

# Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболические осложнения: диагностика и профилактика в хирургии. Бемипарин в амбулаторной практике

С.В.Липовой<sup>1</sup>, А.А.Барадулин<sup>2</sup>, Н.П.Шень<sup>2,3</sup>,  
С.Б.Цирятьева<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Консультативно-диагностическая  
поликлиника им. Е.М.Нигинского, Тюмень

<sup>2</sup>Областная клиническая больница №1,  
Тюмень

<sup>3</sup>Тюменский государственный медицинский  
университет, Тюмень

Профилактика тромбоэмболических осложнений у хирургических пациентов может потребоваться не только в стационаре, но и на амбулаторном этапе лечения. Пациенты с острыми хирургическими заболеваниями, травмой, требующей иммобилизации конечности, находящиеся в послеоперационном периоде, имеют не менее существенный риск тромбозов на амбулаторном этапе, что нередко недооценивается врачами хирургических специальностей. Одним из наиболее безопасных антикоагулянтов, который с успехом может быть использован в амбулаторной практике хирурга, является бемипарин. Настоящий обзор позволяет сделать заключение о хорошем профиле безопасности препарата в профилактике и лечении тромбоэмболических осложнений у пациентов хирургического профиля на амбулаторном этапе лечения.

**Ключевые слова:** бемипарин, тромбопрофилактика, хирургические пациенты, амбулаторное лечение.

## Deep Vein Thrombosis and Thromboembolic Complications: Diagnosis and Prevention in Surgery. Bemiparin in Outpatient Practice

S.V.Lipovoy<sup>1</sup>, A.A.Baradulin<sup>2</sup>, N.P.Shen<sup>2,3</sup>,  
S.B.Tsiryatyeva<sup>2,3</sup>

E.M. Niginsky Consultative-Diagnostic  
Polyclinic, Tyumen  
Regional Clinical Hospital No.1, Tyumen  
Tyumen State Medical University, Tyumen

Prevention of thromboembolic complications in surgical patients may be required not only in the hospital, but also at the outpatient stage of treatment. Patients suffering from acute surgical diseases, trauma requiring limb immobilization, during the postoperative period, have an equally significant risk of thrombosis at the outpatient stage, which is often underestimated by doctors of surgical specialties. One of the safest anticoagulants which can be successfully used in the outpatient practice of a surgeon is bemiparin. This review allows to draw a conclusion about a good safety profile of the drug in the prevention and treatment of thromboembolic complications in patients of the surgical profile at the outpatient stage of treatment.

**Key words:** bemiparin, thromboprophylaxis, surgical patients, outpatient treatment.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) является проявлением венозной тромбоэмболии (ВТЭ), и, несмотря на то что большинство ТГВ проходят практически бессимптомно и разрешаются спонтанно без осложнений, массивная легочная эмболия, связанная с ТГВ, ежегодно приводит к 300 000 смертей в Соединенных Штатах Америки, а, по данным ученых Канады, 30-дневная смертность от ВТЭ-событий в группах риска составляет 5,2. Существующие данные, которые, вероятно, недооценивают истинную заболеваемость ТГВ, свидетельствуют о том, что ежегодно происходит около 80 случаев на 100 000 населения [4, 33]. Картина ТГВ многолика и неспецифична, что делает данное осложнение неожиданным для, казалось бы, даже хорошо подготовленного специалиста. Так, у 46% пациентов с классическими симптомами тромбоза в равной мере соседствуют и отрицательные признаки, а у 50% пациентов с документированным венозным тромбозом отсутствуют специфические симптомы. На первый план в связи с этим должны выходить профилактические меры, основанные на анализе рисков.

На сегодняшний день уже существует понимание, что ТГВ и тромбоэмболические осложнения – удел не только больных, но и считающих себя здоровыми, людей. Между тем, тромбоз глубоких вен чаще поражает лиц старше 40 лет. Частота ВТЭ увеличивается с возрастом у обоих полов. Стандартизованная по возрасту, частота первичных ВТЭ составляет 1,92 на 1000 человеко-лет. Соотношение между мужчинами и женщинами определяется как 1,2:1, что указывает на то, что мужчины имеют более высокий риск развития тромбозов, чем женщины. С демографической точки зрения азиатские и латиноамериканские популяции имеют более низкий риск ВТЭ, тогда как европеоидные и негроидные расы имеют более высокий риск (в 2,5–4 раза выше) [33].

Продольное исследование этиологии тромбоэмболии (LITE), в котором были объединены данные двух проспективных когортных исследований риска атеросклероза в сообществах (ARIC), и исследования сердечно-сосудистых заболеваний (CHS), определило частоту симптоматических ТГВ и легочной эмболии у 21 680 участников в возрасте от 45 лет и старше, за которыми наблюдали на протяжении интервала времени от 7 до 10 лет. В результате у всех пациентов, которые были госпитализированы с застойной сердечной недостаточностью или тяжелыми респираторными заболеваниями, у пациентов с иммобилизацией, включая травму и хирургическую патологию, у тех лиц, которые имеют хотя бы один или несколько дополнительных факторов риска, была рекомендована профилактика тромбоэмболии.

ческих осложнений (ТЭО) [20]. В исследовании, включавшем 84 пациента с воспалительными заболеваниями и историей тромбоемболии 30% имели рецидивирующий тромбоемболизм, 70 пациентов (83%) развили венозную тромбоемболию (в 40% она проявилась как ТГВ и 23% – в виде легочной эмболии), что свидетельствует о том, что профилактические меры даже в группах риска оказываются недостаточными [4]. Тромбоемболизм и рецидивирующая тромбоемболия, по-видимому, являются серьезными осложнениями воспалительных заболеваний, а частота тромбозов ассоциирована с их активностью [5, 30].

Данные о показателях распространенности ВТЭ в разных популяциях пациентов широко варьируют. Между тем, в большинстве исследований по этой теме основное внимание уделяется пожилым пациентам или пациентам со злокачественными новообразованиями, иммобилизацией или тромбофилией. Меньше известно о профиле риска ТГВ у пациентов, проходящих лечение на амбулаторном этапе [28]. В 2012 г. было создано, а к 2017 г. претерпело уже ни одну редакцию международное руководство по проведению тромбопрофилактики у амбулаторных пациентов с травмами, требующими временной иммобилизации конечности, в котором отмечается, что отношения между временной иммобилизацией конечности и венозной тромбоемболией регистрировались уже с 1944 г. [7, 24]. Эта связь сохраняется, несмотря на современную медицинскую помощь и развитие методов диагностики и оценки степени риска ВТЭ. С иммобилизацией нижних конечностей этиологически связано в среднем 1,5–3% всех событий ВТЭ [8, 13]. Фактическая частота ВТЭ у пациентов с временной иммобилизацией оценивается между 5–39%, в зависимости от типа иммобилизации, характера повреждения и общего состояния пациента [26, 31]. В сравнении со средней частотой в общей недифференцированной популяции пациентов, где средняя частота ВТЭ находится в интервале 0,12–0,18%, эти цифры служат явным напоминанием о риске [32, 40].

Концепция тромбопрофилактики амбулаторным пациентам с временной иммобилизацией конечностей является общепринятой в некоторых европейских странах [3, 16], между тем в России этой проблеме уделяется недостаточно внимания, судя по небольшому количеству публикаций. Недавнее исследование в Великобритании также показало, что более 60% амбулаторных отделений обычно не используют тромбопрофилактику [6, 22]. Отсутствие консенсуса в отношении этой когорты, вероятно, частично обусловлено отсутствием четких руководств, рекомендации относительно профилактического использования антикоагулянтов у амбулаторных пациентов хирургического профиля крайне скудны.

Большой интерес для специалиста амбулаторной практики представляет этиология ТГВ. Многочисленные факторы, часто в сочетании, способствуют глубокому венозному тромбозу и могут быть классифицированы как приобретенные (например, в результате применения некоторых медикаментов, или в результате заболеваний – острых или хронических) или врожденные (например, возможен анатомический вариант, дефицит фермента или мутация). Важную роль играют острые заболевания или обострения хронических [9, 27], так как этот фактор влияет, в итоге, на основные компоненты, методики и продолжительность антикоагулянтной терапии.

Наиболее частой причиной обращения пациента по поводу тромбоза на амбулаторном этапе лечения является прогрессирование венозного застоя, связанного с иммобилизацией конечности. Длительность иммобилизации при этом может быть весьма незначительной, как, например, при трансконтинентальном полете самолета или во время операции под общей анестезией, но такие факторы, как ожирение, могут существенно повысить риски даже на весьма коротком интервале времени ограничения подвижности [1, 5, 7]. Огромную роль в формировании ВТЭ играет снижение скорости кровотока в конечностях из-за повышенной вязкости крови, что мы можем наблюдать в жаркое время года при несоблюдении водного режима или при применении диуретиков. Повышенная вязкость крови может быть обусловлена увеличением клеточного компонента крови при полицитемии или тромбоцитозе. Нарушения микроциркуляции способны также изменить функциональную плотность капилляров и вызвать синдром капиллярной утечки, что, в свою очередь, будет также способствовать росту вязкости крови и, соответственно, повышать вероятность ТЭО [30].

Анатомические аномалии нередко также приводят к уменьшению просвета или полному отсутствию нижней полой вены или подвздошных вен, что также может способствовать венозному застою. Самая известная аномалия – стеноз левой общей подвздошной вены при анатомическом пересечении правой общей подвздошной артерией. Вена обычно проходит под правой общей подвздошной артерией, и у некоторых людей эта анатомическая особенность приводит к сужению просвета левой подвздошной вены и последующему застою и ВТЭ. Аномальное эмбриологическое развитие может привести к отсутствию нормальной полой вены. Такие вариации могут увеличить риск тромбоза, поскольку мелкокалиберные сосуды наиболее подвержены обструкции. У пациентов моложе 50 лет, у которых наблюдается тромбоз глубоких вен, частота кавальной аномалии достигает 5% [25, 35]. Двойная или дублированная нижняя полая вена, частично спаренная нижняя полая вена, а также полное ее отсутствие – факторы, способствующие развитию ВТЭ, несмотря на то что тромбоз нижней полой вены является не очень частым явлением, тем не менее, практически всегда – фатальным.

Механическое повреждение стенки вены создает дополнительный стимул для формирования венозного тромбоза. Пациенты, перенесшие эндопротезирование коленных или тазобедренных суставов, представляют в этом отношении группу высокого риска, которая не может быть объяснена просто иммобилизацией, причем 57% тромбов происходит именно из пораженной бедренной вены, а не из обычного места венозного застоя [10, 23, 44]. Повреждение эндотелия сосудов (как механическое, так и в результате воздействия агрессивных сред, вводимых внутривенно, или гипоксемии) может превратить нормальные антитромбогенные свойства эндотелия в протромботические, стимулируя производство тканевых факторов свертывающей системы крови. Повреждение эндотелия может быть обусловлено как тяжелой травмой, так и весьма незначительной, и даже забытой пациентом. В этом отношении показательным может стать клинический случай с пациенткой Б.

**Клинический случай:** Пациентка Б., 45 лет, обратилась за помощью в травмпункт населенного пункта Х после травмы, случившейся 3 суток назад – ушибла левую верхнюю конечность в бытовых условиях,

обстоятельства травмы не помнит (злоупотребляла алкоголем). Жалобы на боли в области левого локтевого сустава. При осмотре определяется подкожная гематома левого плеча, левого локтевого сустава. Сосудистых и неврологических расстройств нет. На туловище и нижних конечностях множественные подкожные гематомы различной степени давности. При рентгенологическом исследовании патологии костного аппарата левой верхней конечности не выявлено. Учитывая активные жалобы на боли и ограничение подвижности конечности, связанной с болевым синдромом, пациентке наложена гипсовая лонгета и она отпущена домой.

Спустя трое суток бригадой скорой медицинской помощи пациентка доставлена в приемное отделение стационара с жалобами со стороны родственников на неадекватное поведение пациентки: разговаривает сама с собой, не спит ночью, периодически плачет. Объективно: заторможена, физиологические отправления не контролирует, температура 37,8, частота дыхания 18, артериальное давление 120/70 мм рт. ст., вызваны психиатр и невролог. Неврологической симптоматики не выявлено. Психиатром установлен диагноз – алкогольный делирий. Осмотрена травматологом: гипсовая лонгета снята, ткани над гематомой напряжены, решено выполнить ревизию гематомы локтевого сустава. При вскрытии выявляется полость 4×5×4 см, удалено около 10 мл гнойно-геморрагического содержимого, подлежащие мышечные ткани серого цвета. Некротизированные ткани иссечены, налажена проточная промывная система. Собран консилиум: констатирован алкогольный делирий, нагноившаяся гематома левого локтевого сустава, согласована интенсивная терапия в условиях отделения реанимации. При переводе в отделение реанимации на каталке у пациентки появляется одышка, кроцианоз, кожный покров бледный, влажный. При измерении: артериальная гипертензия – 180/10 мм рт. ст., ЧСС в динамике – 100–100–120 в минуту. Спустя 3 мин – кардиодепрессия, падение артериального давления, остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия без эффекта. При морфологическом исследовании – массивная тромбоэмболия легочной артерии. Источник – вены левой верхней конечности.

Частота ТГВ может расти при наличии отягощенного преморбидного фона: хронической инфекции мочевыводящих путей, осложненного кариеса или острой респираторной инфекции. В литературе хорошо описан септический тромбоз, но это конечная фаза процесса, начало которого может быть положено легкой травмой на фоне незначительного очага инфекции. Септический тромбоз может также быть результатом простых процедур, таких как венопункция с целью проведения внутривенной инъекции [14]. По результатам метаанализа 64 исследований, охватывающих 29 503 пациента, периферические венозные катетеры могут удвоить риск развития ТГВ по сравнению с центральными венозными катетерами [11, 19].

Генетические мутации в коагуляционном каскаде крови на сегодняшний день чрезвычайно распространены и диагностируются весьма часто. Лица с генетической тромбофилией и другими мутациями в системе коагуляции имеют высокий риск развития венозного тромбоза. Так, генетическая тромбофилия выявляется у 30% пациентов с идиопатическим венозным тромбозом. Первичный дефицит ингибиторов коагуляции антитромбина, белка С и белка S связаны с 5–10% всех тромботических событий [15,

21, 34]. Резистентность прокоагулянтов к интактной антикоагулянтной системе также была недавно описана с признанием мутации фактора V Leiden, имевшей место у 10–65% пациентов с ТГВ [37, 39, 43]. В условиях венозного застоя эти факторы локально становятся еще более активны – в местах механического повреждения сосудов, что также стимулирует протромботические свойства сосудистого эндотелия. Таким образом, даже без учета хорошо известных высоких факторов риска ТЭО у пациентов на амбулаторном этапе лечения, также как и в послеоперационном периоде, после выписки из стационара, имеют место ряд важных факторов, позволяющих высоко оценить значимость продленной антикоагулянтной терапии.

Амбулаторное лечение ТГВ на сегодняшний день является распространенной практикой, базирующейся на солидной доказательной базе. В шести рандомизированных контролируемых исследованиях, включавших 1708 участников, было показано, что у пациентов, получавших лечение в амбулаторных условиях, реже встречались рецидивные ВТЭ и кровотечения, отмечена более низкая смертность [42].

Бемипарин – это НМГ, предназначенный как для лечения острого тромбоза глубоких вен с наличием или без легочной эмболии (только для дозировки 25000), а также для профилактики ВТЭ у хирургических больных в периоперационном периоде. Благодаря своему фармакологическому профилю этот НМГ второго поколения, обладающий самой низкой молекулярной массой, имеет самый длинный период полураспада и наиболее высокую активность в отношении Ха фактора. Такими свойствами препарат наделен благодаря особенностям фракционирования: бемипарин имеет среднюю молекулярную массу 3,6 кДа, причем 50–75% препарата имеет массу 2–6 кДа, а доля гепариновых фракций с массой выше 6 кДа намного ниже, чем у других НМГ, что делает рациональным его безопасное использование, в частности, в отношении риска развития кровотечения, не только у пациентов с неосложненным анамнезом, но и у особых категорий пациентов, например, людей пожилого и старческого возраста, пациентов с нарушением функции почек и печени (учитывая в отдельных случаях вероятную необходимость в коррекции дозы) [2, 12 45]. Высокий профиль безопасности бемипарина позволил включить его во все современные международные руководства по антикоагулянтной терапии, согласно которым он также может быть рекомендован и в практике амбулаторного врача-хирурга.

В сравнительном исследовании с нефракционированным гепарином (рандомизированное двойное слепое клиническое исследование BERTA) бемипарин продемонстрировал полное отсутствие ТЭО в сравнении с 2,2% при использовании нефракционированного гепарина, статистически значимо меньшее количество кровотечений [36]. Перспективным применением бемипарина является и у пациентов, которые проходят подготовку к хирургическому вмешательству на амбулаторном этапе: в проспективном когортном исследовании оценивалась эффективность и безопасность подкожного низкомолекулярного гепарина (НМГ), который пациенты начали использовать амбулаторно взамен долгосрочной пероральной антикоагулянтной терапии, отмененной из-за потенциального риска кровотечения во время инвазивной процедуры. Исследование проводилось в период с 2003 по 2008 гг. в университетской больнице Палермо, Италия [29].

Основная цель исследования заключалась в определении частоты периоперационных тромбоэмболических событий и крупных кровотечений в течение 30 послеоперационных дней. У всех пациентов введение перорального антикоагулянта было прекращено за  $5 \pm 1$  дней до процедуры (операции). Перед операцией было достигнуто значение  $MHO \leq 1,2$ . Через 12 ч после операции НМГ в профилактической дозе получали пациенты группы низкого риска и в субтерапевтической дозе в группе высокого риска; введение пероральных антикоагулянтов на этом фоне было возобновлено на следующий день после процедуры или позже в случае неадекватного гемостаза. Доза варфарина соответствовала обычной суточной дозе пациента до госпитализации. НМГ при этом продолжали до тех пор, пока МНО не достигло терапевтического диапазона. У хирурга была возможность отсрочить первый послеоперационный НМГ в случае повышенного риска кровотечения. Уровни гемоглобина и тромбоцитов измеряли каждые 1–2 дня, в то время как пациенты находились на НМГ. МНО измеряли каждые 1–2 дня в течение первой недели после процедуры. Период наблюдения длился со дня проведения оперативного вмешательства в среднем до 30 сут ( $30 \pm 2$  дня), т.е. включая амбулаторный послеоперационный этап лечения. Исследование признало эффективность ступенчатой и дополнительной терапии низкомолекулярными гепаринами в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде, что также было показано и в аналогичных по дизайну исследованиях [17, 18, 41].

### Заключение

Профилактика ВТЭ является важнейшим звеном комплексной терапии хирургических пациентов. Не является исключением и амбулаторный этап, на котором могут оказаться как пациенты с острым хирургическим заболеванием, травмой, требующей иммобилизации конечности, так и в процессе ближайшего или отдаленного послеоперационного периода. На сегодняшний день хорошо отрегулирована диагностика факторов риска ТГВ на стационарном этапе, но в амбулаторной практике, как правило, риск развития тромбозов недооценивается, а их частота заслуживает дальнейшего изучения. Одним из наиболее безопасных препаратов, который с успехом применяется на стационарном этапе лечения, и который может быть использован и в амбулаторной практике хирурга, является бемипарин – низкомолекулярный гепарин, который благодаря своему фармакологическому профилю имеет самый длинный период полураспада и наиболее высокую активность в отношении Ха фактора, а, следовательно, безопасен и высокоэффективен даже при однократном применении в сутки, что демонстрируют многочисленные исследования в различных областях медицины. Экстраполируя их на реальную клиническую практику, современный клиницист может быть уверен в эффективной профилактике ТЭО у пациентов хирургического профиля как с предстоящим стационарным этапом лечения, так и после него, а также и в большой когорте амбулаторных пациентов травматологического профиля, требующих временной иммобилизации конечностей.

### Литература

1. Кручинин Е. В., Аутлев К. М., Зыков Д. В., Лопатин А. А. Влияние бариатрических операций на показатели плазменного и тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с ожирением и риска развития тромбоемболии легочной артерии. Медицин-

ская наука и образование Урала. 2016; 1/85: 13–17. / Kruchinin E. V., Autlev K. M., Zikov D. V., Lopatin A. A. Vlijanie bariatriceskikh operacij na pokazateli plazmennogo i trombocitarnogo zvena gemostaza u pacientov s ozhireniem i riska razvitija tromboembolii legochnoj arterii. Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala. 2016; 1/85: 13–17. [in Russian]

2. Шень Н.П., Логвиненко В.В., Василенко П.Б. Бемипарин в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений периоперационного периода. Трудный пациент. 2017; 1–2: 15: 7–10. / Shen' N.P., Logvinenko V.V., Vasilenko P.B. Bemiparin v profilaktike venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij perioperacionnogo perioda. Trudnyj pacient. 2017; 1–2: 15: 7–10. [in Russian]
3. Ageno W., Dentali F., Imberti D. A survey of thrombosis prophylaxis use in patients with lower limb fractures. *Thromb Haemost.* 2004 Nov; 92(5): 1166–7. GEMNet: Thromboprophylaxis in ambulatory trauma patients requiring temporary limb immobilisation (Oct 2012 REV3) 28.
4. Agzarian J., Hanna W.C., Schneider L. et al Postdischarge venous thromboembolic complications following pulmonary oncologic resection: An underdetected problem. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2016; 151: 4: 992–999.
5. Arfvidsson B., Eklof B., Kistner R.L., Masuda E.M., Sato D.T. Risk factors for venous thromboembolism following prolonged air travel. *Coach class thrombosis.* *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000 Apr; 14 (2): 391–400.
6. Batra S., Kurup H., Gul A., Andrew J.G. Thromboprophylaxis following cast immobilisation for lower limb injuries--survey of current practice in United Kingdom. *Injury.* 2006 Sep; 37 (9): 813–7.
7. Bauer G. Thrombosis following leg injuries. *Acta Chir Scand.* 1944; 90 (1): 229–49.
8. Bertolletti L., Righini M., Bounameaux H., Lopez-Jimenez L., Tirafferri E., Visona A., et al. Acute venous thromboembolism after non-major orthopaedic surgery or posttraumatic limb immobilisation. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost.* 2011 Apr; 105 (4): 739–41.
9. Bollen L., Vande Castele N., Ballet V., van Assche G., Ferrante M., Vermeire S., Gils A. Thromboembolism as an important complication of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jan; 28 (1): 1–7. doi: 10.1097/MEG.0000000000000495.
10. Casey E.T., Murad M.H., Zumaeta-Garcia M. et al. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2012; 55: 1463–73.
11. Chopra V., Anand S., Hickner A., Buist M., Rogers M.A., Saint S., Flanders S.A. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013 Jul 27; 382 (9889): 311–25. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60592-9. Epub 2013 May 20.
12. Ciccone M.M., Corbo F., Corrales N.E., Al-Momen A.K., Silva A., Zito A., Pinto M., Gesualdo M., Scicchitano P. Review: Bemiparin, an effective and safe low molecular weight heparin: A review *Vascular Pharmacology.* 2014; 62 (1): 32–37.
13. Clarke A.M., Winson I.G. Does plaster immobilization predispose to pulmonary embolism? *Injury.* 1992; 23 (8): 533–4.
14. Connors N.G., Caldwell J.D. *Septic Thrombophlebitis Treatment & Management.* Medscape, Updated: May 18, 2017. Электронный ресурс: <http://emedicine.medscape.com/article/786526-treatment>, дата обращения 01.08.2017
15. Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin Hematol.* 2007 Apr; 44 (2): 62–69. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.02.004
16. Decramer A., Lowyck H., Demuyneck M. Parameters influencing thromboprophylaxis management of a lower leg trauma treated with a cast/splint. *Acta Orthop Belg.* 2008 Oct; 74 (5): 672–7.
17. Douketis J.D. Contra: «Bridging anticoagulation is needed during warfarin interruption when patients require elective surgery». *Thromb Haemost.* 2012 Aug; 108 (2): 210–2. doi: 10.1160/TH12-04-0236. Epub 2012 Jun 12.
18. Douketis J.D. Perioperative Management of Patients Receiving Anticoagulant or Antiplatelet Therapy: A Clinician-Oriented and Practical Approach. *Hosp Pract (1995).* 2011 Oct; 39 (4): 41–54. doi: 10.3810/hp.2011.10.921.

19. Evans R.S., Sharp J.H., Linford L.H., Lloyd J.F., Tripp J.S., Jones J.P., Woller S.C., Stevens S.M., Elliott C.G., Weaver L.K. Risk of symptomatic DVT associated with peripherally inserted central catheters. *Chest*. 2010 Oct; 138 (4): 803–10. doi: 10.1378/chest.10.0154.
20. Folsom A.R., Lutsey .P.L., Nambi V., deFilippi C.R., Heckbert S.R., Cushman M., Ballantyne C.M. Troponin T, NT-proBNP, and venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Vasc Med*. 2014 Feb; 19 (1): 33–41. doi: 10.1177/1358863X14520869.
21. Franco R.F., Reitsma P.H. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet*. 2001 Oct; 109 (4): 369–84.
22. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., Bergqvist D., Lassen M.R., Colwell C.W., et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep; 126 (3 Suppl): 338S–400S.
23. Guanella R, Ducruet T, Johri M, et al. Economic burden and cost determinants of deep vein thrombosis during 2 years following diagnosis: a prospective evaluation. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 2397–405.
24. Guideline for the use of thromboprophylaxis in ambulatory trauma patients requiring temporary limb immobilisation. Review, 2017. Электронный ресурс: <https://www.rcem.ac.uk/docs/College%20Guidelines/5z26.%20Thromboprophylaxis> Дата обращения: 01.08.2017.
25. Gupta A., Kumar S., Kothari S.S. Congenital absence of infrarenal inferior vena cava and deep veins of the lower limbs: a case report. *J Med Case Rep*. 2016 Aug 10; 10 (1): 218. doi: 10.1186/s13256-016-1015-3.
26. Healy B., Beasley R., Weatherall M. Venous thromboembolism following prolonged cast immobilisation for injury to the tendo Achilles. *J Bone Joint Surg Br*. 2010 May; 92 (5): 646–50.
27. Herath H., Kulatunga A. Acute pancreatitis complicated with deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a case report. *J Med Case Rep*. 2016; 10: 182. Published online 2016 Jun 23. doi: 10.1186/s13256-016-0968-6
28. Lawall H., Oberacker R., Zemmrich C., Bramlage P., Diehm C., Schellong S.M. Prevalence of deep vein thrombosis in acutely admitted ambulatory non-surgical intensive care unit patients. *BMC Research Notes*. 2014; 7: 431.
29. Malato A., Saccullo G., Coco L.L., et al. Patients requiring interruption of long-term oral anticoagulant therapy: the use of fixed sub-therapeutic doses of low-molecular-weight heparin. First published: 11 October 2009 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03649.x
30. Morel N., Moisan M. Blood components are essential to regulate microcirculatory blood flow. *Crit Care*. 2017; 21: 49. doi: 10.1186/s13054-017-1621-5
31. Nilsson-Helander K., Thurin A., Karlsson J., Eriksson B.I. High incidence of deep venous thrombosis after Achilles tendon rupture: a prospective study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2009 Oct; 17 (10): 1234–8.
32. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*. 2000 May; 83 (5): 657–60.
33. Patel K., Brenner B.E. Deep Venous Thrombosis. Updated: Jul 06, 2017. Электронный ресурс: <http://emedicine.medscape.com/article/1911303-overview> . Дата обращения 01.08.2017.
34. Rosendaal F.R., Peitsma P.H. Genetics of venous thrombosis. First published: 13 July 2009 Full publication history. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03394.x
35. Ruggeri M., Tosetto A., Castaman G., Rodeghiero F. Congenital absence of the inferior vena cava: a rare risk factor for idiopathic deep-vein thrombosis. *Lancet*. 2001 Feb 10; 357 (9254): 441.
36. SantamarTa A., Ugarriza A., MuLoz C et al. Bemiparin versus unfractionated heparin as bridging therapy in the perioperative management of patients on vitamin K antagonists: the BERTA study. *Clin Drug Investig*. 2013; 33 (12): 921–928.
37. Schafer A.I. Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice. *Lancet*. 1994 Dec 24-31; 344 (8939–8940): 1739–42.
38. Slipman C.W., Lipetz J.S., Jackson H.B., Vresilovic E.J. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism as a complication of bed rest for low back pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000 Jan; 81 (1): 127–9.
39. Smalberg J.H., Kruij M., Janssen H., Rijken D.C., Leebeek F., de Maat M. Hypercoagulability and Hypofibrinolysis and Risk of Deep Vein Thrombosis and Splanchnic Vein Thrombosis. Similarities and Differences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. March 2011; 485–493.
40. Spencer F.A., Gore J.M., Lessard D., Douketis J.D., Emery C., Goldberg R.J. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch Intern Med*. 2008 Feb 25; 168 (4): 425–30.
41. Spyropoulos C., Al-Badri A., Sherwood M.W., Douketis J.D. Peri-procedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost*. 2016 May; 14 (5): 875–85. doi: 10.1111/jth.13305. Epub 2016 Apr 7.
42. Streiff M.B., Agnelli G., Connors J.M., Crowther M., Eichinger S., Lopes R., McBane R.D., Moll S., Ansell J. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan; 41 (1): 32–67. doi: 10.1007/s11239-015-1317-0.
43. Westrich G.H., Weksler B.B., Glueck C.J., Blumenthal B.F., Salvati E.A. Correlation of thrombophilia and hypofibrinolysis with pulmonary embolism following total hip arthroplasty: an analysis of genetic factors. *J Bone Joint Surg Am*. 2002 Dec; 84-A (12): 2161–7.
44. Young T, Tang H, Hughes R. Vena caval filters for the prevention of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2: CD006212.
45. Инструкция по медицинскому применению препарата ЦИБОР® (2500-ЛС-004369/09 с изменениями от 26.05.2016), Цибор® (3500-ЛСР-004370/09, изменениями от 26.05.2016). / Инструкция по медицинскому применению препарата ЦИБОР® (2500-ЛС-004369/09 с изменениями от 26.05.2016), Цибор® (3500-ЛСР-004370/09, изменениями от 26.05.2016). [in Russian]

#### Сведения об авторах

**Липовой Сергей Владимирович** – врач хирург Консультативно-диагностической поликлиники им. Е.М. Нигинского, Тюмень

**Барадулин Алексей Алексеевич** – к.м.н., врач хирург ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень

**Шень Наталья Петровна** – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии Тюменского государственного медицинского университета; руководитель анестезиолого-реанимационной службы ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень

**Цирятева Светлана Борисовна** – д.м.н., доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Тюменского государственного медицинского университета; анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень