

ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ - ПРЕДИКТОР ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ОПЕРИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ?

Баринов В.Е.^{1,3}, Лобастов К.В.^{1,3}, Бояринцев В.В.¹, Брехов Е.И.²,
Счастливец И.В.^{1,3}, Цаплин С.Н.^{1,3}

1. *Клиническая больница №1 Управления Делами Президента РФ, Москва, Россия, 121352, г. Москва, ул. Старовольнская, д. 10, 8-495-620-80-95*
2. *Учебно-научный медицинский центр Управления Делами Президента РФ, кафедра хирургии с курсами урологии и эндоскопии, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15, Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления Делами Президента РФ, 8-495-530-01-11*
3. *Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова, Кафедра общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета, 115280, Россия, Москва, ул. Велозаводская, д. 1/1, Городская клиническая больница № 13, 8-495-211-63-31, lobastov_kv@mail.ru*

РЕЗЮМЕ.

Цель исследования: определить значение инструментально верифицированного венозного тромбоза в прогнозировании летального исхода после хирургической операции у пациентов с высоким риском его развития.

Материалы и методы: проведено проспективное обсервационное клиническое исследование с включением 140 пациентов хирургического профиля из группы высокого риска развития ВТЭО, имеющих общехирургическую (47,9%) и нейрохирургическую (52,1%) патологию. Всем пациентам проводилась стандартная профилактика венозных тромбозов, включавшая использование профилактических доз прямых антикоагулянтов (при отсутствии абсолютных противопоказаний к ним) и применение эластичной компрессии нижних конечностей. Венозные тромбозы верифицировали методом ультразвукового ангиосканирования, выполнявшегося через 12 часов после операции и далее каждые 3-5 суток на протяжении всего срока пребывания в стационаре, статической перфузионной сцинтиграфии легких, ЭХО-кардиографии и аутопсии погибших больных.

Результаты. Венозный тромбоз был верифицирован в 27,9% (95% ДИ: 20,5-35,3%) случаев, в том числе проксимальная локализация в - 8,6% (95% ДИ: 3,9-13,2%), легочная эмболия – в 9,3% (95% ДИ: 4,5-14,1%), которая в структуре послеоперационной летальности заняла первое место. По результатам регрессионного анализа предикторами

гибели пациента от всех возможных причин стали: суммарное количество баллов по шкале SAPS II ($p=0,026$), мужской пол ($p=0,012$) и факт верификации венозного тромбоза ($p<0,001$). Для ТЭЛА-неассоциированной летальности основным предиктором явилось наличие послеоперационного тромбоза ($p=0,007$). У пациентов, скончавшихся от легочной эмболии, чаще находили тромбоз вен голени и бедра в срок $4,4\pm 2,0$ сут. после операции, при гибели от неэмболических осложнений чаще диагностировали изолированный тромбоз мышечных вен икры в срок $6,9\pm 3,1$ сут. У выздоровевших пациентов тромбоз выявляли достоверно позже ($13,9\pm 3,2$ сут., $p<0,0001$) без преобладания какой либо специфической локализации.

Заключение: послеоперационный венозный тромбоз, развивающийся у пациентов из группы высокого риска на фоне проведения стандартной профилактики, является достоверным предиктором летального исхода от легочной эмболии и неэмболических осложнений. При этом срок его развития и характер поражения венозного русла может предсказывать исход основного заболевания.

Ключевые слова: венозный тромбоз, легочная эмболия, венозные тромбозэмболические осложнения, высокий риск, предиктор

CAN VENOUS THROMBOSIS BE A PREDICTOR OF POSTOPERATIVE DEATH?

Barinov V., Lobastov K., Boyarintsev V., Brehov E., Schastlivtsev I., Tsaplin S.

1. Clinical Hospital № 1 Office of the President of the Russian Federation, Moscow
2. Teaching and Research Medical Center, Office of the President of the Russian Federation, Department of Surgery with the course of urology and endoscopy
3. Russian National Research University. NI Pirogov, Department of General Surgery and Radiology Medical Faculty

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate the significance of venous thrombosis as a predictor of postoperative death in high risk surgical patients under standard VTE prophylaxis.

Materials and methods. It was a prospective observational study included 140 surgical patients with high risk of VTE, which underwent major abdominal surgery (47.9%) or neurosurgery (52.1%). The prophylactic protocol included administration of direct anticoagulants in standard doses (if there were no contraindications) and elastic compression of lower limbs. Instrumental verification of VTE was made by duplex ultrasound scanning at first 12 hours after surgery and then every 3-5 days until discharge, by lung scintigraphy and/or heart ultrasound and by autopsy in died patients.

Results. The rate of postoperative DVT was 27.9% (95% CI: 20.5-35.3%), of proximal DVT: 8.6% (95% CI: 3.9-13.2%), of PE: 9.3% (95% CI: 4.5-14.1%), and pulmonary embolism was the main cause of postoperative death. Regression analyses was used to assess the most important predictors of postoperative death. For common mortality, they were: SAPS II scores ($p=0.026$), male gender ($p=0.012$) and venous thrombosis ($p<0.001$). For non-PE-mortality the only predictor was venous thrombosis ($p=0.007$). In patients who died from PE thrombosis usually occurred in shin and thigh veins on 4.4 ± 2.0 day after surgery. In patients who died not from PE thrombosis usually occurred in muscle veins of calf (isolated occlusion of gastrocnemius and soleus veins) on 6.9 ± 3.1 day after surgery (n.s.). In recovered patients thrombosis was found usually on 13.9 ± 3.2 day ($p<0,0001$ in comparison with died patients) without any specific localization.

Conclusion: postoperative venous thrombosis that occurs under standard VTE prophylaxis in high risk surgical patients can be a strong predictor of postoperative death. The time and localization of this thrombosis can predict the outcome of the main disorder.

KEYWORDS: venous thrombosis, pulmonary embolism, venous thromboembolism, high risk, predictor

Введение.

Венозные тромбозэмболические (ВТЭО), включающие венозный тромбоз (ВТ) и тромбозэмболию легочной артерии (ТЭЛА) на протяжении многих лет остаются актуальной проблемой медицины. Ежегодно в странах Евросоюза регистрируется около одного миллиона тромбозэмболий, а в США до 900 тысяч при этом около трети с летальным исходом [1-3]. Значение легочной эмболии в структуре послеоперационной

летальности трудно переоценить: она стабильно занимает третье место среди всех причин гибели пациентов, обуславливая до 50% летальных исходов после наиболее распространенных плановых операций [4-5]. Между тем, венозный тромбоз не всегда осложняется легочной эмболией, но может ассоциироваться с гибелью пациента от других, неземблических, причин. Его значение в данном аспекте до сих пор целенаправленно не изучалось, однако в мировой литературе имеются единичные сведения о роли ВТ в качестве предиктора летального исхода и о возможности снижения общей смертности параллельно с редукцией частоты его развития [6-7]. Это определяет необходимость проведения прицельного исследования данного вопроса.

Цель исследования: определить значение инструментально верифицированного венозного тромбоза в прогнозировании летального исхода после хирургической операции у пациентов с высоким риском его развития.

Материалы и методы. Для достижения указанной цели на клинических базах ГКБ№12, ГКБ№13, КБ№1 УДП РФ в период 2010-2013 гг. нами было проведено проспективное обсервационное клиническое исследование. Критерии включения: возраст старше 40 лет, перенесенное «большое» хирургическое вмешательство, высокий риск ВТЭО в послеоперационном периоде. Критерии исключения: необходимость применения лечебных доз прямых антикоагулянтов, постоянный дооперационный прием антикоагулянтов, коагулопатия, тромбоцитопения, геморрагический синдром (не связанные с ДВС синдромом), перенесенная парциальная окклюзия нижней полой вены, инфекции мягких тканей нижних конечностей, лодыжечно-плечевой индекс менее 0,9 или более 1,3, летальный исход в течении первых 5 суток наблюдения. Риск ВТЭО стратифицировали в соответствии с «Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоземблических осложнений» [8], а под «большим» хирургическим вмешательством понимали оперативное пособие продолжительностью более 60 минут под эндотрахеальным наркозом.

В исследование было включено 140 пациентов: 68 мужчин и 72 женщины в возрасте от 40 до 83 лет (средний возраст – $62,9 \pm 12,2$ лет), имевших общехирургическую (67 случаев) или нейрохирургическую (73 случая) патологию. Характер основного заболевания представлен в таблице 1. Всем пациентам выполнялось «большое»

оперативное вмешательство продолжительностью от 1 до 8 часов (в среднем $3,0 \pm 1,5$ часа).
Характер оперативных пособий представлен в таблице 2.

Таблица 1

Распределение пациентов по характеру основного заболевания.

Характер основной патологии	n
Опухоль головного мозга и мозговых оболочек	7
Паренхиматозное внутричерепное кровоизлияние	24
Нетравматическое субарахноидальное, субарахноидально паренхиматозное кровоизлияние	23
Травматическое внутричерепное кровоизлияние	19
Гангрена тонкой кишки различной этиологии	12
Разлитой фибринозно-гнойный перитонит различной этиологии	13
Злокачественные новообразования пищеварительного тракта	38
Проникающие ранения органов грудной и брюшной полости	4
Всего	140

Таблица 2

Характеристика выполненных оперативных вмешательств.

Характер перенесенного оперативного вмешательства	n
Костно-пластическая трепанация, удаление внутричерепной опухоли	7
Костно-пластическая трепанация, клипирование аневризмы	22
Костно-пластическая или фрезевая трепанация, удаление гематомы	34
Наружное вентрикулярное дренирование	10
Лапаротомия с резекцией отделов пищеварительного тракта	44
Лапаротомия с удалением воспаленного органа	9
Лапаротомия с наложением дигестивного анастомоза	10
Лапоротомия и/или торакотомия, восстановление целостности паренхиматозных органов	4
Всего	140

Всем пациентам проводили стандартную профилактику ВТЭО в соответствии с рекомендациями для группы высокого риска [8], включавшую эластичную компрессию нижних конечностей и введение прямых антикоагулянтов в стандартных профилактических дозах с первых суток после операции или в отсроченном порядке (на 2-5-е сутки после вмешательства). В отдельных ситуациях в связи с длительно сохранявшимся высоким риском геморрагических осложнений фармакопрофилактику не проводили.

Диагностику венозных тромбоэмболических осложнений проводили с помощью ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей (УЗАС), статической перфузионной сцинтиграфии легких, ЭХО-кардиографии и секционного исследования скончавшихся больных. УЗАС проводили в первые 12 часов после операции и далее повторяли каждые 3-5 суток на протяжении всего периода пребывания в стационаре.

Статистическая обработка данных производилась в программных пакетах SPSS 19 и MedCalc. Абсолютные величины представлены в виде средних значений со стандартным отклонением, относительные – в виде процентов с 95% доверительным интервалом (ДИ), рассчитанным методом Вилсона или стандартным способом. Анализ предикторов производился методом бинарной логистической регрессии с пошаговой подстановкой переменных. Сравнение относительных величин проводили с помощью точного теста Фишера и теста хи-квадрат с поправкой на непрерывность. Для сравнения средних величин использовался однофакторный дисперсионный анализ и тест Тьюки при множественных сравнениях. Достоверными были приняты значение $p < 0,05$.

Результаты и их анализ.

На фоне проведенных стандартных профилактических мероприятий венозный тромбоз был зарегистрирован в 27,9% (95% ДИ: 20,5-35,3%) случаев. Проксимальная тромботическая окклюзия наблюдалась в 8,6% (95% ДИ: 3,9-13,2%), а легочная эмболия в 9,3% (95% ДИ: 4,5-14,1%).

Локализация выявленного тромбоза представлена в таблице 3. Дистальную тромботическую окклюзию верифицировали в 77,8% (95% ДИ: 66,7-88,9%) случаев среди всех ВТ. При этом более чем в половине наблюдений регистрировали изолированный тромбоз мышечных вен икры (вен и синусов икроножной и камбаловидной мышц), частота которого составила 55,6% с 95% ДИ: 42,3-68,9%. Общая вовлеченность мышечных вен икры в патологический процесс составила 85,1% (95% ДИ: 75,6-94,6%).

Проксимальный венозный тромбоз наблюдали у 12 пациентов: в 9 случаях он являлся продолжением тромботического процесса вен голени и в 2 случаях локализовался исключительно в илеофemorальном сегменте. При этом у 8 пациентов он носил окклюзивный характер, у 4 – неокклюзивный, причем в трех случаях обнаруживалась флотирующая головка тромба протяженностью более 4 см. У одного пациента проксимальный тромбоз был представлен варикотромбофлебитом ствола БПВ.

Таблица 3

Характеристика выявленных венозных тромбозов

Характер тромботической окклюзии		Частота и число ВТ n=39 (54*)			
		n	%	(n*)	(%*)
Сторона поражения	Справа	13	33,3	-	-
	Слева	11	28,2	-	-
	Двухсторонний	15	38,5	-	-
Дистальный тромбоз	Изолированное поражение мышечных вен икры	19	48,7	30	55,6
	Берцовые вены в сочетании с мышечными венами икры	2	5,1	5	9,3
	Изолированное поражение берцовых вен (ЗББВ, МБВ)	3	7,7	4	7,4
	Все вены и синусы голени без поражения ПкВ	2	5,1	2	3,7
	Подкожные вены на голени	1	2,6	1	1,8
	Всего	27	69,2	42	77,8
Проксимальный тромбоз	Все вены и синусы голени с поражением ПкВ	3	7,7	3	5,6
	Тотальный тромбоз вен нижней конечности до уровня ОБВ/НПВ	6	15,4	6	11,1
	Сегментарный тромбоз ОБВ	2	5,1	2	3,7
	Тромбоз основного ствола БПВ на бедре	1	2,6	1	1,8
	Всего	12	30,8	12	22,2

* цифра вне скобок – вовлеченность венозного сегмента в расчете на количество пациентов (учитывается наиболее выраженная и/или протяженная тромботическая

окклюзия), цифра в скобках – вовлеченность венозного сегмента в расчете на количество пораженных нижних конечностей.

Тромбоэмболия легочной артерии развилась у 13 пациентов и во всех случаях привела к летальному исходу. При аутопсии были обнаружены варианты поражения русла легочной артерии, представленные в таблице 4. Во всех случаях источником легочной эмболии явились вены нижних конечностей с клинически диагностированным тромбозом. Тромботическая окклюзия подколенно-бедренно-подвздошного сегмента была верифицирована в качестве источника эмболии в 7 случаях (53,8%; 95% ДИ: 29,1-76,8%), в 3 случаях источником служил тромбоз вен голени без вовлечения подколенной вены (23,1%; 95%ДИ: 8,2-50,3%) и у трех пациентов единственным возможным источником ТЭЛА являлись суральные синусы икры (23,1%; 95%ДИ: 8,2-50,3%).

Таблица 4

Морфологическая характеристика выявленной легочной эмболии

Характеристика ТЭЛА		n=13
Сторона локализации	Правосторонняя	1
	Левосторонняя	4
	Двухсторонняя	8
Объем пораженного легочного русла	Мелких ветвей	5
	Субмассивная	6
	Массивная	2

Таблица 5

Структура послеоперационной летальности.

Причина смерти	n	%	95% ДИ
ТЭЛА	13	30,2	18,6-45,1
Перитонит, сепсис, СПОН	10	23,3	13,1-37,8
Разрыв аневризмы ветвей внутренней сонной артерии, отек головного мозга, вклинение ствола	7	16,3	8,13-30,0
ОНМК по геморрагическому типу, отек головного мозга, вклинение ствола	6	13,9	6,52-27,2
Острый крупноочаговый инфаркт миокарда	3	7,0	2,4-18,6
Пневмония, сепсис, СПОН	3	7,0	2,4-18,6
Гнойный менингоэнцефалит, сепсис, СПОН	1	2,3	0,4-12,0
Всего	43	100	

Общая летальность в исследуемой группе составила 30,7% (95% ДИ: 23,1-38,3%), при этом ТЭЛА-ассоциированная летальность оказалась равна 9,3% (95% ДИ: 4,5%-14,1%), а ТЭЛА-неассоциированная – 21,4% (95% ДИ: 14,6-28,2%). Общая структура летальности представлена в таблице 5. Легочная эмболия явилась наиболее частой причиной смертельного исхода.

Для оценки взаимосвязи послеоперационной летальности и венозного тромбоза был проведен регрессионный анализ. В качестве исследуемых предикторов летального исхода рассматривали: возраст, пол пациента, характер основной патологии, длительность оперативного вмешательства, исходную тяжесть состояния, выраженную в баллах шкалы SAPS II, венозный тромбоз. В результате была сформирована модель с предсказательной ценностью 82,1% (91,8% положительного прогноза и 60,5% отрицательного прогноза), куда были включены пол пациента, развившийся на фоне проведения профилактических мероприятий венозный тромбоз и количество баллов по шкале SAPS II (таблица 6). Учитывая, что легочная эмболия занимала первое место в структуре послеоперационной летальности был отдельно проведен регрессионный анализ для ТЭЛА-неассоциированной смертности с использованием тех же предикторов, по результатам которого наиболее важным фактором, ассоциирующимся с гибелью пациента от причин, несвязанных с легочной эмболией, стал развившийся венозный тромбоз с прогностической ценностью 81,4% (таблица 6).

Таблица 6

Характеристика переменных уравнения логистической регрессии, описывающего вероятность летального исхода

Предиктор	B	Стандартная ошибка	p	ОШ	95% ДИ
Общая летальность					
Мужской пол	1,133	0,451	0,012	3,106	1,284-7,517
Количество баллов по шкале SAPS II	0,033	0,015	0,026	1,033	1,004-1,064
Развившийся ВТ	2,143	0,453	<0,001	8,527	3,511-20,708
ТЭЛА-неассоциированная летальность					
Развившийся ВТ	1,219	0,451	0,007	3,385	1,398-8,197

Таким образом, венозный тромбоз повышал вероятность гибели пациента от всех причин в среднем в 8,5 раз и от причин, не связанных с ТЭЛА – в 3,4 раза. Далее нами был

проведен анализ возможных различий венозного тромбоза, предвещающих тот или иной исход госпитализации.

Судьба пациентов с венозным тромбозом сложилась следующим образом: из 39 больных с диагностированным послеоперационным ВТ в 13 случаях (33,3%) наблюдалось улучшение с выпиской из стационара, в 13 случаях (33,3%) - летальный исход от легочной эмболии и в оставшихся 13 случаях (33,3%) - смерть от неэмболических причин.

Для выявления возможных предикторов развития того или иного исхода была проведена бинарная логистическая регрессия для каждого варианта завершения клинического случая с использованием следующих переменных: возраст, суммарное количество факторов риска, количество баллов по шкале SAPS II, локализация венозного тромбоза, срок его верификации. Были получены следующие результаты: достоверными предикторами выздоровления явились локализация и срок развития венозного тромбоза ($p < 0,0001$); достоверными предикторами ТЭЛА-неассоциированной летальности оказались: суммарное количество баллов по шкале SAPS II ($p = 0,026$), локализация ВТ ($p < 0,0001$), срок развития ВТ ($p = 0,016$); для фатальной легочной эмболии в качестве предикторов были определены суммарное количество баллов по шкале SAPS II ($p = 0,016$) и срок развития ВТ ($p < 0,0001$). С учетом того, что задачей шкалы SAPS II является прогнозирование летального исхода, она была использована лишь для контроля результатов и наиболее значимыми предикторами явились локализация и срок развития ВТ, результат анализа которых представлен в таблицах 7 и рисунке 1.

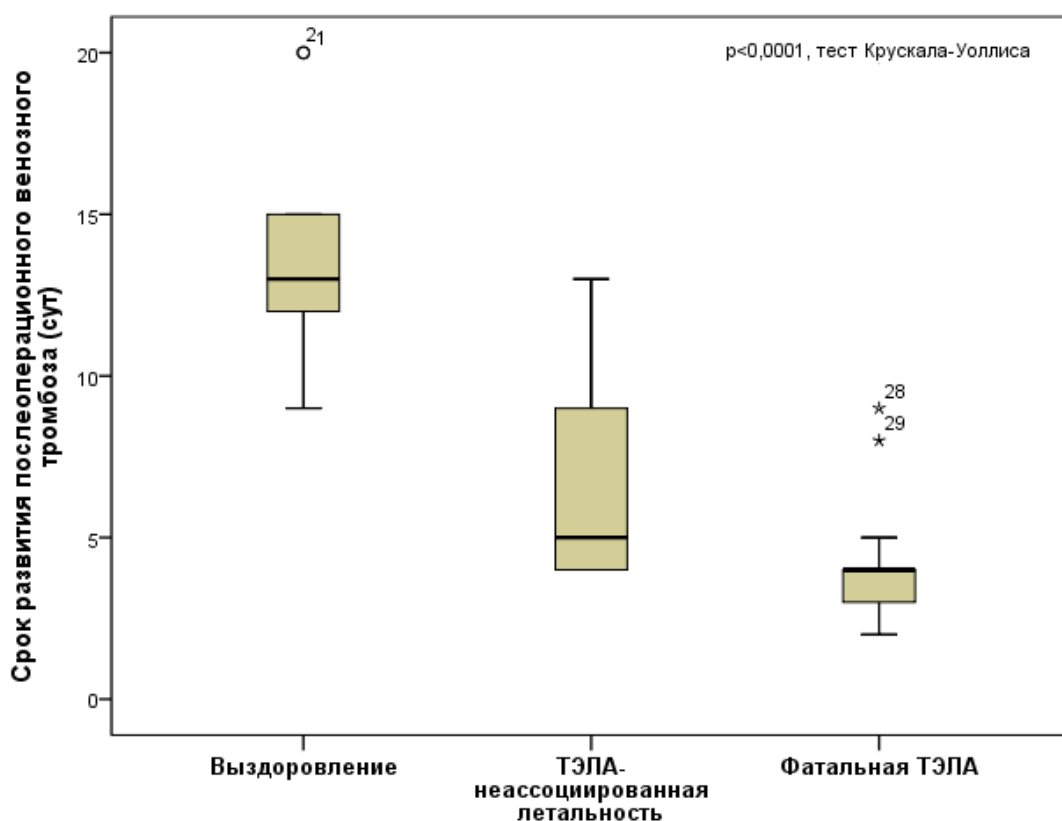
Как видно из таблицы 7 изолированное поражение мышечных вен икры достоверно реже наблюдалось у пациентов с фатальной легочной эмболией, у которых основным источником указанного осложнения служили вены бедра и голени. У больных, скончавшихся от не связанных с ТЭЛА осложнений, наибольший удельный вес среди всех ВТ занимало изолированное поражение суральных синусов. В отношении выздоровевших больных достоверных различий получено не было.

При анализе сроков развития тромбоза были получены достоверные различия: у выздоровевших пациентов тромбоз развивался достоверно позже на $13,9 \pm 3,2$ сут., в то время как у скончавшихся от неассоциированных с ТЭЛА осложнений срок верификации ВТ составил $6,9 \pm 3,1$ сут., а у погибших от фатальной ТЭЛА – $4,4 \pm 2,0$ сут. ($p < 0,0001$). При этом срок развития ВТ у выздоровевших пациентов достоверно отличался от скончавшихся по разным причинам ($p < 0,0001$), которые между собой достоверно не различались ($p = 0,083$).

Таблица 7

Взаимосвязь локализации венозного тромбоза и завершения клинического случая

Исход		Выздоровление (%)	ТЭЛА-неассоциированная летальность (%)	ТЭЛА (%)	p
Локализация ВТ	n				
Изолированное поражение мышечных вен икры	19	31,6	52,6	15,8	0,022
Вены голени	6	50,0	12,5	37,5	0,333
Вены бедра	12	25,0	16,7	58,3	0,080
p	-	0,496	0,044	0,048	-



Риск 1. Сроки развития послеоперационного венозного тромбоза у пациентов с различным исходом клинической ситуации.

Таким образом, венозные тромбозы с преимущественным поражением суральных синусов, развивающиеся в течение первой недели после операции чаще связаны с летальным исходом от несвязанных с легочной эмболией причин, в то же время, тромбозы, верифицируемые в этот же срок, но с преимущественным поражением прочих вен голени и бедра чаще заканчиваются фатальной ТЭЛА. В свою очередь, венозные тромбозы, развивающиеся на второй неделе после операции чаще ассоциируются с выздоровлением без четкой связи с их локализацией.

Анализ предикторов летального исхода у исследуемых пациентов продемонстрировал интересные результаты. Оказалось, что послеоперационный тромбоз может прогнозировать гибель пациента не только от лёгочной эмболии, но и от неэмболических осложнений. При этом сроки и характер ВТ имеют определенное прогностическое значение. В частности, изолированный тромбоз мышечных вен икры появившийся в течение первой недели после операции чаще ведет к неэмболической смерти, в то время как более протяженный тромбоз, наблюдаемый в те же сроки, ассоциируется с фатальной ТЭЛА, а любой ВТ в позднем периоде не отягощает прогноз течения основного заболевания на стационарном этапе. Похожие данные были получены при анализе ранних венозных тромбозов у больных с инсультами: верифицированный в интервале 3-9 суток после госпитализации новый венозный тромбоз служил достоверным предиктором летального исхода в течение первых 3-х месяцев [6]. Таким образом, ранний венозный тромбоз, может отражать дефицит компенсаторных возможностей организма и служить интегральным показателем недостаточной эффективности проводимого лечения. Ограничение тромбоза суральными синусами без его пролонгации может свидетельствовать о глубокой централизации кровообращения и истощении системы регуляции гемореологии, что в ближайшей перспективе может привести к летальному исходу. В свою очередь вовлечение в тромботический процесс более крупных вен может говорить о серьезном сдвиге системы гемореологии в сторону гиперкоагуляции, неэффективности проводимой профилактики и крайне высоком риске легочной эмболии. Таким образом, обнаружение тромбоза - предиктора летального исхода, с одной стороны, можно расценивать не как крах превентивной программы, а как маркер дезадаптации организма и стимул к более интенсивному лечению основной патологии. Но с другой стороны, эффективная профилактика подобных тромбозов может снизить летальность от

основного заболевания, что, например, демонстрирует исследование по использованию устройств интермиттирующей пневматической компрессии у пациентов с инсультами [7]. Таким образом, необходима разработка более эффективной программы профилактики ВТЭО даже у наиболее тяжелых пациентов с высоким риском летального исхода.

Выводы:

- Послеоперационный венозный тромбоз, развивающийся на фоне проведения стандартной превентивной программы у пациентов из группы высокого риска, достоверно повышает риск летального исхода, связанного, как с развитием легочной эмболии, так и других неэмболических осложнений.
- Ранний изолированный тромбоз мышечных вен икры, развивающийся в течение первой недели после операции, достоверно ассоциируется с летальным исходом от ТЭЛА-неассоциированных осложнений. Тромбоз вен голени и бедра, развивающийся в те же сроки, чаще ассоциируется с легочной эмболией. Венозный тромбоз, развивающийся в отсроченном порядке на второй неделе после хирургического вмешательства вне зависимости от локализации, как правило, не отягощает прогноз основного заболевания.

Список литературы.

1. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et. al Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *ThrombHaemost.* 2007 Oct;98(4):756-64.
2. [Beckman MG](#), [Hooper WC](#), [Critchley SE](#), [Ortel TL](#). Venous thromboembolism: a public health concern. [Am J Prev Med.](#) 2010 Apr;38 (4 Suppl):S495-501.
3. Ho KM, Litton E. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized elderly patients: Time to consider a 'MUST' strategy. *J Geriatr Cardiol.* 2011 Jun;8(2):114-20.
4. Баешко А.А. Риск и профилактика венозных тромбозных осложнений в хирургии. *Хирургия.* 2001. - № 4. - С. 61 – 69
5. Zhan, C, Miller, MR Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. *JAMA*2003;290,1868-1874
6. Bembenek J, Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A. Early stroke-related deep venous thrombosis: risk factors and influence on outcome. *J Thromb Thrombolysis.* 2011 Jul;32(1):96-102. doi: 10.1007/s11239-010-0548-3.
7. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after [Stroke](#)) Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, Murray G. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2013 Aug 10;382(9891):516-24. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61050-8. Epub 2013 May 31.
8. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений. *Флебология* 2010; 1:2:5-6