

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616-001.5

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-17-28

Стратификация факторов риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов травматолого-ортопедического профиля

Г.Ш. Голубев, С.С. Сасько, С.С. Бачурин, Д.П. Березовский

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель настоящей работы — оценка способов стратификации риска тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) после оперативного вмешательства у пациентов травматолого-ортопедического профиля. Литературные данные о роли факторов риска, в особенности генетических, в развитии послеоперационных тромбоэмболических осложнений носят разрозненный характер. В обзоре проанализирована частота встречаемости тромбоэмболических осложнений у пациентов травматолого-ортопедического профиля. Проведен анализ моделей стратификации риска ТГВ и ТЭЛА. На основе литературных данных показано, что никакая единственная мутация или полиморфизм известных генов не являются достаточно значимыми для клинической стратификации риска. Корреляционный анализ комбинаций полиморфизма или мутации нескольких генов повышают вероятность правильной оценки риска. Предложена программная версия калькуляторов риска венозных-тромбоэмболических осложнений и кровотечений в периоперационном периоде.

Ключевые слова: тромбоз, травматология, ортопедия, ТЭЛА, обзор.

Для цитирования: Голубев Г.Ш., Сасько С.С., Бачурин С.С., Березовский Д.П. стратификация факторов риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов травматолого-ортопедического профиля. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):17-28. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-17-28

Контакты: Сергей Сергеевич Сасько, sergej-sasko@yandex.ru.

Stratification of deep vein thrombosis and pulmonary embolism risk factors after trauma and orthopedic surgery

G.Sh. Golubev, S.S. Sasko, S.S. Bachurin, D.P. Berezovskiy

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The aim of this work is to assess the methods of risk stratification of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) after trauma and orthopedic surgery. Modern data devoted to risk factors of DVT and PE (including genetic) are uncertain. We analyzed probability of DVT and PE on the base of literature data for trauma and orthopedic patients. Different models of risk stratification being compared. Single gene mutation is not significant for DVT risk prediction. Correlations between several gene mutations and polymorphism increase probability of proper risk estimation. Programmatic DVT and HAS risk estimation calculator developed and is accessible on web-site.

Keywords: thrombosis, traumatology, orthopedics, PE, review.

For citation: Golubev G.Sh., Sasko S.S., Bachurin S.S., Berezovskiy D.P. Stratification of deep vein thrombosis and pulmonary embolism risk factors after trauma and orthopedic surgery. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):17-28. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-17-28

Corresponding author: Sergey S. Sasko, sergej-sasko@yandex.ru.

Введение

Ежегодный уровень случаев венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в европейской популяции колеблется между 0,08 % и 0,13 % [1]. Частота тромбозов глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) — ВТЭО — в различных популяционных подгруппах зависит от множества

факторов. Их количественная оценка носит лишь приблизительный характер ввиду невозможности учета всех случаев тромбозов и эмболий (табл.1).

Формирующийся при повреждении тканей и органов системный воспалительный ответ значительно повышает риск ТГВ и ТЭЛА. Гиперкоагуляция, травма эндотелия и венозный стаз (триада Вирхова) были и остаются ведущими причинами, приводящими к тромбоэмболическим

Таблица / Table 1

Оценка вероятностей возникновения тромбоэмболических событий по данным литературных источников [2]
Estimation of the thromboembolic events occurrence probabilities according to literature sources [2]

События (ТГВ, ТЭЛА, ПТФС) <i>Developments (DVT, VTE, PTFS)</i>	Источник данных <i>Data source</i>	Вероятность (диапазон) ВТЭО <i>Probability (range) VTE</i>
1	2	3
Зарегистрированные социальными службами Зависимость от возраста и пола. Зависимость от страны и популяции <i>Registered by social services</i> <i>Dependence on age and sex. Dependence on country and population</i>	Oger 2000 (27) Данные переписи населения США, международные базы данных (28) Oger 2000 (27) <i>US Census data, international databases (28)</i>	-
Зарегистрированные в стационарах Население, отнесённое к группам риска <i>Registered in hospitals</i> <i>Population classified as at risk</i>	Базы данных HES (29) и PMSI (30) <i>The databases HES (29) and PMSI (30)</i>	—
Хирургические группы риска ТГВ и ТЭЛА без профилактики ТГВ и ТЭЛА при проведении профилактики <i>Surgical risk groups</i> <i>DVT and PE without prevention</i> <i>DVT and PE during prophylaxis</i>	Geerts et al. 2004 (31) Рассчитано по данным Geerts et al. 2004 (31) <i>Geerts et al. 2004 (31)</i> <i>Calculated from Geerts et al. 2004 (31)</i>	—
Медицинские группы риска ТГВ и ТЭЛА без профилактики и в условиях профилактики <i>Medical risk groups</i> <i>DVT and PE without prevention and in conditions of prevention</i>	Geerts et al. 2001 (32) Рассчитано по данным Geerts et al. 2001 (32) <i>Geerts et al. 2001 (32)</i> <i>Calculated from Geerts et al. 2001 (32)</i>	—
ПТФС Лёгкий/умеренный ПТФС у пациентов с ТГВ <i>PTFS</i> <i>Light / moderate PTFS in patients with DVT</i>	Рассчитано по данным Prandoni et al. 1996 (10) <i>Calculated according to Prandoni et al. 1996 (10)</i>	0.147 (0.074-0.221) в первый год. 0.01 (0.005-0.015) в последующие годы <i>0.147 (0.074-0.221) in the first year.</i> <i>0.01 (0.005-0.015) in the following years</i>
Тяжёлый ПТФС у пациентов с ТГВ <i>Severe PTFS in patients with DVT</i>	Prandoni et al. 1996 (10)	0.026 (0.013-0.039) в первый год. 0.017 (0.009-0.026) в последующие годы <i>0.026 (0.013-0.039) in the first year.</i> <i>0.017 (0.009-0.026) in the following years</i>
РН	Pengo et al. 2004 (18)	0.31 (0.16-0.47) в первый год. 0.38 (0.19-0.57) в последующие годы 0.31 (0.16-0.47) in the first year. <i>0.38 (0.19-0.57) in the following years</i>
ТГВ Симптоматический и диагностированный Смерть от ТГВ ТГВ в медицинских группах риска с исходом в ТЭЛА <i>DVT</i> <i>Symptomatic and diagnosed</i> <i>Death from DVT</i> <i>DVT in medical risk groups with outcome in PE</i>	Geerts et al. 2004 (31); Piovella et al. 2005 (35) Oster et al. 1987 (33)	0.10(0.05-0.15) 0.006 (0.003-0.009) 0.115 (0.058-0.173)

1	2	3
ТЭЛА Симптоматическая и диагностированная Внезапная смерть от ТЭЛА Смерть от недиагностированной ТЭЛА Смерть от диагностированной ТЭЛА PE <i>Symptomatic and diagnosed</i> <i>Sudden death from PE</i> <i>Death from undiagnosed PE</i> <i>Death from diagnosed PE</i>	Oster et al. 1987 (33)	0.29 (0.15-0.44) 0.11 (0.06-0.17) 0.30 (0.15-0.45) 0.08 (0.04-0.12)
Рецидивирующий ТГВ Recurrent DVT	Prandoni et al. 1996 (10); Heit et al. 2000 (34)	0.104 (0.052-0.156) в первый год, 0.02 (0.01-0.03) в последующие годы <i>0.104 (0.052-0.156) in the first year,</i> <i>0.02 (0.01-0.03) in the following years</i>
Рецидивирующая ТЭЛА Recurrent PE	Prandoni et al. 1996 (10); Heit et al. 2000 (34)	0.025 (0.013-0.038) в первый год, 0.005 (0.003-0.008) в последующие годы <i>0.025 (0.013-0.038) in the first year,</i> <i>0.005 (0.003-0.008) in the following</i> <i>years</i>

осложнениям. Оперативное вмешательство неизбежно повреждает ткани и органы, создавая условия для развития ТГВ и ТЭЛА (см. табл. 1).

Указанная научно-практическая проблема изложена в отечественной литературе в виде фундаментальных работ таких авторов, как З.С. Баркаган [3], А.П. Момот [3,4], В.А. Сизоненко [5] и др. Однако сведения о взаимосвязи факторов риска ТГВ и последующей ТЭЛА у пациентов травматолого-ортопедического профиля требуют регулярного пересмотра и систематизации.

Цель исследования — обзор литературы, посвящённой факторам и стратификации риска ВТЭО у пациентов травматолого-ортопедического профиля.

Частота встречаемости тромботических осложнений после трав и ортопедических операций

До широкого внедрения методов фармакопрофилактики частота ТГВ и ТЭЛА была чрезвычайно большой. В публикациях 70-80 гг. прошлого столетия приводятся сведения о 58 % частоте (от 50 % до 80 % при травмах различной локализации) клинически значимых ТГВ и 0,9 % летальной ТЭЛА [6]. Без профилактики приблизительно у половины пациентов, оперированных по поводу эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов, развивались ТГВ или ТЭЛА. Однако только у 5 % этих пациентов они были клинически манифестированы [7].

Сведения о частоте ВТЭО в эру широкого использования агрессивной профилактики антикоагулянтами приведены ниже (табл.2).

Исследованиями последнего десятилетия показано, что между различными популяциями пациентов хирургического профиля существуют десятикратные и двадцатикратные различия в риске развития ВТЭО [12]. Приводимые ниже (табл. 3) данные являются подтверждением этого факта.

Сохраняющаяся недостаточная клиническая настороженность в отношении ВТЭО, свойственный им высо-

кий показатель асимптоматического (до определённого времени) развития фатальной ТЭЛА рассматриваются как причина равенства частот ТГВ и ТЭЛА после интрамедуллярного остеосинтеза бедренной кости (1,1 % (95 % ДИ: 0.9-1.4)) и после ампутаций нижней конечности (0,9 % (95 % ДИ: 0.4-1.7)). ВТЭО являются причиной 14 % всех смертей после остеосинтеза переломов шейки бедра. Неприемлемо высокими остаются частоты ВТЭО после остеосинтеза переломов костей голени (3,6 %; 95 % ДИ: 2.9-4.4) [13-15].

О чрезвычайно высокой частоте ВТЭО при переломах таза сообщают многие исследователи. В течение первых 11 дней после переломов тазового кольца ТГВ возникают у 33,7 % (данные не прямой компьютерной томографии), при этом симптоматическая манифестация отмечается только в 21,1 %. Нестабильные вертикальные переломы таза сопровождаются ВТЭО в 52 % [16,17].

Множественные и сочетанные травмы, боевая травма также являются причиной частых ВТЭО. У пострадавших с множественной травмой частота развития клинически манифестированных ВТЭО колеблется от 2,2 % (ТГВ 1,0 %, ТЭЛА 0,8 %, ТГВ+ТЭЛА 0,4 %) до 2,8 % (ТГВ 0,8 %; ТЭЛА 1,0 %; инфаркт миокарда 0,4 %, ишемический инсульт 0,6 %). При боевой травме высокие и множественные ампутации, в среднем, в 2 раза повышают шанс развития ВТЭО (OR, 2; 95 % ДИ 1.35 3.42), что подтверждается статистикой: ТГВ 7,5 %, ТЭЛА 7,0 %, ТГВ+ТЭЛА 2,9 % [18-20].

Факторы риска ВТЭО

1. Факторы риска ВТЭО, специфические для заболеваний и травм

В литературных обзорах и метаанализах оцениваются управляемые и неуправляемые факторы риска ВТЭО у пострадавших с изолированными, множественными и сочетанными травмами: возраст, индекс тяжести трав-

Таблица / Table 2

Частота ВТЭО в зависимости от варианта заболевания или повреждения опорно-двигательной системы
The frequency of DVT and PE depending on the disease variant or damage to the musculoskeletal system

Патология или вид вмешательства <i>Pathology or type of intervention</i>	Januel, 2012 [8]		O'Reilly, 2005 [8]		Migita, 2014 [10]		Lapidus, 2013 [11]	
	ТГВ DVP	ТЭЛА PE	ТГВ DVP	ТЭЛА PE	ТГВ DVP	ТЭЛА PE	ТГВ DVP	ТЭЛА PE
Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава <i>Total hip arthroplasty</i>	0,53%	0,14%	8,9%	1,9 (0,05%)	12,6%	0	1,7%	
Тотальное эндопротезирование коленного сустава <i>Total knee arthroplasty</i>	1,09%	0,27%	25,6%		24,3% ⁵	0,2%		
Остеосинтез костей таза <i>Osteosynthesis of pelvic bones</i>	—	—	—	—	—	—	6%	6%
Перелом бедра <i>Fracture of hip</i>	—	—	—	—	—	—	1,7%	0,3%
Переломы проксимального отдела голени <i>Fractures of proximal lower leg</i>	—	—	—	—	—	—	3,3%	0,8%
Переломы диафиза голени <i>Fractures of the diaphysis of the lower leg</i>	—	—	—	—	—	—	1,6%	0,6%
Переломы дистального отдела голени <i>Fractures of the distal calf</i>	—	—	—	—	—	—	1,1%	0,6%
Переломы лодыжек <i>Fractures of the ankles</i>	—	—	—	—	—	—	3,2%	0,4%

Таблица / Table 3

Частота ВТЭО и летальности от ТГВ/ТЭЛА в зависимости от вида операции (в соответствии с табл. 4 по [8])
The frequency of DVT/PE and lethality from DVT/PE depending of the type of operation (data corresponds to table 4 [8])

	Летальность %; 95% ДИ <i>Mortality %; 95% DI</i>	ВТЭО %; 95% ДИ <i>VTEO %; 95% DI</i>	ТЭЛА %; 95% ДИ <i>PE %; 95% DI</i>	ТГВ %; 95% ДИ <i>DVT %; 95% DI</i>
1	2	3	4	5
Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (любые показания) <i>Total hip arthroplasty (any indication)</i>	3.0; 2.6-3.6	2.0; 1.6-2.5	0.7; 0.5-1.0	1.3; 1.0-1.7
Тотальное эндопротезирование коленного сустава (любые показания) <i>Total knee arthroplasty (any indication)</i>	0.1; 0.01-0.5	3.7; 2.8-5.0	0.2; 0.1-0.7	3.6; 2.7-4.8
Хирургия позвоночника (любые показания) <i>Spine surgery (any indication)</i>	0.6; 0.3-1.2	0.3; 0.1-0.8	0.2; 0.1-0.7	0.1; 0.01-0.5
Ампутации нижней конечности ⁸ <i>Amputation of lower limb</i>	16.3; 13.8-19.1	0.9; 0.4-1.7	0.8; 0.4-1.6	0.2; 0.05-0.9
Остеосинтез таза, костей бедра и голени <i>Osteosynthesis of the pelvis, bones of the hip and lower leg</i>	5.1; 4.8-5.6	1.8; 1.6-2.1	0.5; 0.4-0.6	1.3; 1.1-1.6
Артроскопия колена <i>Arthroscopy of the knee</i>	0.1; 0.02-0.2	0.5; 0.3-0.7	0.05; 0.02-0.2	0.5; 0.3-0.7
Пластика ПКС <i>Plastics anterior cruciate ligament</i>	0	0.5; 0.1-1.4	0	0.5; 0.1-1.4
Шов ахиллова сухожилия <i>Achilles tendon joint</i>	0	7.2; 5.5-9.4	0	7.2; 5.5-9.4

1	2	3	4	5
Хирургия стопы <i>Foot Surgery</i>	0,04; <0.01-0,3	0,7; 0,4-1,1	0,04; <0.01-0,3	0,6; 0,4-1,0
Операции на верхней конечности <i>Operations on the upper limb</i>	0,4; 0,3-0,5	0,2; 0,1-0,3	0,1; 0,05-0,2	0,1; 0,04-0,2
Иные операции на нижней конечности <i>Other operations on the lower limb</i>	2,0; 1,3-2,9	1,4; 0,9-2,2	0,3; 0,1-0,8	1,3; 0,8-2,1
Малые оперативные вмешательства <i>Small surgical interventions</i>	1,6; 1,3-2,0	0,1; 0,04-0,2	0,03; 0,01-0,1	0,1; 0,02-0,2

Таблица / Table 4

Оценка факторов риска ТГВ и ТЭЛА в публикациях (nd означает отсутствие сведений о факторе в упоминаемой публикации)
Published evaluation of the risk factors for DVT and PE (nd means the lack of information about the factor in the publication mentioned)

Фактор <i>Factor</i>	O'Malley, 1990 [23]	Anderson, 2003 [19]	Kucher, 2005 [24]	Koscielny, 2007 [25]	Charen, 2015 [26]
Возраст > 40 лет <i>Age > 40 years</i>	+	+	+	+	
Избыточный вес <i>Overweight</i>	Нд <i>no data</i>	+	+	+	—
Тромбозы и /или эмболии в анамнезе <i>Thrombosis and / or embolism in history</i>	Нд <i>no data</i>	+	+	+	+
Тромбофилия, гиперкоагуляция <i>Thrombophilia, hypercoagulable</i>	+	Нд <i>no data</i>	+	+	Нд <i>no data</i>
Варикозная болезнь <i>Varicose disease</i>	Нд <i>no data</i>	+	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>
Онкологические заболевания <i>Oncological diseases</i>	Нд <i>no data</i>	+	+	+	Нд <i>no data</i>
Перелом костей таза <i>Fracture of pelvic bones</i>	+	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>
Множественная травма <i>Multiple injury</i>	+	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>
Перелом длинных костей <i>Fracture of long bones</i>	+	+	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>
Большие хирургические вмешательства <i>Large surgical interventions</i>	Нд <i>no data</i>	+	+	+	Нд <i>no data</i>
Канюлирование магистральных сосудов <i>Cannulation of the main vessels</i>	+	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>
Длительная иммобилизация <i>Long-term immobilization</i>	-	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>
Постельный режим > 3 дней <i>Bed rest > 3 days</i>	Нд <i>no data</i>	+	+	+	Нд <i>no data</i>
Лечение эстрогенами <i>Treatment with estrogen</i>	Нд <i>no data</i>	+	+	+	Нд <i>no data</i>
Инфаркт миокарда, инсульт <i>Myocardial infarction, stroke</i>	Нд <i>no data</i>	+	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>
Послеродовый период <i>Postpartum period</i>	Нд <i>no data</i>	+	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>
Изменения в гене F5 (мутация Лейден) <i>Changes in the F5 gene (Leyden mutation)</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	+
Общая анестезия <i>General anesthesia</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	+
Послеоперационная пролонгированная эпидуральная анестезия <i>Postoperative prolonged epidural anesthesia</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	+

мы (ISS), локализация переломов (таз, кости бедра или голени), повреждение спинного мозга, коморбидность, включая диабет, и избыточный вес [21,22]. Однако влияние этих факторов и, особенно, их сочетаний на частоту возникновения ТГВ/ТЭЛА неоднозначно, а публикуемые данные весьма противоречивы (табл. 4).

Анализ таблицы (табл. 4) показывает, что чаще всего в качестве факторов риска для пациентов с травмами и заболеваниями опорно-двигательной системы рассматриваются:

- возраст (от 40 лет и старше),
- длительная неподвижность,
- онкологические заболевания,
- большие оперативные вмешательства,
- политравма,
- предшествующие тромбозы и эмболии,
- избыточный вес.

Прямая оценка влияния сочетаний различных факторов на частоту тромбоэмболических осложнений затруднена. Лишь единичные публикации посвящены изучению комбинаций таких факторов, и результаты этих исследований весьма противоречивы. Например, V. Singh et al. [27], анализируя частоту ВТЭО у 36 пациентов, перенёвших оперативные вмешательства по поводу опухолей костной ткани и не получавших профилактики тромбоза, сообщают о 2 ТГВ и 1 фатальной ТЭЛА в группе. На этом основании авторы делают вывод о переоценке влияния онкологической патологии на частоту ВТЭО.

Противопоставлением предыдущей работе может служить публикация B. Shallor et al. [28] о том, что после интрамедуллярного остеосинтеза метастатических переломов длинных трубчатых костей (287 пациентов), частота ВТЭО составила 7,1 %, из которых ТЭЛА — 3,9 %, ТГВ — 3,3 %. Фактором, повышающим риск ВТЭО, авторы цитируемой публикации считают степень агрессивности рака лёгких ($p < 0.001$). Отсутствие предварительной радиационной терапии статистически недостоверно снижало риск ВТЭО ($p = 0.06$). Таким образом, остеосинтез метастатических переломов повышает риск ВТЭО. Пики количества ВТЭО приходятся на 2, 8, 15 послеоперационные дни, а вероятность таких осложнений сохраняется 55 дней.

2. Генетические факторы риска тромбозов

Тромбофилия (гиперкоагуляционная готовность, претромботический статус), обусловленная аномалиями в системе свёртывания крови встречается в человеческой популяции. Выделяют две большие формы тромбофилии [29]:

- первичную — генетически обусловленную, врожденную;
- вторичную — приобретенную, симптоматическую.

Травму и её последствия можно рассматривать как частный случай вторичной тромбофилии.

Первичная тромбофилия является следствием полиморфизма или мутаций генов, отвечающих за синтез белков коагуляционного каскада свёртывающей системы. Среди множества генов, участвующих в регуляции коагуляционного каскада доказанным и сильным влиянием на возникновение тромбофилии обладают дефициты анти-тромбина, протеинов G, S; резистентность активированному протеину C, фактор V Лейден F5 (G1691A), про-

тромбин G20210A - F2 (20210A), гипергомоцистеинемия MTHFR (A1298C), антифосфолипидные антитела, избыток фактора VIII и другие. Популяционная частота перечисленных факторов колеблется от 7 % (фактор V Лейден) до 0.0005 % (антифосфолипидные антитела). Возникновение генетических aberrаций кратно повышают относительные риски тромбоэмболических осложнений, например, дефицит протеина S повышает его в 32.4 раза [26].

Анализ генетических факторов риска ВТЭО при ортопедических операциях свидетельствует, что никакая единственная мутация или полиморфизм известных генов не являются достаточно значимыми для клинической стратификации риска. Тем не менее, одновременное исследование двух или более генов целесообразно, поскольку полиморфизм или мутации нескольких генов повышают риск, в сравнении с изменениями в единственном гене. В настоящее время ещё нет достаточных данных для мета-анализов, однако предполагается, что пациенты с несколькими мутациями генов тромбофилии имеют повышенный риск возникновения ВТЭО [30,31].

Список исследованных генов и оценка их влияния на отношение шансов возникновения ВТЭО у пациентов, перенёвших эндопротезирование, приведён ниже (Таблица 5).

Сложность накопления больших баз данных и выбора соответствующего математического аппарата могут служить объяснением противоречивых сведений о влиянии комбинаций аллелей и полиморфизма генов тромбофилии на риск ВТЭО. Например, R.Gohil et al. [32] на основании мета-анализа публикаций о 126,525 случаях ВТЭО со 184,068 контрольных пациентов установил, что совместные мутация FVL и полиморфизм гена протромбина/G20210A создают более высокий риск ТГВ или ТЭЛА, чем их отдельные изменения. Однако для комбинаций мутаций MTHFR/C677T/TT, как и для мутаций MTHFR/C677T, MTHFR/A1298C, PAI-1, подобных зависимостей не выявлено.

Вышеописанное демонстрирует неоднозначность и сложность оценки результатов генетического анализа рисков ВТЭО. Тем не менее, все исследователи подчёркивают, что, несмотря на кратное увеличение шансов возникновения ВТЭО при первичных тромбофилиях, проведение адекватной тромбопрофилактики эффективно снижает вероятность ТГВ и ТЭЛА [33,34].

Принятым в настоящее время мнением является отказ от рутинного выявления маркеров первичной тромбофилии как экономически невыгодного. Тем не менее, рассматривая травму и операции как причину вторичной тромбофилии, можно предполагать эффективность такого действия в ряде индивидуальных случаев. Основанием для принятия решения о генетическом маркировании пострадавших или кандидатов на «холодные» ортопедические вмешательства должны являться сведения о предшествовавших спонтанных тромбозах у пациентов или у их прямых родственников [26, 35,36].

Стратификация риска ВТЭО у травматолого-ортопедических больных

Предотвращение ВТЭО требует использования надёжного инструмента для стратификации риска их развития. Известны несколько калькуляторов рисков ВТЭО, учитывающих как биометрические характеристики па-

Таблица / Table 5

Гены-кандидаты для скрининга риска ВТЭО при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов¹
Genes-candidates for screening the risk of DVT/PE after total hip and knee replacement

Ген (No. исследований) <i>Gene (Study No.)</i>	Полиморфизм <i>Polymorphism</i>	Генотип <i>Genotype</i>	Генетическая модель <i>Genetic model</i>	OR (95 % CI)	Величина P <i>Value P</i>
Factor V Leiden (14)	Arg506Gln	Белые <i>Caucasian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>	1.41(1.03,1.94)	0.03
Factor V Leiden (3)	Arg506Gln	Азиаты <i>Asian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>		
Factor V Leiden (2)	Arg506Gln	Белые <i>Caucasian</i>	Рецессивно <i>Recessive</i>	6.64(0.68,64.73)	0.10
Prothrombin(7)	G20210A	Белые <i>Caucasian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>	2.16(1.27,3.69)	0.005
Prothrombin(1)	G20210A	Белые <i>Caucasian</i>	Рецессивно <i>Recessive</i>	3.07(0.12,77.50)	0.50
Prothrombin(4)	G20210A	Азиаты <i>Asian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>		
Prothrombin(1)	G20210A	Азиаты <i>Asian</i>	Рецессивно <i>Recessive</i>		
MTHFR(3)	C677T	Белые <i>Caucasian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>	1.23(0.76,1.98)	0.40
MTHFR(2)	C677T	Белые <i>Caucasian</i>	Рецессивно <i>Recessive</i>	2.36(1.03,5.42)	0.04
MTHFR(3)	C677T	Азиаты <i>Asian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>	1.06(0.62,1.81)	0.84
MTHFR(3)	C677T	Азиаты <i>Asian</i>	Рецессивно <i>Recessive</i>	1.21(0.64,2.30)	0.56
MTHFR(1)	A1298C	Белые <i>Caucasian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>	1.19(0.59,2.39)	0.63
PAI - 1 (2)	4G/5G	Белые <i>Caucasian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>	1.33(0.70,250)	0.38
PAI - 1 (4)	4G/5G	Белые <i>Caucasian</i>	Рецессивно <i>Recessive</i>	1.19(0.72,1.98)	0.49
ACE(3)	I/D	Белые <i>Caucasian</i>	Рецессивно <i>Recessive</i>	1.63(0.75,353)	0.21
ACE(1)	I/D	Белые <i>Caucasian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>	0.26(0.06,1.14)	0.07
Glycoprotein IIIa(2)	A1/A2	Белые <i>Caucasian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>	0.72(0.29,1.81)	0.48
Glycoprotein IIIa(1)	A1/A2	Белые <i>Caucasian</i>	Рецессивно <i>Recessive</i>	0.31 (0.01,829)	0.49

циентов, так и обстоятельства полученных травм, тяжесть предстоящей операции, наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний.

Принципы построения моделей оценки риска ВТЭО известны:

1. Проспективное или ретроспективное накопление данных.
2. Расчёт относительных рисков или отношения шансов для критериев, считающихся значимыми для возникновения ВТЭО.

3. Отбор критериев с наибольшими отношениями шансов.
4. Взвешивание отобранных критериев или построение регрессионных уравнений с отобранными критериями.
5. Верификация модели на «обучающей» когорте пациентов и в контрольной группе.
6. Валидизация модели и, в наилучших исследованиях, сравнение с существующими моделями.

¹OR = отношение шансов, CI = доверительный интервал, MTHFR = encoding метилентетрагидрофолат редуктаза, PAI — 1 = ингибитор активатора плазминогена 1; ACE = фермент, конвертирующий ангиотензин, I/D = вставка/удаление.

Предлагаемые модели стратификации риска ВТЭО тем точнее, чем более качественными были базы данных и чем больше было использовано признаков, описывающих определённую когорту пациентов. Модели, построенные на «универсальных» когортах, грешат неточностью. Например, Zakai et al. [37], валидируя три стратификационные модели Arcelus [38], Lutz [39], THRIFT [40], пришли к выводу, что пригодной для практики следует считать модель Arcelus, которая завышает оценку риска ВТЭО, и пациент скорее получит соответствующую профилактику ВТЭО, чем не получит.

Идеальная модель оценки риска ТГВ/ТЭЛА должна удовлетворять ряду требований:

1. Точно различать пациентов по уровню опасности развития ВТЭО.
2. Достоверно исключать пациентов, у которых вероятность тромбоемболий невелика, и у которых не следует проводить фармакопрофилактику.
3. Предоставлять действенные рекомендации для предотвращения как ВТЭО, так и кровотечений, связанных с применением антикоагулянтов.
4. Быть простой в использовании в обычной клинической практике с минимальной потребностью в лабораторных исследованиях и не требовать сложных вычислений.
5. Обеспечивать поддержку принятия решений относительно выбора механической, фармакологической профилактики или их комбинации.
6. Оставлять возможность для переоценки в зависимости от обновления научных данных.

К сожалению, ни одна из существующих систем оценки риска ВТЭО не соответствует перечисленным выше требованиям.

Не вдаваясь в детали различий эмпирических качественных и экспертно - созданных моделей, отметим, что наибольшее распространение получили экспертные модели, хотя многие из них не имеют достаточной базы, подтверждающей эффективность [41].

Одной из первых моделей для стратификации риска ВТЭО на основе индивидуальных клинических сведений о пациенте является шкала Caprini [42,43]. Это балльная шкала, в которой каждый из 40 оцениваемых факторов ранжирован в категорию оценки от 1-го до 4-х баллов. Рекомендации по профилактике определяются суммой баллов по каждой категории. Шкала Caprini до недавнего времени оставалась единственной шкалой, валидированной не автором в когортах пациентов, перенёвших общехирургические, пластические, онкологические операции [1,2,44].

Однако использование индивидуализированной модели Caprini имеет ряд недостатков. Прежде всего, это

относительная сложность инструмента, в результате чего некоторые больницы не могут обеспечить получение необходимых данных для достоверного его использования. Клиницисты часто просто игнорируют программное обеспечение на основе модели Caprini вместо того, чтобы пометить все факторы риска, просуммировать общее количество баллов и выбрать способ профилактики на этой основе [30].

К моделям, использующим меньшее количество показателей, относится, например, модель Padua [45]. Хотя первоначально модель разрабатывалась для нехирургической когорты госпитализированных пациентов, дальнейшие работы по её внешней валидации подтвердили сильную корреляцию оценки в 4 и более баллов с возникновением клинически проявляющимися ТГВ и ТЭЛА среди пациентов отделений интенсивной терапии, кардиологических и ортопедических стационаров [46,47,38]. Несмотря на то что модель Padua уступает в чувствительности модели Caprini, она позволяет достаточно точно выделить категории пациентов, госпитализируемых в стационар и имеющих высокий риск возникновения ВТЭО [44].

Оценка риска ВТЭО должна сопровождаться оценкой риска кровотечений, который может быть значительно увеличен фактом оперативного вмешательства, влиянием медикаментов, генетическими причинами. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, анамнестические сведения о кровотечениях в течение 3 месяцев, предшествовавших госпитализации, тромбоцитопения <50000 являются сильнейшими независимыми факторами риска кровотечений [48]. С приемлемой для целей травматолого-ортопедических стационаров может быть использована шкала HAS-BLED [49].

Авторами разработаны калькуляторы риска ВТЭО и кровотечений, использующие вышеописанные алгоритмы Padua и HAS-BLED. Помимо оценки рисков, калькуляторы интегрированы с рекомендациями по проведению профилактики в зависимости от стратификации рисков у пациента [50]. Калькуляторы имеют открытый программный код, распространяются на основе модели "as is" и доступны для всеобщего использования.



Платформенно-независимые версии калькуляторов Padua и HAS - BLED, интегрированные с рекомендациями по проведению профилактики ВТЭО могут быть получены по адресу: <https://vadi.sk/d/1I6YwR5pvdCf2> (или сканируйте QR-код слева).

ЛИТЕРАТУРА

1. Bahl V., Hu H.M., Henke P.K., Wakefield T.W., Campbell D.A., Caprini J.A. A Validation Study of a Retrospective Venous Thromboembolism Risk Scoring Method. // *Annals of Surgery*. – 2010. – V.251(2). – P.344–350. doi: 10.1097/sla.0b013e3181b7fca6
2. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., Brecht J.G., et al. Venous thromboembolism in Europe.

REFERENCES

1. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA, Caprini JA. A Validation Study of a Retrospective Venous Thromboembolism Risk Scoring Method. *Annals of Surgery*. 2010;251(2):344–350. doi:10.1097/sla.0b013e3181b7fca6
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and

- The number of VTE events and associated morbidity and mortality. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – V.98(4). – P.705-915. doi: 10.1160/th07-03-0212
3. Баркаган З.С., Момот А.П. *Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза*. - М.: Ньюдиамед. - V. 2008.
 4. Момот А. П. *Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики*. - СПб.: ФормаТ. - V. 2006.
 5. Кузник Б.И., Лиханов И.Д., Цепелев В.Л., Сизоненко В.А. *Теоретические и клинические аспекты биорегулирующей терапии в хирургии и травматологии*. - Новосибирск: Наука. - V. 2008.
 6. Whiting P.S., White-Dzuro G.A., Greenberg S.E., VanHouten J.P., Avilucea F.R., et al. Risk Factors for Deep Venous Thrombosis Following Orthopaedic Trauma Surgery: An Analysis of 56,000 patients. // *Archives of Trauma Research*. - 2016. - V.5(1). doi:10.5812/atr.32915
 7. Collins R., Scrimgeour A., Yusuf S., Peto R. Reduction in Fatal Pulmonary Embolism and Venous Thrombosis by Perioperative Administration of Subcutaneous Heparin. // *New England Journal of Medicine*. - 1988. - V.318(18). – P.1162–1173. doi: 10.1056/nejm198805053181805
 8. Januel J.-M., Chen G., Ruffieux C., Quan H., Douketis J.D., Crowther M.A. IMECCHI Group, for the Symptomatic In-Hospital Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Following Hip and Knee Arthroplasty Among Patients Receiving Recommended Prophylaxis. // *JAMA*. - 2012. - V.307(3). doi: 10.1001/jama.2011.2029
 9. O'Reilly, Richard F., Burgess Ian A., Zicat B. The prevalence of venous thromboembolism after hip and knee replacement surgery. // *MJA*. - 2005. - V.182(4). – P.154–159.
 10. Migita K., Bito S., Nakamura M., Miyata S., Saito M., Kakizaki H., et al. Venous thromboembolism after total joint arthroplasty: results from a Japanese multicenter cohort study. // *Arthritis Research & Therapy*. - 2014. - V.16(4). – P.R154. doi: 10.1186/ar4616
 11. Lapidus L.J., Ponzer S., Pettersson H., de Bri E. Symptomatic venous thromboembolism and mortality in orthopaedic surgery – an observational study of 45 968 consecutive procedures. // *BMC Musculoskeletal Disorders*. - 2013. - V.14(1). doi: 10.1186/1471-2474-14-177
 12. Pannucci C.J., Bailey S.H., Dreszer G., Fisher Wachtman C., Zumsteg J.W., et al. Validation of the Caprini Risk Assessment Model in Plastic and Reconstructive Surgery Patients. // *Journal of the American College of Surgeons*. - 2011. - V.212(1). – P.105–112. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.08.018
 13. Dahl O.E., Caprini J.A., Colwell C.W., Frostick S.P., Haas S., et al. Fatal vascular outcomes following major orthopedic surgery. // *Thrombosis and Haemostasis*. - 2005. - V. 93(5). – P.860-866. doi: 10.1160/th04-11-0769
 14. Perez J.V., Warwick D.J., Case C.P., Bannister G.C. Death after proximal femoral fracture—an autopsy study. // *Injury*. - 1995. - V. 26(4). – P.237–240. doi: 10.1016/0020-1383(95)90008-1
 15. Schröder H.M., Andreassen M. Autopsy-Verified Major Pulmonary Embolism After Hip Fracture. // *Clinical Orthopaedics and Related Research, &NA*. - 1993. - V.(293). – P.196-203. doi: 10.1097/00003086-199308000-00024
 16. Kim J.-W., Oh C.-W., Baek S.-G., Lee B.-J., Hong H.-P., et al. The incidence and the risk factors of venous thromboembolism in Korean patients with pelvic or acetabular fractures. // *Journal of Orthopaedic Science*. - 2014. - V. 19(3). – P.471–477. doi: 10.1007/s00776-014-0553-z
 17. Slobogean G.P., Lefavre K.A., Nicolaou S., O'Brien P.J. A Systematic Review of Thromboprophylaxis for Pelvic and Acetabular Fractures. // *Journal of Orthopaedic Trauma*. - 2009. - V.23(5). – P.379–384. doi: 10.1097/bot.0b013e3181a5369c
 - mortality. *Thrombosis and Haemostasis*. 2007;98(4):705-915. doi:10.1160/th07-03-0212
 3. Barkagan ZS, Momot AP. *Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders*. Moscow: Newdiamed; 2008 (in Russ).
 4. Momot AP. *Pathology of hemostasis. Principles and algorithms of clinical and laboratory diagnostics*. St. Petersburg: FormaT; 2006 (in Russ).
 5. Kuznik BI, Likhanov ID, Tsepelev VL, Sizonenko VA. *Theoretical and clinical aspects of bioregulatory therapy in surgery and traumatology*. Novosibirsk: Nauka; 2008 (in Russ).
 6. Whiting PS, White-Dzuro GA, Greenberg SE, VanHouten JP, Avilucea FR, Obremsky WT, Sethi MK. Risk Factors for Deep Venous Thrombosis Following Orthopaedic Trauma Surgery: An Analysis of 56,000 patients. *Archives of Trauma Research*. 2016;5(1). doi:10.5812/atr.32915
 7. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in Fatal Pulmonary Embolism and Venous Thrombosis by Perioperative Administration of Subcutaneous Heparin. *New England Journal of Medicine*. 1988;318(18):1162–1173. doi:10.1056/nejm198805053181805
 8. Januel J-M, Chen G, Ruffieux C, Quan H, Douketis JD, Crowther MA, IMECCHI Group, for the Symptomatic In-Hospital Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Following Hip and Knee Arthroplasty Among Patients Receiving Recommended Prophylaxis. *JAMA*. 2012;307(3). doi:10.1001/jama.2011.2029
 9. O'Reilly, Richard F, Burgess Ian A, Zicat B. (2005) The prevalence of venous thromboembolism after hip and knee replacement surgery. *MJA*. 2005;182(4):154–159c.
 10. Migita K, Bito S, Nakamura M, Miyata S, Saito M, Kakizaki H, et al. (2014). Venous thromboembolism after total joint arthroplasty: results from a Japanese multicenter cohort study. *Arthritis Research & Therapy*. 2014;16(4),R154. doi:10.1186/ar4616
 11. Lapidus LJ, Ponzer S, Pettersson H, de Bri E. (2013). Symptomatic venous thromboembolism and mortality in orthopaedic surgery – an observational study of 45 968 consecutive procedures. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013;14(1). doi:10.1186/1471-2474-14-177
 12. Pannucci CJ, Bailey SH, Dreszer G, Fisher Wachtman C, Zumsteg JW, Jaber RM, et al. (2011). Validation of the Caprini Risk Assessment Model in Plastic and Reconstructive Surgery Patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011;212(1):105–112. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.08.018
 13. Dahl OE, Caprini JA, Colwell CW, Frostick SP, Haas S, Hull RD, et al. Fatal vascular outcomes following major orthopedic surgery. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005; 93(5):860-866. doi:10.1160/th04-11-0769
 14. Perez JV, Warwick DJ, Case CP, Bannister GC. Death after proximal femoral fracture—an autopsy study. *Injury*. 1995; 26(4):237–240. doi:10.1016/0020-1383(95)90008-1
 15. Schröder HM, Andreassen M. Autopsy-Verified Major Pulmonary Embolism After Hip Fracture. *Clinical Orthopaedics and Related Research, &NA*. 1993;(293):196-203. doi:10.1097/00003086-199308000-00024
 16. Kim J-W, Oh C-W, Baek S-G, Lee B-J, Hong H-P, Min W-K, et al. The incidence and the risk factors of venous thromboembolism in Korean patients with pelvic or acetabular fractures. *Journal of Orthopaedic Science*. 2014; 19(3):471–477. doi:10.1007/s00776-014-0553-z
 17. Slobogean GP, Lefavre KA, Nicolaou S, O'Brien PJ. A Systematic Review of Thromboprophylaxis for Pelvic and Acetabular Fractures. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2009;23(5):379–384. doi:10.1097/bot.0b013e3181a5369c
 18. Hutchison TN, Krueger CA, Berry JS, Aden JK, Cohn SM, White CE. (2014). Venous thromboembolism during combat

18. Hutchison T.N., Krueger C.A., Berry J.S., Aden J.K., Cohn S.M., White C.E. Venous thromboembolism during combat operations: a 10-y review. // *Journal of Surgical Research*. - 2014. - V.187(2). - P.625-630. doi: 10.1016/j.jss.2013.11.008
19. Kurtoglu M., Yanar H., Bilsel Y., Guloglu R., Kizilirmak S., et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis after Head and Spinal Trauma: Intermittent Pneumatic Compression Devices Versus Low Molecular Weight Heparin. // *World Journal of Surgery*. - 2004. - V.28(8). - P.807-811. doi: 10.1007/s00268-004-7295-6
20. Lichte P., Kobbe P., Almahmoud K., Pfeifer R., Andruszkow H., et al. Post-traumatic thrombo-embolic complications in polytrauma patients. // *International Orthopaedics*. - 2015. - V.39(5). - P.947-954. doi: 10.1007/s00264-015-2698-6
21. Abdel-Razeq H.N., Hijjawi S.B., Jallad S.G., Ababneh B.A. Venous thromboembolism risk stratification in medically-ill hospitalized cancer patients. A comprehensive cancer center experience. // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. - 2010. - V.30(3). - P.286-293. doi: 10.1007/s11239-010-0445-9
22. Anderson F.A. Risk Factors for Venous Thromboembolism. // *Circulation*. - 2003. - V.107(90231). - P.91-16. doi: 10.1161/01.cir.0000078469.07362.e6
23. O'Malley K.F., Ross S.E. Pulmonary Embolism in Major Trauma Patients. // *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. - 1990. - V. 30(6). - P.748-750. doi: 10.1097/00005373-199006000-00018
24. Kucher N., Koo S., Quiroz R., Cooper J.M., Paterno M.D., et al. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. // *New England Journal of Medicine*. - 2005. - V.352(10). - P. 969-977. doi: 10.1056/nejmoa041533
25. Koscielny J., Sternitzky R. Thromboserisikomanagement bei internistischen Patienten - Welche Patienten benötigen eine medikamentöse Prophylaxe? // *Notfall & Hausarztmedizin*. - 2007. - V.33(4). - P.194-198. doi: 10.1055/s-2007-982779
26. Charen D.A., Qian E.T., Hutzler L.H., Bosco J.A. Risk Factors for Postoperative Venous Thromboembolism in Orthopaedic Spine Surgery, Hip Arthroplasty, and Knee Arthroplasty Patients. // *Bulletin of the Hospital for Joint Disease*. - 2013. - V.73(3). - P.198-203.
27. Singh V.A., Yong L.M., Vijayanathan A. Is DVT prophylaxis necessary after oncology lower limb surgery? A pilot study. // *SpringerPlus*. - 2016. - V.5(1). - P.943. doi: 10.1186/s40064-016-2441-9
28. Shallop B., Starks A., Greenbaum S., Geller D.S., Lee A., et al. Thromboembolism After Intramedullary Nailing for Metastatic Bone Lesions. // *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. - 2015. - V.97(18). - P.1503-1511. doi: 10.2106/jbjs.n.01067
29. Heit J.A. Thrombophilia: Common Questions on Laboratory Assessment and Management. // *Hematology*. - 2007. - V.(1). - P.127-135. doi: 10.1182/asheducation-2007.1.127
30. Ringwald J., Berger A., Adler W., Kraus C., Pitto R.P. Genetic Polymorphisms in Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism After Total Hip Arthroplasty: A Pilot Study. // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. - 2008. - V.467(6). - P.1507-1515. doi: 10.1007/s11999-008-0498-7
31. Westrich G.H., Weksler B.B., Glueck C.J., Blumenthal B.E., Salvati E.A. Correlation of thrombophilia and hypofibrinolysis with pulmonary embolism following total hip arthroplasty. // *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. - 2002. - V.84(12). - P.2161-2167. doi: 10.2106/00004623-200212000-00006
32. Gohil R., Peck G., Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving ~120,000 cases and 180,000 controls. // *Thrombosis and Haemostasis*. - 2009. - V.102(2). - P.360-70 doi: 10.1160/th09-01-0013
- operations: a 10-y review. *Journal of Surgical Research*. 2014;187(2):625-630. doi:10.1016/j.jss.2013.11.008
19. Kurtoglu M, Yanar H, Bilsel Y, Guloglu R, Kizilirmak S, Buyukkurt D, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis after Head and Spinal Trauma: Intermittent Pneumatic Compression Devices Versus Low Molecular Weight Heparin. *World Journal of Surgery*. 2004;28(8):807-811. doi:10.1007/s00268-004-7295-6
20. Lichte P, Kobbe P, Almahmoud K, Pfeifer R, Andruszkow H, et al. Post-traumatic thrombo-embolic complications in polytrauma patients. *International Orthopaedics*. 2015;39(5):947-954. doi:10.1007/s00264-015-2698-6
21. Abdel-Razeq HN, Hijjawi SB, Jallad SG, Ababneh BA. Venous thromboembolism risk stratification in medically-ill hospitalized cancer patients. A comprehensive cancer center experience. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2010;30(3):286-293. doi:10.1007/s11239-010-0445-9
22. Anderson FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(90231):91-16. doi:10.1161/01.cir.0000078469.07362.e6
23. O'Malley KF, Ross SE. Pulmonary Embolism in Major Trauma Patients. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 1990; 30(6):748-750. doi:10.1097/00005373-199006000-00018
24. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):969-977. doi:10.1056/nejmoa041533
25. Koscielny J, Sternitzky R. Thromboserisikomanagement bei internistischen Patienten - Welche Patienten benötigen eine medikamentöse Prophylaxe? // *Notfall & Hausarztmedizin*. 2007;33(4):194-198. doi:10.1055/s-2007-982779
26. Charen DA, Qian ET, Hutzler LH, Bosco JA. Risk Factors for Postoperative Venous Thromboembolism in Orthopaedic Spine Surgery, Hip Arthroplasty, and Knee Arthroplasty Patients. *Bulletin of the Hospital for Joint Disease*. 2013;73(3):198-203.
27. Singh VA, Yong LM, Vijayanathan A. Is DVT prophylaxis necessary after oncology lower limb surgery? A pilot study. *SpringerPlus*. 2016;5(1):943. doi:10.1186/s40064-016-2441-9
28. Shallop B, Starks A, Greenbaum S, Geller DS, Lee A, Ready J, Abraham JA. Thromboembolism After Intramedullary Nailing for Metastatic Bone Lesions. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. 2015;97(18):1503-1511. doi:10.2106/jbjs.n.01067
29. Heit JA. Thrombophilia: Common Questions on Laboratory Assessment and Management. *Hematology*. 2007;(1):127-135. doi:10.1182/asheducation-2007.1.127
30. Ringwald J, Berger A, Adler W, Kraus C, Pitto RP. Genetic Polymorphisms in Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism After Total Hip Arthroplasty: A Pilot Study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2008;467(6):1507-1515. doi:10.1007/s11999-008-0498-7
31. Westrich GH, Weksler BB, Glueck CJ, Blumenthal BE, Salvati EA. Correlation of thrombophilia and hypofibrinolysis with pulmonary embolism following total hip arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. 2002;84(12):2161-2167. doi:10.2106/00004623-200212000-00006
32. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving ~120,000 cases and 180,000 controls. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009;102(2):360-70 doi:10.1160/th09-01-0013
33. Svensson PJ, Benoni G, Fredin H, Björgell O, Nilsson P, Hedlund U, et al. Female gender and resistance to activated protein C (FV:Q506) as potential risk factors for thrombosis

33. Svensson P.J., Benoni G., Fredin H., Björgell O., Nilsson P., et al. Female gender and resistance to activated protein C (FV: Q506) as potential risk factors for thrombosis after elective hip arthroplasty. // *Thrombosis Haemostasis*. - 1997. - V.78(3). - P.993-6.
34. Szücs G., Ajzner É., Muszbek L., Simon T., Szepesi K., Fülesdi B. Assessment of thrombotic risk factors predisposing to thromboembolic complications in prosthetic orthopedic surgery. // *Journal of Orthopaedic Science*. - 2009. - V.14(5). - P.484-490. doi: 10.1007/s00776-009-1368-1
35. Merriman L., Greaves M. Testing for thrombophilia: an evidence-based approach. // *Postgraduate Medical Journal*. - 2006. - V.82(973). - P.699-704. doi: 10.1136/pgmj.2006.048090
36. De Stefano V., Rossi E., Paciaroni K., Leone G. De Screening for inherited thrombophilia: Indications and therapeutic implications. // *Haematologica*. - 2002. - V.87(10). - P.1095-1108
37. Zakai N.A., Wright J., Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2004. - V.2(12). - P. 2156-2161. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00991.x
38. Arcelus J.I., Candocia S., Traverso C.I., Fabrega F., Caprini J.A., Hasty J.H. Venous thromboembolism prophylaxis and risk assessment in medical patients. // *Seminars Thrombosis Hemostasis*. - 1991. - V.17 Suppl 3. - P.313-318.
39. Lutz L.H., Hach-Wunderle V. Venous thromboembolism in internal medicine: risk assessment and pharmaceutical prophylaxis. // *Med Welt*. - 2002. - V.53. - P.231-231
40. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. // *BMJ*. - 1992. - V.305(6853). - P.567-574. doi: 10.1136/bmj.305.6853.567
41. Mahan C.E., Liu Y., Turpie A.G., Vu J.T., Heddle N., et al. External validation of a risk assessment model for venous thromboembolism in the hospitalised acutely-ill medical patient (VTE-VALOURR). // *Thrombosis and Haemostasis*. - 2014. - V. 112(4). - P.692-699. doi: 10.1160/th14-03-0239
42. Caprini J.A. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. // *The American Journal of Surgery*. - 2010. - V.199(1). - P.S3-S10. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.10.006
43. Caprini J.A., Arcelus J.I., Hasty J.H., Tamhane A.C., Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. // *Seminars Thrombosis Hemostasis*. - 1991. - V.17(3). - P.304-12.
44. Pannucci C.J., Barta R.J., Portschy P.R., Dreszer G., Hoxworth R.E., et al. Assessment of Postoperative Venous Thromboembolism Risk in Plastic Surgery Patients Using the 2005 and 2010 Caprini Risk Score. // *Plastic and Reconstructive Surgery*. - 2012. - V.130(2). - P.343-353. doi: 10.1097/prs.0b013e3182589e49
45. Barbar S., Noventa F., Rosetto V., Ferrari A., Brandolin B., Perlati M. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2010. - V.8(11). - P.2450-2457. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x
46. Germini F., Agnelli G., Fedele M., Galli M.G., Giustozzi M., et al. Padua prediction score or clinical judgment for decision making on antithrombotic prophylaxis: a quasi-randomized controlled trial. // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. - 2016. - V.42(3). - P.336-339. doi: 10.1007/s11239-016-1358-z
47. Liu X., Liu C., Chen X., Wu W., Lu G. Comparison between Caprini and Padua risk assessment models for hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: a retrospective study. // *Interactive Cardiovascular and*
- after elective hip arthroplasty. *Thrombosis Haemostasis*. 1997;78(3):993-6.
48. Szücs G., Ajzner É., Muszbek L., Simon T., Szepesi K., Fülesdi B. Assessment of thrombotic risk factors predisposing to thromboembolic complications in prosthetic orthopedic surgery. *Journal of Orthopaedic Science*. 2009;14(5):484-490. doi:10.1007/s00776-009-1368-1
49. Merriman L., Greaves M. Testing for thrombophilia: an evidence-based approach. *Postgraduate Medical Journal*. 2006;82(973):699-704. doi:10.1136/pgmj.2006.048090
50. De Stefano V., Rossi E., Paciaroni K., Leone G. De Screening for inherited thrombophilia: Indications and therapeutic implications. *Haematologica*. 2002;87(10):1095-1108
51. Zakai NA, Wright J, Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2(12):2156-2161. doi:10.1111/j.1538-7836.2004.00991.x
52. Arcelus JI, Candocia S, Traverso CI, Fabrega F, Caprini JA, Hasty JH. Venous thromboembolism prophylaxis and risk assessment in medical patients. *Seminars Thrombosis Hemostasis*. 1991;17 Suppl 3: 313-318. PMID: 1754887
53. Lutz LH, Hach - Wunderle V. Venous thromboembolism in internal medicine: risk assessment and pharmaceutical prophylaxis. *Med Welt*. 2002;53: 231-231
54. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ*. 1992;305(6853):567-574. doi:10.1136/bmj.305.6853.567
55. Mahan CE, Liu Y, Turpie AG, Vu JT, Heddle N, Cook RJ, et al. External validation of a risk assessment model for venous thromboembolism in the hospitalised acutely-ill medical patient (VTE-VALOURR). *Thrombosis and Haemostasis*. 2014; 112(4):692-699. doi:10.1160/th14-03-0239
56. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *The American Journal of Surgery*. 2010;199(1): S3-S10. doi:10.1016/j.amjsurg.2009.10.006
57. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Seminars Thrombosis Hemostasis*. 1991;17(3):304-12.
58. Pannucci CJ, Barta RJ, Portschy PR, Dreszer G, Hoxworth RE, Kalliainen LK, Wilkins EG. Assessment of Postoperative Venous Thromboembolism Risk in Plastic Surgery Patients Using the 2005 and 2010 Caprini Risk Score. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2012;130(2):343-353. doi:10.1097/prs.0b013e3182589e49
59. Barbar S, Noventa F, Rosetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(11):2450-2457. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x
60. Germini F, Agnelli G, Fedele M, Galli MG, Giustozzi M, Marcucci M, et al. Padua prediction score or clinical judgment for decision making on antithrombotic prophylaxis: a quasi-randomized controlled trial. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016;42(3):336-339. doi:10.1007/s11239-016-1358-z
61. Liu X, Liu C, Chen X, Wu W, & Lu G. Comparison between Caprini and Padua risk assessment models for hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: a retrospective study. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2016;23(4):538-543. doi:10.1093/icvts/ivw158
62. Decousus H, Tapson VF, Bergmann J-F, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, Anderson FA. Factors at Admission

- Thoracic Surgery*. - 2016. - V.23(4). - P.538-543. doi: 10.1093/ictvs/ivw158
48. Decousus H., Tapson V.F., Bergmann J.-F., Chong B.H., Froehlich J.B., et al. Factors at Admission Associated With Bleeding Risk in Medical Patients. // *Chest*. - 2011. - V.139(1). - P.69-79. doi: 10.1378/chest.09-3081
49. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaet, de Vos C.B., Crijns H.J.G.M., Lip G.Y.H. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. // *Chest*. - 2010. - V.138(5). - P.1093-1100. doi: 10.1378/chest.10-0134
50. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). // *Флебология*. - 2015. - Т. 9. - №4-2 - С. 1-52.
- Associated With Bleeding Risk in Medical Patients. *Chest*. 2011;139(1):69-79. doi:10.1378/chest.09-3081
49. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;138(5):1093-1100. doi:10.1378/chest.10-0134
50. Bokerija LA, Zatevahin II, Kirienko AI, Andrijashkin AV, Andrijashkin VV, Arutjunov GP et al. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike venoznyh tromboembolicheskikh oslozhenij (VTEO). *Flebologija*. 2015;9(4-2):1-52. (In Russ).

Информация об авторах

Голубев Георгий Шотаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ЛФК и спортивной медицины ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7107-2691. E-mail: ortho-rostgmu@yandex.ru.

Сасько Сергей Сергеевич, аспирант кафедры травматологии и ортопедии, ЛФК и спортивной медицины ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9637-8950. E-mail: sergej-sasko@yandex.ru.

Бачурин Станислав Сергеевич, ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-4349-5897. E-mail: bachurin.rostgmu@gmail.com.

Березовский Дмитрий Павлович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой судебной медицины, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-8767-8639. E-mail: dpb@mail.ru.

Information about the authors

Georgiy S. Golubev, PhD, prof., head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Physical Fitness and Sports Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7107-2691. E-mail: ortho-rostgmu@yandex.ru.

Sergey S. Sasko, graduate student, Department of Traumatology and Orthopedics, Physical Fitness and Sports Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9637-8950. E-mail: sergej-sasko@yandex.ru.

Stanislav S. Bachurin, assistant, Department of pharmaceutical chemistry and pharmacognosy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-4349-5897. E-mail: bachurin.rostgmu@gmail.com.

Dmitry P. Berezovsky, PhD, assistant professor, head of the Department of forensic medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-8767-8639. E-mail: dpb@mail.ru.

Получено / Received: 19.04.2018

Принято к печати / Accepted: 03.06.2018