнения (например, пневмония) в послеоперационном периоде неизменно ассоциируются с высоким риском тромбозов [21]. Среди прочих предраспола-

гающих факторов особое значение имеют травматические повреждения, переливание препаратов крови, содержащих эритроциты, и катетеризация центральных вен [26].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВТЭО И КРОВОТЕЧЕНИЙ У ХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ / RISK FACTORS FOR VTE AND BLEEDING IN SURGICAL PATIENTS

Описанные Р. Вирховым патогенетические механизмы ВТЭО (замедление тока крови или венозный стаз, гиперкоагуляция и повреждение сосудистой стенки) до сих пор хорошо представляют основные принципы развития послеоперационного тромбоза. В их рамках реализуют свой потенциал клинические факторы риска, связанные с возрастом пациента, особенностями хирургического вмешательства (характер операции, ее длительность и т.д.), характером и стадией основного заболевания, наличием осложнений. Значимую роль играют факторы, обусловленные состоянием больного (ЗНО, химиотерапия, ТГВ или ТЭЛА в анамнезе, варикозное расширение вен нижних конечностей, длительная (более 4 дней) иммобилизация до операции и в раннем послеоперационном периоде, гнойная инфекция, тромбофилия, сахарный диабет, ожирение, тяжелые заболевания почек, печени и других органов). У хирургических пациентов высокий риск развития тромбоза сохраняется в течение не менее 3 мес и после выписки из стационара.

Наиболее значимыми клиническими факторами риска ВТЭО являются иммобилизация, травма, хирургическое вмешательство, ЗНО, аутоиммунные заболевания и венозный тромбоз в анамнезе. Другие предрасполагающие факторы включают возраст, ожирение, инфекции, послеродовой период, варикозную болезнь, обезвоживание, заместительную гормональную терапию, хроническую сердечную недостаточность, нефротический синдром, воспалительные заболевания кишечника и миелолипролиферативные заболевания, а также тромбофилии, приводящие к гиперкоагуляции или тромбозу [7]. Без проведения профилактики частота ТГВ остается высокой и зависит, прежде всего, от возраста, количества факторов риска, типа и продолжительности операции.

Для прогнозирования послеоперационных ВТЭО были предложены и включены в клинические рекомендации многочисленные системы оценки риска (Caprini, Kucher, Cohen, NICE¹ и др.), которые позволяют разделить пациентов на группы в зависимости от частоты развития ВТЭО при отсутствии профилактики (табл. 1) [27]. Для пациентов общехирургического профиля в зависимости от объема операции, возраста, наличия или отсутствия дополнительных факторов риска предложена стандартная групповая

Таблица 1. Частота развития венозных тромбозмболических осложнений у общехирургических больных на основании теста с меченым фибриногеном (по данным [27])

Table 1. The rate of venous thromboembolism in general surgical patients based on the labeled fibrinogen test (after [27])

Риск / Risk	Частота развития осложнения, % / Complication rate, %		
	Дистальный тромбоз / Distal thrombosis	Проксимальный тромбоз / Proximal thrombosis	Фатальная ТЭЛА / Fatal PE
Высокий / High	40–80	10–30	>1
Умеренный / Moderate	10–40	1–10	0,1–1
Низкий / Low	<10	<1	<0,1

Примечание. ТЭЛА – тромбозмболия легочной артерии.

Note. PE – pulmonary embolism.

¹ NICE (англ. National Institute for Health and Care Excellence) – Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинского обслуживания (Великобритания).

модель оценки риска (англ. risk assessment model, RAM) развития послеоперационных ВТЭО (табл. 2) [27].

В качестве альтернативы разработано несколько индивидуальных RAM. Одна из наиболее известных, опубликованная в 2007 г. [28], построена на основании анализа данных 183 069 пациентов, перенесших сосудистые и общехирургические операции. В этой когорте симптоматические ВТЭО возникли у 1162 (0,63%) больных, а 30-дневная летальность среди пациентов с ВТЭО достигала 11,2%. Пятнадцать независимых переменных позволили разработать RAM для балльной оценки риска послеоперационных ВТЭО: очень низкий (<7 баллов), низкий (7–10 баллов) и умеренный (>10 баллов). Основным недостатком этой модели заключается в ее громоздкости, неудобстве, а также использовании специфических показателей по оценке трудозатрат на хирургическое вмешательство, представленных исключительно на территории США.

Шкала Каприни (Caprini) в настоящее время является наиболее валидированной моделью для индивидуальной оценки риска развития послеоперационных ВТЭО. Ее предиктивная способность была подтверждена более чем у 4 млн хирургических и терапевтических пациентов по всему миру [29]. По результатам многоцентрового обсервационного исследования с участием 2 790 027 хирургических больных, проходивших лечение в период с января 2017 г. по декабрь 2018 г., была оценена предсказательная способность отдельных факторов риска ВТЭО (табл. 3) [30].

В другом метаанализе [4] рассматривались прогностические факторы развития ВТЭО и кровотечений у госпитализированных пациентов терапевтического профиля (табл. 4, 5). Установлено 23 достоверных предиктора развития ВТЭО и 15 факторов риска кровотечений. Возраст, критическое состояние, наличие сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний имели прогностическое значение для обоих исходов. Ожирение (индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м²) и морбидное ожирение (ИМТ>40 кг/м²) были связаны с развитием ВТЭО и кровотечений соответственно. Однако только возраст, критическое состояние и аутоиммунное заболевание имели одинаковый уровень доказательности для двух исходов [4].

Следует помнить, что у хирургических пациентов одновременно с риском ВТЭО присутствуют факторы риска геморрагических

осложнений и фатальных кровотечений, которые должны учитываться при назначении профилактики, а применение антикоагулянтов должно быть индивидуализировано, в т.ч. с использованием в определенных случаях лабораторного контроля. К умеренным факторам риска кровотечений у госпитализированных пациентов терапевтического профиля относят возраст старше 65 лет, мужской пол, анемию, ИМТ>40 кг/м², снижение уровня гемоглобина и тромбоцитопению, гастродуоденальные язвы, повторные госпитализации, критическое состояние, нарушения в системе гемостаза и заболевания печени, почечную недостаточность, прием антитромботических препаратов, центральный венозный катетер и др. [4].

В 2023 г. опубликованы результаты популяционного случай-контрольного наблюдательного исследования с участием около 27 тыс. резидентов Норвегии, проживавших на одной территории с 1994–1995 гг. и находившихся под наблюдением до 31 декабря 2012 г. [21]. Была изучена роль большой операции в качестве триггера развития ВТЭО с поправкой на другие сопутствующие факторы, включая иммобилизацию и острую инфекцию. За период наблюдения зарегистрирован 531 случай ВТЭО у лиц без онкологического заболевания. Вероятность наличия операции в интервале 90 дней до развития ВТЭО сравнили с другими контрольными периодами времени (табл. 6).

Большое хирургическое вмешательство ассоциировалось с 11-кратным увеличением шанса развития ВТЭО (большой фактор риска). После коррекции на наличие инфекции и иммобилизации он уменьшился до 4,1 (отношение шансов (ОШ) 4,1; 95% ДИ 2,40–6,94), а с учетом инфекции, иммобилизации, травмы, переливания эритроцитарных сред и катетеризации центральных вен – до 3,3 (ОШ 3,31; 95% ДИ 1,83–5,96). Аналогичная ситуация наблюдалась для ТГВ и ТЭЛА. Анализ величины потенциальных опосредующих эффектов показал, что в 51,4% случаев (95% ДИ 35,5–79,7) связь между хирургическим вмешательством и ВТЭО была опосредована через иммобилизацию и инфекцию. Таким образом, доказано, что прочие триггеры ВТЭО могут играть не меньшее значение, чем само хирургическое вмешательство [21].

Важно то, что даже после корректировки на известные кофакторы хирургическое вмешательство по-прежнему было

Таблица 2. Деление пациентов на группы риска развития венозных тромбозмобилических осложнений в соответствии с клиническими факторами (по данным [27])

Table 2. Distribution of patients into risk groups for venous thromboembolic complications according to clinical factors (after [27])

Риск / Risk	Категория / Category
Высокий / High	Большие операции, возраст >60 лет / Major surgery, age >60 years old
	Большие операции, возраст 40–60 лет и рак или ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, другие факторы риска, включая тромбофилию / Major surgery, age 40–60 years old and history of cancer or DVT/PE, other risk factors including thrombophilia
Умеренный / Moderate	Большие операции, возраст 40–60 лет без других факторов риска* / Major surgery, age 40–60 years old without other risk factors*
	Малые операции, возраст >60 лет / Minor surgery, age >60 years old
	Малые операции, возраст 40–60 лет с наличием в анамнезе ТГВ/ТЭЛА, другие факторы риска / Minor surgery, age 40–60 years with history of DVT/PE, other risk factors
Низкий / Low	Большие операции, возраст <40 лет без других факторов риска* / Major surgery, age <40 years old without other risk factors*
	Малые операции, возраст 40–60 лет без других факторов риска* / Minor surgery, age 40–60 years without other risk factors*

Примечание. ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; большая операция – любая внутрибрюшная операция и другие операции продолжительностью >45 мин; малая операция – любая операция, кроме абдоминальных, продолжительностью <45 мин. * Риск повышается при инфекционных заболеваниях, наличии варикозного расширения вен, иммобилизации.

Note. DVT – deep vein thrombosis; PE – pulmonary embolism; major surgery – any intra-abdominal surgery and other surgeries lasting >45 min; minor surgery – any surgery, except abdominal, lasting <45 min. * Risk increases with infectious diseases, varicose veins, immobilization.

Таблица 3. Индивидуальные факторы риска развития послеоперационных венозных тромбозмобилических осложнений (по данным [30])

Table 3. Individual risk factors for the development of postoperative venous thromboembolic complications (after [30])

Фактор риска / Risk factor	ОР (95% ДИ) / RR (95% CI)	Число пациентов, n / Number of patients, n	Число послеоперационных ВТЭО, n / Number of postoperative VTE, n	p*
Возраст 41–60 лет / Age 41–60 years old	2,71 (2,40–3,06)	980 708	1042	<0,001
Возраст 61–74 года / Age 61–74 years old	4,34 (3,84–4,89)	617 609	1050	<0,001
Возраст >74 лет / Age >74 years old	5,37 (4,71–6,12)	296 650	625	<0,001
Острый инфаркт миокарда / Acute myocardial infarction	4,51 (3,34–6,09)	8759	43	<0,001
ХОБЛ / COPD	1,03 (0,61–1,75)	12 304	14	0,898
Сердечная недостаточность / Heart failure	4,58 (4,05–5,18)	59 169	277	<0,001
Онкологическое заболевание / Oncologic disease	1,39 (1,21–1,61)	135 001	207	<0,001
Варикозное расширение вен / Varicose veins	50,26 (46,46–54,36)	20 338	827	<0,001
Болезнь печени / Liver disease	2,29 (1,98–2,64)	80 812	196	<0,001
Язвенная болезнь желудка / Peptic ulcer disease	2,62 (2,44–2,82)	502 953	1122	<0,001
Нарушение дыхания / Respiratory disorder	4,01 (2,71–5,94)	5703	25	<0,001
Заболевание легких / Pulmonary disease	3,86 (3,33–4,49)	44 816	182	<0,001
Острая почечная недостаточность / Acute kidney failure	5,51 (4,82–6,30)	40 814	232	<0,001
Гипертония / Hypertension	4,41 (4,11–4,73)	550 498	1596	<0,001
Иммобилизация >3 дней / Immobilization for >3 days	2,18 (1,34–3,57)	6685	16	0,0018
История ТГВ/ТЭЛА // History of DVT/PE	5,81 (4,79–6,25)	4901	1170	<0,001
Заболевания периферических сосудов / Peripheral vascular diseases	21,43 (18,62–24,66)	9243	204	<0,001

Примечание. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ВТЭО – венозные тромбозмобилические осложнения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбозмобилиция легочной артерии. * Значения p рассчитаны с использованием критерия χ^2 , сравнивающего пациентов с ВТЭО и без них для индивидуальных факторов риска.

Note. RR – risk ratio; CI – confidence interval; VTE – venous thromboembolism; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DVT – deep vein thrombosis; PE – pulmonary embolism. * p values were calculated using χ^2 test comparing patients with and without VTE for individual risk factors.

Таблица 4 (начало). Факторы риска развития венозных тромбозмобилических осложнений у госпитализированных пациентов терапевтического профиля (по данным [4])

Table 4 (beginning). Risk factors for venous thromboembolic complications in hospitalized therapeutic patients (after [4])

Количество исследований / Number of studies	Фактор риска / Risk factor	Общая достоверность данных / General quality of evidence	ОШ (95% ДИ) / OR (95% CI)
9	Возраст (>60 лет против <60 лет) / Age (>60 years vs <60 years)	Умеренная / Moderate	1,34 (1,17–1,55)
5	Пол (мужской/женский) // Gender (male/female)	Умеренная / Moderate	1,03 (0,80–1,33)
1	С-реактивный белок (>10 мг/л против <10 мг/л) // C-reactive protein (>10 mg/l vs <10 mg/l)	Умеренная / Moderate	10,10 (1,93–52,85)
2	D-димер (>500 нг/мл по сравнению с <500 нг/мл на исходном уровне, увеличение по сравнению с отсутствием увеличения) // D-dimer (>500 ng/ml vs <500 ng/ml at baseline, increase vs no increase)	Умеренная / Moderate	Категориальный / Categorical 2,46 (1,19–5,10)
			Непрерывный / Continuous 3,45 (2,01–5,92)
1	Частота сердечных сокращений (повышенная >100 уд/мин или не повышенная <100 уд/мин) // Heart rate (increased >100 beats/min vs not increased <100 beats/min)	Умеренная / Moderate	2,48 (1,66–3,71)
2	Тромбоцитоз (>350×10 ⁹ /л против <350×10 ⁹ /л) // Thrombocytosis (>350×10 ⁹ /l vs <350×10 ⁹ /l)	Умеренная / Moderate	2,16 (1,40–3,35)
1	Лейкоцитоз (≥11×10 ⁹ /л против <11×10 ⁹ /л) // Leukocytosis (≥11×10 ⁹ /l vs <11×10 ⁹ /l)	Умеренная / Moderate	1,91 (1,24–2,94)

Таблица 4 (продолжение). Факторы риска развития венозных тромбозмболических осложнений у госпитализированных пациентов терапевтического профиля (по данным [4])

Table 4 (continuation). Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized therapeutic patients (after [4])

Количество исследований / Number of studies	Фактор риска / Risk factor	Общая достоверность данных / General quality of evidence	ОШ (95% ДИ) / OR (95% CI)
2	Лихорадка (температура тела >38–38,5 °C по сравнению с <38–38,5 °C) / Fever (body temperature >38–38.5 °C vs <38–38.5 °C)	Умеренная / Moderate	1,88 (1,10–3,21)
2	Отек нижних конечностей (да/нет) // Lower limb edema (yes/no)	Умеренная / Moderate	1,88 (1,23–2,90)
2	Варикозное расширение вен (да/нет) // Varicose veins (yes/no)	Низкая / Low	1,53 (0,85–2,76)
3	Ожирение (ИМТ >30 кг/м ² против <30 кг/м ²) // Obesity (BMI >30 kg/m ² vs <30 kg/m ²)	Низкая / Low	1,34 (0,94–1,91)
1	Концентрация фибриногена (повышенная >400 мг/дл по сравнению с отсутствием повышения) // Fibrinogen concentration (increased >400 mg/dl vs not increased)	Умеренная / Moderate	0,18 (0,04–0,81)
2	Оценка индекса Бартеля (≤9 против >9) / Barthel Index (≤9 vs >9)	Умеренная / Moderate	8,30 (2,70–25,52)
8	Неподвижность (определяется как прикованность к постели в течение >72 ч или >7 сут или отсутствие возможности передвигаться) (да/нет) // Immobility (defined as bedridden for >72 hours or >7 days or unable to move) (yes/no)	Умеренная / Moderate	3,17 (2,18–4,62)
4	Парез (да/нет) // Paresis (yes/no)	Умеренная / Moderate	2,97 (1,20–7,36)
8	ВТЭО в анамнезе (да/нет) // History of VTE (yes/no)	Умеренная / Moderate	6,08 (3,71–9,97)
5	Тромбофилия (семейное или приобретенное заболевание системы гемостаза) (да/нет) // Thrombophilia (congenital or acquired disorders of hemostasis) (yes/no)	Умеренная / Moderate	5,88 (2,80–12,35)
10	ЗНО (активное ЗНО, определяемое как наличие рака при поступлении или в течение последнего года, в сравнении с отсутствием активного ЗНО; анамнез против отсутствия ЗНО в анамнезе) / MN (active MN, defined as presence of cancer at admission or within the last year vs no active MN; history of MN vs no history of MN)	Умеренная / Moderate	Активный рак / Active cancer 2,65 (1,79–3,91)
			Рак в анамнезе / History of cancer 3,20 (2,14–4,79)
7	Критическое состояние (определяется как пребывание в ОРИТ) (да/нет) // Critical condition (defined as ICU stay) (yes/no)	Умеренная / Moderate	1,65 (1,39–1,95)
5	Бактериальная инфекция, включая целлюлит, пневмонию и сепсис (да/нет) // Bacterial infection (cellulitis, pneumonia, sepsis, other) (yes/no)	Умеренная / Moderate	Любая / Any 1,48 (1,16–1,89)
			Острая / Acute 1,59 (1,23–2,06)
			Сепсис / Sepsis 1,07 (0,70–1,62)
5	СН (острая СН против отсутствия острой СН; СН в анамнезе против отсутствия СН в анамнезе) / HF (acute HF vs no acute HF; history of HF vs no history of HF)	Низкая / Low	Острая / Acute 0,82 (0,42–1,60)
			В анамнезе / In history 2,68 (1,11–6,44)
4	Аутоиммунные заболевания, включая ревматологические и воспалительные (да/нет) // Autoimmune diseases, including rheumatologic and inflammatory diseases (yes/no)	Низкая / Low	2,33 (1,13–4,83)
2	Центральный венозный катетер (да/нет) // Central venous catheter (yes/no)	Низкая / Low	2,05 (0,74–5,65)

Таблица 4 (окончание). Факторы риска развития венозных тромбозомболических осложнений у госпитализированных пациентов терапевтического профиля (по данным [4])
Table 4 (end). Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized therapeutic patients (after [4])

Количество исследований / Number of studies	Фактор риска / Risk factor	Общая достоверность данных / General quality of evidence	ОШ (95% ДИ) / OR (95% CI)
4	Тяжелый инсульт (определяется как острый ишемический инсульт) (да/нет) // Severe stroke (defined as acute ischemic stroke) (yes/no)	Низкая / Low	1,79 (0,77–4,18)*
1	Табакокурение (употребление или отсутствие употребления в настоящее время; употребление или отсутствие употребления в прошлом) / Smoking (current smoker vs non-smoker; quit smoking vs never smoked)	Низкая / Low	В настоящее время / Currently 1,59 (0,28–9,03)
			В прошлом / In past 0,97 (0,24–3,92)
1	Использование гормонов (определяется как прием эстрогена) (да/нет) // Hormone use (defined as taking estrogen) (yes/no)	Низкая / Low	0,80 (0,36–1,78)
1	Почечная недостаточность (да/нет) // Chronic kidney disease (yes/no)	Очень низкая / Very low	0,76 (0,18–3,18)
4	Дыхательная недостаточность (да/нет) // Respiratory failure (yes/no)	Низкая / Low	Любая / Any 1,04 (0,69–1,58)
			Острая / Acute 1,18 (0,76–1,84)
			Хроническая / Chronic 0,58 (0,30–1,10)
4	Ишемическая болезнь сердца (да/нет) // Coronary artery disease (yes/no)	Низкая / Low	1,01 (0,33–3,09)

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ВТЭО – венозные тромбозомболические осложнения; ЗНО – злокачественные новообразования; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; СН – сердечная недостаточность. * При оценке по шкале тяжести инсульта Национальных институтов здравоохранения США (англ. National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) получены последовательные результаты.
Note. OR – odds ratio; CI – confidence interval; BMI – body mass index; VTE – venous thromboembolism; MN – malignant neoplasm; ICU – intensive care unit; HF – heart failure. * When assessed by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), consistent results were obtained.

Таблица 5 (начало). Факторы риска развития кровотечений у госпитализированных больных терапевтического профиля (по данным [4])
Table 5 (beginning). Risk factors of bleeding in hospitalized therapeutic patients (after [4])

Количество исследований / Number of studies	Фактор риска / Risk factor	Общая достоверность данных / General quality of evidence	ОШ (95% ДИ) / OR (95% CI)
2	Возраст (≥65 против <65) / Age (≥65 vs <65)	Умеренная / Moderate	Возраст ≥65 / Age ≥65 years old 1,95 (1,59–2,38)
2	Пол (мужской/женский) // Gender (male/female)	Умеренная / Moderate	1,27 (1,09–1,47)
2	Анемия как причина госпитализации (да/нет) // Anemia as a reason for hospitalization (yes/no)	Умеренная / Moderate	5,15 (2,45–10,81)
1	Морбидное ожирение (ИМТ≥40 кг/м² против ИМТ<40 кг/м²) // Morbid obesity (BMI≥40 kg/m² vs BMI<40 kg/m²)	Умеренная / Moderate	3,08 (1,35–7,02)
1	Низкий уровень гемоглобина (определяется как <13 г/дл у мужчин и <11,5 г/дл у женщин) (да/нет) // Low hemoglobin level (defined as <13 g/dl in men and <11.5 g/dl in women) (yes/no)	Умеренная / Moderate	2,33 (1,04–5,22)
2	Гастродуоденальные язвы (да/нет) // Gastroduodenal ulcers (yes/no)	Умеренная / Moderate	2,74 (1,42–5,26)
1	Повторная госпитализация (да/нет) // Repeated hospitalization (yes/no)	Умеренная / Moderate	2,39 (2,25–2,54)
1	Критические состояния (да/нет) // Critical conditions (yes/no)	Умеренная / Moderate	2,10 (1,42–3,11)

Таблица 5 (окончание). Факторы риска развития кровотечений у госпитализированных больных терапевтического профиля (по данным [4])

Table 5 (end). Risk factors of bleeding in hospitalized therapeutic patients (after [4])

Количество исследований / Number of studies	Фактор риска / Risk factor	Общая достоверность данных / General quality of evidence	ОШ (95% ДИ) / OR (95% CI)
3	Тромбоцитопения (да/нет) // Thrombocytopenia (yes/no)	Умеренная / Moderate	Все / All 1,79 (0,97–3,29)
			$<50 \times 10^9/\text{л}$ // $<50 \times 10^9/\text{л}$ 3,37 (1,84–6,18)
			$<150 \times 10^9/\text{л}$ // $<150 \times 10^9/\text{л}$ 1,30 (0,92–1,82)
1	Дискразии крови (определяются как наличие каких-либо нарушений свертываемости крови при поступлении) (да/нет) // Blood dyscrasias (defined as the presence of any clotting abnormalities at admission) (yes/no)	Умеренная / Moderate	1,70 (1,60–1,81)
2	Заболевания печени (да/нет) // Liver diseases (yes/no)	Умеренная / Moderate	1,53 (1,09–2,15)
2	Почечная недостаточность (да/нет) // Kidney failure (yes/no)	Умеренная / Moderate	Итого / Total 1,43 (1,06–1,93)
			Любая / Any 1,23 (0,92–1,65)
			Умеренная* / Moderate* 1,37 (0,84–2,23)
			Тяжелая** / Severe** 2,14 (1,22–3,75)
2	Антитромботические препараты (да/нет) // Antithrombotic agents (yes/no)	Умеренная / Moderate	1,28 (1,01–1,64)
2	Центральный венозный катетер (да/нет) // Central venous catheter (yes/no)	Умеренная / Moderate	1,37 (0,83–2,26)
2	Аутоиммунное заболевание (да/нет) // Autoimmune disease (yes/no)	Низкая / Low	1,30 (0,77–2,19)
1	Использование гормонов (определяется как прием эстрогена) (да/нет) // Hormone use (defined as taking estrogen) (yes/no)	Умеренная / Moderate	0,95 (0,82–1,10)
2	Злокачественное новообразование (да/нет) // Malignant neoplasm (yes/no)	Низкая / Low	1,08 (0,42–2,77)

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела. * Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30–59 мл/мин/м².** СКФ <30 мл/мин/м².Note. OR – odds ratio; CI – confidence interval; BMI – body mass index. * Glomerular filtration rate (GFR) 30–59 ml/min/m². ** GFR <30 ml/min/m².

Таблица 6. Вероятность развития венозных тромбозмобилических осложнений в зависимости от большой операции с поправкой на другие факторы риска (по данным [21])

Table 6. Probability of venous thromboembolism depending on major surgery adjusted for other risk factors (after [21])

Осложнение / Complication	Общее число осложнений, n / Total number of complications, n		Число операций, n (%) / Number of surgeries, n (%)		ОШ (95% ДИ) / OR (95% CI)		
	Опасный период / Dangerous period	Контрольный период / Control period	Опасный период / Dangerous period	Контрольный период / Control period	Модель 1 / Model 1	Модель 2 / Model 2	Модель 3 / Model 3
ВТЭО / VTE	531	2124	85 (16,0)	38 (1,8)	11,40 (7,42–17,51)	4,10 (2,40–6,94)	3,31 (1,83–5,96)
ТГВ / DVT	302	1208	51 (16,9)	21 (1,7)	13,54 (7,47–24,53)	5,26 (2,60–10,67)	5,41 (2,49–11,76)
ТЭЛА / PE	229	916	34 (14,8)	17 (1,9)	9,25 (4,95–17,28)	2,89 (1,27–6,57)	1,55 (0,61–3,96)

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ВТЭО – венозные тромбозмобилические осложнения; ТГВ – тромбоз глубоких вен;

ТЭЛА – тромбоз легочной артерии. Опасный период – 90 дней, предшествующих дате развития ВТЭО. Контрольный период – четыре последовательных 90-дневных периода, предшествующих опасному периоду. Модель 1 – нескорректированное ОШ. Модель 2 скорректирована с учетом иммобилизации и наличия инфекции.

Модель 3 скорректирована с учетом иммобилизации, наличия инфекции, травмы, переливания эритроцитов и катетеризации центральной вены.

Note. OR – odds ratio; CI – confidence interval; VTE – venous thromboembolism; DVT – deep vein thrombosis; PE – pulmonary embolism. Dangerous period – 90 days preceding the date of VTE development. Control period – four consecutive 90-day periods preceding the dangerous period. Model 1 – unadjusted OR.

Model 2 – adjusted for immobilization and presence of infection. Model 3 – adjusted for immobilization, infection, injury, red blood cell transfusion, and central vein catheterization.

связано с трехкратным повышением вероятности венозного тромбоза. Сохраняющийся риск ВТЭО может быть обусловлен теми факторами, которые являются прямым следствием хирургической травмы, включая манипуляции с тканями и кровеносными сосудами, что может вызывать значительное повреждение эндотелия, активацию свертывающей системы крови и воспалительный ответ. Воспаление усиливает состояние гиперкоагуляции, способствуя дисфункции эндотелия и активации гемостаза [31–33]. Также известно, что хирургическое вмешательство связано с временной активацией тромбоцитов и образованием микрочастиц с прокоагулянтной активностью [31, 34]. Таким образом, хирургическое вмешательство повышает вероятность развития ВТЭО, задействуя сразу несколько патофизиологических механизмов в рамках классической триады Вирхова [35].

ШКАЛА КАПРИНИ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВТЭО / CAPRINI SCORE FOR ASSESSING RISK OF POSTOPERATIVE VTE

Прогнозирование послеоперационных ВТЭО является залогом их успешной профилактики. В настоящее время самой оптимальной и валидированной моделью индивидуального прогнозирования ВТЭО служит шкала Каприни версии 2012 г. [1, 2, 7, 13, 23, 29, 30, 36, 37]. Она учитывает предрасполагающие (связанные с пациентом) и провоцирующие (характеризующие оперативное вмешательство или основное заболевание) факторы, а также их общее число и взаимное влияние (табл. 7).

Шкала была изучена более чем у 4 млн пациентов хирургического и терапевтического профилей [29]. В 2014 г. опубликована русскоязычная версия, прошедшая проспективную валидацию

Таблица 7 (начало). Шкала Каприни для оценки риска развития послеоперационных венозных тромбозмболических осложнений (по данным [2, 36, 38])
Table 7 (beginning). Caprini risk score for postoperative venous thromboembolism (after [2, 36, 38])

Параметр / Parameter	Баллы / Score
Возраст 41–60 лет / Age 41–60 years old	1
Отек нижних конечностей / Lower limb edema	1
Варикозные вены / Varicose veins	1
Индекс массы тела >25 кг/м ² // Body mass index >25 kg/m ²	1
Малое хирургическое вмешательство / Minor surgery	1
Сепсис (<1 мес) / Sepsis (<1 month)	1
Серьезное заболевание легких (в т.ч. пневмония давностью <1 мес) / Serious pulmonary disease (including pneumonia <1 month)	1
Прием оральных контрацептивов, гормонозаместительная терапия / Taking oral contraceptives, hormone replacement therapy	1
Беременность и послеродовой период (<1 мес) / Pregnancy and postpartum period (<1 month)	1
В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (≥3), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития / History of unexplained stillbirths, miscarriages (≥3), preterm labor with toxicosis, or delayed intrauterine development	1
Острый инфаркт миокарда / Acute myocardial infarction	1
Хроническая сердечная недостаточность (<1 мес) / Chronic heart failure (<1 month)	1
Постельный режим у нехирургического пациента / Bed rest in a nonsurgical patient	1
Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе / History of colon inflammatory diseases	1
Большое хирургическое вмешательство в анамнезе (<1 мес) / History of major surgery (<1 month)	1
Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease	1
Возраст 61–74 года / Age 61–74 years old	2
Артроскопическая хирургия / Arthroscopic surgery	2
Злокачественное новообразование / Malignant neoplasm	2
Лапароскопическое вмешательство (>45 мин) / Laparoscopic intervention (>45 min)	2
Постельный режим >72 ч / Bed rest >72 hours	2
Иммобилизация конечности (<1 мес) / Limb immobilization (<1 month)	2
Катетеризация центральных вен / Central vein catheterization	2
Большое хирургическое вмешательство (>45 мин) / Major surgery (>45 min)	2
Возраст >75 лет / Age >75 years old	3
Личный анамнез венозных тромбозмболических осложнений / Personal history of venous thromboembolic complications	3
Семейный анамнез венозных тромбозмболических осложнений / Family history of venous thromboembolic complications	3
Мутация V фактора Лейдена / Factor V Leiden mutation	3
Мутация протромбина 20210A / Prothrombin 20210A mutation	3

Таблица 7 (окончание). Шкала Каприни для оценки риска развития послеоперационных венозных тромбозмболических осложнений (по данным [2, 36, 38])**Table 7 (end).** Caprini risk score for postoperative venous thromboembolism (after [2, 36, 38])

Параметр / Parameter	Баллы / Score
Гипергомоцистеинемия / Hyperhomocysteinemia	3
Гепарин-индуцированная тромбоцитопения / Heparin-induced thrombocytopenia	3
Повышенный уровень антител к кардиолипину / Increased levels of antibodies to cardiolipin	3
Волчаночный антикоагулянт / Lupus anticoagulant	3
Другая врожденная или приобретенная тромбофилия / Other congenital or acquired thrombophilia	3
Инсульт (<1 мес) / Stroke (<1 month)	5
Множественная травма (<1 мес) / Multiple injury (<1 month)	5
Эндопротезирование крупных суставов / Endoprosthetics of large joints	5
Перелом костей бедра и голени (<1 мес) / Fracture of femur and tibia bones (<1 month)	5
Травма спинного мозга / паралич (<1 мес) // Spinal cord injury/paralysis (<1 month)	5

у хирургических пациентов [36]. Во всех исследованиях установлена достоверная корреляция между количеством баллов и частотой развития послеоперационного венозного тромбоза. Традиционно на основании суммы баллов выделяют группу больных с очень низким (0 баллов), низким (1–2 балла), умеренным (3–4 балла) и высоким (≥ 5 баллов) риском развития ВТЭО, в которых частота регистрации осложнений составляет 0%, 0,7%, 1,0%, и 1,9% соответственно [39]. В связи с отсутствием принципиальных различий между группами низкого и очень низкого риска в клинической практике целесообразно их объединение.

Согласно оригинальной модели в группу высокого риска входят все пациенты с наличием ≥ 5 баллов. Между тем в отдельных исследованиях продемонстрировано, что частота развития ВТЭО имеет тенденцию к дальнейшему повышению при показателе >8 –10 баллов [40–42]. При наличии ≥ 11 баллов частота развития бессимптомных и симптоматических ВТЭО может достигать 50–60% [43].

По данным многоцентрового обсервационного когортного исследования [30], вероятность возникновения ВТЭО в течение 90 дней повышается в 2,8 раза у больных с 3–4 баллами по шкале Каприни, в 4,8 раза – при наличии 5–6 баллов, в 8,8 раза – при наличии 7–8 баллов, в 11,4 раза – при наличии ≥ 9 баллов по сравнению с теми, кто имел 0–2 балла (табл. 8) [30].

Таким образом, согласно расширенной интерпретации баллов по шкале Каприни частота послеоперационных ВТЭО существенно возрастает с увеличением суммы баллов, а причисление пациента к группам очень высокого и чрезвычайно высокого риска требует проведения индивидуализированной тромбопрофилактики.

В недавнем систематическом обзоре [29] изучались пороговые значения баллов по шкале Каприни, связанные с повышенным

риском развития ВТЭО в зависимости от профиля пациента. Анализ данных 202 публикаций показал, что границы групп очень высокого и чрезвычайно высокого риска варьируются в широких пределах и зависят от медицинской специальности, объема и продолжительности рутинной тромбопрофилактики, а также от метода выявления осложнений (табл. 9) [29]. Так, у пациентов общехирургического профиля, получающих рутинную тромбопрофилактику, частота регистрации ВТЭО увеличивается от $<1\%$ при <5 баллов, до 1,3% при 5–6 баллах, 2,6% при 7–8 баллах, 26% при 9–11 баллах и 65% при 12–15 баллах, что нашло отражение в международных рекомендациях 2024 г. по профилактике и лечению ВТЭО [7].

В настоящее время в клинической практике целесообразно пользоваться расширенной интерпретацией шкалы Каприни, в соответствии с которой рекомендуется выделять группы низкого (0–2 балла), умеренного (3–4 балла), высокого (5–8 баллов), очень высокого (9–10 баллов) и чрезвычайно высокого (≥ 11 баллов) риска [2].

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВТЭО С ПОМОЩЬЮ НМГ / PRIMARY PROPHYLAXIS OF POSTOPERATIVE VTE USING LMWH

Роль лабораторных тестов для мониторинга эффективности и безопасности профилактики / The role of laboratory tests for monitoring the effectiveness and safety of prophylaxis

С целью изучения состояния системы гемостаза в клинике могут использоваться интегральные методы и отдельные лабораторные тесты, характеризующие активность или концентрацию участников процессов гемокоагуляции [13].

Таблица 8. Частота развития симптоматических венозных тромбозмболических осложнений в течение 90 дней после операции в зависимости от исходного количества баллов по шкале Каприни (по данным [30])**Table 8.** The rate of symptomatic venous thromboembolism within 90 days after surgery depending on the initial Caprini score (after [30])

Сумма баллов / Total score	Число пациентов с ВТЭО, n (%) / Number of patients with VTE, n (%)	ОШ / OR	p*
0–2	486 (0,04)	–	–
3–4	1141 (0,11)	2,83 (2,55–3,15)	$<0,001$
5–6	663 (0,19)	4,83 (4,29–5,42)	$<0,001$
7–8	364 (0,35)	8,84 (7,72–10,13)	$<0,001$
>8	414 (0,45)	11,42 (10,02–13,01)	$<0,001$

Примечание. ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения; ОШ – отношение шансов. * Значения p рассчитывались с использованием критерия χ^2 , при котором пациенты с 3 баллами и более сравнивались с группой с 0–2 баллами.

Note. VTEC – venous thromboembolism; OR – odds ratio. * p values were calculated using χ^2 test, in which patients with score 3 or more were compared with the group with score 0–2.

Таблица 9. Пороговые значения баллов по шкале Каприни и связанный с ними риск развития симптоматических венозных тромбозомболических осложнений в общей, сосудистой, пластической и торакальной хирургии (по данным [29])

Table 9. Caprini score thresholds and associated risk of symptomatic venous thromboembolism in general, vascular, plastic, and thoracic surgery (after [29])

Профиль / Profile	Сумма баллов / Total score	Риск, % / Risk, %
Общая хирургия / General surgery	0–2	<1,0
	3–4	1,0
	5–8	1,6
	≥9	15,9
Сосудистая хирургия / Vascular surgery	0–6	<2,0
	7–9	5,6
	≥10	14,7
Пластическая хирургия / Plastic surgery	0–6	0–1,4
	7–8	2,3
	≥9	5,6
Торакальная хирургия / Thoracic surgery	0–4	0,0
	5–8	10,5
	≥9	38,6

Основным методом для оценки эффективности и безопасности применения нефракционированного гепарина (НФГ) в клинической практике является активированное парциальное тромбопластиновое время и подсчет количества тромбоцитов в периферической крови. В качестве дополнительных тестов могут применяться маркеры тромбинемии и, в редких случаях, тест на анти-Ха-активность, а также фиксируются случаи развития ВТЭО и кровотечений в раннем и отдаленном (в течение 1–3 мес) послеоперационных периодах [1, 2].

Иногда дополнительную полезную информацию можно получить при использовании интегральных тестов, которые позволяют выявить признаки гипо- и гиперкоагуляции без уточнения специфических механизмов, лежащих в их основе [13, 44, 45]. К ним относят тромбоэластографию/метрию, тест генерации тромбина, тест тромбодинамики [46–48].

Лабораторным методом оценки эффекта НМГ является автоматизированный хромогенный анализ количественного определения анти-Ха-активности в плазме крови. Тест высокочувствителен и специфичен независимо от конкретного НМГ, позволяет установить его избыточную или недостаточную концентрацию в плазме крови, представляющую опасность с точки зрения развития тромбофических или геморрагических событий, и коррелирует с фармакокинетической кривой лекарственного средства. Для разных гепаринов, используемых в лечебных или профилактических целях, существует целевой уровень анти-Ха-активности, который колеблется от 0,2 до 1,5 анти-Ха МЕ.

Вопрос массового применения в реальной клинической практике лабораторного контроля для мониторинга концентрации гепаринов остается открытым, что отражено во многих отечественных и зарубежных рекомендациях. Целесообразность лабораторного контроля ставится под сомнение в связи с тем, что в клинических исследованиях были использованы фиксированные дозы препаратов для всех включенных пациентов и на основании этого доказана польза профилактики (или терапии) ВТЭО при достаточной безопасности. В то же время несомненную тревогу вызывают больные, у которых в силу разных причин (в основном

при сниженной почечной функции или особенностях состояния гемостаза) может наблюдаться либо чрезмерное накопление препарата, либо его недостаточная эффективность. В таких случаях стандартные профилактические дозы НМГ могут приводить к геморрагическим осложнениям или не обеспечивать достижение целевого диапазона анти-Ха-активности (0,3–0,5 МЕ/мл) при использовании профилактических доз в абдоминальной [49], экстренной [50], колоректальной [51], торакальной [52], пластической [53], бариатрической [54, 55] хирургии. В ряде исследований показано, что контроль анти-Ха-активности с последующей коррекцией дозы НМГ позволяет увеличить число пациентов, находящихся в целевом диапазоне после абдоминальных, пластических и реконструктивных вмешательств, в экстренной хирургии и при лечении ожогов [49, 53, 56, 57].

На основании данных метаанализов [58, 59] установлено, что недостижение целевого диапазона анти-Ха-активности может повышать риск развития ВТЭО, однако индивидуальный подбор дозы НМГ под контролем показателя не всегда ассоциируется со снижением тромбофических рисков. При наличии технической возможности рекомендуется рассмотреть лабораторный контроль с измерением анти-Ха-активности на фоне применения НМГ для оценки индивидуального ответа на их введение и последующей возможной коррекции дозы [58, 60–63]. Наиболее целесообразен такой подход у пациентов с верифицированным ВТЭО, при беременности, наличии очень низкой (<50 кг) и очень высокой (>140 кг) массы тела, тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина от 15 до 30 мл/мин), а также у больных в критическом состоянии [61]. Необходимо обеспечение доступности измерения анти-Ха-активности для контроля НМГ в практике стационаров, особенно у хирургических пациентов (высокие риски ВТЭО), в палатах интенсивной терапии и реанимационных отделениях (высокие риски как ВТЭО, так и кровотечений, распространенное нарушение функции почек).

При выполнении исследований следует руководствоваться Правилами проведения лабораторных исследований² и учитывать, что одноименное название теста («анти-Ха-активность») используется

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 мая 2021 г. № 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований».

при измерении этого параметра для трех видов препаратов – НФГ, НМГ и пероральных прямых ингибиторов фактора Ха (ксабанов). Однако в технологии выполнения исследований имеются особенности и тесты не являются взаимозаменяемыми. В связи с этим при заказе в лабораторию должна быть представлена информация о характере применяемого лекарственного препарата и задачах его исследования. Также необходимо правильно выбирать время взятия крови для исследования в соответствии с фармакокинетикой препарата: через 3–4 ч после введения. Именно для этого пика концентрации установлены целевые значения анти-Ха. Исследования в зоне наименьшей концентрации (англ. *trough* – впадина, корыто) целесообразны при выраженной почечной недостаточности, но клиническими рекомендациями не определены. Стабильные показатели анти-Ха-активности достигаются после 2–3 инъекций по достижении равновесной концентрации препарата.

Одновременное измерение активности антитромбина должно быть выполнено при известном наследственном дефиците или риске приобретенного дефицита (печеночная недостаточность, цирроз печени, коагулопатия потребления, длительное использование препаратов гепарина). Для эффективной терапии любым видом гепарина необходимо поддержание активности не менее 60%.

Кроме того, на фоне применения НМГ и НФГ необходимо выполнить клинический анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе с подсчетом количества тромбоцитов с 4-го дня терапии и до 2 нед ее проведения для своевременной диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Подсчет тромбоцитов ручным методом не рекомендован из-за низких аналитических характеристик.

Эффективность стандартных доз НМГ / The effectiveness of standard LMWH doses

Для профилактики ВТЭО у хирургических пациентов умеренного и высокого риска по шкале Каприни наряду с немедикаментозными профилактическими мерами (ранняя активизация, адекватная гидратация и др.) и механическими методами (эластичная компрессия, переменная пневматическая компрессия, электромышечная стимуляция, системы, обеспечивающие сгибательно-разгибательные движения в голеностопных суставах) ключевую роль играют антикоагулянты: НФГ, НМГ, фондапаринукс натрия.

Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование [64] показало, что применение НМГ снижает не только риск фатальной ТЭЛА, но и послеоперационную смертность в сравнении с отсутствием профилактики. Два плацебо-контролируемых рандомизированных исследования, одно из которых проводилось у пациентов, перенесших большие онкологические абдоминальные операции [65], а другое – в экстренной абдоминальной хирургии [66], продемонстрировали эффект НМГ в отношении снижения частоты бессимптомного ТГВ.

Сравнительная эффективность и безопасность применения профилактических доз НФГ против НМГ оценена в 16 исследованиях [67–82] и девяти метаанализах [83–91]. В четырех метаанализах сообщалось об отсутствии различий в отношении общей смертности [84, 86–88], в двух – о снижении частоты развития симптоматической ТЭЛА при использовании НМГ с 0,70% до 0,31% (ОР 0,43; 95% ДИ 0,33–0,54) [84, 87], а в одном – о снижении частоты симптоматических ВТЭО [87]. Таким образом, НМГ могут демонстрировать большую эффективность в сравнении с НФГ для снижения риска развития симптоматических ТГВ и ТЭЛА после больших операций. Кроме того, НФГ необходимо вводить 2–3 раза в день, в то время как НМГ можно применять в виде однократной ежедневной подкожной инъекции. НМГ имеют более низкий риск

развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении по сравнению с НФГ [92, 93]. Учитывая эти данные, НФГ не рекомендуется для рутинного использования, за исключением ситуаций, когда НМГ недоступен [94–96]. Взаимозаменяемость между этими препаратами имеет ограниченный характер [97].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с участием 2927 пациентов с высоким риском ВТЭО после больших полостных операций фондапаринукс в дозе 2,5 мг 1 раз в день был не менее эффективным, чем НМГ (далтепарин 5000 МЕ 1 раз в сутки), в отношении подтвержденного при флебографии бессимптомного ТГВ без увеличения риска кровотечений [98]. Частота ТГВ составила 6,1% в группе далтепарина и 4,6% в группе фондапаринукса ($p=0,14$). Также не было установлено различия в частоте больших кровотечений (2,4% против 2,8%) при условии, что фондапаринукс начинал вводиться через 6 ч и более после операции. В подгруппе больных с ЗНО (1941 пациент) частота возникновения ТГВ в группе далтепарина составила 7,7%, а в группе фондапаринукса – 4,7% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,40–0,93; $p=0,02$), что соответствует достоверным преимуществам последнего [98].

Антиагрегантные препараты, включая ацетилсалициловую кислоту в высоких дозах (500–3000 мг/сут), снижают частоту ТГВ на 30% и ТЭЛА на 50%. В метаанализе 22 рандомизированных контролируемых исследований с включением 1459 общехирургических пациентов, у которых ТГВ был диагностирован с помощью теста с радиоактивным фибриногеном, частота ТГВ в контрольной группе составила 27%, а в группе антитромботической терапии – 19% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,62–0,82) [99]. В том же метаанализе данные о частоте развития ТЭЛА были основаны на результатах 26 рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие 3419 пациентов. Частота возникновения легочной эмболии снизилась с 1,7% в контрольной группе до 0,5% в группе антитромботической терапии (ОР 0,28; 95% ДИ 0,16–0,48) [99]. В связи с наличием более эффективных методов профилактики и потенциальных побочных эффектов ацетилсалициловой кислоты в Европе препарат больше не рассматривается как альтернативный метод профилактики.

Несмотря на то что в настоящее время сформулированы основные принципы профилактических мероприятий, накоплены фундаментальные знания причин и факторов риска развития ВТЭО и кровотечений у хирургических пациентов, остается много нерешенных и не до конца изученных вопросов в этом направлении. Сложности индивидуального или персонифицированного подхода заключаются в том, что не существует однозначных рекомендаций в плане дозирования НМГ с учетом массы тела или ИМТ пациента (ожирение/дефицит), поражения печени, почек и снижения скорости клубочковой фильтрации, времени начала антикоагулянтной профилактики и ее длительности в послеоперационном периоде [2]. Это так называемые хрупкие пациенты, у которых использование стандартных доз НМГ, рекомендованных официальными инструкциями к препаратам и отраженных в клинических рекомендациях, может приводить к возникновению осложнений тромботического и геморрагического характера. До трети больных, нуждающихся в антикоагулянтной терапии НМГ, требуют индивидуального подбора дозы. Особенности антикоагулянтной профилактики у таких пациентов обуславливают нюансы в отношении времени ее начала, длительности, характера препарата для достижения наибольших эффективности и безопасности.

Немаловажным является правильный выбор того или иного препарата из группы НМГ, применяемого для профилактики ВТЭО в хирургии. Следует учитывать, что имеющиеся НМГ отличаются

технологией производства, определяющей структуру и состав полисахаридных цепей, имеют разные степень сульфатированности и величину отрицательного заряда, среднюю молекулярную массу и ее разброс, соотношение активности анти-Ха/анти-IIa и период полувыведения. Кроме того, в отношении всех НМГ установлены индивидуальные схемы применения и различные дозировки как для профилактики, так и для лечения ВТЭО [1, 2, 22, 100]. Поэтому следует иметь в виду, что клиническая эффективность и безопасность разных классов НМГ и даже генерических препаратов (биоаналогов) могут отличаться.

Среди большого многообразия НМГ одним из препаратов выбора для профилактики ВТЭО у хирургических пациентов выступает российский лекарственный препарат Детромбин® (ЗАО «Фарм-Фирма «Сотекс», Россия)³, представитель группы антикоагулянтов прямого действия АТХ В01AB06 Надропарин кальция. В ходе исследования I фазы [101] проведено изучение сравнительной фармакокинетики/фармакодинамики, безопасности и переносимости препарата Детромбин® и оригинального препарата надропарина кальция. В нем подтверждена фармакодинамическая эквивалентность, а также эквивалентность по анти-Ха- и анти-IIa-факторной активности у здоровых добровольцев [101]. Отличительной особенностью препарата Детромбин® являются широкий спектр выпускаемых дозировок в шприцах для подкожного введения (2850 МЕ/0,3 мл, 3800 МЕ/0,4 мл, 4750 МЕ/0,5 мл, 5700 МЕ/0,6 мл, 6650 МЕ/0,7 мл, 7600 МЕ/0,8 мл, 8550 МЕ/0,9 мл, 9500 МЕ/1,0 мл) и удобство его применения в клинической практике при назначении с учетом массы тела больного.

По опубликованным данным зарубежных исследований, отступление от протокола применения, неправильный подбор дозировок НМГ сопровождаются высоким риском развития нежелательных явлений, включая большие кровотечения. Строгое соблюдение протокола назначения НМГ приводит к развитию геморрагических осложнений менее чем у 1% пациентов, тогда как отступление от рекомендованных дозировок НМГ (23%), их применение без учета массы тела пациента (9%) и сопутствующей патологии почек (8%) сопровождаются развитием геморрагических осложнений у 17% больных, а больших кровотечений – у 4%. Кроме того, у тех пациентов, которые строго придерживаются рекомендаций по лечению ВТЭО, риск рецидива ВТЭО снижается на 8%, госпитализации по любой причине – на 15%, а госпитализации, связанной с кровотечением, – на 26% [102–104].

Стандартное и индивидуальное дозирование НМГ с учетом массы тела / Standard and individual LMWH dosing based on body weight

В клинических рекомендациях предложен унифицированный подход к периоперационному назначению фиксированных профилактических доз НМГ в соответствии с официальными инструкциями к препаратам, которые продемонстрировали высокую эффективность и безопасность у большинства хирургических пациентов со стандартным риском ВТЭО и без большого числа коморбидностей. При этом не учитывается масса тела перед операцией, а в инструкциях к НМГ существуют противоречия и несоответствия [105, 106].

В частности, при общехирургических вмешательствах рекомендованной дозой препарата надропарин кальция является 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ) 1 раз в сутки, тогда как его дозирование при ортопедических вмешательствах осуществляется из расчета 38 анти-Ха МЕ/кг массы тела. При этом доза 0,3 мл является единой для групп умеренного и высокого риска. Для больных с острыми тя-

желыми заболеваниями (дыхательная недостаточность, респираторная инфекция, сердечная недостаточность) и высоким риском тромбообразования прописан режим дозирования в зависимости от массы тела: 0,4 мл при массе тела ≤ 70 кг и 0,6 мл при массе тела > 70 кг. Предложенная граница массы тела вызывает сомнения с точки зрения эффективности подобранных доз у пациентов с массой тела 75 и 150 кг.

Также прослеживаются несоответствия и в отношении дозирования надропарина кальция при ортопедических вмешательствах в зависимости от предложенной градации по массе тела < 50 кг, 50–69 кг, ≥ 70 кг в соответствующей таблице. Например, при расчете дозы препарата согласно инструкции у пациента с массой тела 70 кг анти-Ха-активность составляет 2660 МЕ, что соответствует дозе около 0,3 мл, тогда как в таблице рекомендована доза 0,4 мл, которая будет соответствовать массе тела пациента 100 кг. В дальнейшем через 3 дня рекомендовано увеличить дозу до 0,6 мл, но при расчетах эта доза будет соответствовать уже массе тела 150 кг. В то же время примерно у трети хирургических коморбидных пациентов необходим индивидуальный подход к дозированию и назначению НМГ на основании имеющихся дополнительных факторов риска: ожирение ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) или дефицит массы тела (< 50 кг), хроническая болезнь почек и заболевания печени, гемодиализ, воспалительный процесс, возраст > 75 лет и т.д.

Наличие ожирения ($\text{ИМТ} > 30,0 \text{ кг/м}^2$) у хирургических пациентов является дополнительным фактором риска венозного тромбоза. Так, показано, что 12-недельная частота развития ВТЭО после хирургических вмешательств у женщин увеличивается в 1,46 раза (ОР 1,46; 95% ДИ 1,31–1,63) при наличии избыточной массы тела ($\text{ИМТ} 25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$) и в 1,78 раза (ОР 1,78; 95% ДИ 1,57–2,01) при наличии ожирения ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) [107]. По другим данным, морбидное ожирение ($\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$) увеличивает риск развития ТЭЛА в 1,7 раза у больных, подвергающихся экстренным хирургическим вмешательствам [108]. Согласно метаанализу 11 когортных исследований с участием около 4 млн пациентов ожирение ассоциируется с повышением риска ВТЭО в 1,62 раза (отношение угроз (ОУ) 1,62; 95% ДИ 1,29–2,04) и риска ТЭЛА в 2,24 раза (ОУ 2,24; 95% ДИ 1,93–2,60). При этом наблюдается достоверная линейная корреляция между величиной ИМТ и риском ВТЭО и ТЭЛА, который увеличивается уже при $\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$ [109].

Более высокий риск ВТЭО у пациентов с ожирением объясняется изменениями механизмов тромбообразования: повышенной активностью тромбоцитов (адипокинины, инсулинорезистентность, воспаление, стаз), прокоагулянтным состоянием (повышенный тканевой фактор, уровень фибриногена, факторы VII, VIII, увеличенная генерация тромбина), нарушением фибринолиза (избыточная продукция ингибитора активатора плазминогена (англ. plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1), активируемого тромбин-активируемым ингибитором фибринолиза (англ. thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI)) и активацией эндотелиальных клеток (тканевая гипоксия) [110, 111].

В обзор M. Shelkrot et al. [112] было включено восемь проспективных и ретроспективных исследований с участием бариатрических пациентов с ожирением и высоким риском ВТЭО, получавших различные дозы эноксапарина – от 30 мг до 60 мг подкожно каждые 12 ч, от 40 мг каждые 24 ч до 0,5 мг/кг/сут. Средний ИМТ в исследованиях варьировался от 44,9 до 63,4 кг/м². Показано, что соответствующие уровни анти-Ха чаще достигались при введении эноксапарина в дозах, превышающих стандартные. Одно из исследований продемонстрировало, что эноксапарин в дозе 40 мг каждые 12 ч снижал частоту ВТЭО у пациентов, перенесших бариатри-

³ Государственный реестр лекарственных средств, ЛП-№(000337)-(РГ-РУ). Дата регистрации в РФ 27.08.2021.

ческую операцию, по сравнению со стандартными дозами. Общий риск кровотечения был одинаков между исследуемыми группами. Авторы пришли к выводу, что стандартные дозы эноксапарина для профилактики ВТЭО могут не обеспечивать оптимальной защиты больных с морбидным ожирением и высоким риском тромбоза. Поэтому таким пациентам может потребоваться увеличенное количество препарата [112].

Другой систематический обзор объединил результаты 11 исследований с участием 6266 пациентов с ожирением, которые получали НМГ с целью первичной профилактики ВТЭО. Показано, что введение повышенных доз антикоагулянтов ассоциируется со снижением риска развития венозного тромбоза на 53% (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,27–0,82) при отсутствии разницы по геморрагическим осложнениям (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,69–1,08) [113].

В проспективном исследовании E.P. Simone et al. [114] и рандомизированном исследовании A. Freeman et al. [115] оценивали анти-Ха-активность при использовании различных доз эноксапарина: 40 и 60 мг. В них были включены больные с ожирением и высоким риском ВТЭО: возраст >70 лет, сердечная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, венозные тромбозы в анамнезе, рак, инсульт, сепсис или иммобильность (определяемая как ограничение подвижности в течение ≥ 3 дней). Клинические результаты оказались лучше у пациентов, получавших 60 мг эноксапарина, а концентрация анти-Ха после третьей инъекции была значительно выше в группе 60 мг по сравнению с 40 мг препарата.

В 2011 г. K.P. Ludwig et al. [116] провели ретроспективное исследование среди пациентов с ИМТ >35 кг/м² или массой тела >150 кг, находившихся в хирургической реанимации. Оценивали режим применения эноксапарина с учетом массы тела (0,5 мг/кг каждые 12 ч). Первичной конечной точкой был процент больных с достижением целевого уровня анти-Ха (от 0,2 до 0,5 МЕ/мл) через 4 ч после третьей или четвертой инъекции. Результаты показали, что 91% пациентов находились в терапевтическом диапазоне, а остальные 9% имели супратерапевтические значения. В исследовании также был выявлен только один ТГВ (4,3%) при отсутствии значимых кровотечений.

В 2012 г. A. Freeman et al. [115] изучили использование различных профилактических доз эноксапарина у 31 госпитализированного пациента с тяжелыми заболеваниями. Больные с ожирением получали либо фиксированную дозу 40 мг/сут, либо более низкую 0,4 мг/кг/сут, либо более высокую 0,5 мг/кг/сут. Первичной конечной точкой был процент достижения целевого уровня анти-Ха от 0,2 до 0,5 МЕ/мл. Этот показатель измерялся ежедневно через 4–6 ч после введения очередной дозы. Установлено, что более 80% пациентов в группе высокой дозы достигли целевых уровней анти-Ха по сравнению с достоверно более низкими значениями в остальных группах. При этом ни у кого не было зарегистрировано кровотечений или тромботических осложнений [115].

В другом исследовании при дозировании эноксапарина натрия на основе ИМТ целевые уровни анти-Ха были достигнуты у 85% пациентов с морбидным ожирением, перенесших бариатрическую операцию [117].

Эти данные позволяют рассматривать новую стратегию дозирования НМГ у больных с выраженным ожирением вне рамок бариатрической хирургии, но исследования ограничены небольшим размером выборки и измеряемыми фармакодинамическими показателями. Важно отметить, что представленный диапазон анти-Ха несколько отличался от исследований, проведенных в бариатрической популяции: 0,18–0,44 против 0,2–0,5 МЕ/мл. Результаты свидетельствуют о том, что более высокие дозы эноксапарина

у пациентов с морбидным ожирением могут быть полезны при различных хирургических вмешательствах для повышения эффективности первичной профилактики ВТЭО.

По данным опубликованного в 2024 г. российского многоцентрового сравнительного исследования у пациентов с грыжами передней брюшной стенки и умеренным/высоким риском ВТЭО по шкале Каприни на фоне применения стандартной схемы оригинального препарата надропарина кальция (0,3–0,4 мл 1 раз в сутки) или индивидуального дозирования с учетом массы тела генерического препарата надропарина кальция (Детромбин®) из расчета 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела в сутки (что примерно соответствует 0,1 мл на 10 кг) для первичной профилактики установлено, что в послеоперационном периоде в основной группе, где на протяжении 7–12 дней использовалась профилактическая доза препарата Детромбин®, его анти-Ха-активность в плазме соответствовала рекомендованным референсным интервалам, тогда как активность оригинального препарата надропарина кальция в стандартной дозировке у пациентов с различной массой тела не достигала рекомендуемого терапевтического диапазона в течение 2 нед послеоперационного периода [49].

В рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей (англ. American College of Chest Physicians, ACCP) 2012 г. отмечена возможность индивидуального подбора дозы НМГ у отдельных пациентов с ожирением. При этом целевой диапазон показателя в плазме крови зависит от кратности введения препарата и составляет 0,6–1,0 МЕ/мл через 4 ч после инъекции при использовании лечебных доз (уровень доказательств очень низкий) [118].

Метаанализ семи исследований не выявил явных преимуществ от подбора лечебной дозы НМГ под контролем анти-Ха-активности при терапии уже состоявшегося ВТЭО [119]. На фоне введения подобранных по актуальной массе тела доз эноксапарина частота обнаружения показателя в целевом диапазоне достигала 45%, а при использовании далтепарина – 71%. Представленные данные не коррелировали с риском развития осложнений, что позволило авторам сделать вывод об отсутствии очевидной пользы подбора дозы НМГ по анти-Ха-активности у больных с ожирением. Между тем описанный подход предполагает точный расчет дозы на основании актуальной массы тела при отсутствии какой-либо непересекаемой верхней границы. Так, пациент с массой тела 170 кг должен получать подкожные инъекции 170 мг (1,7 мл) эноксапарина 2 раза в сутки. На практике подобная доза может вызывать естественные опасения медицинского персонала в отношении возможной ошибки назначения и риска геморрагических осложнений, а также упираться в отсутствие необходимого количества препарата. В данном контексте представляется важным подчеркнуть ранее упомянутый широкий спектр дозировок препарата Детромбин®, позволяющий проводить точное дозирование в соответствии с актуальной массой тела любого пациента.

Длительность профилактики у хирургических пациентов / Prophylaxis duration in surgical patients

Важным вопросом антикоагулянтной профилактики является ее длительность [120]. У общехирургических пациентов без ЗНО стандартным считается курс введения профилактических доз антикоагулянтов, ограниченный 7–10 днями послеоперационного периода. Однако ряд исследований демонстрирует, что повышенный риск развития ВТЭО может сохраняться в течение более длительного срока после выписки из стационара [18, 121–127].

Так, показано, что опасность развития послеоперационной ТЭЛА у пациентов без онкологических заболеваний увеличена

в течение как минимум 12 нед после операции с максимальным ее значением на протяжении первых 6 нед [123]. По данным регистра RIETE, у больных неортопедического профиля с симптоматическими ВТЭО интервал между операцией и выявлением венозного тромбоза составлял в среднем 16 дней (от 8 до 30 дней). При этом до 80% эпизодов произошли после 7 дней послеоперационного периода, а 27% случаев – после 30 дней. В 75% случаев ВТЭО возникли по завершении фармакологической профилактики [128]. Результаты метаанализа 22 исследований с участием порядка 2 млн пациентов свидетельствуют, что при 4-недельном периоде наблюдения 47,1% послеоперационных ВТЭО регистрируются в течение первой недели, 26,9% – в течение второй недели, 15,8% – в течение третьей недели и 10,1% – в течение четвертой недели после вмешательства [129]. Все вместе это подчеркивает необходимость продленной фармакопрофилактики на протяжении как минимум 28 дней после операции у отдельных пациентов неортопедического профиля без ЗНО, но с повышенным риском ВТЭО.

В рамках нескольких рандомизированных клинических исследований доказано, что продление фармакологической профилактики с 1 нед до 1 мес снижает частоту бессимптомного ТГВ на 50–70%, в т.ч. при ЗНО таза и брюшной полости [130–135].

В метаанализе семи РКИ с участием 1728 пациентов, подвергшихся операциям на органах брюшной полости и малого таза преимущественно по причине ЗНО, оценивалась эффективность и безопасность продленной фармакопрофилактики (>14 дней) с помощью НМГ [136]. Продemonстрировано достоверное снижение риска развития послеоперационных ВТЭО (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,26–0,54), включая любой ТГВ (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,27–0,55) и проксимальный ТГВ (ОШ 0,22; 95% ДИ 0,10–0,47), но не симптоматический ТГВ (ОШ 0,30; 95% ДИ 0,08–1,11). При этом не наблюдалось существенной разницы по риску кровотечений (ОШ 1,10; 95% ДИ 0,67–1,81) и по общей смертности (ОШ 1,15; 95% ДИ 0,72–1,84) [136].

Дополнительное подтверждение эффективности и безопасности длительного применения бемипарина получено у пациентов с ЗНО брюшной полости [137]. Продленная фармакопрофилактика ассоциировалась со снижением частоты развития проксимального ТГВ на 88% и уменьшением частоты регистрации комбинированной конечной точки (любой ТГВ, нефатальная ТЭЛА, смерть от любой причины) на 24%.

Увеличение продолжительности фармакологической профилактики (>7 дней) следует рассматривать при развитии дополнительных осложнений послеоперационного периода, в частности хирургической инфекции, которая повышает риск ВТЭО [138, 139]. У больных с ожирением, перенесших бариатрическую операцию, после выписки из стационара необходимо оценивать риск развития ВТЭО и рассматривать возможность продления фармакологической профилактики [140].

Еще одним доказательством целесообразности проведения продленной тромбопрофилактики после операции могут являться результаты российского многоцентрового сравнительного исследования у пациентов с грыжами передней брюшной стенки и умеренным/высоким риском ВТЭО, в котором установлено, что, независимо от выбора препарата (оригинальный препарат надропарина кальция или Детромбин®), в раннем послеоперационном периоде на 3–5-е и 10–14-е сутки наблюдалась тенденция к нарастанию маркеров тромбинемии (D-димера), воспаления и повреждения эндотелия по сравнению с исходными значениями [49].

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО ВНЕСЕНИЮ ДОПОЛНЕНИЙ В НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ / PROPOSALS FOR AMENDMENTS TO NATIONAL CLINICAL GUIDELINES

Актуальность рассмотренных в рамках Совета экспертов вопросов и плодотворность характера обсуждения не вызывают сомнений. После подведения итогов представляется возможным сделать заключения и сформулировать предложения по внесению дополнений в национальные клинические рекомендации (НКР) «Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов», которые изложены ниже.

1. Исходное прогнозирование послеоперационных ВТЭО является основой их успешной профилактики. Точная оценка риска необходима для обеспечения надлежащей тромбопрофилактики и снижения заболеваемости и смертности, ассоциированных с ВТЭО. Оптимальной и валидированной моделью индивидуального прогнозирования ВТЭО у хирургических пациентов служит шкала Каприни. Она учитывает предрасполагающие (связанные с пациентом) и провоцирующие (характеризующие оперативное вмешательство или основное заболевание) факторы риска, а также их общее число и взаимное влияние.

Предложение по внесению дополнений в раздел 2.8.1.2 «Риск развития венозных тромбозомболических осложнений у госпитализированных хирургических пациентов: шкала Каприни (Caprini)»:

Стратификацию хирургических пациентов по риску развития ВТЭО по шкале Каприни в зависимости от исходной суммы баллов рекомендуется осуществлять следующим образом: низкий риск (0–2 балла), умеренный риск (3–4 балла), высокий риск (5–8 баллов), очень высокий риск (9–10 баллов), чрезвычайно высокий риск (≥11 баллов). (УУР А; УДД 2)⁴ [29].

2. Оптимальная стратегия фармакологической профилактики у хирургических пациентов должна выглядеть следующим образом: оценка хирургического вмешательства; определение показаний с учетом факторов риска и баллов по шкале Каприни (наличия противопоказаний для назначения антикоагулянтов); определение сроков начала введения антикоагулянтов, выбор препарата, расчет суточной дозы и кратности инъекций, определение длительности фармакологической профилактики. Выбор конкретного НМГ должен опираться на действующие актуальные НКР, доказательные исследования и инструкцию к лекарственному препарату.

В настоящее время препаратами выбора для первичной профилактики ВТЭО у хирургических пациентов при отсутствии противопоказаний являются НМГ. Доказано, что применение НМГ снижает не только частоту развития симптоматических ВТЭО после операции, но и послеоперационную летальность и частоту фатальной ТЭЛА по сравнению с отсутствием профилактики. НМГ отличаются низким риском развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. При назначении НМГ следует учитывать, что каждый индивидуальный препарат по международному непатентованному наименованию имеет уникальный спектр антитромботического действия, профиль клинической эффективности и безопасности, связанный с особенностями производства, биохимическими и фармакокинетическими параметрами, способом применения в клинической практике, поэтому взаимозаменяемость между этими препаратами ограничена.

Альтернативой фармакологической профилактике, особенно у хирургических пациентов с высоким риском кровотечения или с активным кровотечением, является использование механических

⁴ УУР – уровень убедительности рекомендаций; УДД – уровень достоверности доказательств.

средств, преимущественно переменной пневматической компрессии или электромышечной стимуляции в сочетании с эластичной компрессией, до момента появления возможности введения антикоагулянтов.

Введение НМГ в зависимости от международного непатентованного наименования в дозе для группы умеренного риска начинается за 2–4 ч до операции или через 6–12 ч после нее, а в дозе для группы высокого риска – за 2–12 ч до операции или через 4–12 ч после нее.

В официальных инструкциях к препаратам и клинических рекомендациях отражен унифицированный подход к периоперационному назначению фиксированных профилактических доз НМГ, которые продемонстрировали высокую эффективность и безопасность у большинства хирургических пациентов со стандартным риском ВТЭО и без большого числа коморбидностей. При этом в инструкциях к отдельным НМГ имеются противоречия по выбору оптимальной дозы препарата в соответствии с массой тела, а также не учитывается факт наличия ожирения. Ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), в свою очередь, является дополнительным фактором риска ВТЭО, увеличивая вероятность развития осложнений в 1,6–1,8 раза. Таким образом, у отдельных хирургических пациентов с повышенным риском ВТЭО и ожирением целесообразно осуществлять индивидуальный подбор профилактической дозы НМГ на основании актуальной массы тела. В частности, при использовании надропарина кальция следует определять суточную дозу из расчета 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела, что соответствует примерно 0,1 мл на 10 кг массы тела.

Предложение по внесению дополнений в раздел 5.2.6 «Профилактика ВТЭО у больных хирургического профиля»:

Для фармакологической профилактики у пациентов хирургического профиля с очень высоким (9–10 баллов) и чрезвычайно высоким (≥ 11 баллов) риском ВТЭО по шкале Каприни рекомендуется рассмотреть возможность дозирования НМГ с учетом фактической массы тела. (УУР С; УДД 2) [49, 113].

Комментарий: для профилактики ВТЭО у хирургических пациентов целесообразно рассмотреть возможность дозирования надропарина кальция из расчета 86 анти-Ха МЕ/кг или 0,1 мл на 10 кг массы тела с учетом фактической массы тела пациента [49, 113].

3. Стандартные профилактические дозы НМГ в рамках первичной профилактики ВТЭО у хирургических пациентов могут не обеспечивать достижение целевого диапазона анти-Ха-активности, что влечет за собой повышение риска ВТЭО. Эффективным методом контроля антикоагулянтного действия НМГ является оценка анти-Ха-активности в плазме крови. Контроль анти-Ха-активности с последующей коррекцией дозы НМГ позволяет увеличить число пациентов, находящихся в целевом диапазоне после абдоминальных, пластических и реконструктивных вмешательств, в экстренной хирургии и при лечении ожогов. При наличии технической возможности рекомендуется рассмотреть вариант применения лабораторного контроля для измерения анти-Ха-активности на фоне введения НФГ и НМГ для оценки индивидуального ответа у пациентов с высоким, очень высоким и чрезвычайно высоким риском ВТЭО, в т.ч. у коморбидных пациентов. Целесообразно широкое внедрение методики в клиническую практику хирургических стационаров.

Предложение по внесению дополнений в раздел 5.2.6 «Профилактика ВТЭО у больных хирургического профиля»:

У хирургических пациентов с дефицитом массы тела ($< 50 \text{ кг}$), при выраженном ожирении ($> 120 \text{ кг}$), беременности, тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина от 15 до

30 мл/мин) и печени, с очень высоким и чрезвычайно высоким риском ВТЭО (≥ 9 баллов по шкале Каприни), в критическом состоянии при назначении профилактических доз НМГ рекомендуется рассмотреть возможность определения анти-Ха-активности в плазме крови через 3–5 ч после первой инъекции для оценки достижения рекомендуемого целевого диапазона лаборатории с последующим контролем на 3–4-е сутки и возможной коррекцией дозы препарата для достижения целевого диапазона через 2–3 введенные дозы. (УУР С; УДД 2) [58, 119].

Комментарий: предпочтительным является определение анти-Ха-активности хромогенным методом с использованием соответствующих тест-систем для НМГ, референтные значения целевого диапазона и интерпретация результатов определена в рекомендациях по лабораторной диагностике. Целевые значения анти-Ха-активности определяются производителем и представлены в инструкциях к препаратам. При недостижении целевого диапазона рекомендуется увеличение суточной дозы НМГ на 50–100% или до 50% лечебной дозы с возможным переходом на двукратный режим введения препарата и одновременное определение активности антитромбина в плазме крови. При использовании препарата надропарин кальция возможен переход на режим дозирования из расчета 86 анти-Ха МЕ/кг или 0,1 мл на 10 кг массы тела 1 раз в сутки с учетом фактической массы тела пациента [49].

4. При проведении антикоагулянтной профилактики у хирургических пациентов важным аспектом является ее продолжительность. Доказано, что риск развития ВТЭО остается повышенным после выписки из стационара на протяжении как минимум 4–12 нед у больных неортопедического профиля при отсутствии злокачественных новообразований. Продление срока фармакологической профилактики до 1 мес снижает частоту возникновения ТГВ на 50–70%, в т.ч. после хирургического лечения опухолей таза и брюшной полости. В послеоперационном периоде целесообразно рассматривать увеличение продолжительности фармакологической профилактики более 7 дней у пациентов с развившимися послеоперационными, в частности инфекционными, осложнениями. Продленная тромбопрофилактика в течение 4–6 нед и более с использованием НМГ снижает риск ВТЭО по сравнению с тромбопрофилактикой только в период госпитализации, без увеличения опасности кровотечений, осложнений или смерти после операций на органах брюшной полости и малого таза. У пациентов с ожирением, перенесших любую хирургическую или бариатрическую операцию, после выписки необходимо оценивать риск развития ВТЭО и рассматривать возможность продленного применения антикоагулянтов.

Таким образом, при хирургических операциях, в т.ч. по поводу злокачественных опухолей брюшной полости и малого таза, увеличение продолжительности фармакологической профилактики антикоагулянтами до 4 нед и более снижает частоту ВТЭО и является безопасным. Сохранение избыточного риска венозного тромбоза на амбулаторном этапе послеоперационного периода определяет необходимость проведения новых рандомизированных клинических исследований для оценки эффективности и безопасности продления фармакологической профилактики, определения оптимальной ее длительности с учетом как тромботического риска, так и опасности кровотечений, а также их влияния на смертность.

Предложение по внесению дополнений в раздел 5.2.6 «Профилактика ВТЭО у больных хирургического профиля»:

Для снижения частоты развития послеоперационных ВТЭО у хирургических пациентов с высоким (5–8 баллов), очень высо-

ким (9–10 баллов) и чрезвычайно высоким (≥ 11 баллов) риском ВТЭО по шкале Каприни рекомендуется рассмотреть возможность проведения продленной фармакологической профилактики с помощью НМГ в течение 2–6 нед после операции, включая амбулаторный этап лечения и реабилитации. (УУР С; УДД 1) [136, 141].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015; 9 (4-2): 1–52.
2. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А. и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология*. 2023; 17 (3): 152–296. <https://doi.org/10.17116/flebo202317031152>.
3. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; North American Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale du Phlebologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism: international consensus statement (guidelines according to scientific evidence). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013; 19 (2): 116–8. <https://doi.org/10.1177/1076029612474840>.
4. Darzi A.J., Karam S.G., Charide R., et al. Prognostic factors for VTE and bleeding in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2020; 135 (20): 1788–810. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003603>.
5. Anderson D.R., Morgano G.P., Bennett C., et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv*. 2019; 3 (23): 3898–944. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000975>.
6. Schünemann H.J., Cushman M., Burnett A.E., et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018; 2 (22): 3198–225. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022954>.
7. Nicolaides A.N., Fareed J., Spyropoulos A.C., et al. Prevention and management of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*. 2024; 43 (1): 1–222. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.23.05177-5>.
8. Duranteau J., Taccone F.S., Verhamme P., Ageno W. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: intensive care. *Eur J Anaesthesiol*. 2018; 35 (2): 142–6. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000707>.
9. Gee E. The National VTE Exemplar Centres Network response to implementation of updated NICE guidance: venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism (NG89). *Br J Haematol*. 2019; 186 (5): 792–3. <https://doi.org/10.1111/bjh.16010>.
10. Encke A., Haas S., Kopp I. Clinical practice guideline: the prophylaxis of venous thromboembolism. *Dtsch Arztebl Int*. 2016; 113 (31–32): 532–8. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0532>.
11. Khan F., Rahman A., Carrier M., et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019; 366: I4363. <https://doi.org/10.1136/bmj.I4363>.
12. Heit J.A., Ashrani A., Crusan D.J., et al. Reasons for the persistent incidence of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2017; 117 (2): 390–400. <https://doi.org/10.1160/TH16-07-0509>.
13. Лебедев Н.Н., Бабицкий А.А., Шихметов А.Н. и др. Современные подходы и нерешенные вопросы профилактики венозных тромбозмболических осложнений при хирургических вмешательствах. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2023; 18 (1): 126–33. https://doi.org/10.25881/20728255_2023_18_1_126.
14. Андрияшкин А.В., Кулиев С.А., Никишков А.С. и др. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений у больных с послеоперационными вентральными грыжами: результаты observational поперечного исследования. *Флебология*. 2017; 11 (1): 17–20. <https://doi.org/10.17116/flebo201711117-20>.
15. Ян С. Инцидентность венозных тромбозов европейской популяции: роль хирургических вмешательств. *Медицина неотложных состояний*. 2017; 4: 24–9.
16. Костюченко М.В. Современные методы профилактики тромбозмболических осложнений в послеоперационном периоде. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 102–7.
17. Arshad N., Isaksen T., Hansen J.B., Brækkan S.K. Time trends in incidence rates of venous thromboembolism in a large cohort recruited from the general population. *Eur J Epidemiol*. 2017; 32 (4): 299–305. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0238-y>.
18. Heit J.A., O'Fallon W.M., Petterson T.M., et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002; 162 (11): 1245–8. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.11.1245>.
19. Gangireddy C., Rectenwald J.R., Upchurch G.R., et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg*. 2007; 45 (2): 335–41. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.10.034>.
20. Wilson S., Chen X., Cronin M., et al. Thrombosis prophylaxis in surgical patients using the Caprini Risk Score. *Curr Probl Surg*. 2022; 59 (11): 101221. <https://doi.org/10.1016/j.cpsurg.2022.101221>.
21. Meknas D., Brækkan S.K., Hansen J.B., Morelli V.M. Surgery as a trigger for incident venous thromboembolism: results from a population-based case-crossover study. *TH Open*. 2023; 7 (3): e244–50. <https://doi.org/10.1055/a-2159-9957>.
22. Петриков А.С. Парнапарин натрия – современные возможности терапии и профилактики венозных тромбозмболических осложнений. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2020; 11: 115–26. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202011115>.
23. Кузнецов М.Р., Марченко И.П., Федоров Е.Е. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в хирургии. *Амбулаторная хирургия*. 2018; 1–2: 20–5. <https://doi.org/10.21518/1995-14772018-1-2-20-25>.
24. Grimnes G., Isaksen T., Tichelaar Y.I.G.V., et al. Acute infection as a trigger for incident venous thromboembolism: results from a population-based case-crossover study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017; 2 (1): 85–92. <https://doi.org/10.1002/rth2.12065>.
25. Bjøri E., Johnsen H.S., Hansen J.B., Brækkan S.K. Hospitalization as a trigger for venous thromboembolism – results from a population-based case-crossover study. *Thromb Res*. 2019; 176: 115–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.02.024>.
26. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000; 160 (6): 809–15. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.809>.
27. Salzman E.W., Hirsh J. Prevention of venous thromboembolism. In:

- Colman R.W., Hirsh J., Marder V.J. (Eds.) Hemostasis and thrombosis, basic principles and clinical practice. New York, NY: Lippincott; 1982: 986 pp.
28. Rogers S.O. Jr., Kilaru R.K., Hosokawa P., et al. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*. 2007; 204 (6): 1211–21. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.02.072>.
29. Lobastov K., Urbanek T., Stepanov E., et al. The thresholds of Caprini score associated with increased risk of venous thromboembolism across different specialties: a systematic review. *Ann Surg*. 2023; 277 (6): 929–37. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005843>.
30. Hanh B.M., Cuong L.Q., Son N.T., et al. Determination of risk factors for venous thromboembolism by an adapted Caprini scoring system in surgical patients. *J Pers Med*. 2019; 9 (3): 36. <https://doi.org/10.3390/jpm9030036>.
31. Albayati M.A., Grover S.P., Saha P., et al. Postsurgical inflammation as a causative mechanism of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2015; 41 (6): 615–20. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556726>.
32. Cofrancesco E., Cortellaro M., Leonardi P., et al. Markers of hemostatic system activation during thromboprophylaxis with recombinant hirudin in total hip replacement. *Thromb Haemost*. 1996; 75 (3): 407–11.
33. Arnesen H., Dahl O.E., Aspelin T., et al. Sustained prothrombotic profile after hip replacement surgery: the influence of prolonged prophylaxis with dalteparin. *J Thromb Haemost*. 2003; 1 (5): 971–5. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00111.x>.
34. Samama C.M., Thiry D., Elalamy I., et al. Perioperative activation of hemostasis in vascular surgery patients. *Anesthesiology*. 2001; 94 (1): 74–8. <https://doi.org/10.1097/00000542-200101000-00015>.
35. Лобастов К.В., Деметьева Г.И., Лаберко Л.А. Современные представления об этиологии и патогенезе венозного тромбоза: переосмысление триады Вирхова. *Флебология*. 2019; 13 (3): 227–35. <https://doi.org/10.17116/flebo201913031227>.
36. Лобастов К.В., Баринов В.Е., Счастливцев И.В., Лаберко Л.А. Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбозов в группе высокого риска. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014; 114 (12): 16–23.
37. Pandor A., Tonkins M., Goodacre S., et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in hospitalised adult patients: a systematic review. *BMJ Open*. 2021; 11 (7): e045672. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045672>.
38. Лобастов К.В., Ковальчук А.В., Барганжия А.Б. и др. Приверженность использованию шкалы Каприни среди отечественных специалистов: результаты электронного анкетирования. *Хирург*. 2022; 6: 54–66. <https://doi.org/10.33920/med-15-2206-06>.
39. Gould M.K., Garcia D.A., Wren S.M., et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2 Suppl.): e227S–77S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2297>.
40. Pannucci C.J., Dreszer G., Wachtman C.F., et al. Postoperative enoxaparin prevents symptomatic venous thromboembolism in high-risk plastic surgery patients. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 128 (5): 1093–103. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31822b6817>.
41. Obi A.T., Pannucci C.J., Nackashi A., et al. Validation of the Caprini venous thromboembolism risk assessment model in critically ill surgical patients. *JAMA Surg*. 2015; 150 (10): 941–8. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.1841>.
42. Yarlagadda B.B., Brook C.D., Stein D.J., Jalisi S. Venous thromboembolism in otolaryngology surgical inpatients receiving chemoprophylaxis. *Head Neck*. 2014; 36 (8): 1087–93. <https://doi.org/10.1002/hed.23411>.
43. Lobastov K., Barinov V., Schastlivtsev I., et al. Validation of the Caprini risk assessment model for venous thromboembolism in high-risk surgical patients in the background of standard prophylaxis. *J Vasc Surgery*. 2016; 4 (2): 153–60. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2015.09.004>.
44. Серебрянский И.И. «Глобальные» и «локальные» тесты системы гемостаза в диагностике гиперкоагуляционного синдрома. *Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией*. 2012; 12: 27–34.
45. Ярец Ю.И. Тромбозоластография: основные показатели, интерпретация результатов. URL: https://www.rcrm.by/upload/science/posob_doctor/2018-26.pdf (дата обращения 10.04.2024).
46. Шулуто А.М., Атауллаханов Ф.И., Баландина А.Н. и др. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза. М.: Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; 2015: 72 с.
47. Lobastov K., Dementieva G., Soshitova N., et al. Utilization of the Caprini score in conjunction with thrombodynamic testing reduces the number of unpredicted postoperative venous thromboembolism events in patients with colorectal cancer. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020; 8 (1): 31–41. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.06.015>.
48. Кательницкая О.В., Кит О.И., Гуськова Н.К. и др. Оценка функционального состояния свертывающей системы в послеоперационном периоде у больных со злокачественными новообразованиями органов желудочно-кишечного тракта. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2017; 4-2: 48–57.
49. Петриков А.С., Сучков И.А., Ройтман Е.В. и др. Первичная профилактика венозных тромбозомических осложнений умеренного и высокого риска у хирургических пациентов с грыжами передней брюшной стенки. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2024; 1: 57–70. <https://doi.org/10.25555/THR.2024.1.1087>.
50. Wall V., Fleming K.I., Tonna J.E., et al. Anti-factor Xa measurements in acute care surgery patients to examine enoxaparin dose. *Am J Surg*. 2018; 216 (2): 222–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.07.014>.
51. Pannucci C.J., Fleming K.I., Bertolaccini C.B., et al. Assessment of anti-factor Xa levels of patients undergoing colorectal surgery given once-daily enoxaparin prophylaxis: a clinical study examining enoxaparin pharmacokinetics. *JAMA Surg*. 2019; 154 (8): 697–704. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.1165>.
52. Pannucci C.J., Fleming K.I., Holoyda K., et al. Enoxaparin 40 mg per day is inadequate for venous thromboembolism prophylaxis after thoracic surgical procedure. *Ann Thorac Surg*. 2018; 106 (2): 404–11. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2018.02.085>.
53. Pannucci C.J., Rockwell W.B., Ghanem M., et al. Inadequate enoxaparin dosing predicts 90-day venous thromboembolism risk among plastic surgery inpatients: an examination of enoxaparin pharmacodynamics. *Plast Reconstr Surg*. 2017; 139 (4): 1009–20. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000003159>.
54. Khoursheed M., Al-Bader I., Al-Asfar F., et al. Therapeutic effect of low-molecular weight heparin and incidence of lower limb deep venous thrombosis and pulmonary embolism after laparoscopic bariatric surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2013; 23 (6): 491–3. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e31828e3c92>.
55. Rowan B.O., Kuhl D.A., Lee M.D., et al. Anti-Xa levels in bariatric surgery patients receiving prophylactic enoxaparin. *Obes Surg*. 2008; 18 (2): 162–6. <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9381-y>.
56. Faraklas I., Ghanem M., Brown A., Cochran A. Evaluation of an enoxaparin dosing calculator using burn size and weight. *J Burn Care Res*. 2013; 34 (6): 621–7. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3182a2a855>.
57. Pannucci C.J., Fleming K.I., Bertolaccini C., et al. Optimal dosing of prophylactic enoxaparin after surgical procedures: results of the double-blind, randomized, controlled Fixed or Variable Enoxaparin (FIVE) Trial. *Plast Reconstr Surg*. 2021; 147 (4): 947–58. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000007780>.
58. Wu T., Xia X., Chen W., et al. The effect of anti-Xa monitoring on the

- safety and efficacy of low-molecular-weight heparin anticoagulation therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2020; 45 (4): 602–8. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13169>.
59. Verhoeff K., Raffael K., Connell M., et al. Relationship between anti-Xa level achieved with prophylactic low-molecular weight heparin and venous thromboembolism in trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2022; 93 (2): e61–70. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003580>.
60. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M. Executive summary: anti-thrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141 (2 Suppl.): 7S–47S. <https://doi.org/10.1378/chest.1412S3>.
61. Hutt Centeno E., Militello M., Gomes M.P. Anti-Xa assays: what is their role today in antithrombotic therapy? *Cleve Clin J Med.* 2019; 86 (6): 417–25. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.18029>.
62. Kufel W.D., Seabury R.W., Darko W., et al. Clinical feasibility of monitoring enoxaparin anti-Xa concentrations: are we getting it right? *Hosp Pharm.* 2017; 52 (3): 214–20. <https://doi.org/10.1310/hpj5203-214>.
63. Smythe M.A., Priziola J., Dobesh P.P., et al. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41 (1): 165–86. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1315-2>.
64. Pezzuoli G., Neri Serneri G.G., Settembrini P., et al. Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low-molecular weight heparin Cy 216: a multicentre, double-blind, randomized, controlled, clinical trial versus placebo (STEP). STEP-Study Group. *Int Surg.* 1989; 74 (4): 205–10.
65. Marassi A., Balzano G., Mari G., et al. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in cancer patients. A randomized trial with low molecular weight heparin (CY 216). *Int Surg.* 1993; 78 (2): 166–70.
66. Bergqvist D., Flordal P.A., Friberg B., et al. Thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (tinzaparin) in emergency abdominal surgery. A double-blind multicenter trial. *Vasa.* 1996; 25 (2): 156–60.
67. Kakkar V.V., Boeckl O., Boneu B., et al. Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. *World J Surg.* 1997; 21 (1): 2–8. <https://doi.org/10.1007/s002689900185>.
68. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg.* 1997; 84 (8): 1099–103.
69. Creperio G., Marabini M., Ciocia G., et al. Evaluation of the effectiveness and safety of Fragmin (Kabi 2165) versus calcium heparin in the prevention of deep venous thrombosis in general surgery. *Minerva Chir.* 1990; 45 (17): 1101–6 (in Italian).
70. Garcea D., Martuzzi F., Santelmo N., et al. Post-surgical deep vein thrombosis prevention: evaluation of the risk/benefit ratio of fractionated and unfractionated heparin. *Curr Med Res Opin.* 1992; 12 (9): 572–83. <https://doi.org/10.1185/03007999209111524>.
71. Gazzaniga G.M., Angelini G., Pastorino G., et al. Enoxaparin in the prevention of deep venous thrombosis after major surgery: multicentric study. The Italian Study Group. *Int Surg.* 1993; 78 (3): 271–5.
72. Haas S. Low molecular weight heparins in the prevention of venous thromboembolism in nonsurgical patients. *Semin Thromb Hemost.* 1999; 25 (Suppl. 3): 101–5.
73. Hartl P., Brücke P., Dienstl E., Vinazzer H. Prophylaxis of thromboembolism in general surgery: comparison between standard heparin and fragmin. *Thromb Res.* 1990; 57 (4): 577–84. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(90\)90074-m](https://doi.org/10.1016/0049-3848(90)90074-m).
74. Hoffmann R., Lariadèr F. Perioperative prevention of thromboembolism with standard heparin and low molecular weight heparin, evaluation of postoperative hemorrhage. A double-blind, prospective, randomized and mono-center study. *Langenbecks Arch Chir.* 1992; 377 (5): 258–61 (in German). <https://doi.org/10.1007/BF00189469>.
75. Kakkar V.V., Cohen A.T., Edmonson R.A., et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet.* 1993; 341 (8840): 259–65. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92614-y](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92614-y).
76. Koppenhagen K., Tröster E., Matthes M., Häring R. Prevention of thrombosis with low molecular weight heparin as the only substance and/or with DHE: results of clinical studies. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir.* 1990; 1163–6 (in German).
77. Koppenhagen K., Adolf J., Matthes M., et al. Low molecular weight heparin and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery. *Thromb Haemost.* 1992; 67 (6): 627–30.
78. McLeod R.S., Geerts W.H., Sniderman K.W., et al. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the Canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg.* 2001; 233 (3): 438–44. <https://doi.org/10.1097/0000658-200103000-00020>.
79. Moreno Gonzalez E., Fontcuberta J., de la Llama F. Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 (ROVI), during abdominal surgery. EMRO1 (Grupo Estudio Multicéntrico RO-11). *Hepatogastroenterology.* 1996; 43 (9): 744–7.
80. Nurmohamed M.T., Verhaeghe R., Haas S., et al. A comparative trial of a low molecular weight heparin (enoxaparin) versus standard heparin for the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg.* 1995; 169 (6): 567–71. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(99\)80222-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(99)80222-0).
81. Wolf H., Encke A., Haas S., Welzel D. Comparison of the efficacy and safety of Sandoz low molecular weight heparin and unfractionated heparin: interim analysis of a multicenter trial. *Semin Thromb Hemost.* 1991; 17 (4): 343–6. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1002632>.
82. Liezorovicz A., Picolet H., Peyrieux J.C., Boissel J.P. Prevention of perioperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicentre double blind study comparing two doses of Logiparin and standard heparin. H.B.P.M. Research Group. *Br J Surg.* 1991; 78 (4): 412–6. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800780410>.
83. Breddin H.K. Low molecular weight heparins in the prevention of deep-vein thrombosis in general surgery. *Semin Thromb Hemost.* 1999; 25 (Suppl. 3): 83–9.
84. Jørgensen L.N., Wille-Jørgensen P., Hauch O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg.* 1993; 80 (6): 689–704. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800800607>.
85. Koch A., Ziegler S., Breitschwerdt H., Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res.* 2001; 102 (4): 295–309. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(01\)00251-1](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(01)00251-1).
86. Koch A., Bouges S., Ziegler S., et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg.* 1997; 84 (6): 750–9.
87. Leizorovicz A., Haugh M.C., Chapuis F.R., et al. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ.* 1992; 305 (6859): 913–20. <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6859.913>.
88. Mismetti P., Laporte S., Darmon J.Y., et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg.* 2001; 88 (7): 913–30. <https://doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.01800.x>.
89. Nurmohamed M.T., Rosendaal F.R., Büller H.R., et al. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet.* 1992; 340 (8812): 152–6. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93223-a](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93223-a).
90. Palmer A.J., Schramm W., Kirchhof B., Bergemann R. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin for prevention of thromboembolism in general surgery: a meta-analysis of randomised

- clinical trials. *Haemostasis*. 1997; 27 (2): 65–74. <https://doi.org/10.1159/000217436>.
91. Wille-Jørgensen P., Rasmussen M.S., Andersen B.R., Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 4: CD001217. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001217>.
92. Warkentin T.E., Roberts R.S., Hirsh J., Kelton J.G. An improved definition of immune heparin-induced thrombocytopenia in postoperative orthopedic patients. *Arch Intern Med*. 2003; 163 (20): 2518–24. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.20.2518>.
93. Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J., et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995; 332 (20): 1330–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM199505183322003>.
94. Шевченко Ю.Л., Лядов К.В., Стойко Ю.М. и др. Профилактика тромбозмболических осложнений в многопрофильном хирургическом стационаре. *Лечебное дело*. 2005; 3: 3–15.
95. Шевченко Ю.Л., Лядов К.В., Стойко Ю.М. и др. Компьютерная программа “DecisionMatrix” в определении индивидуального риска тромбозмболических осложнений у больных хирургического профиля. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2004; 7: 38–41.
96. Замятин М.Н., Стойко Ю.М., Петрова Н.В. Патфизиологические основы выбора антикоагулянтов для профилактики и лечения тромботических осложнений в многопрофильном стационаре. *Клиническая патофизиология*. 2017; 22 (1): 3–10.
97. Kalodiki E., Leong W. SASAT (South Asian Society on Atherosclerosis & Thrombosis) proposal for regulatory guidelines for generic low-molecular weight heparins (LMWHs). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009; 15 (1): 8–11. <https://doi.org/10.1177/1076029608329113>.
98. Agnelli G., Bergqvist D., Cohen A.T., et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg*. 2005; 92 (10): 1212–20. <https://doi.org/10.1002/bjs.5154>.
99. Collins R., Baigent C., Sandercock P., Peto R. Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomised trials. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994; 309 (6963): 1215–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.309.6963.1215>.
100. Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Хизроева Д.Х. и др. Антикоагулянтные, противовоспалительные, противовирусные и противоопухолевые свойства гепаринов. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021; 15 (3): 295–312. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.216>.
101. Открытое рандомизированное перекрестное сравнительное исследование фармакодинамики (фармакодинамической эквивалентности), безопасности и переносимости препаратов Надропарин кальция, раствор для подкожного введения (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) и Фраксипарин, раствор для подкожного введения (Аспен Фарма Трейдинг Лимитед, Ирландия) при однократном подкожном введении здоровым добровольцам. GRLS Base. Протокол № KI/1118-1. URL: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrail/480> (дата обращения 10.04.2024).
102. Macie C., Forbes L., Foster G.A., Douketis J.D. Dosing practices and risk factors for bleeding in patients receiving enoxaparin for the treatment of an acute coronary syndrome. *Chest*. 2004; 125 (5): 1616–21. <https://doi.org/10.1378/chest.125.5.1616>.
103. Witt D.M., Nieuwlaat R., Clark N.P., et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 2018; 2 (22): 3257–91. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893>.
104. Spyropoulos A.C., Preblich R., Kwong W.J., et al. Is adherence to the American College of Chest Physicians recommended anticoagulation treatment duration associated with different outcomes among patients with venous thromboembolism? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017; 23 (6): 532–41. <https://doi.org/10.1177/1076029616680475>.
105. Фролов Д.В., Петров В.И., Суханова Г.А. и др. Первичная профилактика венозных тромбозмболических осложнений: современное состояние проблемы. *Флебология*. 2022; 16 (2): 164–74. <https://doi.org/10.17116/flebo202216021164>.
106. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фраксипарин®. Государственный реестр лекарственных средств. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=47fefb31-a433-4f0a-a1c9-d82b3f3e4476 (дата обращения 10.04.2024).
107. Parkin L., Sweetland S., Balkwill A., et al. Body mass index, surgery, and risk of venous thromboembolism in middle-aged women: a cohort study. *Circulation*. 2012; 125 (15): 1897–904. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.063354>.
108. Pahlkötter M.K., Mohidul S., Moen M.R., et al. BMI and VTE risk in emergency general surgery, does size matter? An ACS-NSQIP database analysis. *Am Surg*. 2020; 86 (12): 1660–5. <https://doi.org/10.1177/0003134820940272>.
109. Rahmani J., Haghighian Roudsari A., Bawadi H., et al. Relationship between body mass index, risk of venous thromboembolism and pulmonary embolism: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies among four million participants. *Thromb Res*. 2020; 192: 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.014>.
110. Venclauskas L., Maleckas A., Arcelus J. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: surgery in the obese patient. *Eur J Anaesthesiol*. 2018; 35 (2): 147–53. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000703>.
111. Freeman A.L., Pendleton R.C., Rondina M.T. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010; 8 (12): 1711–21. <https://doi.org/10.1586/erc.10.160>.
112. Shelkrot M., Miraka J., Perez M.E. Appropriate enoxaparin dose for venous thromboembolism prophylaxis in patients with extreme obesity. *Hosp Pharm*. 2014; 49 (8): 740–7. <https://doi.org/10.1310/hpj4908-740>.
113. Liu J., Qiao X., Wu M., et al. Strategies involving low-molecular-weight heparin for the treatment and prevention of venous thromboembolism in patients with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2023; 14: 1084511. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1084511>.
114. Simone E.P., Madan A.K., Tichansky D.S., et al. Comparison of two low molecular weight heparin dosing regimens for patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Surg Endosc*. 2008; 22 (11): 2392–5. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-9997-6>.
115. Freeman A., Horner T., Pendleton R.C., Rondina M.T. Prospective comparison of three enoxaparin dosing regimens to achieve target antifactor Xa levels in hospitalized, medically ill patients with extreme obesity. *Am J Hematol*. 2012; 87 (7): 740–3. <https://doi.org/10.1002/ajh.23228>.
116. Ludwig K.P., Simons H.J., Mone M., et al. Implementation of an enoxaparin protocol for venous thromboembolism prophylaxis in obese surgical intensive care unit patients. *Ann Pharmacother*. 2011; 45 (11): 1356–62. <https://doi.org/10.1345/aph.1Q313>.
117. Chang C.K., Higgins R.M., Rein L., et al. Effectiveness of body mass index-based prophylactic enoxaparin dosing in bariatric surgery patients. *J Surg Res*. 2023; 287: 168–75. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2023.01.018>.
118. Garcia D.A., Baglin T.P., Weitz J.I., et al. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2 Suppl.): e24S–43S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2291>.
119. Witt D.M., Nieuwlaat R., Clark N.P., et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 2018; 2 (22): 3257–91. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893>.

120. Стойко Ю.М., Замятин М.Н. Специфическая профилактика тромбоземболических осложнений у пациентов с высоким и очень высоким риском. *Трудный пациент*. 2007; 5 (6–7): 35–8.
121. Scurr J.H., Coleridge-Smith P.D., Hasty J.H. Deep venous thrombosis: a continuing problem. *BMJ*. 1988; 297 (6640): 28. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6640.28>.
122. Arcelus J.I., Caprini J.A., Traverso C.I. Venous thromboembolism after hospital discharge. *Semin Thromb Hemost*. 1993; 19 (Suppl. 1): 142–6.
123. Caron A., Depas N., Chazard E., et al. Risk of pulmonary embolism more than 6 weeks after surgery among cancer-free middle-aged patients. *JAMA Surg*. 2019; 154 (12): 1126–32. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.3742>.
124. Arcelus J.I., Monreal M., Caprini J.A., et al. Clinical presentation and time-course of postoperative venous thromboembolism: results from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008; 99 (3): 546–51. <https://doi.org/10.1160/TH07-10-0611>.
125. Bergqvist D., Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. *Br J Surg*. 1985; 72 (2): 105–8. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800720211>.
126. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L., et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006; 243 (1): 89–95. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000193959.44677.48>.
127. Merkow R.P., Bilimoria K.Y., McCarter M.D., et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg*. 2011; 254 (1): 131–7. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31821b98da>.
128. Expósito-Ruiz M., Arcelus J.I., Caprini J.A., et al. Timing and characteristics of venous thromboembolism after noncancer surgery. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021; 9 (4): 859–67.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.11.017>.
129. Singh T., Lavikainen L.I., Halme A.L.E., et al. Timing of symptomatic venous thromboembolism after surgery: meta-analysis. *Br J Surg*. 2023; 110 (5): 553–61. <https://doi.org/10.1093/bjs/znad035>.
130. Egger B., Schmid S.W., Naef M., et al. Efficacy and safety of weight-adapted nadroparin calcium vs. heparin sodium in prevention of clinically evident thromboembolic complications in 1,190 general surgical patients. *Dig Surg*. 2000; 17 (6): 602–9. <https://doi.org/10.1159/000051969>.
131. Lausen I., Jensen R., Jorgensen L.N., et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg*. 1998; 164 (9): 657–63. <https://doi.org/10.1080/110241598750005534>.
132. Heit J.A., Melton L.J. 3rd, Lohse C.M., et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76 (11): 1102–10. <https://doi.org/10.4065/76.11.1102>.
133. Rasmussen M.S. Preventing thromboembolic complications in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis. *Cancer Treat Rev*. 2002; 28 (3): 141–4. [https://doi.org/10.1016/s0305-7372\(02\)00043-9](https://doi.org/10.1016/s0305-7372(02)00043-9).
134. Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T., et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346 (13): 975–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012385>.
135. Rasmussen M.S., Jorgensen L.N., Wille-Jørgensen P., et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost*. 2006; 4 (11): 2384–90. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02153.x>.
136. Felder S., Rasmussen M.S., King R., et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3 (3): CD004318. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004318.pub4>.
137. Kakkar V.V., Balibrea J.L., Martínez-González J., Prandoni P. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost*. 2010; 8 (6): 1223–9. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03892.x>.
138. Kaatz S., Spyropoulos A.C. Venous thromboembolism prophylaxis after hospital discharge: transition to preventive care. *Hosp Pract*. 2011; 39 (3): 7–15. <https://doi.org/10.3810/hp.2011.08.574>.
139. Amin A.N., Lenhart G., Princic N., et al. Retrospective administrative database study of the time period of venous thromboembolism risk during and following hospitalization for major orthopedic or abdominal surgery in real-world US patients. *Hosp Pract*. 2011; 39 (2): 7–17. <https://doi.org/10.3810/hp.2011.04.390>.
140. Clayton J.K., Anderson J.A., McNicol G.P. Preoperative prediction of postoperative deep vein thrombosis. *Br Med J*. 1976; 2 (6041): 910–2. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6041.910>.
141. Knoll W., Fergusson N., Ivankovic V., et al. Extended thromboprophylaxis following major abdominal/pelvic cancer-related surgery: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Thromb Res*. 2021; 204: 114–22. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.06.010>.

REFERENCES:

1. Bockeria L.A., Zatevakhin I.I., Kiriyaenko A.I., et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEs). *Flebologiya / Journal of Venous Disorders*. 2015; 9 (4-2): 1–52 (in Russ.).
2. Seliverstov E.I., Lobastov K.V., Ilyukhin E.A., et al. Prevention, diagnostics and treatment of deep vein thrombosis. Russian experts consensus. *Flebologiya / Journal of Venous Disorders*. 2023; 17 (3): 152–296 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/flebo202317031152>.
3. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; North American Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale du Phlébologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism: international consensus statement (guidelines according to scientific evidence). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013; 19 (2): 116–8. <https://doi.org/10.1177/1076029612474840>.
4. Darzi A.J., Karam S.G., Charide R., et al. Prognostic factors for VTE and bleeding in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2020; 135 (20): 1788–810. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003603>.
5. Anderson D.R., Morgano G.P., Bennett C., et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv*. 2019; 3 (23): 3898–944. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000975>.
6. Schünemann H.J., Cushman M., Burnett A.E., et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018; 2 (22): 3198–225. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022954>.
7. Nicolaides A.N., Fareed J., Spyropoulos A.C., et al. Prevention and management of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*. 2024; 43 (1): 1–222. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.23.05177-5>.
8. Duranteau J., Taccone F.S., Verhamme P., Ageno W. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: intensive care. *Eur J Anaesthesiol*. 2018; 35 (2): 142–6. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000707>.
9. Gee E. The National VTE Exemplar Centres Network response to

- implementation of updated NICE guidance: venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism (NG89). *Br J Haematol*. 2019; 186 (5): 792–3. <https://doi.org/10.1111/bjh.16010>.
10. Encke A., Haas S., Kopp I. Clinical practice guideline: the prophylaxis of venous thromboembolism. *Dtsch Arztebl Int*. 2016; 113 (31–32): 532–8. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0532>.
11. Khan F., Rahman A., Carrier M., et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019; 366: I4363. <https://doi.org/10.1136/bmj.I4363>.
12. Heit J.A., Ashrani A., Crusan D.J., et al. Reasons for the persistent incidence of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2017; 117 (2): 390–400. <https://doi.org/10.1160/TH16-07-0509>.
13. Lebedev N.N., Babitsky A.A., Shikhmetov A.N., et al. Modern approaches and unresolved issues of prevention of venous thromboembolic complications during surgical interventions. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2023; 18 (1): 126–33 (in Russ.). https://doi.org/10.25881/20728255_2023_18_1_126.
14. Andriyashkin A.V., Kuliev S.A., Nikishkov A.S., et al. The prevention of venous thromboembolism in the patients with incisional hernias: the results of an observational cross-sectional study. *Flebologiya / Journal of Venous Disorders*. 2017; 11 (1): 17–20 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/flebo201711117-20>.
15. Yan S. The incidence of venous thrombosis in the European population: the role of surgical interventions. *Meditsina neotlozhnyh sostoyaniy / Emergency Medicine*. 2017; 4: 24–9 (in Russ.).
16. Kostyuchenko M.V. Modern methods for the prevention of thromboembolic complications in the postoperative period. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 102–7 (in Russ.).
17. Arshad N., Isaksen T., Hansen J.B., Brækkan S.K. Time trends in incidence rates of venous thromboembolism in a large cohort recruited from the general population. *Eur J Epidemiol*. 2017; 32 (4): 299–305. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0238-y>.
18. Heit J.A., O'Fallon W.M., Petterson T.M., et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002; 162 (11): 1245–8. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.11.1245>.
19. Gangireddy C., Rectenwald J.R., Upchurch G.R., et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg*. 2007; 45 (2): 335–41. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.10.034>.
20. Wilson S., Chen X., Cronin M., et al. Thrombosis prophylaxis in surgical patients using the Caprini Risk Score. *Curr Probl Surg*. 2022; 59 (11): 101221. <https://doi.org/10.1016/j.cpsurg.2022.101221>.
21. Meknas D., Brækkan S.K., Hansen J.B., Morelli V.M. Surgery as a trigger for incident venous thromboembolism: results from a population-based case-crossover study. *TH Open*. 2023; 7 (3): e244–50. <https://doi.org/10.1055/a-2159-9957>.
22. Petrikov A.S. Parnaparin sodium – modern therapy options and prevention of venous thromboembolic complications. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020; 11: 115–26 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202011115>.
23. Kuznetsova M.R., Marchenko I.P., Fedorov E.E. Prevention of venous thromboembolic complications in surgery. *Ambulatornaya khirurgiya / Ambulatory Surgery (Russia)*. 2018; 1–2: 20–5 (in Russ.). <https://doi.org/10.21518/1995-14772018-1-2-20-25>.
24. Grimnes G., Isaksen T., Tichelaar Y.I.G.V., et al. Acute infection as a trigger for incident venous thromboembolism: results from a population-based case-crossover study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017; 2 (1): 85–92. <https://doi.org/10.1002/rth2.12065>.
25. Bjør E., Johnsen H.S., Hansen J.B., Brækkan S.K. Hospitalization as a trigger for venous thromboembolism – results from a population-based case-crossover study. *Thromb Res*. 2019; 176: 115–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.02.024>.
26. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000; 160 (6): 809–15. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.809>.
27. Salzman E.W., Hirsh J. Prevention of venous thromboembolism. In: Colman R.W., Hirsh J., Marder V.J. (Eds.) Hemostasis and thrombosis, basic principles and clinical practice. New York, NY: Lippincott; 1982: 986 pp.
28. Rogers S.O. Jr., Kilaru R.K., Hosokawa P., et al. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*. 2007; 204 (6): 1211–21. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.02.072>.
29. Lobastov K., Urbanek T., Stepanov E., et al. The thresholds of Caprini score associated with increased risk of venous thromboembolism across different specialties: a systematic review. *Ann Surg*. 2023; 277 (6): 929–37. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005843>.
30. Hanh B.M., Cuong L.Q., Son N.T., et al. Determination of risk factors for venous thromboembolism by an adapted Caprini scoring system in surgical patients. *J Pers Med*. 2019; 9 (3): 36. <https://doi.org/10.3390/jpm9030036>.
31. Albayati M.A., Grover S.P., Saha P., et al. Postsurgical inflammation as a causative mechanism of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2015; 41 (6): 615–20. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556726>.
32. Cofrancesco E., Cortellaro M., Leonardi P., et al. Markers of hemostatic system activation during thromboprophylaxis with recombinant hirudin in total hip replacement. *Thromb Haemost*. 1996; 75 (3): 407–11.
33. Arnesen H., Dahl O.E., Aspelin T., et al. Sustained prothrombotic profile after hip replacement surgery: the influence of prolonged prophylaxis with dalteparin. *J Thromb Haemost*. 2003; 1 (5): 971–5. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00111.x>.
34. Samama C.M., Thiry D., Elalamy I., et al. Perioperative activation of hemostasis in vascular surgery patients. *Anesthesiology*. 2001; 94 (1): 74–8. <https://doi.org/10.1097/0000542-200101000-00015>.
35. Lobastov K.V., Dementieva G.I., Laberko L.A. Current insights on the etiology and pathogenesis of venous thrombosis: Virchow's triad revision. *Flebologiya / Journal of Venous Disorders*. 2019; 13 (3): 227–35 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/flebo201913031227>.
36. Lobastov K.V., Barinov V.E., Schastlivtsev I.V., Laberko L.A. Caprini score as individual risk assessment model of postoperative venous thromboembolism in patients with high surgical risk. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014; 114 (12): 16–23 (in Russ.).
37. Pandor A., Tonkins M., Goodacre S., et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in hospitalised adult patients: a systematic review. *BMJ Open*. 2021; 11 (7): e045672. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045672>.
38. Lobastov K.V., Kovalchuk A.V., Barganzhiya A.B., et al. Adherence to the use of the Caprini score among Russian specialists: results of an electronic survey. *Surgeon*. 2022; 6: 54–66 (in Russ.). <https://doi.org/10.33920/med-15-2206-06>.
39. Gould M.K., Garcia D.A., Wren S.M., et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2 Suppl.): e227S–77S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2297>.
40. Pannucci C.J., Dreszer G., Wachtman C.F., et al. Postoperative enoxaparin prevents symptomatic venous thromboembolism in high-risk plastic surgery patients. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 128 (5): 1093–103. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31822b6817>.
41. Obi A.T., Pannucci C.J., Nackashi A., et al. Validation of the Caprini venous thromboembolism risk assessment model in critically ill surgical patients. *JAMA Surg*. 2015; 150 (10): 941–8. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.1841>.

42. Yarlagadda B.B., Brook C.D., Stein D.J., Jalisi S. Venous thromboembolism in otolaryngology surgical inpatients receiving chemoprophylaxis. *Head Neck*. 2014; 36 (8): 1087–93. <https://doi.org/10.1002/hed.23411>.
43. Lobastov K., Barinov V., Schastlivtsev I., et al. Validation of the Caprini risk assessment model for venous thromboembolism in high-risk surgical patients in the background of standard prophylaxis. *J Vasc Surgery*. 2016; 4 (2): 153–60. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2015.09.004>.
44. Serebriyskiy I.I. “Global” and “local” tests of hemostasis system in the diagnosis of hypercoagulation syndrome. *Spravochnik zaveduyushchego kliniko-diagnosticskoy laboratoriy / Guide for the Head of Clinical Diagnostic Laboratory*. 2012; 12: 27–34 (in Russ.).
45. Yaretz Yu.I. Thromboelastography: main indicators, interpretation of results. Available at: https://www.rcrm.by/upload/science/posob_doctor/2018-26.pdf (in Russ.) (accessed 10.04.2024).
46. Shulutko A.M., Ataullakhanov F.I., Balandina A.N., et al. Application of thrombodynamics test to assess the state of hemostasis system. Moscow: Sechenov University; 2015: 72 pp. (in Russ.).
47. Lobastov K., Dementieva G., Soshitova N., et al. Utilization of the Caprini score in conjunction with thrombodynamic testing reduces the number of unpredicted postoperative venous thromboembolism events in patients with colorectal cancer. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020; 8 (1): 31–41. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.06.015>.
48. Katelnitskaya O.V., Kit O.I., Guskova N.K., et al. Assessment of functional status of blood coagulation system in postoperative period in patients with gastrointestinal cancer. *Bulletin of Higher Educational Institutions. North Caucasus Region. Natural Sciences*. 2017; 4-2: 48–57 (in Russ.).
49. Petrikov A.S., Suchkov I.A., Roitman E.V., et al. Primary prevention of moderate- and high-risk venous thromboembolism in surgical patients with anterior abdominal wall hernias. *Tromboz, gemostaz i reologiya / Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2024; 1: 57–70 (in Russ.). <https://doi.org/10.25555/THR.2024.1.1087>.
50. Wall V., Fleming K.I., Tonna J.E., et al. Anti-factor Xa measurements in acute care surgery patients to examine enoxaparin dose. *Am J Surg*. 2018; 216 (2): 222–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.07.014>.
51. Pannucci C.J., Fleming K.I., Bertolaccini C.B., et al. Assessment of anti-factor Xa levels of patients undergoing colorectal surgery given once-daily enoxaparin prophylaxis: a clinical study examining enoxaparin pharmacokinetics. *JAMA Surg*. 2019; 154 (8): 697–704. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.1165>.
52. Pannucci C.J., Fleming K.I., Holoyda K., et al. Enoxaparin 40 mg per day is inadequate for venous thromboembolism prophylaxis after thoracic surgical procedure. *Ann Thorac Surg*. 2018; 106 (2): 404–11. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2018.02.085>.
53. Pannucci C.J., Rockwell W.B., Ghanem M., et al. Inadequate enoxaparin dosing predicts 90-day venous thromboembolism risk among plastic surgery inpatients: an examination of enoxaparin pharmacodynamics. *Plast Reconstr Surg*. 2017; 139 (4): 1009–20. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000003159>.
54. Khoussheed M., Al-Bader I., Al-Asfar F., et al. Therapeutic effect of low-molecular weight heparin and incidence of lower limb deep venous thrombosis and pulmonary embolism after laparoscopic bariatric surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2013; 23 (6): 491–3. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e31828e3c92>.
55. Rowan B.O., Kuhl D.A., Lee M.D., et al. Anti-Xa levels in bariatric surgery patients receiving prophylactic enoxaparin. *Obes Surg*. 2008; 18 (2): 162–6. <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9381-y>.
56. Faraklas I., Ghanem M., Brown A., Cochran A. Evaluation of an enoxaparin dosing calculator using burn size and weight. *J Burn Care Res*. 2013; 34 (6): 621–7. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3182a2a855>.
57. Pannucci C.J., Fleming K.I., Bertolaccini C., et al. Optimal dosing of prophylactic enoxaparin after surgical procedures: results of the double-blind, randomized, controlled Flxed or Variable Enoxaparin (FIVE) Trial. *Plast Reconstr Surg*. 2021; 147 (4): 947–58. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000007780>.
58. Wu T., Xia X., Chen W., et al. The effect of anti-Xa monitoring on the safety and efficacy of low-molecular-weight heparin anticoagulation therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2020; 45 (4): 602–8. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13169>.
59. Verhoeff K., Raffael K., Connell M., et al. Relationship between anti-Xa level achieved with prophylactic low-molecular weight heparin and venous thromboembolism in trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2022; 93 (2): e61–70. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003580>.
60. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M. Executive summary: anti-thrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2 Suppl.): 7S–47S. <https://doi.org/10.1378/chest.1412S3>.
61. Hutt Centeno E., Militello M., Gomes M.P. Anti-Xa assays: what is their role today in antithrombotic therapy? *Cleve Clin J Med*. 2019; 86 (6): 417–25. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.18029>.
62. Kufel W.D., Seabury R.W., Darko W., et al. Clinical feasibility of monitoring enoxaparin anti-xa concentrations: are we getting it right? *Hosp Pharm*. 2017; 52 (3): 214–20. <https://doi.org/10.1310/hpj5203-214>.
63. Smythe M.A., Priziola J., Dobesh P.P., et al. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41 (1): 165–86. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1315-2>.
64. Pezzuoli G., Neri Serneri G.G., Settembrini P., et al. Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low-molecular weight heparin Cy 216: a multicentre, double-blind, randomized, controlled, clinical trial versus placebo (STEP). STEP-Study Group. *Int Surg*. 1989; 74 (4): 205–10.
65. Marassi A., Balzano G., Mari G., et al. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in cancer patients. A randomized trial with low molecular weight heparin (CY 216). *Int Surg*. 1993; 78 (2): 166–70.
66. Bergqvist D., Flordal P.A., Friberg B., et al. Thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (tinzaparin) in emergency abdominal surgery. A double-blind multicenter trial. *Vasa*. 1996; 25 (2): 156–60.
67. Kakkar V.V., Boeckl O., Boneu B., et al. Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. *World J Surg*. 1997; 21 (1): 2–8. <https://doi.org/10.1007/s002689900185>.
68. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg*. 1997; 84 (8): 1099–103.
69. Creperio G., Marabini M., Ciocia G., et al. Evaluation of the effectiveness and safety of Fragmin (Kabi 2165) versus calcium heparin in the prevention of deep venous thrombosis in general surgery. *Minerva Chir*. 1990; 45 (17): 1101–6 (in Italian).
70. Garcea D., Martuzzi F., Santelmo N., et al. Post-surgical deep vein thrombosis prevention: evaluation of the risk/benefit ratio of fractionated and unfractionated heparin. *Curr Med Res Opin*. 1992; 12 (9): 572–83. <https://doi.org/10.1185/0300799920911524>.
71. Gazzaniga G.M., Angelini G., Pastorino G., et al. Enoxaparin in the prevention of deep venous thrombosis after major surgery: multicentric study. *The Italian Study Group. Int Surg*. 1993; 78 (3): 271–5.
72. Haas S. Low molecular weight heparins in the prevention of venous thromboembolism in nonsurgical patients. *Semin Thromb Hemost*. 1999; 25 (Suppl. 3): 101–5.
73. Hartl P., Brücke P., Dienstl E., Vinazzer H. Prophylaxis of thromboembolism in general surgery: comparison between standard heparin and fragmin. *Thromb Res*. 1990; 57 (4): 577–84. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(90\)90074-m](https://doi.org/10.1016/0049-3848(90)90074-m).
74. Hoffmann R., Lariadér F. Perioperative prevention of thrombo-

- embolism with standard heparin and low molecular weight heparin, evaluation of postoperative hemorrhage. A double-blind, prospective, randomized and mono-center study. *Langenbecks Arch Chir.* 1992; 377 (5): 258–61 (in German). <https://doi.org/10.1007/BF00189469>.
75. Kakkar V.V., Cohen A.T., Edmonson R.A., et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet.* 1993; 341 (8840): 259–65. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92614-y](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92614-y).
76. Koppenhagen K., Tröster E., Matthes M., Häring R. Prevention of thrombosis with low molecular weight heparin as the only substance and/or with DHE: results of clinical studies. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir.* 1990; 1163–6 (in German).
77. Koppenhagen K., Adolf J., Matthes M., et al. Low molecular weight heparin and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery. *Thromb Haemost.* 1992; 67 (6): 627–30.
78. McLeod R.S., Geerts W.H., Sniderman K.W., et al. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the Canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg.* 2001; 233 (3): 438–44. <https://doi.org/10.1097/0000658-200103000-00020>.
79. Moreno Gonzalez E., Fontcuberta J., de la Llama F. Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 (ROVI), during abdominal surgery. EMRO1 (Grupo Estudio Multicentrico RO-11). *Hepatogastroenterology.* 1996; 43 (9): 744–7.
80. Nurmohamed M.T., Verhaeghe R., Haas S., et al. A comparative trial of a low molecular weight heparin (enoxaparin) versus standard heparin for the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg.* 1995; 169 (6): 567–71. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(99\)80222-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(99)80222-0).
81. Wolf H., Encke A., Haas S., Welzel D. Comparison of the efficacy and safety of Sandoz low molecular weight heparin and unfractionated heparin: interim analysis of a multicenter trial. *Semin Thromb Hemost.* 1991; 17 (4): 343–6. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1002632>.
82. Liezorovicz A., Picolet H., Peyrieux J.C., Boissel J.P. Prevention of perioperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicentre double blind study comparing two doses of Logiparin and standard heparin. H.B.P.M. Research Group. *Br J Surg.* 1991; 78 (4): 412–6. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800780410>.
83. Breddin H.K. Low molecular weight heparins in the prevention of deep-vein thrombosis in general surgery. *Semin Thromb Hemost.* 1999; 25 (Suppl. 3): 83–9.
84. Jørgensen L.N., Wille-Jørgensen P., Hauch O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg.* 1993; 80 (6): 689–704. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800800607>.
85. Koch A., Ziegler S., Breitschwerdt H., Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res.* 2001; 102 (4): 295–309. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(01\)00251-1](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(01)00251-1).
86. Koch A., Bouges S., Ziegler S., et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg.* 1997; 84 (6): 750–9.
87. Leizorovicz A., Haugh M.C., Chapuis F.R., et al. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ.* 1992; 305 (6859): 913–20. <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6859.913>.
88. Mismetti P., Laporte S., Darmon J.Y., et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg.* 2001; 88 (7): 913–30. <https://doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.01800.x>.
89. Nurmohamed M.T., Rosendaal F.R., Büller H.R., et al. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet.* 1992; 340 (8812): 152–6. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93223-a](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93223-a).
90. Palmer A.J., Schramm W., Kirchhof B., Bergemann R. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin for prevention of thromboembolism in general surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis.* 1997; 27 (2): 65–74. <https://doi.org/10.1159/000217436>.
91. Wille-Jørgensen P., Rasmussen M.S., Andersen B.R., Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 4: CD001217. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001217>.
92. Warkentin T.E., Roberts R.S., Hirsh J., Kelton J.G. An improved definition of immune heparin-induced thrombocytopenia in postoperative orthopedic patients. *Arch Intern Med.* 2003; 163 (20): 2518–24. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.20.2518>.
93. Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J., et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med.* 1995; 332 (20): 1330–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM199505183322003>.
94. Shevchenko Y.L., Lyadov K.V., Stoiko Y.M., et al. Prevention of thromboembolic complications in a multidisciplinary surgical hospital. *Lechebnoe delo.* 2005; 3: 3–15 (in Russ.).
95. Shevchenko Yu.L., Lyadov K.V., Stoyko Y.M., et al. The “DecisionMatrix” computer program for determining the individual risk of thromboembolic complications in surgical patients. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2004; 7: 38–41 (in Russ.).
96. Zamyatin M.N., Stoyko Yu.M., Petrova N.V. The pathophysiological basis of a choice of anticoagulants for prophylaxis and treatment of thrombotic complications in a multidisciplinary hospital. *Klinicheskaya patofiziologiya / Clinical Pathophysiology.* 2017; 22 (1): 3–10 (in Russ.).
97. Kalodiki E., Leong W. SASAT (South Asian Society on Atherosclerosis & Thrombosis) proposal for regulatory guidelines for generic low-molecular weight heparins (LMWHs). *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009; 15 (1): 8–11. <https://doi.org/10.1177/1076029608329113>.
98. Agnelli G., Bergqvist D., Cohen A.T., et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg.* 2005; 92 (10): 1212–20. <https://doi.org/10.1002/bjs.5154>.
99. Collins R., Baigent C., Sandercock P., Peto R. Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomised trials. Antiplatelet Trialists’ Collaboration. *BMJ.* 1994; 309 (6963): 1215–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.309.6963.1215>.
100. Bitsadze V.O., Slukhanchuk E.V., Khizroeva J.Kh., et al. Anticoagulant, anti-inflammatory, antiviral and antitumor properties of heparins. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021; 15 (3): 295–312 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.216>.
101. An open randomized cross-comparative study of pharmacodynamics (pharmacodynamic equivalence), safety and tolerability of Nadroparinum calcium preparations, solution for subcutaneous administration (Sotex Pharmaceutical Company CJSC, Russia), and Fraxiparine, a solution for subcutaneous administration (Aspen Pharma Trading Limited, Ireland) during single subcutaneous injection to healthy volunteers. GRLS Base. Protocol No. KI/1118-1. Available at: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrail/480> (in Russ.) (accessed 10.04.2024).
102. Macie C., Forbes L., Foster G.A., Douketis J.D. Dosing practices and risk factors for bleeding in patients receiving enoxaparin for the treatment of an acute coronary syndrome. *Chest.* 2004; 125 (5): 1616–21. <https://doi.org/10.1378/chest.125.5.1616>.
103. Witt D.M., Nieuwlaat R., Clark N.P., et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv.* 2018; 2 (22): 3257–91. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893>.

104. Spyropoulos A.C., Preblich R., Kwong W.J., et al. Is adherence to the American College of Chest Physicians recommended anticoagulation treatment duration associated with different outcomes among patients with venous thromboembolism? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017; 23 (6): 532–41. <https://doi.org/10.1177/1076029616680475>.
105. Frolov D.V., Petrov V.I., Sukhanova G.A., et al. Primary prevention of venous thromboembolism: current state. *Flebologiya / Journal of Venous Disorders*. 2022; 16 (2): 164–74 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/flebo202216021164>.
106. Instructions for the medical use of the drug Fraxiparine®. The State Register of Medicines. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=47febf31-a433-4f0a-a1c9-d82b3f3e4476 (in Russ.) (accessed 10.04.2024).
107. Parkin L., Sweetland S., Balkwill A., et al. Body mass index, surgery, and risk of venous thromboembolism in middle-aged women: a cohort study. *Circulation*. 2012; 125 (15): 1897–904. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.063354>.
108. Pahlkötter M.K., Mohidul S., Moen M.R., et al. BMI and VTE risk in emergency general surgery, does size matter? An ACS-NSQIP database analysis. *Am Surg*. 2020; 86 (12): 1660–5. <https://doi.org/10.1177/0003134820940272>.
109. Rahmani J., Haghighian Roudsari A., Bawadi H., et al. Relationship between body mass index, risk of venous thromboembolism and pulmonary embolism: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies among four million participants. *Thromb Res*. 2020; 192: 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.014>.
110. Venclauskas L., Maleckas A., Arcelus J. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: surgery in the obese patient. *Eur J Anaesthesiol*. 2018; 35 (2): 147–53. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000703>.
111. Freeman A.L., Pendleton R.C., Rondina M.T. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010; 8 (12): 1711–21. <https://doi.org/10.1586/erc.10.160>.
112. Shelkrot M., Miraka J., Perez M.E. Appropriate enoxaparin dose for venous thromboembolism prophylaxis in patients with extreme obesity. *Hosp Pharm*. 2014; 49 (8): 740–7. <https://doi.org/10.1310/hpj4908-740>.
113. Liu J., Qiao X., Wu M., et al. Strategies involving low-molecular-weight heparin for the treatment and prevention of venous thromboembolism in patients with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2023; 14: 1084511. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1084511>.
114. Simone E.P., Madan A.K., Tichansky D.S., et al. Comparison of two low molecular weight heparin dosing regimens for patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Surg Endosc*. 2008; 22 (11): 2392–5. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-9997-6>.
115. Freeman A., Horner T., Pendleton R.C., Rondina M.T. Prospective comparison of three enoxaparin dosing regimens to achieve target antifactor Xa levels in hospitalized, medically ill patients with extreme obesity. *Am J Hematol*. 2012; 87 (7): 740–3. <https://doi.org/10.1002/ajh.23228>.
116. Ludwig K.P., Simons H.J., Mone M., et al. Implementation of an enoxaparin protocol for venous thromboembolism prophylaxis in obese surgical intensive care unit patients. *Ann Pharmacother*. 2011; 45 (11): 1356–62. <https://doi.org/10.1345/aph.1Q313>.
117. Chang C.K., Higgins R.M., Rein L., et al. Effectiveness of body mass index-based prophylactic enoxaparin dosing in bariatric surgery patients. *J Surg Res*. 2023; 287: 168–75. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2023.01.018>.
118. Garcia D.A., Baglin T.P., Weitz J.I., et al. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2 Suppl.): e24S–43S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2291>.
119. Witt D.M., Nieuwlaet R., Clark N.P., et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 2018; 2 (22): 3257–91. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893>.
120. Stoyko Yu.M., Zamyatin M.N. Specific prevention of thromboembolic complications in patients with high and very high risk. *Trudnyy patsient*. 2007; 5 (6–7): 35–8 (in Russ.).
121. Scurr J.H., Coleridge-Smith P.D., Hasty J.H. Deep venous thrombosis: a continuing problem. *BMJ*. 1988; 297 (6640): 28. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6640.28>.
122. Arcelus J.I., Caprini J.A., Traverso C.I. Venous thromboembolism after hospital discharge. *Semin Thromb Hemost*. 1993; 19 (Suppl. 1): 142–6.
123. Caron A., Depas N., Chazard E., et al. Risk of pulmonary embolism more than 6 weeks after surgery among cancer-free middle-aged patients. *JAMA Surg*. 2019; 154 (12): 1126–32. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.3742>.
124. Arcelus J.I., Monreal M., Caprini J.A., et al. Clinical presentation and time-course of postoperative venous thromboembolism: results from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008; 99 (3): 546–51. <https://doi.org/10.1160/TH07-10-0611>.
125. Bergqvist D., Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. *Br J Surg*. 1985; 72 (2): 105–8. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800720211>.
126. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L., et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006; 243 (1): 89–95. <https://doi.org/10.1097/01.sla.00000193959.44677.48>.
127. Merkow R.P., Bilimoria K.Y., McCarter M.D., et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg*. 2011; 254 (1): 131–7. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31821b98da>.
128. Expósito-Ruiz M., Arcelus J.I., Caprini J.A., et al. Timing and characteristics of venous thromboembolism after noncancer surgery. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021; 9 (4): 859–67.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.11.017>.
129. Singh T., Lavikainen L.I., Halme A.L.E., et al. Timing of symptomatic venous thromboembolism after surgery: meta-analysis. *Br J Surg*. 2023; 110 (5): 553–61. <https://doi.org/10.1093/bjs/znad035>.
130. Egger B., Schmid S.W., Naef M., et al. Efficacy and safety of weight-adapted nadroparin calcium vs. heparin sodium in prevention of clinically evident thromboembolic complications in 1,190 general surgical patients. *Dig Surg*. 2000; 17 (6): 602–9. <https://doi.org/10.1159/000051969>.
131. Lausen I., Jensen R., Jorgensen L.N., et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg*. 1998; 164 (9): 657–63. <https://doi.org/10.1080/110241598750005534>.
132. Heit J.A., Melton L.J. 3rd, Lohse C.M., et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76 (11): 1102–10. <https://doi.org/10.4065/76.11.1102>.
133. Rasmussen M.S. Preventing thromboembolic complications in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis. *Cancer Treat Rev*. 2002; 28 (3): 141–4. [https://doi.org/10.1016/s0305-7372\(02\)00043-9](https://doi.org/10.1016/s0305-7372(02)00043-9).
134. Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T., et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346 (13): 975–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012385>.
135. Rasmussen M.S., Jorgensen L.N., Wille-Jørgensen P., et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost*. 2006;

4 (11): 2384–90. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02153.x>.
 136. Felder S., Rasmussen M.S., King R., et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3 (3): CD004318. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004318.pub4>.
 137. Kakkar V.V., Balibrea J.L., Martínez-González J., Prandoni P. Extended prophylaxis with bemparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost*. 2010; 8 (6): 1223–9. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03892.x>.
 138. Kaatz S., Spyropoulos A.C. Venous thromboembolism prophylaxis after hospital discharge: transition to preventive care. *Hosp Pract*. 2011; 39 (3): 7–15. <https://doi.org/10.3810/hp.2011.08.574>.

139. Amin A.N., Lenhart G., Princic N., et al. Retrospective administrative database study of the time period of venous thromboembolism risk during and following hospitalization for major orthopedic or abdominal surgery in real-world US patients. *Hosp Pract*. 2011; 39 (2): 7–17. <https://doi.org/10.3810/hp.2011.04.390>.
 140. Clayton J.K., Anderson J.A., McNicol G.P. Preoperative prediction of postoperative deep vein thrombosis. *Br Med J*. 1976; 2 (6041): 910–2. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6041.910>.
 141. Knoll W., Fergusson N., Ivankovic V., et al. Extended thromboprophylaxis following major abdominal/pelvic cancer-related surgery: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Thromb Res*. 2021; 204: 114–22. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.06.010>.

Сведения об авторах

Петриков Алексей Сергеевич – д.м.н., доцент, врач – сердечно-сосудистый хирург ООО «Сибирский институт репродукции и генетики человека» (Барнаул, Россия), член Исполнительного совета Ассоциации флебологов России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6501-3289>; WoS ResearcherID: JXY-0009-2024; Scopus Author ID: 56771302600; РИНЦ SPIN-код: 4612-6452. E-mail: petricov_alex@mail.ru.

Вавилова Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины с клиникой института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8537-3639>; Scopus Author ID: 7004477312; РИНЦ SPIN-код: 9003-6455.

Варданян Аршак Варданович – д.м.н., профессор кафедры хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0893-3740>; Scopus Author ID: 57215436271; РИНЦ SPIN-код: 4378-2283.

Замятин Михаил Николаевич – д.м.н., профессор, врач – анестезиолог-реаниматолог (главный специалист), заведующий кафедрой организации медицинской помощи в чрезвычайных ситуациях, директор Федерального центра медицины катастроф ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2072-7798>; WoS ResearcherID: V-2554-2017; Scopus Author ID: 57193140373; РИНЦ SPIN-код: 5228-8664.

Золотухин Игорь Анатольевич – д.м.н., профессор РАН, исполнительный секретарь Ассоциации флебологов России, профессор кафедры факультетской хирургии № 1 ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ», заведующий отделом фундаментальных и прикладных исследований в хирургии Научно-исследовательского института клинической хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6563-0471>; WoS ResearcherID: P-5001-2016; Scopus Author ID: 8312153900; РИНЦ SPIN-код: 3426-2981.

Лобастов Кирилл Викторович – д.м.н., доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5358-7218>; WoS ResearcherID: Q-4095-2017; Scopus Author ID: 55863188800; РИНЦ SPIN-код: 2313-0691.

Ройтман Евгений Витальевич – д.б.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр неврологии», президент Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-9317>; WoS ResearcherID: M-6541-2017; Scopus Author ID: 7004167632; РИНЦ SPIN-код: 2050-6727.

Селиверстов Евгений Игоревич – д.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии № 1 ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ», главный научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных исследований в сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института клинической хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9726-4250>; Scopus Author ID: 24332884500; РИНЦ SPIN-код: 9011-1989.

Стойко Юрий Михайлович – д.м.н., профессор, почетный президент Ассоциации флебологов России, главный хирург ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9843-8956>; РИНЦ SPIN-код: 8835-0076.

Сучков Игорь Александрович – д.м.н., профессор, президент Ассоциации флебологов России (Москва, Россия), профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, проректор по научной работе и инновационному развитию ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (Рязань, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>; WoS ResearcherID: M-1180-2016; Scopus Author ID: 56001271800; РИНЦ SPIN-код: 6473-8662.

About the authors

Aleksey S. Petrikov – Dr. Med. Sc., Associate Professor, Cardiovascular Surgeon, Siberian Institute of Human Reproduction and Genetics (Barnaul, Russia); Member of Executive Board, Russian Phlebological Association (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6501-3289>; WoS ResearcherID: JXY-0009-2024; Scopus Author ID: 56771302600; RSCI SPIN-code: 4612-6452. E-mail: petricov_alex@mail.ru.

Tatiana V. Vavilova – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Laboratory Medicine with the Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8537-3639>; Scopus Author ID: 7004477312; RSCI SPIN-code: 9003-6455.

Arshak V. Vardanyan – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Surgery, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0893-3740>; Scopus Author ID: 57215436271; RSCI SPIN-code: 4378-2283.

Mikhail N. Zamyatin – Dr. Med. Sc., Professor, Anesthesiologist-Resuscitator (Chief Expert), Chief of Chair of Medical Care Organization in Emergency Situations, Director of Federal Center for Disaster Medicine, Pirogov National Medical and Surgical Center (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2072-7798>; WoS ResearcherID: V-2554-2017; Scopus Author ID: 57193140373; RSCI SPIN-code: 5228-8664.

Igor A. Zolotukhin – Dr. Med. Sc., Professor of RAS, Executive Secretary, Russian Phlebological Association; Professor, Chair of Faculty Surgery No. 1, Pirogov City Clinical Hospital No. 1; Head of Department of Basic and Applied Research in Surgery, Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6563-0471>; WoS ResearcherID: P-5001-2016; Scopus Author ID: 8312153900; RSCI SPIN-code: 3426-2981.

Kirill V. Lobastov – Dr. Med. Sc., Associate Professor, Chair of General Surgery, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5358-7218>; WoS ResearcherID: Q-4095-2017; Scopus Author ID: 55863188800; RSCI SPIN-code: 2313-0691.

Eugene V. Roitman – Dr. Biol. Sc., Professor, Chair of Oncology, Hematology and Radiotherapy, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; Leading Researcher, Scientific Center of Neurology; President, National Association of Specialists in Thrombosis, Clinical Hemostasiology and Hemorheology (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-9317>; WoS ResearcherID: M-6541-2017; Scopus Author ID: 7004167632; RSCI SPIN-code: 2050-6727.

Evgeny I. Seliverstov – Dr. Med. Sc., Associate Professor, Chair of Faculty Surgery No. 1, Pirogov City Clinical Hospital No. 1; Chief Researcher, Department of Basic and Applied Research in Cardiovascular Surgery, Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9726-4250>; Scopus Author ID: 24332884500; RSCI SPIN-code: 9011-1989.

Yuriy M. Stoyko – Dr. Med. Sc., Professor, Honorary President of Russian Phlebological Association; Chief Surgeon, Pirogov National Medical and Surgical Center (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9843-8956>; RSCI SPIN-code: 8835-0076.

Igor A. Suchkov – Dr. Med. Sc., Professor, President of Russian Phlebological Association (Moscow, Russia); Professor, Chair of Cardiovascular, Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, Vice-Rector for Research and Innovative Development, Pavlov Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>; WoS ResearcherID: M-1180-2016; Scopus Author ID: 56001271800; RSCI SPIN-code: 6473-8662.