

Получена: 29 марта 2020 / Принята: 12 апреля 2020 / Опубликовано online: 30 июня 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.008

УДК 616.24-005.6+617.5

## **ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЭМБОЛИЗМ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ И ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

**Сауле А. Исаханова**, <https://orcid.org/0000-0001-5231-3891>

Кафедра госпитальной терапии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан

### **Резюме**

**Введение:** Венозные тромбозы, является третьей ведущей причиной смерти во всем мире. Несмотря на широкое внимание к проблеме, коварство патологии заключается в низкой диагностической ценности предварительных тестов, проведенных до начала какой-либо патологии (онкология, хирургическое вмешательство, роды и другие), низким эффектом от проведения неспецифических мероприятий, высоким процентом летальности и осложнений в ближайшие и отдаленные сроки. Длительные и массивные хирургические вмешательства и травматологические операции являются одной из ведущих причин развития венозных тромбозов и летальности у пациентов молодого и среднего возраста, при отсутствии других ведущих причин.

**Цель:** поиск современных источников информации о механизмах развития венозных тромбозов, их профилактики и лечении при хирургических и травматологических вмешательствах.

**Стратегия поиска:** Нами были изучены результаты оригинальных исследований, клинических исследований, в том числе контролируемых и рандомизированных, систематических обзоров и мета-анализов, полученные в результате отклика на ключевые слова: «venous thromboembolism», «venous thromboembolism in surgeon», «venous thromboembolism in traumatology», «prevention of venous thromboembolism», «treatment of venous thromboembolism», «outcomes of venous thromboembolism» индексируемые в базах данных PubMed, Medline, Scopus, Trip Database. Глубина поиска составила 7 лет. Критериями включения являлись статьи, освещающие вопросы современной диагностики тромбозов в хирургической практике. Исключены - освещающие тромбозы при акушерской патологии, онкологии и заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Поиск по ключевым словам и основным критериям включения и исключения выдал результаты 782 работ. В окончательный анализ включены 59 из них.

**Результаты:** Современные руководства по профилактике и лечению венозных тромбозов, рассматривают в качестве претестовой шкальную оценку, которая проводится на различных шкалах и является основой для выявления групп пациентов, с повышенным риском тромбообразования. Отмечается, что тесты, популярные десятилетие назад, при оценке временем потеряли свою актуальность и не должны выступать как четкие критерии начавшегося эпизода тромбоза. Подходы к медикаментозной терапии претерпели изменения с внедрением в практику новых видов лекарственных веществ.

**Ключевые слова:** венозный тромбоз, венозный тромбоз в хирургии, венозный тромбоз в травматологии, профилактика венозного тромбоза, лечение венозного тромбоза, исходы при венозном тромбозе.

### **Abstract**

## **VENOUS THROMBOEMBOLISM IN SURGICAL AND TRAUMATOLOGICAL PRACTICE. LITERATURE REVIEW**

**Saule A. Issakhanova**, <https://orcid.org/0000-0001-5231-3891>

Department of Hospital Therapy, NPJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan

**Introduction:** Venous thromboembolism is the third leading cause of death worldwide. Despite the wide attention to the problem, the insidiousness of pathology lies in the low diagnostic value of preliminary tests performed before the onset of any pathology (oncology, surgery, childbirth and others), low effect of non-specific measures, and a high percentage of mortality and complications in the coming and remote dates. In the absence of other leading causes long and massive surgical interventions and traumatological operations are one of the leading causes of venous thrombosis and mortality in young and middle-aged patients.

**The aim:** The main objective of the review is to search for modern sources of information on the mechanisms of development of venous thrombosis of their prevention and treatment during surgical and traumatological interventions.

**Search strategy:** We studied the results of original researches, clinical trials, including controlled and randomized, systematic reviews and meta-analyses, are indexed in PubMed, Medline, Scopus, Trip Database and obtained as a result of

response to the keywords: “venous thromboembolism”, “venous thromboembolism in surgeon”, “venous thromboembolism in traumatology”, “Prevention of venous thromboembolism”, “treatment of venous thromboembolism”, “outcomes of venous thromboembolism”. The search depth was 7 years. The inclusion criteria were articles covering the current diagnosis of thromboembolism in surgical practice. Excluded - illuminating thromboembolism with obstetric pathology, oncology and diseases of the cardiovascular system. Search by keywords and main inclusion and exclusion criteria yielded the results of 782 works. The final analysis included 59 of them.

**Results:** Modern guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism, consider as a pre-test assessment mandatory scale assessment, which is carried out on various scales and use for identifying groups of patients with an increased risk of thrombosis. It is noted that the tests that were popular a decade ago have lost their relevance in the assessment of time and should not act as clear criteria for the beginning of an episode of thrombosis.

**Keyword:** *venous thromboembolism, venous thromboembolism in surgeon, venous thromboembolism in traumatology, prevention of venous thromboembolism, treatment of venous thromboembolism, outcomes of venous thromboembolism.*

Түйіндеме

## ХИРУРГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ТРАВМАТОЛОГИЯЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕ ВЕНОЗДЫҚ ТРОМБОЭМБОЛИЯ. ӘДЕБИ ШОЛУ

**Сауле А. Исаханова**, <https://orcid.org/0000-0001-5231-3891>

Госпитальды терапия кафедрасы, КеАҚ «Семей медициналық университеті»,  
Семей қаласы, Қазақстан Республикасы.

**Әзектілігі:** Бүкіл әлемдегі барлық өлімдердің себептері арасында - веналық тромбоземболия үшінші орында орналасқан. Мәселеге үлкен көңіл аударғанмен веналық тромбоземболия ауырлығы, оны кез-келген патология басталуына дейін (онкология, хирургия, босану және басқалар) алдын ала жүргізілген диагностикалық шаралар кезінде анықтау жиілігі өте төмен. Сонымен қатар, бұл патология кезінде арнайы емес жүргізілген іс-әрекеттер нәтижесі төмен, өлім және әр түрлі жақын не алыстаған асқынулар дамуы жиілігі жоғары. Жас және орта жастағы науқастарда басқа негізгі себептер болмаған кезде, веноздық тромбоз және өлімге әкелетін негізгі себептерінің бірі - ұзақ және ауқымды хирургиялық араласулар және травматологиялық операциялар болып саналады.

**Жұмыс мақсаты:** Шолудың негізгі мақсаты хирургиялық және травматологиялық араласулар кезінде, веноздық тромбоздың алдын алу, емдеу және даму механизмдерін зерттеу туралы заманауи ақпарат көздерін іздеу болып табылады.

**Іздеу әдістері:** PubMed, Medline, Scopus, Trip Database деректер базаларында 7 жыл аралығында шығарылған «веноздық тромбоземболия», «хирургиядағы веноздық тромбоземболия», «травматологиядағы веноздық тромбоземболия», «веноздық тромбоземболияны алдын-алу», «веноздық тромбоземболияны емдеу», «веноздық тромбоземболияның салдары» атты түйінді сөздеріне жауап алу нәтижесінде, алынған бастапқы зерттеулердің, клиникалық зерттеулердің, оның ішінде бақыланатын және рандомизацияланған, жүйелі шолулар мен мета-анализдердің нәтижелерін зерттедік. Хирургиялық тәжірибедегі тромбоземболияның диагностикасының және емінің заманауи жолдарын анықтайтын баспалар еңгізу критериялары болып табылды, сонымен бірге, акушерлік патология, онкология, жүрек-қантaмыр жүйесінің аурулары кезінде тромбоземболияны баяндайтын баспалар, іздеуден алынды. 782 табылған мақалалардан соңғы зерттеуге 59-ы кірді.

**Зерттеу нәтижесі:** Веноздық тромбоземболияның алдын-алу және емдеудің заманауи нұсқаулары, оны тестке дейінгі бағалау шкаласы түрінде қарастырады. Сонымен қатар, бұл шкала тәжірибеде тромбоз қаупі жоғары пациенттер тобын анықтауға әр түрлі шкалалардың ішінде негізгі түрінде қолдануға ұсынылады. Алдыңғы онжылдықтарда, басталған тромбоз критерияларын анықтау мақсатымен жиі қолданылатын тесттердің өзектілігі жоғалғанын ескере отырып, оларды қолдануды тоқтату керек. Тәжірибеде жаңа дәрі-дәрмектердің қолданылуына байланысты, медикаментозды терапияның тәсілдері де өзгеруі керек

**Түйінді сөздер:** *веноздық тромбоземболия, хирургиядағы веноздық тромбоземболия, травматологиядағы веноздық тромбоземболия, веноздық тромбоземболияны алдын-алу, веноздық тромбоземболияны емдеу, веноздық тромбоземболияның салдары.*

### Библиографическая ссылка:

Исаханова С.А. Венозный тромбоземболизм в хирургической и травматологической практике. Обзор литературы. // Наука и Здравоохранение. 2020. 3 (Т.22). С. 55-66. doi:10.34689/SH.2020.22.3.008

Issakhanova S.A. Venous thromboembolism in surgical and traumatological practice. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 55-66. doi:10.34689/SH.2020.22.3.008

Исаханова С.А. Хирургиялық және травматологиялық тәжірибеде веноздық тромбоземболия. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 3 (Т.22). Б. 55-66. doi:10.34689/SH.2020.22.3.008

**Введение**

Венозные тромбозы (ВТЭ), объединяющие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) [13,26,32], относятся к числу наиболее распространенных причин заболеваемости и смертности, в связи с чем представляют собой одну из актуальнейших медицинских проблем, затрагивающих практическую деятельность врачей различных специальностей [8]. Ежегодно количество смертей по причине ВТЭ превышает количество погибших от рака молочной железы, ВИЧ-инфекции и автомобильных катастроф в совокупности, что в структуре общих причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в мире, ставит данную патологию на третье место, после инфарктов миокарда и инсультов [47, 49, 57]. Заболеваемость венозно-тромботическими осложнениями (ВТО) в общей популяции также довольно высока и составляет 1-2 случая на 1000 человек в год [24,32,45]. Смертность в первый месяц после эпизода тромбоза, достигает 25% [45].

Несмотря на стремительный прогресс медицинской науки, ведение пациентов с венозными тромбозами, в клиническом плане остается такой же сложной задачей, как и десятилетия назад, с минимальными изменениями в тактике [16, 32].

Если ранние осложнения ВТЭ являются манифестными и сопровождаются, как правило симптомами сердечно-сосудистой недостаточности, то к отдаленным осложнениям относят рецидив тромбоза, хроническую тромботическую легочную гипертензию, синдром постпупмональной эмболии, и посттромботический синдром [11]. По данным некоторых авторов, частота рецидивов тромботических состояний в первые 5 лет может достигать 25% [46]. В 25 странах Европы ежегодно выявляются более 650000 случаев ТГВ и свыше 420000 случаев ТЭЛА, которая в 10–12% наблюдений в стационаре оказывается причиной летальности [2,3,15,39,41,47].

В США данный показатель среди впервые выявленных случаев достигает 250 000 случаев в год [45]. Госпитализируют до 600 тысяч пациентов с диагнозом ТЭЛА, при этом летальные исходы составляют 94 на 100 000 населения. В странах с более низким уровнем дохода, показатель превышает данные цифры. В азиатской популяции, подобная статистика доступна по Корею, Тайваню и Гонконгу. Заболеваемость в данных странах составляет 13,8, 15,9 и 19,9 на 100 000 соответственно, частота ВТЭ в диапазоне от 11 до 88 случаев на 10 000 случаев госпитализации [33]. Вместе с тем, нужно отметить, что

сегодня, смертность от ТЭЛА в развитых странах является предотвратимой причиной [3].

Так, частота ВТЭ при обширных ортопедических операциях на фоне отсутствия адекватной тромбопрофилактики достигает 60–80%. Протоколы наблюдения за пациентами склонными к тромботическим осложнениям после перенесенных операций редко имеют рекомендации к длительной профилактике тромботических осложнений [31]. В связи с этим, ТГВ зачастую клинически не проявляется во время лечения в стационаре, а первые симптомы ВТЭ могут манифестировать, как правило, уже после выписки пациента [4,6]. В то же время известно, что риску более подвержены пациенты, имеющие генетическую предрасположенность.

Несмотря на большой интерес и развитие данной проблемы в научном сообществе, диагностика ВТЭ остается достаточно сложной проблемой для врачей [32]. Отсутствие или некачественная диагностика и дальнейшее отсутствие терапии, приводят к смерти у 25% пациентов. В то же время применение антикоагулянтов является не менее проблематичным, в связи с тем, что зачастую приходится принимать препараты пожизненно и это может быть связано приводить к неблагоприятным последствиям, в числе которых риски кровотечения (до 3%) и связанные с ними летальные исходы (до 10%) [32].

**Целью** данного обзора являлся поиск современных источников информации о механизмах развития венозных тромбозов их профилактики и лечении при хирургических и травматологических вмешательствах.

**Стратегия поиска:**

Был произведен поиск литературы в базах данных PubMed, Medline, Scopus, Trip Database по основным ключевым словам «venous thromboembolism», «venous thromboembolism in surgeon», «venous thromboembolism in traumatology», «prevention of venous thromboembolism», «treatment of venous thromboembolism», «outcomes of venous thromboembolism» за 7 истекших лет.

За последние десятилетия, интерес к теме тромбозов возрастает в геометрической прогрессии. В одном из самых больших коллекторов медицинской литературы, портале PubMed, при запросе «venous thromboembolism», ранжирование по годам показывает, что в 80-х годах прошлого века публиковалось порядка 5-50 работ в год, а в 2019 году, количество опубликованных работ достигало 2130 (Рисунок 1). (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=venous+thromboembolism&filter=years.1961-2020>)



Рисунок 1. Количество публикаций на тему венозных тромбозов за период с 1980 по 2019 годы.

В целом, количество публикаций превысило 25 000 на начало 2020 года. При ограничении поиска сроком за последние 7 лет, количество публикаций сократилось до 16 140. Далее поиск был ограничен ресурсами с высокой степенью доказательности, среди которых обнаружено мета-анализов 616, систематических обзоров 750, рандомизированных клинических исследований – 520. При введении ограничивающих терминов, таких, как беременность, онкология, инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность, поиск ограничился до 782 статей. Были исключены повторяющиеся публикации, публикации одного автора, с повторяющимся текстом, публикации, где были рассмотрены только эффекты от применения одной группы препаратов. При освещении механизмов развития тромбозов, включены работы более раннего периода, в связи с тем, что в современных источниках, редко освещается патогенез. При дальнейшем изучении, в окончательный анализ были включены 59 работ.

#### Основная часть

#### Основные причины возникновения тромбозов и осложнений

Формирование тромбов – естественный физиологический процесс, характерный для организма человека. В норме существует баланс между факторами, запускающими и подавляющими тромбообразование. Нарушение этого равновесия сопровождается патологическим тромбозом или кровотечением. Развитие тромба сопровождается сложными структурными изменениями, возникающими в результате взаимодействия факторов свертывания крови, цитокинов, лейкоцитов и множества других факторов [16]. Еще Рудольф Вирхов, более ста лет назад, выделил триаду факторов, нарушающих динамическое равновесие в системе свертывания: венозный стаз, повреждение эндотелия и гиперкоагуляция. По его теории, основным моментом в запуске тромбообразования является венозный стаз, который может возникнуть при любых условиях нарушения оттока венозной крови. Последующее повышение вязкости приводит к формированию микротромбов, размер которых постоянно увеличивается в связи с низкой подвижностью в русле. Следующим этапом становится повреждение эндотелия кровеносного сосуда на фоне различных патологических состояний и повреждений, что в последующем запускает и поддерживает состояние гиперкоагуляции. [5].

Причины повышенного тромбообразования весьма разнообразны. Можно выделить врожденные факторы, предрасполагающие к повышенному тромбообразованию и приобретенные факторы, которые, зачастую становятся пусковым механизмом для развития патологии.

*Наследственные факторы:* к врожденным тромбофилиям можно отнести гетерозиготные мутации фактора Лейдена и протромбина G20210A [36]. Так же, в качестве возможных предикторов тромботических событий описано множество других предикторов, таких как: наличие эпизодов венозных и (или) артериальных тромбозов у родственников первой кровной линии,

дефицит антитромбина III, протеина С и S, высокий уровень факторов VII, VIII, IX, XI, фактора Виллебранда, волчаночный антикоагулянт, гипергомоцистеинемия, интерлейкина - 8.

*Приобретенные факторы* отличаются большим разнообразием. Неоспоримое влияние на повышенное свертывание крови имеет беременность, особенно осложненная, роды и послеродовый период, оперативные вмешательства, онкологические заболевания, системные заболевания, септические состояния, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология. Ненулевую группу крови, инвазивные процедуры, в том числе катетеризацию центральной вены, длительное стояние венозных катетеров, прием комбинированных оральных контрацептивов, заместительную гормональную терапию, ожирение, курение и другие состояния, можно обозначить как провоцирующие факторы развития ВТЭ [1,10,34,40,50,53]. Среди причин, нарушений внутреннего гормонального фона, необходимо отметить высокую корреляцию между гипотиреозом и развитием ВТЭ. Так, группа исследователей из Китая, в публикации 2020 года, показывает результаты общенационального когортного исследования, где были обследованы более 32 000 пациентов. В заключении исследователи указывают на то, что гипотиреоз имеет высокую степень корреляции с последующим развитием ВТЭ. При этом, риск может несколько снижаться у пациентов, получающих заместительную терапию [58].

Одним из самых распространенных среди первичных (наследственных) факторов риска ТЭЛА является резистентность к активированному протеину С. Система протеина С – регулирует гемостаз и иммунные реакции при повреждениях сосудистой стенки различного характера. Протеин С был известен с 1960 года как фактор свертывания XIV, в 1975 году было установлено что в протромбиновом цикле существует неизвестный ранее витамин К-зависимый белок, влияющий на регуляцию системы гемостаза, поддерживая текучесть крови, который впоследствии был назван протеином С. С учетом цитопротективных и противовоспалительных свойств протеина С, в настоящее время синтезированы рекомбинантные модели, успешно применяющиеся в лечении сепсиса [5].

В основе феномена резистентности к протеину С, лежит точечная мутация в гене фактора V (V фактор Лейдена). При данной мутации, происходит изменение состава аминокислот, в частности, замена аргинина на глутамин.

Фактор V, является предшественником фактора Va, компонента протромбиназного комплекса и относится к гликопротеинам плазмы крови. Механизм действия фактора Va на систему гемостаза, заключается в его воздействии в качестве кофактора протеиназы фактора Ха. В присутствии ионов Ca<sup>2+</sup>, фактор Va обратимо связывается с кофактором протеиназы фактора Ха и в комплексе с фосфолипидами образует активную протромбиназу, катализирующую превращение протромбина в тромбин (фактора II в фактор IIa). Для инактивации фактора Va необходимо воздействие

активированного протеина С. Распространенность мутации в общей популяции составляет около 0,2–37%, в гомозиготном варианте встречается у 3%, и преимущественно у мужчин [1,44]. Риски для пациента выше при носительстве лейденской мутации фактора V в гомозиготном варианте. По данным руководства Европейского общества кардиологов, такой вариант носительства сопряжен с чрезвычайно высоким риском ВТЭ. Гетерозиготные варианты имеют умеренные риски, но все же выше, чем в популяции, где не имеется нарушений подобного рода [41]. Российские исследователи указывают на распространенность в популяциях Центрального и Северо-Западного регионов России до 3,6% и 3,2%, при этом, среди больных с ТГВ — 19,6% и 19,1% соответственно.

Так же встречаются сочетанные варианты значительного дефицита протеина С, протеина S и антитромбина III, которые также являются существенным фактором риска тромбообразования [9,37,50,54]. Интересно, что при таком варианте, не повышается частота инфарктов миокарда или инсультов, но более чем в 3 раза повышена частота выявления у пациентов с тромбозом глубоких вен [9,37,50,54].

Оперативные вмешательства, особенно с длительным ограничением подвижности и длительной иммобилизацией, что чаще встречается при травмах костей таза и нижних конечностей, сопряжены с замедлением кровотока. В условиях отсутствия нормальной работы мышечно-венозных механизмов, риск тромбозов закономерно повышается. Отягощающим фактором является длительность и объем оперативных вмешательств. Обширные операции сопровождаются выбросом «стрессовых» гормонов, в результате мощной активации симпатической нервной системы, что приводит к нарушению тонуса и эластичности сосудов, повышению их проницаемости, микроциркуляторным расстройствам, снижению интенсивности периферического кровотока и таким образом, к нарушениям в системе гемостаза [37,54].

Среди причин ВТЭ, не последнее место занимает острое нарушение мезентериального кровообращения (ОНМК). Патология относится к числу наиболее тяжелых, недостаточно изученных заболеваний в хирургии. Среди всех пациентов, госпитализированных с картиной «острого живота», пациенты с ОНМК составляют около 1%. Состояние характеризуется стертой картиной, маскирующейся под различные инфекции и другие состояния в неотложной хирургии, отмечается трудностью и соответственно запоздалой диагностикой, высокими показателями постоперационной летальности. ОНМК может быть вызвано эмболией или тромбозом (в 70-80% в бассейне брыжеечной артерии), или окклюзионными заболеваниями сосудов, а также может быть обусловлено ятрогенной. В 50% случаев наступает из-за тромбоза эмболии легочной артерии, в 12% - артериального тромбоза, в 8% - венозного тромбоза, в 20% причинами служат неокклюзионные нарушения, в 10% заболевание вызвано другими причинами, среди которых чаще всего хронические заболевания сердца и

нарушения ритма [5,7,49]. Летальность составляет от 40 до 70%, особенно если поражение произошло при ишемии в бассейне верхней брыжеечной артерии. Выживаемость прямо пропорциональна времени диагностики от начала манифестации процесса. Так, известно, что задержка на 1 сутки снижает выживаемость на 20%. Описаны случаи причастности к ОНМК сосудистых аномалий [5].

С модернизацией современного общества, развитием высокой мобильности между государствами, в обиход входит такое понятие, как «тромбоз путешественника» или «синдром экономического класса» [12]. То есть риск развития тромбозомболических осложнений у людей, подверженных гиподинамии в полетах или длительных переездах на автомобилях или в автобусах. Конечно, в сравнении с другими безусловными факторами развития тромбозомболических осложнений, такими как большие длительные оперативные вмешательства или наличие злокачественных новообразований, риск при авиаперелетах гораздо ниже. Но продолжительность полета или поездки более 8 часов, или несколько перелетов за короткий промежуток времени, повышают риск образования тромбов, особенно, если у пациента были другие предрасполагающие факторы, такие как сахарный диабет, хронические сердечно-сосудистые заболевания, онкопатология, курение, беременность и другие.

К дополнительным факторам риска при авиаперелетах можно также отнести низкий (ниже 160 см) или высокий рост (более 188 см), место у окна (реже встает и выходит в салон) и другие. Риск развития тромбоза путешественника наиболее высок в первые 2-8 недель [12].

#### **Диагностика венозных тромбозов**

Диагностика венозной тромбозомболии осложняется обилием новейших тестов, которые разрабатываются и вводятся в практику ежегодно. Среди них методы компьютерной томографии (КТ), позитронно эмиссионной томографии, такие как V / Q SPECT, V / Q SPECT-CT, V / Q PET. В последние годы отсутствие высокоточных критериев и большая доступность диагностических тестов привели к резкому увеличению числа пациентов, проверенных на ВТЭ, при этом доля подтвержденных случаев была значительно ниже порогового значения [21].

Решающее значение в постановке диагноза ВТЭ имеют стратегии с высокой диагностической достоверностью, которые основаны на передовых методах визуализации и надежных алгоритмах диагностики, которые обеспечивают высокую чувствительность и специфичность [32,49]. В течении долгого времени, эталоном диагностики ТЭЛА являлась легочная ангиография, а для тромбоза глубоких вен предпочтительней была венография. В то же время, данные тесты были достаточно опасными в плане возникновения осложнений, ввиду инвазивности, в связи с чем, целью многих исследователей являлся поиск менее инвазивных и безопасных методик.

Дорогостоящие и затратные методики, такие как компьютерная томография и магнитнорезонансная ангиография, являются достаточно информативными,

но не рекомендуются в качестве рутинного скринингового метода при диагностике ВТЭ. Нужно отметить, что большинство дорогостоящих инструментальных тестов, диагностируют уже случившийся эпизод ВТЭ, но не предсказывают его. При подозрении на ТГВ нижних конечностей, относительно доступным и недорогим методом является компрессионное дуплексное ультразвуковое сканирование [45].

На сегодняшний день, в мире не существует высокочувствительных и специфичных тестов, которые могли бы быть использованы в качестве скрининга в группе риска по тромбозам [32].

Для избежания гипердиагностики и ошибок в ведении пациента, реализации персонализированного подхода, важная роль отводится претестовой оценке [45,47,49]. Для прогнозирования тромбозомболических осложнений используются разные инструменты, одним из которых является претестовая шкальная оценка, которую затем дополняют анализом на фибрин D-димер, который показывает качественную и/или количественную оценку продолжающегося фибринолиза. При отрицательном результате теста в сочетании с низким или средним претестовым риском развития ВТЭ, клиническая оценка исключает диагноз венозного тромбоза с 99%-ной отрицательной прогностической ценностью [45]. В этой связи, анализ на D-димер является первой линией тестирования для пациентов с низким и/или умеренным риском для исключения последующей антикоагулянтной терапии и тем самым, для снижения вероятности кровотечения [45].

Положительный результат теста имеет низкую положительную прогностическую ценность, особенно для пациентов с сопутствующими состояниями, такими как оперативное вмешательство, проведенное в недавние сроки или обширные травмы. Таким образом, при высокой претестовой вероятности и положительном результате анализа на D-димер, рекомендуется дальнейшее проведение визуальных тестов [32,45,59].

Прогностические значения могут быть достигнуты с помощью качественных анализов умеренной чувствительности, однако, только для пациентов с низкой претестовой вероятностью заболевания.

Исторически, принято использовать различные шкалы, наиболее известными из которых являются 4-элементная, Caprini, модель Кучера, «Многовариантная модель», оценка прогнозирования Падюя, Женевская, Уэльса и др. [32,42,51]. Шкальная оценка Уэллса, оценивает вероятность развития тромбоза глубоких вен и подразделяет пациентов по степени риска на следующие группы:

1. Группа с низким риском развития ТГВ – претестовая вероятность заболевания до 5%
2. Группа с средним риском развития ТГВ – претестовая вероятность заболевания от 17% до 52%
3. Группа с высоким риском развития ТГВ – претестовая вероятность заболевания 53% и более

Шкальная оценка не может быть единственным тестом, для постановки диагноза, в то же время, являясь инструментом для менеджмента в диагностике. Однако, несмотря на широкую распространенность и внедрение в различные руководства, несмотря на то,

что все современные диагностические стратегии для ВТЭ основаны на них, медицинский персонал использует шкальную оценку менее чем в 50% случаев, когда это показано, что снижает эффективность ранней диагностики [32]. Рутинная шкальная оценка должна быть рекомендована, тем более что она доступна в онлайн режиме по следующим ссылкам [45]:

для ТГВ: <http://www.mdcalc.com/wells-критерии-для-dvt/>

для ТЭЛА: <http://www.mdcalc.com/wells-criteria-for-pulmonaryembolism-pe/>

Комитет науки и стандартизации международного сообщества по тромбозам (Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis (SSC ISTH) – в 2016 году предложило категоризацию на спровоцированные и неспровоцированные тромбозомболии, так как первопричинный фактор имеет важные прогностические и лечебные последствия. Так в работе «Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH», авторы указывают, что если Тромбозомболическое осложнение было спровоцировано временным фактором риска (оперативное вмешательство), риск развития рецидивов в последующем следует считать незначительным. Если же причиной тромбоза является длительно действующая причина (онкологическое заболевание), то риск рецидива после прекращения терапии остается высоким [30,48]. Авторы объясняют необходимость введения подобной классификации в связи с тем, что данная мера поможет упростить сопоставимость популяций пациентов в разных исследованиях для проведения анализа, а так же, принять решение о продолжительности антикоагулянтной терапии у отдельных пациентов [30].

#### **Профилактика и лечение:**

Профилактика тромбозомболических осложнений, особенно у госпитализированных пациентов с высоким риском развития ВТЭ является безопасным, эффективным и экономически эффективным мероприятием, снижающим смертность и отдаленные последствия данного заболевания. К сожалению, тромбопрофилактика часто не применяется или применяется не по назначению [19,25,28,47].

В практической деятельности принято выделять механическую и фармацевтическую виды профилактики [38,43].

Наиболее известным примером механической профилактики является компрессионное воздействие с помощью подобранных по размеру специальных чулков, колгот, использование прерывистых пневматических компрессорных устройств [19,43]. Эффективность компрессионных мер профилактики повышается с применением фармакологических средств и действующих рекомендаций [43] и ранней активизацией пациента после операций и других состояний, требовавших неподвижности в течении определенного промежутка времени [22]. Для пациентов, имеющих противопоказания к указанным видам профилактики, могут быть рекомендованы физиотерапевтические методы (нейромышечная электростимуляция) [23].

Во время перелетов и длительных поездок, рекомендации по предотвращению ВТЭ включает в себя: ношение свободной, удобной одежды, периодическую активность (ежечасно), разминку, ходьбу по салону, ограничение количества кофеина (кофе, чай и кола), алкоголя и курения, соблюдение достаточного питьевого режима. Люди с сердечно-сосудистыми осложнениями в анамнезе, должны выбирать места ближе к проходу и пользоваться компрессионным бельем, возможно применение одной дозы низкомолекулярного гепарина до вылета [12].

Подходы к медикаментозной профилактике сильно различаются от фактора риска. Так, мультицентровое исследование влияния различных препаратов с антикоагулянтными свойствами на частоту развития тромбозов глубоких вен после обширных хирургических вмешательств (*T. Tan et al.*, 2019), результаты которого были опубликованы в апреле 2019 года в журнале *J Bone Joint Surg Am*, продемонстрировало более низкую частоту тромбозов глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии и венозной тромбоэмболии при приеме аспирина, по сравнению с варфарином и низкомолекулярными гепаринами [52]. Более того, при анализе сопоставимых рисков, указанные препараты (варфарин, НМГ) продемонстрировали повышенные шансы развития тромбоэмболических осложнений и в группе наблюдения и у пациентов с высоким риском, перенесших тотальную артропластику колена, по сравнению с аспирином [52].

Европейские рекомендации по профилактике периоперационной венозной тромбоэмболии для пациентов с ожирением не дают конкретных клинических рекомендаций, в связи с разрозненностью дизайна проведенных в мире исследований у пациентов подобного рода [56]. В то же время авторы считают, что введение низкомолекулярных гепаринов в повышенных дозах может быть рекомендовано пациентам с ИМТ более 40 [27,56].

Новые перспективы в профилактике и лечении тромбоэмболических осложнений открываются с внедрением в практику низкомолекулярных антагонистами гепарина и витамина К, которые являются преимущественно пероральными. В иностранной литературе для обозначения данных препаратов применялся термин «*novel oral anti-coagulants*» (NOACs), который в 2015 году был изменен на «*direct oral anticoagulant*» (DOAC) комитетом науки и стандартизации международного сообщества по тромбозам (SSC ISTH), в связи с тем, что аббревиатура NOAC могла быть ошибочно расценена потребителем как «не содержащая антикоагулянт» или «нет витамина К», что могло привести к фатальным последствиям. В проведенных исследованиях, DOAC показали клиническое преимущество, по сравнению с обычной терапией низкомолекулярными гепаринами [14,18,29,35,55]. Обширные клинические испытания, показали высокую эффективность DOAC, для пациентов перенесших артропластические и/или травматологические операции, в качестве препаратов первого ряда, как для лечения, так и для профилактики ВТЭ [49]. DOAC, включая ингибиторы фактора Ха, аписабан, эдоксабан и ривароксабан, а также прямой

ингибитор тромбина дабигатран, повышают доступность, удобства для пациента и расширяют спектр возможностей для лечения ВТЭ [45]. Кроме того, препараты данной группы не нуждаются в постоянном мониторинге анализов крови [20].

В острой фазе ВТЭ, лечение должно быть направлено на быстрое начало антикоагуляции. Как правило применяются полные дозы. Для пациентов с противопоказаниями к применению антикоагулянтов, как один из вариантов применимы фильтры нижней полой вены [14, 26], хотя безопасность и эффективность метода остаются дискуссионными [14].

В острой фазе развития тромбоэмболии начальная терапия может включать парентеральную антикоагуляцию или DOAC (ривароксабан) (патентованное название препарата в РК Ксарелто® (Xarelto®), страна производитель Германия). Для пациентов, уже получающих варфарин, низкомолекулярный гепарин или фондапаринукс предпочтительнее применение нефракционированных гепаринов [45].

В процессе реабилитации и при длительной профилактике тромбоэмболических осложнений, DOAC с уменьшенной дозой показали такую же эффективность, как и полнодозовая терапия, через 1 год [55]

Продолжительность постоперационной медикаментозной профилактики для лиц без других сопутствующих факторов, остается дискуссионной. При обычном режиме профилактика проводится низкомолекулярными гепаринами или нефракционированными гепаринами до 7-14 дней после операции, что обычно совпадает с выпиской из стационара. Последние международные рекомендации рекомендуют после крупных ортопедических операций продление тромбопрофилактики до 35 дней [20].

#### **Заключение**

В настоящее время, несмотря на большое количество проводимых исследований в области данного заболевания, дальнейшее изучение физиологии и патологии свертывающей системы крови, позволит расширить наше понимание о путях достижения гемостатического равновесия. Очевидно, что на смену устаревающим методам прогнозирования и диагностики, приходят новые диагностические инструменты. Резистентность к активированному белку С является наиболее распространенным генетическим фактором риска венозного тромбоза [17]. У пациентов, имеющих данное нарушение, но не осведомленных о его наличии, при возникновении экстренных или запланированных хирургических вмешательств, своевременная диагностика резистентности к активированному белку С и адекватная профилактика, могут снизить риски возникновения ближайших и отдаленных венозных тромбоэмболий.

Оценка рисков ВТЭ должна проводиться каждому пациенту, поступающему на стационарное лечение, что позволит прогнозировать последующие осложнения.

Механические методы профилактики ВТЭ должны сочетаться с медикаментозными методами.

Препаратами выбора для медикаментозной профилактики и лечения должны быть препараты DOAC.

Автор заявляет, что данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

#### Литература:

1. Бабак О.Я., Мясоведов В.В., Молодан В.И., Просоленко К.А., Гапонова О.Г. Влияние розувастатина и фенофибрат на эхокардиографические и биохимические показатели эндотелиальной реактивности в зависимости от полиморфизма генов PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$  у больных гипертонической болезнью с ожирением // Новый армянский медицинский журнал. 2016. № 1. С. 87-93.
2. Бапаева Г.Б., Жумадилов Ж.Ш., Чуриков М.Н. Способ лечения синдрома задержки внутриутробного развития плода // 15.10.2014 - IP 29001 - База патентов Казахстана. Казахстан, 2014. С. 5.
3. Гусина А.А., Гусина Н.Б. Генетические дефекты про- и антикоагулянтных белков как факторы риска венозных тромбозов // Медицинские новости. 2006. № 9. С. 10–14.
4. Мясенко Е.В., Яблонский П.К., Веселкин Н.П. Генетически опосредованные факторы риска тромбозов глубоких вен и тромбозов легочной артерии (обзор литературы и собственные данные) // Вестник СПбГУ. 2012. № 1. С.35-42.
5. Макацария, А.Д.; Абрамян Р.А. Система протеина С и патологические состояния организма, в частности в акушерской практике // Медицинская наука Армении НАН РА. 2013. Vol. LIII, № 4. С. 8–20.
6. Филиппова О.И., Колосков А.В. Риски тромботических осложнений в хирургии // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2017. Том 2. № 176. С. 119-122.
7. Ageno W., Squizzato A., Wells P.S., Büller H.R., Johnson G. The diagnosis of symptomatic recurrent pulmonary embolism and deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH // J. Thromb. Haemost. John Wiley & Sons, Ltd, 2013. Vol. 11, № 8. P. 1597–1602.
8. Albertsen I.E., Goldhaber S.Z., Piazza G., Overvad T.F., Nielsen P.B., Larsen T.B. et al. Predictors of not initiating anticoagulation after incident venous thromboembolism: a Danish nationwide cohort study // The American Journal of Medicine. Elsevier BV, 2019.
9. Avan A., Tavakoly Sany S.B., Ghayour-Mobarhan M., Rahimi H.R., Tajfard M., Ferns G. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice // Journal of Cellular Physiology. Wiley-Liss Inc., 2018. Vol. 233, № 11. P. 8508–8525.
10. Balk E., Ellis A., Mengyang D., Adam G., Trikalinos T. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Major Orthopedic Surgery: Systematic Review Update // Venous Thromboembolism Prophylaxis in Major Orthopedic Surgery: Systematic Review Update. 2017. № 191.
11. Bartholomew J.R. Update on the management of venous thromboembolism. // Cleve. Clin. J. Med. 2017. Vol. 84, № 12 Suppl 3. P. 39–46.
12. Bartholomew J.R., Evans N.S. Travel-related venous thromboembolism // Vascular Medicine (United Kingdom). SAGE Publications Ltd, 2019. Vol. 24, № 1. P. 93–95.
13. Boddì M., Peris A. Deep Vein Thrombosis in Intensive Care. // Adv. Exp. Med. Biol. Springer New York LLC, 2017. Vol. 906. P. 167–181.
14. Cohen A.T., Hamilton M., Mitchell S.A., Phatak H., Liu X., Bird A., et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: Systematic review and network meta-analysis // PLoS One. Public Library of Science, 2015. Vol. 10, № 12.
15. Curto-Garcia N., Doyle A.J., Breen K.A., McLornan D.P., Radia D.H., Hunt B.J., et al. Outcomes of patients receiving direct oral anticoagulants for myeloproliferative neoplasm-associated venous thromboembolism in a large tertiary centre in the UK // Br. J. Haematol. John Wiley & Sons, Ltd, 2020.
16. Czaplicki C., Albadawi H., Partovi S., Gandhi R.T., Quencer K., Deipolyi A.R., et al. Can thrombus age guide thrombolytic therapy? // Cardiovascular Diagnosis and Therapy. AME Publishing Company, 2017. Vol. 7, № Suppl 3. P. S186–S196.
17. Dahlbäck B. Activated protein C resistance and thrombosis: Molecular mechanisms of hypercoagulable state due to FVR506Q mutation // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. Thieme Medical Publishers, Inc., 1999. Vol. 25, № 3. P. 273–289.
18. Elsebaie M.A.T., Es van N., Langston A., Büller H.R., Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis // J. Thromb. Haemost. Blackwell Publishing Ltd, 2019. Vol. 17, № 4. P. 645–656.
19. Feng J.P., Xiong Y.T., Fan Z.Q., Yan L.J., Wang J.Y., Gu Z.J. Efficacy of intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing gynecologic surgery: A systematic review and meta-analysis // Oncotarget. Impact Journals LLC, 2017. Vol. 8, № 12. P. 20371–20379.
20. Forster R., Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair // Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd, 2016. Vol. 2016, № 3.
21. Gal G. Le, Righini M. Preface to Diagnosis of venous thromboembolism // Thrombosis Research. Elsevier Ltd, 2018. Vol. 163. P. 200.
22. Guideline Quick View: Venous Thromboembolism // AORN J. NLM (Medline), 2018. Vol. 107, № 2. P. 281–285.
23. Hajibandeh S., Hajibandeh S., Antoniou G.A., Scurr J.R.H., Torella F. Neuromuscular electrical stimulation for the prevention of venous thromboembolism // Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd, 2017. Vol. 2017, № 11.
24. Heit J.A., Crusan D.J., Ashrani A.A., Petterson T.M., Bailey K.R. Effect of a near-universal hospitalization-based prophylaxis regimen on annual number of venous thromboembolism events in the US // Blood. American Society of Hematology, 2017. Vol. 130, № 2. P. 109–114.
25. Hickey B.A., Watson U., Cleves A., Alikhan R., Pugh N., Nokes L., et al. Does thromboprophylaxis reduce symptomatic venous thromboembolism in patients with below knee cast treatment for foot and ankle trauma? A



systematic review and meta-analysis // *Foot and Ankle Surgery*. Elsevier Ltd, 2018. Vol. 24, № 1. P. 19–27.

26. Hillis C.M., Crowther M.A. Acute phase treatment of VTE: Anticoagulation, including non-vitamin K antagonist oral anticoagulants // *Thromb. Haemost. Schattauer GmbH*, 2015. Vol. 113, № 6. P. 1193–1201.

27. Hur M., Park S.K., Koo C.H., Jung E.D., Kang P., Kim W.H., et al. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty: A network meta-analysis // *Acta Orthop*. Taylor and Francis Ltd, 2017. Vol. 88, № 6. P. 634–641.

28. Kahn S.R., Morrison D.R., Diendéré G., Piché A., Filon K.B., Kil-Drori A.J., et al. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized patients at risk for venous thromboembolism // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2018. Vol. 2018, № 4.

29. Kapoor A., Ellis A., Shaffer N., Gurwitz J., Chandramohan A., Saulino J., et al. Comparative effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis options for the patient undergoing total hip and knee replacement: a network meta-analysis // *J. Thromb. Haemost. Blackwell Publishing Ltd*, 2017. Vol. 15, № 2. P. 284–294.

30. Kearon C., Ageno W., Cannegieter S.C., Cosmi B., Geersing G.J., Kyrie P.A. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH // *J. Thromb. Haemost. Blackwell Publishing Ltd*, 2016. Vol. 14, № 7. P. 1480–1483.

31. Khan F., Rahman A., Carrier M., Kearon C., Weitz J.I., Schulman S., 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*. BMJ Publishing Group, 2019. Vol. 366.

32. Le Gal G., Righini M., Wells P.S. Scoring Systems for Diagnosis of Acute Venous Thromboembolism // *Semin. Thromb. Hemost. Thieme Medical Publishers, Inc.*, 2017. Vol. 43, № 5. P. 479–485.

33. Lee L.H., Gallus A., Jindal R., Wang C., Wu C.C. Incidence of Venous Thromboembolism in Asian Populations: A Systematic Review // *Thrombosis and Haemostasis*. Georg Thieme Verlag, 2017. Vol. 117, № 12. P. 2243–2260.

34. Lee Y.H., Song G.G. Idiopathic inflammatory myopathy and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis // *Rheumatol. Int. Springer Verlag*, 2017. Vol. 37, № 7. P. 1165–1173.

35. Lewis S., Glen J., Dawoud D., Dias S., Cobb J., Griffin X.L., et al. Venous thromboembolism prophylaxis strategies for people undergoing elective total knee replacement: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet Haematol. Elsevier Ltd*, 2019. Vol. 6, № 10. P. e530–e539.

36. Linnemann B., Hart C. Laboratory Diagnostics in Thrombophilia // *Hamostaseologie*. Georg Thieme Verlag, 2019. Vol. 39, № 1. P. 49–61.

37. Lippi G., Plebani M., Favaloro E.J. The changing face of hemostasis testing in modern laboratories: Consolidation, automation, and beyond // *Semin. Thromb.*

*Hemost. Thieme Medical Publishers, Inc.*, 2015. Vol. 41, № 3. P. 294–299.

38. Milinis K., Shalhoub J., Coupland A.P., Saliccioli J.D., Thapar A., Davies A.H. The effectiveness of graduated compression stockings for prevention of venous thromboembolism in orthopedic and abdominal surgery patients requiring extended pharmacologic thromboprophylaxis // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. Elsevier Inc., 2018. Vol. 6, № 6. P. 766–777.

39. Miller B.J., Yang R., Geller D.S., Hoang B.H. Epidemiology, Therapeutic Strategies, Outcomes, and Complications of Pathologic Fractures. // *Instr. Course Lect.* 2019. Vol. 68. P. 567–576.

40. Moubayed S.P., Eskander A., Mourad M.W., Most S.P. Systematic review and meta-analysis of venous thromboembolism in otolaryngology–head and neck surgery // *Head and Neck*. John Wiley and Sons Inc., 2017. Vol. 39, № 6. P. 1249–1258.

41. Moussaoui S., Saussoy P., Ambroise J., Defour J.P., Zouitene R., Sifi K., et al. Genetic Risk Factors of Venous Thromboembolism in the East Algerian Population // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. SAGE Publications Inc., 2017. Vol. 23, № 2. P. 105–115.

42. Pannucci C.J., Swistun L., MacDonald J.K., Henke P.K., Brooke B.S. Individualized venous thromboembolism risk stratification using the 2005 caprini score to identify the benefits and harms of chemoprophylaxis in surgical patients: A meta-analysis // *Ann. Surg. Lippincott Williams and Wilkins*, 2017. Vol. 265, № 6. P. 1094–1103.

43. Pavon J.M., Adam S.S., Razouki Z.A., McDuffie J.R., Lachiewicz P.F., Kosinski A.S., et al. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review // *Journal of Arthroplasty*. Churchill Livingstone Inc., 2016. Vol. 31, № 2. P. 524–532.

44. Pezeshkpoor B., Castoldi E., Mahler A., Hanel D., Müller J., Hamedani N.S., et al. Identification and functional characterization of a novel F5 mutation (Ala512Val, FVBonn) associated with activated protein C resistance // *J. Thromb. Haemost. Blackwell Publishing Ltd*, 2016. Vol. 14, № 7. P. 1353–1363.

45. Pollak A.W., McBane R.D. Succinct review of the new VTE prevention and management guidelines // *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd, 2014. Vol. 89, № 3. P. 394–408.

46. Puurunen M.K., Gona P.N., Larson M.G., Murabito J.M., Magnani J.W., O'Donnell C.J. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study // *Thromb. Res. Elsevier Ltd*, 2016. Vol. 145. P. 27–33.

47. Raskob G.E., Angchaisuksiri P., Blanco A.N., Buller H., Ddunghu H., Hunt B.J., et al. Venous thromboembolism: A call for risk assessment in all hospitalised patients // *Thromb. Haemost. Schattauer GmbH*, 2016. Vol. 116, № 5. P. 777–779.

48. Robertson L., Yeoh S.E., Ramli A. Secondary prevention of recurrent venous thromboembolism after initial oral anticoagulation therapy in patients with unprovoked venous thromboembolism // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2017. Vol. 2017, № 12.

49. Schulman S., Ageno W., Konstantinides S. V. Venous thromboembolism: Past, present and future // *Thromb. Haemost. Schattauer GmbH*, 2017. Vol. 117, № 7. P. 1219–1229.

50. Sterne J.A.C., Bodiala P.N., Bryden P.A., Davies P.A., López-López J.A., Okoli G.N., et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: Systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis // *Health Technology Assessment. NIHR Journals Library*, 2017. Vol. 21, № 9. P. 1–385.

51. Stuck A.K., Spirk D., Schaudt J., Kucher N. Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients: A systematic review // *Thromb. Haemost. Schattauer GmbH*, 2017. Vol. 117, № 4. P. 801–808.

52. Tan T.L., Foltz C., Huang R., Chen A.F., Higuera C., Siqueira M., et al. Potent Anticoagulation Does Not Reduce Venous Thromboembolism in High-Risk Patients // *J. Bone Jt. Surg. - Am. Vol. Lippincott Williams and Wilkins*, 2019. Vol. 101, № 7. P. 589–599.

53. Tang L., Wu Y.Y., Lip G.Y.H., Yin P., Hu Y. Heart failure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Haematol. Elsevier Ltd*, 2016. Vol. 3, № 1. P. e30–e44.

54. Timerbulatov V.M., Sakhautdinov V.G., Timerbulatov S. V., Smyr RA, Sargsyan A.M. Acute disorders of mesenteric circulation // *Endosk. khirurgiya. Media Sphere Publishing Group*, 2016. Vol. 22, № 3. P. 44.

55. Vasanthamohan L., Boonyawat K., Chai-Adisaksopha C., Crowther M. Reduced-dose direct oral anticoagulants in the extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis // *J. Thromb. Haemost. Blackwell Publishing Ltd*, 2018. Vol. 16, № 7. P. 1288–1295.

56. Venclauskas L., Maleckas A., Arcelus J.I. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis // *Eur. J. Anaesthesiol. Lippincott Williams and Wilkins*, 2018. Vol. 35, № 2. P. 147–153.

57. Wang J., Wang C., Chen N., Shu C., Guo X., He Y., et al. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of venous thromboembolism: A meta-analysis // *Thromb. Res. Elsevier Ltd*, 2014. Vol. 134, № 6. P. 1241–1248.

58. Wei W.-T., Liu P.P.-S., Lin S.-M., Peng C.C.-H., Wang J.-H., Huang H.-K., et al. Hypothyroidism and the Risk of Venous Thromboembolism: A Nationwide Cohort Study // *Thromb. Haemost. Georg Thieme Verlag KG*, 2020.

59. Wells P.S., Tritschler T., Kraaijpoel N., Le Gal G. Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment // *JAMA - J. Am. Med. Assoc. American Medical Association*, 2018. Vol. 320, № 15. P. 1583–1594.

#### References:

1. Babak O.Ja., Mjasoedov V.V., Molodan V.I., Prosolenko K.A., Gaponova O.G. Vliyanie rozuvastatina i fenofibrata na ekhokardiograficheskie i biokhimicheskie pokazateli endotelial'noi reaktivnosti v zavisimosti ot polimorfizma genov PPARG i PPARA u bol'nykh gipertonicheskoi boleznju s ozhireniem [The effect of rosuvastatin and fenofibrate on echocardiographic and biochemical indices of endothelial reactivity depending on

the polymorphism of the PPARG and PPARA genes in obese hypertensive patients]. *Novyi armenianskii meditsinskii zhurnal* [New Armenian Medical Journal]. 2016. № 1. pp. 87–93. [in Russian]

2. Bapaeva G.B., Zhumadilov Zh.Sh., Chirkov M.N. Sposob lechenija sindroma zaderzhki vnutriutrobnogo razvitiya ploda [A method for the treatment of intrauterine growth retardation syndrome]. *15.10.2014 - IP 29001 - Baza patentov Kazahstana. Kazakhstan* [The Base of patents of Kazakhstan]. 2014. pp. 5. [in Russian]

3. Gusina A.A., Gusina N.B. Geneticheskie defekty pro- i antikoagulyantnykh belkov kak faktory riska venoznykh trombozov [Genetic defects and anticoagulant proteins as risk factors for venous thrombosis]. *Medicinskie Novosti* [The Medical News], 2006. № 9. pp. 10–14. [in Russian]

4. Mjalenka E.V., Jablonskij P.K., Veselkin N.P. Geneticheski oposredovannye faktory riska trombozov glubokih ven i tromboembolii legochnoj arterii (obzor literatury i sobstvennye dannye) [Genetically mediated risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism (literature review and own data)]. *Vestnik SPbGU* [The Bulletin of St. Petersburg State University]. 2012. № 1, pp.35–42 [in Russian]

5. Makacarija, A.D.; Abramjan R.A. Sistema proteina S i patologicheskie sostojaniya organizma, v chastnosti v akusherskoj praktike [Protein C system and pathological conditions of the body, in particular in obstetric practice]. *Medicinskaja nauka Armenii NAN RA* [Medical Science of Armenia NAS RA]. 2013. Vol. LIII, № 4. pp. 8–20. [in Russian]

6. Fillipova O.I., Koloskov A.V. Riski tromboticheskikh oslozhenenij v hirurgii [Risks of thrombotic complications in surgery]. *Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova* [Bulletin of Surgery named after I. I. Grekov]. 2017. Tom 2. № 176. pp. 119–122. [in Russian]

7. Ageno W., Squizzato A., Wells P.S., Büller H.R., Johnson G. The diagnosis of symptomatic recurrent pulmonary embolism and deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost. John Wiley & Sons, Ltd*, 2013. Vol. 11, № 8. P. 1597–1602.

8. Albertsen I.E., Goldhaber S.Z., Piazza G., Overvad T.F., Nielsen P.B., Larsen T.B. et al. Predictors of not initiating anticoagulation after incident venous thromboembolism: a Danish nationwide cohort study. *The American Journal of Medicine*. Elsevier BV, 2019.

9. Avan A., Tavakoly Sany S.B., Ghayour-Mobarhan M., Rahimi H.R., Tajfard M., Ferns G. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *Journal of Cellular Physiology*. Wiley-Liss Inc., 2018. Vol. 233, № 11. P. 8508–8525.

10. Balk E., Ellis A., Mengyang D., Adam G., Trikalinos T. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Major Orthopedic Surgery: Systematic Review Update. *Venous Thromboembolism Prophylaxis in Major Orthopedic Surgery: Systematic Review Update*. 2017. № 191.

11. Bartholomew J.R. Update on the management of venous thromboembolism. *Cleve. Clin. J. Med.* 2017. Vol. 84, № 12 Suppl 3. P. 39–46.

12. Bartholomew J.R., Evans N.S. Travel-related venous thromboembolism. *Vascular Medicine (United Kingdom)*. SAGE Publications Ltd, 2019. Vol. 24, № 1. P. 93–95.

13. Boddì M., Peris A. Deep Vein Thrombosis in Intensive Care. *Adv. Exp. Med. Biol.* Springer New York LLC, 2017. Vol. 906. P. 167–181.
14. Cohen A.T., Hamilton M., Mitchell S.A., Phatak H., Liu X., Bird A., et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: Systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. Public Library of Science, 2015. Vol. 10, № 12.
15. Curto-Garcia N., Doyle A.J., Breen K.A., McLornan D.P., Radia D.H., Hunt B.J., et al. Outcomes of patients receiving direct oral anticoagulants for myeloproliferative neoplasm-associated venous thromboembolism in a large tertiary centre in the UK. *Br. J. Haematol.* John Wiley & Sons, Ltd, 2020.
16. Czaplicki C., Albadawi H., Partovi S., Gandhi R.T., Quencer K., Deipolyi A.R., et al. Can thrombus age guide thrombolytic therapy? *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. AME Publishing Company, 2017. Vol. 7, № Suppl 3. P. S186–S196.
17. Dahlbäck B. Activated protein C resistance and thrombosis: Molecular mechanisms of hypercoagulable state due to FVR506Q mutation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Thieme Medical Publishers, Inc., 1999. Vol. 25, № 3. P. 273–289.
18. Elsebaie M.A.T., Es van N., Langston A., Büller H.R., Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* Blackwell Publishing Ltd, 2019. Vol. 17, № 4. P. 645–656.
19. Feng J.P., Xiong Y.T., Fan Z.Q., Yan L.J., Wang J.Y., Gu Z.J. Efficacy of intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing gynecologic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. Impact Journals LLC, 2017. Vol. 8, № 12. P. 20371–20379.
20. Forster R., Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2016. Vol. 2016, № 3.
21. Gal G. Le, Righini M. Preface to Diagnosis of venous thromboembolism. *Thrombosis Research*. Elsevier Ltd, 2018. Vol. 163. P. 200.
22. Guideline Quick View: Venous Thromboembolism. *AORN J. NLM (Medline)*, 2018. Vol. 107, № 2. P. 281–285.
23. Hajibandeh S., Hajibandeh S., Antoniou G.A., Scurr J.R.H., Torella F. Neuromuscular electrical stimulation for the prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2017. Vol. 2017, № 11.
24. Heit J.A., Crusan D.J., Ashrani A.A., Petterson T.M., Bailey K.R. Effect of a near-universal hospitalization-based prophylaxis regimen on annual number of venous thromboembolism events in the US. *Blood. American Society of Hematology*, 2017. Vol. 130, № 2. P. 109–114.
25. Hickey B.A., Watson U., Cleves A., Alikhan R., Pugh N., Nokes L., et al. Does thromboprophylaxis reduce symptomatic venous thromboembolism in patients with below knee cast treatment for foot and ankle trauma? A systematic review and meta-analysis. *Foot and Ankle Surgery*. Elsevier Ltd, 2018. Vol. 24, № 1. P. 19–27.
26. Hillis C.M., Crowther M.A. Acute phase treatment of VTE: Anticoagulation, including non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb. Haemost. Schattauer GmbH*, 2015. Vol. 113, № 6. P. 1193–1201.
27. Hur M., Park S.K., Koo C.H., Jung E.D., Kang P., Kim W.H., et al. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty: A network meta-analysis. *Acta Orthop*. Taylor and Francis Ltd, 2017. Vol. 88, № 6. P. 634–641.
28. Kahn S.R., Morrison D.R., Diendéré G., Piché A., Filion K.B., Klil-Drori A.J., et al. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized patients at risk for venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2018. Vol. 2018, № 4.
29. Kapoor A., Ellis A., Shaffer N., Gurwitz J., Chandramohan A., Saulino J., et al. Comparative effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis options for the patient undergoing total hip and knee replacement: a network meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* Blackwell Publishing Ltd, 2017. Vol. 15, № 2. P. 284–294.
30. Kearon C., Ageno W., Cannegieter S.C., Cosmi B., Geersing G.J., Kyrle P.A. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J. Thromb. Haemost.* Blackwell Publishing Ltd, 2016. Vol. 14, № 7. P. 1480–1483.
31. Khan F., Rahman A., Carrier M., Kearon C., Weitz J.I., Schulman S., 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*. BMJ Publishing Group, 2019. Vol. 366.
32. Le Gal G., Righini M., Wells P.S. Scoring Systems for Diagnosis of Acute Venous Thromboembolism. *Semin. Thromb. Hemost.* Thieme Medical Publishers, Inc., 2017. Vol. 43, № 5. P. 479–485.
33. Lee L.H., Gallus A., Jindal R., Wang C., Wu C.C. Incidence of Venous Thromboembolism in Asian Populations: A Systematic Review. *Thrombosis and Haemostasis*. Georg Thieme Verlag, 2017. Vol. 117, № 12. P. 2243–2260.
34. Lee Y.H., Song G.G. Idiopathic inflammatory myopathy and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Rheumatol. Int.* Springer Verlag, 2017. Vol. 37, № 7. P. 1165–1173.
35. Lewis S., Glen J., Dawoud D., Dias S., Cobb J., Griffin X.L., et al. Venous thromboembolism prophylaxis strategies for people undergoing elective total knee replacement: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Haematol.* Elsevier Ltd, 2019. Vol. 6, № 10. P. e530–e539.
36. Linnemann B., Hart C. Laboratory Diagnostics in Thrombophilia. *Hamostaseologie*. Georg Thieme Verlag, 2019. Vol. 39, № 1. P. 49–61.
37. Lippi G., Plebani M., Favaloro E.J. The changing face of hemostasis testing in modern laboratories: Consolidation, automation, and beyond. *Semin. Thromb. Hemost.* Thieme Medical Publishers, Inc., 2015. Vol. 41, № 3. P. 294–299.

38. Milinis K., Shalhoub J., Coupland A.P., Saliccioli J.D., Thapar A., Davies A.H. The effectiveness of graduated compression stockings for prevention of venous thromboembolism in orthopedic and abdominal surgery patients requiring extended pharmacologic thromboprophylaxis. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. Elsevier Inc., 2018. Vol. 6, № 6. P. 766–777.
39. Miller B.J., Yang R., Geller D.S., Hoang B.H. Epidemiology, Therapeutic Strategies, Outcomes, and Complications of Pathologic Fractures. *Instr. Course Lect.* 2019. Vol. 68. P. 567–576.
40. Moubayed S.P., Eskander A., Mourad M.W., Most S.P. Systematic review and meta-analysis of venous thromboembolism in otolaryngology–head and neck surgery. *Head and Neck*. John Wiley and Sons Inc., 2017. Vol. 39, № 6. P. 1249–1258.
41. Moussaoui S., Saussoy P., Ambroise J., Defour J.P., Zouitene R., Sifi K., et al. Genetic Risk Factors of Venous Thromboembolism in the East Algerian Population. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. SAGE Publications Inc., 2017. Vol. 23, № 2. P. 105–115.
42. Pannucci C.J., Swistun L., MacDonald J.K., Henke P.K., Brooke B.S. Individualized venous thromboembolism risk stratification using the 2005 caprini score to identify the benefits and harms of chemoprophylaxis in surgical patients: A meta-analysis. *Ann. Surg. Lippincott Williams and Wilkins*, 2017. Vol. 265, № 6. P. 1094–1103.
43. Pavon J.M., Adam S.S., Razouki Z.A., McDuffie J.R., Lachiewicz P.F., Kosinski A.S., et al. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review. *Journal of Arthroplasty*. Churchill Livingstone Inc., 2016. Vol. 31, № 2. P. 524–532.
44. Pezeshkpoor B., Castoldi E., Mahler A., Hanel D., Müller J., Hamedani N.S., et al. Identification and functional characterization of a novel F5 mutation (Ala512Val, FVBonn) associated with activated protein C resistance. *J. Thromb. Haemost.* Blackwell Publishing Ltd, 2016. Vol. 14, № 7. P. 1353–1363.
45. Pollak A.W., McBane R.D. Succinct review of the new VTE prevention and management guidelines. *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd, 2014. Vol. 89, № 3. P. 394–408.
46. Puurunen M.K., Gona P.N., Larson M.G., Murabito J.M., Magnani J.W., O'Donnell C.J. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb. Res.* Elsevier Ltd, 2016. Vol. 145. P. 27–33.
47. Raskob G.E., Angchaisuksiri P., Blanco A.N., Buller H., et al. Venous thromboembolism: A call for risk assessment in all hospitalised patients. *Thromb. Haemost.* Schattauer GmbH, 2016. Vol. 116, № 5. P. 777–779.
48. Robertson L., Yeoh S.E., Ramli A. Secondary prevention of recurrent venous thromboembolism after initial oral anticoagulation therapy in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2017. Vol. 2017, № 12.
49. Schulman S., Ageno W., Konstantinides S. V. Venous thromboembolism: Past, present and future. *Thromb. Haemost.* Schattauer GmbH, 2017. Vol. 117, № 7. P. 1219–1229.
50. Sterne J.A.C., Bodalía P.N., Bryden P.A., Davies P.A., López-López J.A., Okoli G.N., et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: Systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment*. NIHR Journals Library, 2017. Vol. 21, № 9. P. 1–385.
51. Stuck A.K., Spirk D., Schaudt J., Kucher N. Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients: A systematic review. *Thromb. Haemost.* Schattauer GmbH, 2017. Vol. 117, № 4. P. 801–808.
52. Tan T.L., Foltz C., Huang R., Chen A.F., Higuera C., Siqueira M., et al. Potent Anticoagulation Does Not Reduce Venous Thromboembolism in High-Risk Patients. *J. Bone Jt. Surg. - Am.* Vol. Lippincott Williams and Wilkins, 2019. Vol. 101, № 7. P. 589–599.
53. Tang L., Wu Y.Y., Lip G.Y.H., Yin P., Hu Y. Heart failure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* Elsevier Ltd, 2016. Vol. 3, № 1. P. e30–e44.
54. Timerbulatov V.M., Sakhautdinov V.G., Timerbulatov S. V., Smyr RA, Sargsyan A.M. Acute disorders of mesenteric circulation. *Endosk. khirurgiya*. Media Sphere Publishing Group, 2016. Vol. 22, № 3. P. 44.
55. Vasanthamohan L., Boonyawat K., Chai-Adisaksopha C., Crowther M. Reduced-dose direct oral anticoagulants in the extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* Blackwell Publishing Ltd, 2018. Vol. 16, № 7. P. 1288–1295.
56. Venclauskas L., Maleckas A., Arcelus J.I. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *Eur. J. Anaesthesiol.* Lippincott Williams and Wilkins, 2018. Vol. 35, № 2. P. 147–153.
57. Wang J., Wang C., Chen N., Shu C., Guo X., He Y., et al. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of venous thromboembolism: A meta-analysis. *Thromb. Res.* Elsevier Ltd, 2014. Vol. 134, № 6. P. 1241–1248.
58. Wei W.-T., Liu P.P.-S., Lin S.-M., Peng C.C.-H., Wang J.-H., Huang H.-K., et al. Hypothyroidism and the Risk of Venous Thromboembolism: A Nationwide Cohort Study. *Thromb. Haemost.* Georg Thieme Verlag KG, 2020.
59. Wells P.S., Tritschler T., Kraaijpoel N., Le Gal G. Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* American Medical Association, 2018. Vol. 320, № 15. P. 1583–1594.

**Контактная информация:**

**Исаханова Сауле Ахметкалиевна** – магистрант 2-го года обучения по специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый индекс:** Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Ауэзова, 37, кв. 7.

**E-mail:** s-issakhanova81@mail.ru

**Телефон:** + 7 777 147 95 65