

«Тромбоз авиапутешественников»: факторы риска, особенности поражения и подходы к профилактике

К.м.н. В.Е. БАРИНОВ², асс. К.В. ЛОБАСТОВ^{1*}, д.м.н., проф. Н.А. КУЗНЕЦОВ¹, д.м.н. Н.И. НЕВЕРОВ²

Air traveller's thrombosis: risk factors, clinical characteristics and prevention

V.E. BARINOV, K.V. LOBASTOV, N.A. KUZNETSOV, N.I. NEVEROV

¹Кафедра общей хирургии лечебного факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава (зав. каф. — проф. Н.А. Кузнецов); ²клиника МЕДСИ «Американский медицинский центр», Москва

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 25 пациентов с инструментально подтвержденным тромбозом поверхностных или глубоких вен, развившимся в течение 4 нед с момента авиапутешествия. Выявлено, что у 72% пациентов имелся хотя бы один предрасполагающий к тромбозу фактор риска. $\frac{2}{3}$ пациентов предпринимали длительный авиаперелет продолжительностью от 4 до 12 ч. В 85% случаев поражение глубоких вен нижних конечностей носило бессимптомный характер. Тромботический процесс преимущественно локализовался в глубоких венах голени или варикозно-измененных подкожных венах. Тромботическое поражение у пациентов без предсуществующих факторов риска характеризовалось меньшей распространенностью и ограничивалось суральными и берцовыми венами. Обнаружена низкая осведомленность пациентов относительно «воздушных» тромбозов и методов их профилактики. Предложена схема профилактики «воздушных» венозных тромбоэмболических осложнений в зависимости от индивидуального риска их развития.

Ключевые слова: венозный тромбоз, легочная эмболия, авиапутешествие, «тромбоз путешественников», профилактика.

The present retrospective study included 25 patients who developed either superficial or deep vein thrombosis within 4 weeks after the air travel. In all cases, the diagnosis was confirmed upon instrumental examination. It was found that 72% of the patients had at least one risk factor predisposing for venous thrombosis. Two thirds of the patients had undertaken a long air trip that lasted from 4 to 12 hours. No clinical symptoms of deep vein thrombosis were apparent in 85% of the cases. Thrombosis most frequently affected deep calf veins and varicose superficial veins. Thrombosis in the absence of predisposing risk factors was less extensive and confined to sural and tibial veins. It turned out that the patients were poorly aware of air traveler's thrombosis and relevant preventive measures. A prophylactic strategy for thromboembolic complications in air travelers is proposed taking into consideration the risk of their development in individual patients.

Key words: venous thrombosis, pulmonary embolism, air travel, air traveler's thrombosis, prevention.

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) с середины прошлого века расцениваются специалистами как потенциальное осложнение путешествий на большие расстояния по воздуху или суше [1]. В связи с постоянным увеличением числа и дальности беспосадочных авиаперелетов, возрастанием количества пассажиров, в том числе старшего возраста, эта проблема приобретает особую остроту и актуальность.

По данным разных авторов [2—5], частота тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), связанной с авиаперелетом, составляет в среднем 0,5—1,5 случая на 1 000 000 пассажиров в общей популяции, увеличиваясь с дальностью перелета до 4,8 случая на 1 000 000 пассажиров. Также известно, что 1 из 250 000 пассажиров старше 65 лет погибает от ТЭЛА во время длительного авиапутешествия. Фатальная ТЭЛА является причиной 18% всех смертей в самолетах и аэропортах [6]. Частота обнаружения тромботического поражения венозной системы нижних конечностей без признаков легочной эмболии значительно выше и составляет 4,5—10% среди лиц, предпринимających длительные авиапутешествия [7, 8]. Однако и эти цифры являются лишь вершиной айсберга. Истинная частота ВТЭО,

ассоциированных с авиаперелетом или другим видом путешествия, неизвестна в связи со значительными ограничениями в изучении этой проблемы. Комплексная диагностика венозных тромбозов дорогостояща и неприменима к широкому скринингу, а клинические методы неспецифичны и характеризуются низкой чувствительностью. В связи с этим бессимптомные тромбозы глубоких вен и эмболии мелких ветвей легочной артерии, как правило, оказываются за рамками внимания исследователей [3, 4, 9, 10].

На сегодняшний день под термином «тромбоз путешественников» принято понимать любой эпизод венозного тромбоэмболического осложнения, развившегося в течение 4 нед с момента путешествия по воздуху или суше [11].

Материал и методы

Представлены результаты обследования и лечения 25 пациентов, обратившихся за консультативной или стационарной помощью в 2009—2010 гг. В исследование включены пациенты с подтвержденным с помощью компресси-

онного ультразвукового ангиосканирования тромбозом глубоких или поверхностных вен верхних и нижних конечностей, совершившие авиаперелет в предшествующие 4 нед. У всех пациентов целенаправленно выявляли традиционные для ВТЭО факторы риска: хронические заболевания вен (ХЗВ), ожирение, хроническая сердечная недостаточность, гормонотерапия, прием эстрогенсодержащих препаратов, беременность и ранний послеродовой период, предшествующее давностью менее 3 нед хирургическое вмешательство, катетеризация центральной вены или травма нижних конечностей, иммобилизация, парезы, тромботический анамнез, тромбофилия, наличие злокачественных новообразований. Кроме того, обращали внимание на специфические факторы, связанные с авиаперелетом: продолжительность полета, класс салона и посадочное место в авиалайнере, физическая активность во время перелета, использование средств профилактики.

Помимо опроса пациента проводили физикальное обследование, при необходимости выполняли инструментальные и лабораторные исследования (ультразвуковое ангиосканирование, определение волчаночного антикоагулянта и кардиолипидовых антител, генетические анализы), привлекали для консультации специалистов смежных профессий (в частности, гематолога).

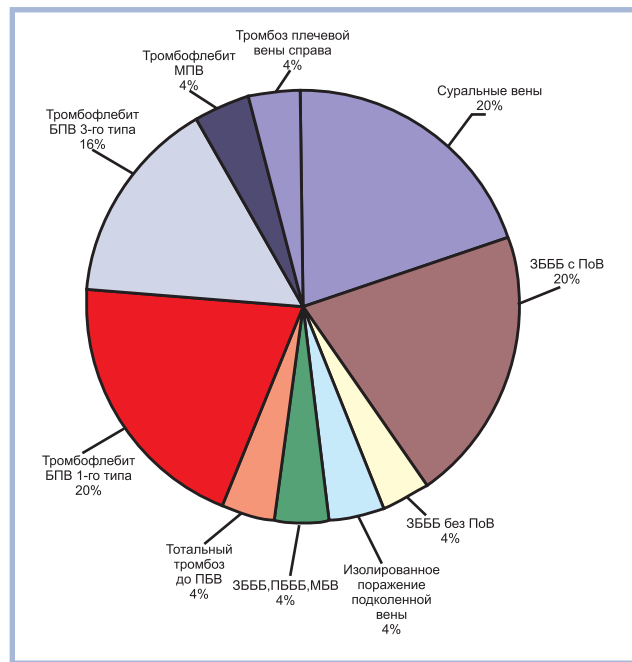
Результаты

ВТЭО были представлены тромбозом глубоких вен в 14 (56%) случаях, поверхностным тромбофлебитом — в 10 (40%) и тромбозом плечевой вены — в 1 (4%) случае. В случаях поражения глубокой венозной системы нижних конечностей преобладал дистальный тромбоз глубоких вен с вовлечением в процесс вен голени (13 из 14 случаев). Локализация тромбоза была следующей: изолированно в суральных венах — 5 (20%) случаев, в задних большеберцовых венах (ЗББВ) с распространением на подколенную вену (ПоВ) — 5 (20%), в ЗББВ без распространения на ПоВ — 1 (4%), в задних, передних большеберцовых (ПББВ) и малоберцовых (МБВ) венах — 1 (4%), изолированно в ПоВ — 1 (4%) случай. Также в единственном случае (4%) мы обнаружили ТГВ до уровня поверхностной бедренной вены (ПБВ). Во всех наблюдениях тромбоз носил окклюзивный характер.

Среди случаев поражения поверхностной венозной системы преобладал тромбофлебит в бассейне большой подкожной вены (БПВ) 1-го типа (по классификации F. Verrel-Stollman [12]), наблюдавшийся в 5 (20%) случаях, в 4 (16%) — обнаружен тромбофлебит ствола БПВ 3-го типа, в 1 (4%) — выявлено поражение ствола малой подкожной вены (МПВ). При этом отмечено, что чаще поражалась венозная система левой нижней конечности (58% случаев). Локализация поражения венозной системы представлена на рисунке. Ни в одном случае клинических данных, свидетельствующих о легочной эмболии, выявлено не было и специального инструментального обследования не проводилось.

В половине всех изученных случаев и в 85% случаев поражения глубокой венозной системы тромбоз носил бессимптомный характер и был обнаружен при случайном обследовании в течение 4 нед после авиаперелета.

Наличие как минимум одного фактора риска ВТЭО выявлено у 18 (72%) пациентов, при этом у 4 наблюдалось сочетание двух факторов и более. Обнаружены следующие факторы риска: возраст старше 60 лет (4 случая), ХЗВ



Локализация тромботического поражения венозной системы в анализируемой группе пациентов (n=25).

С2—С4 согласно классификации СЕАР (8), хроническая сердечная недостаточность 2-го функционального класса по NYHA (2), ожирение 1-й степени (2), тромбофилия, представленная антифосфолипидным синдромом (2), полиморфизм G1691A Leiden (2), беременность (1), прием оральных контрацептивов (1), катетеризация центральной вены с целью имплантации кардиостимулятора давностью менее 3 нед (1). Частота выявления факторов риска представлена в табл. 1.

При изучении специфических факторов, связанных с авиаперелетом, были получены следующие данные. В большинстве случаев (72%) длительность авиаперелета составляла от 4 до 12 ч, в 8% — продолжительность беспосадочного полета составила более 12 ч и в 20% — менее 4 ч. Путешествовали экономическим классом 10 (40%) пациентов и бизнес-классом 15 (60%). Ни один из пациентов во время путешествия не выполнял какие-либо физические упражнения, направленные на активизацию мышечно-венозной помпы, не прогуливался по салону и целенаправленно не пытался занять место у прохода. Два пациента с наличием варикозной болезни во время авиаперелета использовали профилактический компрессионный трикотаж в виде гольфов. При этом в обоих случаях трикотаж был куплен в аптеке без предварительного посещения специалиста. Один пациент по поводу недавно установленного кардиостимулятора регулярно принимал тромбоАСС в дозировке 100 мг/сут. Остальные пациенты какие-либо специфические меры профилактики не использовали.

При сопоставлении факторов риска с уровнем поражения венозной системы было выявлено, что у пациентов с отсутствием предшествующих факторов риска (28% случаев) патологический процесс ограничился венами голени, без распространения на подколенную вену (тромбоз суральных и берцовых вен). Единственный случай проксимального поражения вен нижней конечности был вы-

Таблица 1. Частота выявления предсуществующих факторов риска

Фактор риска	Частота	
	абс.	%
Возраст >60 лет	4	16
ХЗВ 2–4-го клинического класса (СЕАР)	8	32
Хроническая сердечная недостаточность 2-го функционального класса (NYHA)	2	8
Ожирение I степени	2	8
Антифосфолипидный синдром	2	8
Мутация Лейдена	1	4
Беременность	1	4
Прием оральных контрацептивов	1	4
Катетеризация центральной вены	1	4

Таблица 2. Профилактика «тромбоза путешественников», согласно Traveller's thrombosis: international consensus statement (с дополнениями авторов настоящей статьи)

Риск	Продолжительность полета	Предсуществующие факторы риска	Профилактика
Низкий	Менее 8 ч	Отсутствуют	Физические упражнения, физическая активность при снижении и посадке самолета* Употребление достаточного количества жидкости**, отказ от алкоголя Отказ от снотворных и седативных средств Ношение не стесняющей движения и не сдавливающей одежды
Умеренный	Более 8 ч	Отсутствуют	Основные рекомендации для группы низкого риска Компрессионный трикотаж [†]
	Менее 8 ч	Возраст > 40 лет Варикозная болезнь Ожирение ХСН (3–4-й функциональный класс NYHA) Гормонотерапия Беременность и ранний послеродовой период (6 нед) Предшествующая травма конечностей (3 нед) Предшествующее хирургическое вмешательство (3 нед)	
Высокий	Более 8 ч	Возраст > 40 лет Варикозная болезнь Ожирение ХСН (3–4-й функциональный класс NYHA) Гормонотерапия Беременность и ранний послеродовой период (6 нед) Предшествующая травма конечностей (3 нед) Предшествующее хирургическое вмешательство (3 нед)	Воздержаться от авиапутешествия Основные рекомендации для группы низкого риска Предпочтение места у прохода Компрессионный трикотаж [†] Применение низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукса ^{##}
	Любая	ВТЭО анамнез Тромбофилия Онкология Парезы Иммобилизация Интравенозные манипуляции	

Примечание. * Сгибание—разгибание конечности в голеностопном суставе, поднятие мысочка, поднятие пятки, изометрическое сокращение икроножной мышцы.

** Потребление не менее 250 мл изотонической жидкости каждые 2 ч, для группы высокого риска также возможно рекомендовать предварительную гидратацию: 3 л изотонической жидкости за 12 ч до полета с последующим занятием места у прохода.

[†] Для лиц без признаков ХЗВ достаточно гольфов 1-го класса компрессии (18–23 мм рт.ст.). При наличии признаков ХЗВ степень и уровень компрессии подбирают индивидуально. При наличии признаков варикозного поражения ствола БПВ необходим трикотаж не менее 2-го класса с уровнем компрессии до паха.

^{##} Эноксапарин 100 МЕ на 1 кг массы тела (40–80 мг) за 2 ч до отправления, при многодневных путешествиях — повторные инъекции 1 раз в день. При продолжающемся приеме антагонистов витамина К рекомендуется тщательный контроль МНО до перелета, при необходимости — коррекция дозы.

явлен у пациента с антифосфолипидным синдромом, также как и изолированное поражение подколенной вены. Из 10 случаев тромботического поражения поверхностной венозной сети 8 зарегистрировали у пациентов с варикозной болезнью. В 2 наблюдениях тромбофлебита подкожных вен признаки варикозной болезни отсутствовали, однако у больных выявили мутацию Лейдена и беременность. Тромбоз плечевой вены развился у пациента, который перенес ее пункцию с целью установки кардиостимулятора.

Опрос пациентов показал, что они были недостаточно осведомлены о проблеме «тромбоза путешественников» и методах его профилактики.

Обсуждение

Впервые о взаимосвязи авиапутешествия и развития ВТЭО сообщил J. Nomans в 1954 г. [1]. K. Simpson [13] 14 годами ранее описывал увеличение ежемесячной частоты ТЭЛА среди жителей Лондона, вынужденных в течение длительного времени скрываться в тесных бомбоубежищах. В 1977 г. I. Symington и B. Stack [14] впервые употребили термин «синдром экономического класса», описывая 8 случаев легочной эмболии, развившейся вскоре после путешествия в экономическом классе самолета. В 1988 г. J. Cruikshank и соавт. [15] также употребили этот термин для описания легочной эмболии после авиаперелета. Примечательно, что 2 из 6 пациентов, описанных авторами, явились они сами, причем у одного из них ТГВ возник после перелета в бизнес-классе. С тех пор в литературе регулярно стали появляться сообщения о случаях эмболии после авиаперелета, происходивших по всему миру: аэропорт Хитроу [6], аэропорт острова Мартиника [16], аэропорт острова Реюньон [17], Парижский аэропорт [2].

Первые эпидемиологические исследования [3, 18, 19] выявили, что авиапутешествие продолжительностью более 4 ч является значимым фактором риска развития венозных тромбоэмболических осложнений. F. Lapostolle и соавт. [3] четко показали увеличение частоты и риска развития легочной эмболии на каждые 5000 км полета и определили как наиболее опасный перелет на расстояние более 10 000 км (приблизительно 8 ч полета). Некоторым авторам [20–22] не удалось найти в общей популяции взаимосвязь 3-часового авиапутешествия и развития легочной эмболии, однако и они отметили, что путешествие продолжительностью более 10 ч может повышать индивидуальный риск ТЭЛА.

Таким образом, из имеющихся достаточно противоречивых данных можно сделать вывод, что наибольший риск развития ВТЭО представляет длительное авиапутешествие продолжительностью более 8–10 ч. Этому мнению придерживаются большинство авторов [21, 22], даже не нашедших видимой корреляции между возникновением ВТЭО и 4-часовым путешествием. Авиаперелет продолжительностью менее 4 ч можно считать относительно безопасным для молодых лиц без установленных факторов риска. Путешествия средней продолжительности таят в себе определенную угрозу, особенно для пассажиров, уже имеющих предрасположенность к тромбообразованию [18, 19]. Об этом свидетельствуют и полученные нами данные: $\frac{2}{3}$ пациентов имели дополнительные факторы риска и предпринимали авиапутешествие средней продолжительности (4–12 ч).

Этиология «тромбоза путешественников» укладывается в классическую триаду Вирхова: замедление кровотока, повышение свертывающей способности крови и повреждение сосудистой стенки. По мнению большинства исследователей [3, 4, 13, 23, 24], наибольший вклад в возникновение тромбоза во время авиаперелета вносит длительная иммобилизация в стесненных условиях, ведущая к венозному застою. Давно известно, что пребывание в сидячем положении значительно замедляет венозный кровоток [25], ведет к гемоконцентрации, накоплению отека мягких тканей голени [27]. Многие исследователи придают исключительное значение особенностям окружающей среды во время авиаперелета, в частности низкому барометрическому давлению и гипоксии, которая может приводить к угнетению фибринолиза [28], способствовать прокоагулянтным сдвигам крови [29] и повышению уровня эритропоэтина [30]. Другие авторы [31, 32] оспаривают влияние этого фактора. Также могут иметь значение стрессовые реакции на изменения окружающей среды и связанная с ними гемоконцентрация [33].

Сам по себе авиаперелет и ассоциированные с ним патофизиологические изменения в организме можно считать пусковым механизмом, который на фоне предшествующих факторов риска запускает процесс тромбообразования. В связи с этим большое внимание должно уделяться выявлению предрасположенности к тромбозу и отнесению пациента к той или иной группе риска. Классические предрасполагающие к венозным тромбозам факторы широко известны [34–36]. Частота выявления предшествующих факторов риска у пациентов с «тромбозом путешественников», по данным разных исследователей [23, 24, 37], составляет от 65 до 92%, в нашем исследовании — 72%. ВТЭО, ассоциированные с авиапутешествием, развиваются преимущественно у лиц, изначально предрасположенных к тромбозам. Но в то же время и молодые, без дополнительных факторов риска, пассажиры не застрахованы от развития ВТЭО, особенно при длительных перелетах.

Наиболее распространенными факторами риска, которые находят у пациентов с развившимися после авиапутешествий ВТЭО, являются возраст старше 40 лет, женский пол, ХЗВ, хронические заболевания сердца и легких, предшествующее хирургическое вмешательство или катетеризация центральной вены в срок до 3 нед, предшествующая травма нижних конечностей, ожирение, гормональная терапия, ВТЭО в анамнезе, прием оральных контрацептивов, тромбофилия, злокачественные новообразования [3, 4, 23, 24, 38]. Сомнительным фактором риска является курение табака. В то время как одни авторы [3, 23, 24] причисляют его к факторам риска, обнаруживая у пациентов с ВТЭО, другие исследователи [34, 39] демонстрируют обратную взаимосвязь между курением и венозными тромбозами в общей популяции и у хирургических пациентов в периоперационном периоде [40].

Что касается наследственных тромбофилий (мутация V фактора, протромбина и пр.), то большинство авторов [10, 41] придают им существенное значение в создании предрасполагающего фона для развития тромбоза во время перелета, но не рекомендуют широкий скрининг при отсутствии семейного тромботического анамнеза. Это связано с выраженным полиморфизмом генетических ано-

малый, а также сложной и зависимой от многих факторов экспрессией этих генов.

Некоторые авторы [3, 7, 14, 15, 23, 42] выделяют также специфические моделируемые факторы риска, связанные с авиаперелетом: потребление алкоголя с последующим форсированием диуреза, прием гипотензивных средств и транквилизаторов, недостаточное потребление жидкости, путешествие в экономическом классе, посадочное место у окна. Однако сам по себе полет в экономическом классе не является основным фактором риска, и пассажиры бизнес-класса не застрахованы от ВТЭО, что подтверждают и наши данные.

Знание этиологии и патогенеза развития «тромбозов авиапутешественника» и индивидуальных факторов риска может помочь в правильном выборе профилактических мероприятий. Наиболее простыми и доступными, но в то же время не обладающими доказанной эффективностью являются мероприятия по борьбе с венозным стазом и обезвоживанием, рекомендуемые многими авторами [3, 4, 43, 44]. К ним относят сгибание-разгибание голеностопного сустава, изометрические сокращения икроножных мышц, прогулки по салону, физическая активность при снижении и посадке самолета, употребление достаточного количества жидкости, отказ от алкоголя, снотворных и седативных препаратов, ограничение приема гипотензивных средств, ношение в полете легкой, не стесняющей движения одежды и белья. Эти простые рекомендации должны обладать наибольшей эффективностью у пассажиров с низким риском ВТЭО, предпринимающих продолжительные перелеты, так как именно у них ведущей причиной тромбозов является, по всей вероятности, венозный стаз, и активация мышечно-венозной помпы голени может играть решающую роль. Однако некоторые исследования [27] показывают, что изолированные физические упражнения не позволяют предотвратить развитие венозного стаза во время длительных авиаперелетов. В связи с этим целесообразно вспомнить об альтернативных средствах, ускоряющих венозный отток, в частности пневматической компрессии и электростимуляции мышц голени.

Вторым, широкодоступным и весьма эффективным методом профилактики является использование компрессионного трикотажа. Эффективность компрессии в профилактике ВТЭО у пассажиров авиалайнеров показана в клинических исследованиях [7, 8], что нашло отражение в систематическом обзоре литературы [45]. Авторы признали компрессионные изделия 1-го класса (18–23 мм рт.ст.) эффективными в предотвращении венозных тромбозов у авиапутешественников. Однако следует отметить, что в исследовании J. Scutg [8] выявлены 4 эпизода поверхностного тромбоза у пациентов с варикозной болезнью при использовании компрессионных гольфов. Среди наблюдавшихся нами пациентов с развившимся варикотромбозом были 2, применявших компрессию в полете. Ее неэффективность была обусловлена, на наш взгляд, неправильным выбором компрессионного изделия. Эти пациенты, страдая варикозной болезнью, использовали профилактические гольфы, купленные по рекомендации фармацевта в аптеке без предварительного посещения специалиста. Поэтому следует уделять особое внимание уровню и классу компрессии для пациентов с различными формами ХВН.

Использование фармакологических средств с целью профилактики воздушных тромбозов отражено в согласительных документах [4, 11, 35]. Они рекомендуются для лиц с высоким риском ВТЭО в качестве самостоятельного средства профилактики [35] или в сочетании с неспецифическими методами [4, 11]. Для этой цели предлагается применение низкомолекулярных гепаринов, например эноксапарина (в дозе 100 МЕ на 1 кг массы тела за 2–4 ч до взлета), эффективность которого в предотвращении «тромбоза путешественников» подтверждена клиническим исследованием [42].

Касательно дезагрегантов (аспирин), несмотря на наличие клинических исследований, подтверждающих их эффективность в профилактике ВТЭО у хирургических пациентов [46] и у авиапутешественников [42], последние редакции международных согласительных документов не рекомендуют их использование в связи с низкой эффективностью [11, 35].

Широко распространенные, доступные и безопасные флеботонические средства не обладают доказанной клинической эффективностью в профилактике ВТЭО, в том числе у авиапутешественников. Согласно имеющимся клиническим данным [47–49], их следует рекомендовать лишь для профилактики и купирования отеков конечностей во время длительных авиаперелетов. В связи с этим данная группа препаратов не была включена в рекомендательные документы по профилактике «тромбозов путешественников» [11, 35].

Таким образом, на основании данных литературы, рекомендательных документов и полученных результатов представляется целесообразным использовать схему профилактики ВТЭО, ассоциированных с авиапутешествиями, представленную в Traveller's thrombosis: international consensus statement от 2008 г. [11] с небольшими изменениями (табл. 2).

Выводы

1. Венозные «тромбозы авиапутешественников» развиваются преимущественно у лиц с наличием предрасполагающих факторов риска.
2. Большинство «тромбозов путешественников» протекает бессимптомно и требует активного выявления. Проблема «воздушных» тромбозов и эмболий и методов их профилактики требует популяризации этих знаний среди населения и в медицинских кругах.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — В.Б.

Сбор и обработка материала — В.Б.

Статистическая обработка — К.Л.

Написание текста — К.Л.

Редактирование — Н.К., Н.Н.

Исследование проведено в рамках Приоритетного направления развития №4 (раздел «Хирургия») ГОУ ВПО Росийский государственный медицинский университет Росздрава «Диагностика и лечение заболеваний магистральных сосудов нижних конечностей и связанных с ними гипоксических нарушений».

ЛИТЕРАТУРА

1. *Homans J.* Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med* 1954;250:148—149.
2. *Clerel M., Caillard G.* Syndrome thrombo-embolique de la station assise prolongée et vols de longue durée: l'expérience du Service Médical d'Urgence d'Aéroports De Paris. *Bull Acad Natl Med* 1999;183:985—1001.
3. *Lapostolle F., Surget V., Borron S.W. et al.* Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001;345:779—783.
4. *Painm C.F., Camphell D.A., Cade J.F.* Venous thromboembolism and air-travel. A position paper of thoracic society of Australia and Newzeland. Available at www.thoracic.org.au/documents/papers/vtairtravel.pdf
5. *Kuipers S., Schreijer A.J.M., Cannegieter S.C. et al.* Travel and venous thrombosis: a systematic review. *J Int Med* 2007;262:6:615—634.
6. *Sarvesvaran R.* Sudden natural deaths associated with commercial air travel. *Med Sci Law* 1986;26:35—38.
7. *Belcarro G., Geroulakos G., Nicolaidis A.N. et al.* Venous thromboembolism from air travel: the LONFLIT study. *Angiology* 2001;52:369—374.
8. *Scurr J.H., Machin S.J., Bailey-King S. et al.* Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1485—1489.
9. *Ansell J.E.* Air travel and venous thromboembolism — Is the Evidence In? *N Engl J Med* 2001;345:828—829.
10. *Gallus A.S., Baker R.I.* Economy class syndrome. *Med J* 2001;174:264—265.
11. *Schobersberger W., Toff W.D., Eklöf B. et al.* Traveller's thrombosis: international consensus statement. *VASA* 2008;37:311—317.
12. *Verrel F., Steckmeier B., Parzhuber A. et al.* Ascending varicose vein phlebitis—classification and therapy *Langenbecks. Arch Chir Kongressbd* 1998;115:Suppl:1237—1239.
13. *Simpson K.* Shelter deaths from pulmonary embolism. *Lancet* 1940;2:744—744.
14. *Symington I.S., Stack B.H.R.* Pulmonary thromboembolism after travel. *Br J Dis Chest* 1977;71:138—140.
15. *Cruikshank J.M., Gorlin J., Jennett B.* Air travel and thrombotic episodes: the economy class syndrome. *Lancet* 1988;2:497—498.
16. *Ribier G., Zizka V., Cysique J. et al.* Venous thromboembolic complications following air travel. Retrospective study of 40 cases recorded in Martinique. *Rev Med Int* 1997;18:601—604.
17. *Paganin F., Laurent Y., Gaüzere B.A. et al.* Pulmonary embolism on non-stop flights between France and Reunion Island [letter]. *Lancet* 1996;347:1195—1196.
18. *Mercer A., Brown J.D.* Venous thromboembolism associated with air travel: a report of 33 patients. *Aviat Space Environ Med* 1998;69:154—157.
19. *Ferrari E., Chevallier T., Chapelier A., Baudouy M.* Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease: a case-control study. *Chest* 1999;115:440—444.
20. *Kraaijenhagen R.A., Haverkamp D., Koopman M.M.W. et al.* Travel and risk of venous thrombosis. *Lancet* 2000;356:1492—1493.
21. *ten Wolde M., Kraaijenhagen R.A., Schiereck J. et al.* Travel and the risk of symptomatic venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2003;89:3:499—505.
22. *Adi Y., Bayliss S., Rouse A., Taylor R.S.* The association between air travel and deep vein thrombosis: Systematic review & meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2004;19:4:7.
23. *Eklöf B., Kistner R.L., Masuda E.M. et al.* Venous thromboembolism in association with prolonged air travel. *Dermatol Surg* 1996;22:637—641.
24. *Caillard G., Clerel M.* Travel and risk of venous thrombosis. *Lancet* 2001;357:554—555.
25. *Wright H.P., Osborn S.B.* Effect of posture on venous velocity, measured with ²⁴NaCl. *Br Heart J* 1952;14:325—330.
26. *Moyses C., Cederholm-Williams S.A., Michel C.C.* Haemoconcentration and accumulation of white cells in the feet during venous stasis. *Int J Microcirc Clin Exp* 1987;5:311—320.
27. *Landgraf H., Vanselow B., Schulte-Huermann D. et al.* Economy class syndrome: rheology, fluid balance, and lower leg edema during a simulated 12-hour long distance flight. *Aviat Space Environ Med* 1994;65:930—935.
28. *Gertler J.P., Perry L., L'Italien G. et al.* Ambient oxygen tension modulates endothelial fibrinolysis. *J Vasc Surg* 1993;18:939—946.
29. *Bendz B., Rostrup M., Sevre K. et al.* Association between acute hypobaric hypoxia and activation of coagulation in human beings. *Lancet* 2000;356:1657—1658.
30. *Gunga H.C., Frommhold M., Hildebrandt W.* Erythropoietin production during flights with pressurized aircrafts. *Lancet* 1996;348:416—416.
31. *Bärtisch P., Straub P.W., Haeblerli A.* Hypobaric hypoxia. *Lancet* 2001;357:955—956.
32. *Crosby A., Talbot N.P., Harrison P. et al.* Relation between acute hypoxia and activation of coagulation in human beings. *Lancet* 2003;361:2207—2208.
33. *Carruthers M., Arguelles A.E., Mosovich A.* Man in transit: biochemical and physiological changes during intercontinental flights. *Lancet* 1976;1:977—981.
34. *Samama M.M.* An epidemiologic study of risk factors for deep venous thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Int Med* 2000;160:3415—3420.
35. *Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al.* Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;33:S381—S453.
36. *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.
37. *Kesteven P.J., Robinson B.J.* Clinical risk factors for venous thrombosis associated with air travel. *Aviat Space Environ Med* 2001;72:125—128.
38. *Forbes C.D., Johnson R.* Venous and arterial thrombosis in airline passengers. *J R Soc Med* 1998;91:565—566.
39. *Prescott R.J., Jones D.R., Vasilescu C. et al.* Smoking and risk factors in deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1978;40:128—133.
40. *Sue-Ling H.M., Johnson D., McMahon M.J. et al.* Preoperative identification of patients at high risk of deep venous thrombosis after elective major abdominal surgery. *Lancet* 1986;1:1173—1176.
41. *Rosendaal F.R.* Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167—1173.
42. *Cesarone M.R., Belcaro G., Nicolaidis A.N. et al.* Venous thrombosis from air travel: the LONFLIT3 study—prevention with aspirin vs low-molecular-weight heparin (LMWH) in high-risk subjects: a randomized trial. *Angiology* 2002;53:1—6.
43. *Kesteven P.L.* Traveller's thrombosis. *Thorax* 2000;55:Suppl 1:32—36.
44. *Ferriman A.* Travellers should be warned of thrombosis risk. *BMJ* 2000;321:1310.
45. *Clarke M., Hopewell S., Juszczyk E. et al.* Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD004002.2.
46. *Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group.* Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000;355:1295—1302.
47. *Belcaro G., Cesarone M.R., Rodewald P. et al.* Prevention of venous thrombosis and thrombophlebitis in long-haul flights with Pycnogenol. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10:373—377.
48. *Cesarone M.R., Belcaro G., Ricci A. et al.* Prevention of edema and flight microangiopathy with Venoruton (HR), (0-[β-hydroxyethyl]-rutosides) in patients with varicose veins. *Angiology* 2005;56:289—293.
49. *Scurr J.H., Gulati O.P.* Zinopin — the rationale for its use as a food supplement in traveller's thrombosis and motion sickness. *Phytother Res* 2004;18:687—695.