

КОАГУЛОЛОГИЯ



<https://elibrary.ru/aswzwj>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

Мальчевский В.А., Калинин Е.П., Сулейманова А.Б., Мальчевский А.В.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПО ПРОГНОЗИРОВАНИЮ И РАННЕМУ ВЫЯВЛЕНИЮ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет Минздрава РФ», 625023, Тюмень, Россия

Одним из наиболее тяжёлых и трудно предсказуемых осложнений после ортопедических хирургических вмешательств является венозная тромбоэмболия. Точное прогнозирование возможности её возникновения и раннее своевременное выявление, остаются нерешённой проблемой. Это обуславливает запоздалое начало фармакологической коррекции гиперкоагуляции и, как следствие, снижение её эффективности. Основными причинами сложившейся ситуации являются отсутствие широкого применения в повседневной клинической практике высоковалидных лабораторных скрининговых биомаркеров, прогнозирующих возможность возникновения и позволяющих проводить раннее своевременное выявление венозной тромбоэмболии, а также недостаток сведений у медицинских специалистов по этому вопросу. В статье приведены сведения о спектре биомаркеров, применяемых или рассматриваемых как информативные для характеристики процессов коагуляции, а также воспаления, сопутствующего активации системы гемостаза. Дополнительные сложности создает отсутствие общепринятого эффективного алгоритма лабораторной диагностики венозной тромбоэмболии, основанного на комплексной системной и валидированной оценке рисков тромбозов, а также шкалы бальной оценки, необходимой для большей объективизации полученных результатов. Их научное обоснование и разработка являются приоритетными задачами будущих исследований, посвящённых решению проблемы прогнозирования возникновения и ранней диагностики венозной тромбоэмболии, у пациентов после выполнения ортопедического оперативного лечения. Обоснована необходимость проведения широкомасштабных многоцентровых клинических исследований, выполненных по единому дизайну, для внедрения в клиническую практику новых биомаркеров с целью более эффективного прогнозирования возникновения и ранней диагностики венозной тромбоэмболии у пациентов после выполнения ортопедического оперативного лечения.

Ключевые слова: венозная тромбоэмболия; тромбоз; диагностика тромбоза; биомаркеры; обзор

Для цитирования: Мальчевский В.А., Калинин Е.П., Сулейманова А.Б., Мальчевский А.В. Современные возможности лабораторной диагностики по прогнозированию и раннему выявлению венозной тромбоэмболии у пациентов с ортопедической патологией после выполнения оперативного лечения (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2026; 71 (2): 162-171

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2026-71-2-162-171>

EDN: ASWZWJ

Для корреспонденции: Мальчевский Владимир Алексеевич, д-р мед. наук, профессор ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет Минздрава РФ»; e-mail: malchevski@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 22.09.2025
Принята к печати 13.01.2026
Опубликовано 01.02.2026

Malchevskiy V.A., Kalinin E.P., Suleymanova A.B., Malchevskiy A.V.

MODERN LABORATORY DIAGNOSTIC CAPABILITIES FOR THE PREDICTION AND EARLY DETECTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH ORTHOPEDIC PATHOLOGY AFTER SURGICAL TREATMENT (REVIEW OF LITERATURE)

Tyumen State Medical University, 625023, Tyumen, Russia

One of the most severe and difficult to predict complications following orthopedic surgery is venous thromboembolism. Accurate prediction of its occurrence and early, timely detection remain unresolved issues. This leads to delayed initiation of pharmacological correction of hypercoagulability and, consequently, reduced effectiveness. The main reasons for this situation are the lack of widespread use in routine clinical practice of highly valid laboratory screening biomarkers that predict the possibility of venous thromboembolism and enable early, timely detection, as well as a lack of information among medical professionals on this issue. This article presents information on the spectrum of biomarkers used or considered informative for characterizing coagulation processes, as well as the inflammation associated with activation of the hemostatic system. Additional complications are created by the lack of a generally accepted, effective algorithm for the laboratory diagnosis of venous thromboembolism based on a comprehensive, systemic, and validated assessment of thrombosis risks, as well as a scoring scale necessary for greater objectivity of the obtained results. Their scientific substantiation and development are priority tasks for future research focused on predicting the occurrence and early diagnosis of venous thromboembolism in patients undergoing orthopedic surgery. The need for large-scale, multicenter, uniformly designed clinical trials to introduce new biomarkers into clinical practice is justified, aiming to more effectively predict the occurrence and early diagnosis of venous thromboembolism in patients undergoing orthopedic surgery.

Key words: venous thromboembolism; thrombosis; diagnostics of thrombosis; biomarkers; review

For citation: Malchevskiy V.A., Kalinin E.P., Suleymanova A.B., Malchevskiy A.V. Modern laboratory diagnostic capabilities for the prediction and early detection of venous thromboembolism in patients with orthopedic pathology after surgical treatment (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2026; 71 (2): 162-171 (in Russ.). DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2026-71-2-162-171
EDN: ASWZWJ

For correspondence: Malchevskiy V.A., Dr. Sc. (Medicine), Professor RAS, Professor of the Tyumen State Medical University;
e-mail: malchevski@mail.ru

Information about authors:

Malchevskiy V.A., <https://orsid.org/0000-0002-1308-2899>;
Kalinin E.P., <https://orsid.org/0000-0001-5782-9213>;
Suleymanova A.B., <https://orsid.org/0009-0007-4351-9960>;
Malchevskiy A.V., <https://orsid.org/0009-0005-2743-0697>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Funding. The study had no sponsor support.

Received 22.09.2025

Accepted 13.01.2026

Published 01.02.2026

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее тяжёлых и трудно предсказуемых осложнений после ортопедических хирургических вмешательств, является венозная тромбоэмболия (ВТЭ) [1, 2] – патологическое состояние, в основе которого лежит процесс гиперкоагуляции, характеризующийся образованием тромбов в венах, что приводит к частичной или полной окклюзии кровеносных сосудов и нарушению кровообращения [3, 4]. ВТЭ включает в себя два взаимосвязанных состояния: тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) [5, 6]. ТГВ в клинической практике встречается после ортопедических хирургических вмешательств во много раз чаще, чем ТЭЛА. ВТЭ удлиняет продолжительность стационарного лечения больных в послеоперационном периоде, ухудшает его результаты и резко увеличивает материально-финансовый расходы клиник на лечебный процесс у данных пациентов. Кроме того, в ряде случаев, без своевременного оказания помощи ТЭЛА может привести больного к летальному исходу [7, 8].

Точное прогнозирование возможности возникновения и ранняя своевременная диагностика ВТЭ также является нерешенной проблемой [6]. Это обуславливает запоздалое назначение фармакологической терапии и, как следствие, снижение её эффективности [3]. Основной причиной сложившейся ситуации является отсутствие широкого применения в повседневной клинической практике высоковалидных лабораторных скрининговых биомаркеров, прогнозирующих возможность возникновения и ранней диагностики ВТЭ, а также недостаток сведений у медицинских специалистов по этому вопросу. На восполнение дефицита информации и направлен данный литературный обзор.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: рассмотреть спектр биомаркеров, способных улучшить результаты прогнозирования и ранней диагностики ВТЭ у пациентов после ортопедического оперативного лечения и повысить информированность медицинских специалистов о лабораторных показателях, характеризующих гемокоагуляцию.

Источники данных. Выполнен поиск публикаций в базах данных РИНЦ, Cochrane, Scopus и Web of Science по ключевым словам «венозная тромбоэмболия»,

«venous thromboembolism», «тромбоз», «thrombosis», «диагностика тромбоза», «diagnostics of thrombosis», «биомаркеры», «biomarkers», изданных с 2018 года по настоящее время. Выявлено всего 1439 публикаций, из которых отобрано 63. Критериями отбора были соответствие теме обзора, публикация в высокорейтинговых рецензируемых журналах и клинических рекомендациях, а также доступ к полному тексту публикации.

Для ранней диагностики ВТЭ и комплексной оценки состояния пациента предлагается оценивать новые индивидуальные биомаркеры, а также их комбинации, характеризующие как активность гемокоагуляции, так и развитие воспаления в пред- и послеоперационном периоде.

Биомаркеры, характеризующие процесс коагуляции

Для прогнозирования и ранней диагностики процесса коагуляции у пациентов при выполнении ортопедического оперативного лечения в современных лабораториях, кроме показателей времени кровотечения, времени свёртывания, протромбинового времени/международного нормализованного отношения, протромбинового индекса, активированного частичного тромбо-пластинового времени, тромбинового времени, тромбодинамики, тромбоэластографии, генерации тромбина, уровня антитромбина, используются в клинической практике значения уровней D-димера (D-dimer (DD)), тромбомодулина (thrombomodulin (TM)), тромбин-антитромбинового комплекса (thrombin-antithrombin complex (TAT)), плазмин- α 2-плазмин-ингибиторного комплекса (plasmin- α 2-plasmin inhibitor complex (PIC)), комплекса ингибитора тканевого активатора плазминогена (tissue plasminogen activator inhibitor complex (t-PAIC)), количества эритроцитов, гемоглобина, растворимого комплекса фибрин-мономера (soluble fibrin monomer complex (SFMC)), а потенциально могут и факторы свёртывания крови XI (factor XI (FXI)) и VIII (factor VIII (FVIII)). Причём, в Российской Федерации пока широкое использование для прогнозирования и ранней диагностики ВТЭ у пациентов после выполнения ортопедического оперативного лечения получили лишь показатели DD.

DD (D-димер (D-dimer)) – это небольшой фрагмент

белка фибринова, являющийся биомаркером для выявления тромбоза, а также степени выраженности тромбоплитической активности [3, 9]. Он образуется в ходе фибринолиза, когда тромб разрушается на продукты деградации фибринова под действием фибринолитических ферментов [6]. DD рекомендуется Американским обществом гематологии (American Society of Hematology) в качестве биомаркера для современной ранней диагностики ТГВ ввиду его высокой чувствительности (> 95 %) [10]. При этом он обладает невысокой специфичностью (20–40 %), являясь основным продуктом внесосудистого фибринолиза - важнейшего процесса заживления ран и регенерации тканей после ортопедических операций [2, 11]. Комплексная оценка DD совместно с другими маркерами (например, высокочувствительный СРБ (high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)), продукты деградации фибринова) может значительно повысить точность ранней диагностики ВТЭ в клинической практике, позволяя понять, является ли повышение DD следствием тромбоза (на фоне воспаления) или системного воспалительного процесса, что особенно актуально у лиц старше 65 лет [7, 8, 12].

TAT (антитромбиновый комплекс (thrombin-antithrombin complex)) представляет собой комплекс, возникающий в результате нейтрализации тромбина его естественным ингибитором, циркулирующим антикоагулантом, антитромбином [6]. TAT является одним из самых чувствительных ранних показателей гиперкоагуляции. Он используется для оценки оптимальной адекватной дозировки и продолжительности антикоагулантной терапии и выявления тромбоза совместно с антитромбином, который характеризует общий антикоагулантный потенциал плазмы [13]. Высокие показатели TAT в крови могут указывать как на повышение активности свёртывающей системы, так и активацию противосвёртывающей (потребление антитромбина). Низкий уровень антитромбина указывает на снижение активности образования TAT и рост риска тромбоза. [4]. Их совместное определение позволяет в динамике оценить баланс протромботической и антикоагулантной систем, что важно для прогнозирования венозной тромбоэмболии. К сожалению, нередко на практике уровень TAT определяется без антитромбина. Эта ситуация обуславливает появление диагностических ошибок, поскольку изолированное определение значений TAT без антитромбина менее информативно. Проведённые исследования выявили большую информативность использования TAT при прогнозировании и ранней диагностике ВТЭ, в сравнении DD [14].

TM (тромбомодулин (thrombomodulin)) – это трансмембранный гликопротеиновый рецептор тромбина, расположенный на поверхности эндотелиальных клеток [6]. Он играет важную роль в регуляции коагуляции, врождённого иммунитета, воспаления и клеточного транспорта [4, 13]. Будучи маркером повреждения эндотелия сосудов, TM совместно с тромбином образует тромбомодулин/тромбиновый комплекс. Этот белковый комплекс ингибирует превращение фибриногена в фибрин, ускоряет инактивацию тромбина антитромбином, препятствует инактивации протеина S и активации тромбоцитов, моноцитов, Т-лимфоцитов, тучных клеток, а также активирует протеин C. Протеин C, являясь основным естественным антикоагулантом в ор-

ганизме, способствует выделению тканевого активатора плазминогена из стенки сосуда, совместно с кофактором протеином S инактивирует факторы свертывания Va и VIIIa, подавляет активность коагуляции крови [15]. Высокие значения TM демонстрируют вовлечение в патологический процесс сосудистой стенки. Это может указывать на активацию системы гемостаза, возникающий дисбаланс между свёртывающей и противосвёртывающей системами, и как следствие повышенный риск тромбоза.

PIC (плазмин- α 2-плазмин-ингибиторный комплекс (plasmin- α 2-plasmin inhibitor complex)) является маркером активации фибринолитической системы [6, 13]. Он отражает степень нейтрализации фибринолитических ферментов, помогая прогнозировать возможность возникновения тромбоза при планировании и проведении антифибринолитической терапии [16, 17].

t-PAIC (комплекс ингибитора тканевого активатора плазминогена (tissue plasminogen activator inhibitor complex)) – маркер активности фибринолитической системы, использующийся для оценки фибринолитической дисфункции [13]. Он образуется при взаимодействии тканевого активатора плазминогена и комплекса активатора плазминогена [3, 6]. Повышенные уровни t-PAIC указывают на нарушение регуляции фибринолитической системы, так как тканевой активатор плазминогена выполняет важную роль в фибринолизе, инициируя процесс превращения плазминогена в фибринолитический фермент плазмин. Кроме того, поскольку тканевой активатор плазминогена синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками, уровень t-PAIC даёт возможность оценить дисфункцию сосудистого эндотелия, играющего значимую роль в патогенезе тромбоза [4].

По сравнению с традиционными лабораторными тестами, характеризующими процессы коагуляции, такими как протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время, молекулярные маркеры тромбоза ТМ, TAT, PIC и t-PAIC образуются на ранних стадиях тромботических процессов [18]. Они позволяют в клинической практике проводить эффективную, более раннюю, точную, оценку вероятности возникновения и дальнейшего прогрессирования тромбоза, а также мониторинг эффективности тромболитической терапии [19, 20].

Количество эритроцитов в крови и гемоглобина признаны важными маркерами для прогнозирования развития ВТЭ [3, 6, 26]. Кровь – это двухфазная концентрированная суспензия эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, находящихся плазме крови. Изменение реологии крови играет ключевую роль в процессе возникновения венозных тромбозов. Одним из значимых факторов их обуславливающих, является количество эритроцитов [27, 28]. Оно оказывает влияние на степень вязкости крови, которая нелинейно увеличивается с увеличением уровня гематокрита [5, 8, 29]. Наращение степени вязкости крови при эритремии оказывает существенное влияние на кровоток и является значимым протромботическим фактором [30, 31]. Кроме того, эритроциты, занимая центральное положение в просвете сосуда, при эритремии больше, чем в норме, оттесняют тромбоциты к его стенкам, увеличивая их концентрацию в 3–8 раз в пристеночном пространстве,

способствуя дальнейшей агрегации [32]. Механизмы развития венозных тромбозов при анемиях различаются в зависимости от их патогенеза. Анемии нередко могут являться следствием заболеваний (например, сахарный диабет, онкологические заболевания и т.д.), которые и сами могут приводить к венозным тромбозам [3, 8]. При анемиях, в основе которых лежит синтез эритроцитов аномальных форм и/или нарушения их пластических свойств, венозные тромбозы возникают вследствие увеличения вязкости крови и преждевременного их разрушения с выделением активаторов коагуляции, которые обусловливаются снижением возможности эритроцитарных клеток к деформируемости [28, 33]. Венозные тромбозы при анемиях, в основе патогенеза которых лежит снижение выработки эритроцитов или их потеря при кровотечениях, возникают вследствие развития гипоксии тканей. Эритроциты при таких анемиях быстро стареют и начинают интенсивно вырабатывать микровезикулы, инициирующие развитие системного воспаления, а также являющиеся протромботическим фактором, запускающим каскад плазменного свертывания посредством активации фактора Хагемана [32]. Кроме того, при гипоксии, эндотелиоциты активируют молекулы Р-селектина, которые вызывают адгезию лейкоцитов на сосудистой стенке, приводя к воспалительным явлениям в сосудах, и затрудняя микроциркуляцию в тканях [31]. Проведённые клинические исследования у пациентов с переломами костей таза и шейки бедра, сочетающимися с выраженной анемией, выявили у пострадавших склонность к развитию ТГВ [34–36]. Поэтому, необходимость учёта количества эритроцитов в крови и значений гемоглобина при проведении комплексной оценки вероятности развития тромбоза, у пациентов после ортопедического оперативного лечения несомненна.

Довольно информативным маркером угрозы возникновения ВТЭ является SFMC (растворимый комплекс фибрин-мономера (soluble fibrin monomer complex)) [1]. Повреждение тканей и сосудов в результате проведения ортопедического оперативного вмешательства активирует факторы свёртывания, которые вызывают первичную полимеризацию фибрина, способствующую формированию тромба, с образованием промежуточного растворимого комплекса SFMC [4]. В дальнейшем, последний превращается в фибрин - конечный продукт образования тромба [13]. Для оценки предоперационной степени риска развития ТГВ при хирургических вмешательствах на поясничном отделе позвоночника в качестве скрининга успешно применяется определение уровня концентрации SFMC в крови [37]. При его значениях ниже 20 мг/мл вероятность возникновения спонтанного тромбоза у пациента считается крайне низкой [1]. Пациенты с повышенным уровнем значений SFMC обязательно направляются на ультразвуковое исследование на следующий день после операции. В дальнейшем они обследуются в динамике в послеоперационном периоде, поскольку у них вероятность развития ТГВ весьма высока [38].

Перспективным маркером для оценки риска возможности развития послеоперационного ТГВ является FXI. FXI – это сериновая протеаза, вырабатываемая печенью, циркулирующая в крови в инактивированной форме [4, 6]. Он является гомодимером, состоящим из

двух идентичных полипептидных цепей, соединенных дисульфидным мостиком и имеет значительную гомологию с прекалликреином [39]. В присутствии высокомолекулярного кининогена на отрицательно заряженной поверхности тромбоцитов или повреждённого эндотелия стенок сосудов неактивный фактор XII активируется, превращаясь в активный фактор XIIa, который активирует FXI, запуская внутренний путь коагуляции [3]. Независимо от активного фактора XIIa, FXI может также активироваться тромбином и самим FXIa [13]. FXI обеспечивает гемостаз, инициируя цепь реакций, приводящих к образованию тромбина, способствующего превращению фибриногена в фибрин и формированию тромбов [5]. Проведённое исследование показало, что повышенный в анамнезе уровень FXI является фактором риска развития ТГВ [40]. Однако почему это происходит, специалисты на сегодняшний день объяснять затрудняются. Возможность клинического применения в качестве маркера для оценки риска возникновения ТГВ FXI сдерживается отсутствием проведённых крупномасштабных многоцентровых исследований, однозначно доказывающих с точки зрения доказательной медицины его чувствительность и специфичность.

FVIII – это гликопротeinовый белок плазмы крови, активно участвующий в гемостазе [4, 6]. Он может потенциально стать высокочувствительным и специфичным скрининговым маркером для оценки степени вероятности возникновения послеоперационного ТГВ в клинической практике. Под действием тромбина FVIII отсоединяется от своего белка-носителя фактора Виллебранда, действуя как кофактор для активации фактора IX на отрицательно заряженных фосфолипидных поверхностях мембран тромбоцитов. Это взаимодействие значительно ускоряет выработку тромбина [3, 5, 13]. Результаты исследований на лабораторных моделях выявили, что высокие уровни FVIII усиливают тромбообразование, а также за счёт активации тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза, подавляющего фибринолиз, повышают стабильность тромбов [41, 42]. Но даже «пилотных» клинических исследований, посвящённых этому вопросу, подтверждающих полученные экспериментальные данные, пока не проводилось. Поэтому актуальность проведения дальнейших клинических исследований, направленных на изучение перспективы использования FVIII для оценки возможности возникновения послеоперационного ТГВ, несомненна.

Биомаркеры, характеризующие процесс воспаления

Процесс воспаления играет важную роль в патогенезе ВТЭ, так как повышает риск тромбоза, влияя на различные фазы гемостаза посредством активации коагуляции или ингибирования фибринолиза и антикоагуляции [3, 4]. В ходе ортопедического оперативного вмешательства происходит существенная кровопотеря в результате повреждения стенок сосудов. Поврежденные участки сосудов инициируют развитие местной воспалительной реакции с привлечением лейкоцитов и тромбоцитов, которые посредством белков системы комплемента активируют внешний и внутренний пути коагуляционного гемостаза, приводя к образованию тромбов. Образовавшиеся тромбы повреждают сосудистую стенку, вызывая воспалительную реакцию в пора-

жённых сосудах и замыкая патологический круг [5, 13].

С целью прогнозирования возникновения и раннего выявления ВТЭ у пациентов при выполнении ортопедического оперативного лечения в клинической практике используются воспалительные биомаркеры: высокочувствительный СРБ (high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)), фибриноген (fibrinogen (FIB)), соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)), соотношение тромбоцитов и лимфоцитов в крови (platelet-to-lymphocyte ratio (PLR)), системный иммуновоспалительный индекс (systemic immune-inflammation index (SII)), а потенциально может применяться средний объем тромбоцитов (mean platelet volume (MPV)) и соотношение количества тромбоцитов и гемоглобина (platelet-to-hemoglobin ratio (PHR)).

Повреждение тканей и сосудов в ходе ортопедических операций вызывает повышение в плазме крови уровня hs-CRP [43]. Результаты проведённых исследований показали высокую степень корреляции между уровнями hs-CRP и FIB, DD в крови у пациентов после выполнения ортопедического оперативного лечения [25, 34, 44]. Было выявлено в результате многофакторного анализа, что у пациентов с переломами костей нижних конечностей и уровнями hs-CRP > 11 мг/л отмечается более высокая (ОШ 4,158; 95% ДИ 1,808–11,289; $p = 0,001$) предоперационная вероятность ТГВ [12]. При этом, поскольку hs-CRP напрямую в процессе коагуляции не участвует, он является неспецифическим биомаркером тромбообразования, который может эффективно использоваться совместно с другими для прогнозирования возникновения и ранней диагностики ВТЭ у пациентов после выполнения ортопедического оперативного лечения.

FIB (фибриноген (fibrinogen)) является одновременно белком острой фазы и коагуляции. Он играет ключевую роль в каскадном процессе свёртывания крови, превращаясь под действием тромбина в фибрин [5, 6, 8]. Повышение его уровня способствует процессу агрегации тромбоцитов, увеличивая вязкость крови и периферическое сопротивление в сосудах, что приводит к повреждению эндотелиальных клеток, способствующее дальнейшему ускорению процессов тромбоза [21]. В ходе исследований, при однофакторном анализе было выявлено, что уровни FIB выше 4,24 г/л достоверно связаны с ТГВ у пожилых пациентов с переломом шейки бедренной кости, являясь его предикторами [22–24]. Результаты исследований показали высокую степень корреляции между уровнями hs-CRP и FIB, так как воспаление приводит к повышению синтеза FIB в печени [25].

NLR (соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (neutrophil-to-lymphocyte ratio)) – это неспецифический воспалительный маркер, представляющий собой соотношение между количеством нейтрофилов и лимфоцитов в сыворотке крови [1]. Повышенное количество нейтрофилов указывает на наличие в организме пациента системного воспалительного процесса, а снижение уровня лимфоцитов – на стресс, вызванный оперативным повреждением [45–47]. Образование тромба инициирует активацию эндотелиальных клеток, тромбоцитов и лейкоцитов, вызывая воспалительный процесс [48]. Нейтрофилы при возникновении воспаления начинают синтезировать протромботические медиаторы

(эластазу, катепсин G, тромбоксан А2, Р-селектин), способствующие формированию тромбов и активирующие тромбоциты. При воспалении в сосудах лимфоциты начинают активно взаимодействовать с тромбоцитами, что приводит к образованию тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов, способствуя дальнейшему развитию воспалительного процесса и активации свертывания крови. Активированные эндотелиальные клетки способствуют прикреплению ксосудистой стенке лейкоцитов и последующей адгезии тромбоцитов [49–51]. Проведённые исследования продемонстрировали, что высокие значения NLR напрямую связаны с риском периоперационного ТГВ у пациентов во время выполнения обширных ортопедических операций [46, 52, 53]. Было также выявлено, что у пациентов, перенёсших тотальное эндопротезирование коленного сустава, повышенный предоперационный уровень NLR коррелирует с вероятностью развития послеоперационного ТГВ нижних конечностей [54]. Таким образом, NLR может успешно использоваться в клинической практике как неспецифический биомаркер с умеренной прогностической точностью в комплексной оценке риска возникновения ВТЭ у пациентов после выполнения ортопедического оперативного лечения.

В последнее время появились факты, свидетельствующие о важной роли тромбоцитов и нейтрофилов в развитии венозной тромбоэмболии [5, 6, 8]. Довольно чувствительным неспецифическим воспалительным биомаркером ВТЭ является соотношение тромбоцитов и лимфоцитов в крови, это PLR (соотношение тромбоцитов и лимфоцитов в крови (platelet-to-lymphocyte ratio)). Он характеризует одновременно выраженность протекающих гемостатических и воспалительных процессов, считаясь более информативным, чем количество тромбоцитов в крови [1]. Проведённые клинические исследования показали, что PLR является высокоэффективным диагностическим и прогностическим биомаркером развития ВТЭ после выполнения оперативного ортопедического лечения [55–57].

В зарубежной клинической практике для оценки вероятности возникновения и ранней диагностики ВТЭ у пациентов после выполнения ортопедического оперативного лечения в последние годы стали использовать системный иммуновоспалительный индекс (systemic immune-inflammation index (SII)). Он рассчитывается по формуле: SII = количество тромбоцитов × NLR. SII, позволяет одновременно оценивать не только воспалительный, но и иммунный статус пациента, а в основе процессов тромбоза очень важную роль играют иммунные механизмы [1]. Результаты выполненных исследований демонстрируют его более высокую чувствительность для прогнозирования развития и раннего выявления ВТЭ по сравнению с NLR и PLR [52, 57, 58].

Еще одним из неспецифических воспалительных биомаркеров, которые могут использоваться для прогнозирования и своевременной диагностики ВТЭ после оперативного ортопедического лечения, является средний объем тромбоцитов (mean platelet volume (MPV)) [1, 6]. Он характеризует динамику процесса обновления тромбоцитов в крови. Молодые тромбоциты имеют большие размеры и более высокую функциональную активность, а это является одним из факторов, способствующих развитию ВТЭ [4, 13]. В проведённых

клинических исследованиях была выявлена высокая корреляционная взаимосвязь между повышением значений MPV и вероятностью послеоперационного тромбоза глубоких вен [55, 59, 60]. Полученные данные указывают на возможность совместного применения MPV с NLR в лабораторной практике для прогнозирования возникновения ВТЭ после оперативного ортопедического лечения.

PHR (соотношение количества тромбоцитов и гемоглобина (platelet-to-hemoglobin ratio)) характеризует тромботический потенциал и кислородную ёмкость крови. Высокая степень коагуляционной готовности указывает на повышение тромботического потенциала. Снижение или повышение кислородной ёмкости крови вынуждает организм человека для поддержки гомеостаза изменять реологические свойства крови. Ответом организма на снижение кислородной ёмкости крови является увеличение выработки эритроцитов и снижение пластичности их мембран, повышающие вязкость крови и ухудшающие микроциркуляцию. При повышении кислородной ёмкости крови происходит активация выработки гемоглобина, увеличивающего вязкость крови и ухудшающего микроциркуляцию. Поэтому изменение кислородной ёмкости крови является значимым протромботическим фактором. PHR является индикатором тяжести заболевания и неблагоприятных исходов при патологических состояниях, в основе патогенеза которых лежат процессы тромбоза, такие как инфаркты, инсульты, тромбоэмболия легочной артерии и ВТЭ [4, 6, 13]. Было выявлено, что уровень PHR выше 1,62 в 2,6 раза увеличивает риск предоперационного тромбоза глубоких вен у пациентов [49]. Это объясняется тем, что анемия, как и тромбоцитоз, являются факторами способствующими развитию острой ВТЭ [61, 62]. На сегодняшний день пока не проведено крупномасштабных многоцентровых клинических исследований, посвященных выявлению взаимосвязи между значениями PHR и развитием ВТЭ после оперативного ортопедического лечения. Поэтому, вопрос об эффективности использования PHR для прогнозирования возникновения и своевременной диагностики ВТЭ в послеоперационном периоде требует дальнейшего изучения специалистами.

Диагностические шкалы и предиктивные модели для прогнозирования возникновения и ранней диагностики ВТЭ

С целью упрощения прогнозирования возникновения и ранней диагностики ВТЭ в клинической практике у пациентов хирургического профиля были разработаны диагностические шкалы и предиктивная модель с бальной оценкой критериев.

Для определения возможности наличия тромбоза глубоких вен применяется шкала Уэллса (Wells) вероятности ТГВ. Она широко используется клинической практике из-за своей простоты применения и достаточной быстроты оценки ситуации совместно с тестом на DD [3]. Низкая вероятность тромбоза по шкале Уэллса в сочетании с отрицательным тестом на DD позволяет исключить ТГВ у 29 % пациентов без онкологического заболевания с вероятностью ложноотрицательного результата на уровне 1,2 % (95 % ДИ, 0,7–1,8 %) [63]. Но, проведённые исследования показали, что она больше подходит для амбулаторной, чем для госпитальной

практики, демонстрируя низкую дискриминационную способность при оценке риска проксимального ТГВ у госпитализированных пациентов [1].

У госпитализированных хирургических пациентов для оценки риска развития венозных тромбоэмболических осложнений используется шкала Каприни (Caprini) совместно с опросником Каприни (Caprini). Отдельно опросник Каприни не применяется, так как он пока не прошел проспективную валидацию с оценкой клинических исходов [3, 63]. К недостаткам данной шкалы с опросником относят не универсальность ряда факторов риска, включенные в них для населения различных регионов. Это обуславливает значительные различия в точности оценки риска развития ТГВ у пациентов в США и странах Азии (Китай, Индия, Вьетнам), что снижает их универсальность и эффективность [1].

Оценка риска рецидива клинически неспровоцированной ВТЭ после отмены антикоагулянтной терапии осуществляется при помощи Венской предиктивной модели (Vienna prediction model) или шкалы HERDOO-2. В них наряду с другими критериями используется и лабораторный – значения DD [63]. При оценке при помощи Венской предиктивной модели уровень DD определяется сразу после завершения антикоагулянтной терапии, полученная величина определяет риск рецидива ВТЭ. В случае оценки посредством HER-DOO2 уровень DD определяется до завершения терапии (повышен при значении > 250 нг/мл) [3]. В связи с тем, что в данных системах оценка риска рецидива клинически неспровоцированной ВТЭ после отмены антикоагулянтной терапии используется в качестве одного из критериев лабораторный показатель DD, их клиническая эффективность считается достаточной.

Общим недостатком всех изложенных диагностических шкал и предиктивной модели, созданных с целью прогнозирования возникновения и ранней диагностики ВТЭ в клинической практике у пациентов хирургического профиля, является ограниченное применение в качестве критериев лабораторных маркеров (только DD). Этот недостаток, на наш взгляд, существенно снижает их эффективность.

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с увеличением продолжительности жизни населения, отмечается значительный рост числа ортопедических хирургических вмешательств. Нередко они выполняются у пациентов, отягощённых далеко зашедшими тяжёлыми хроническими заболеваниями, в том числе и сосудистыми, которые могут способствовать развитию у них ВТЭ. Её возникновение приводит к резкому увеличению финансовых затрат на лечение и реабилитацию больного в послеоперационном периоде. Несмотря на все прилагаемые усилия специалистов, проводимые лечебные мероприятия в ряде случаев оказываются запоздалыми и малоэффективными, что обуславливает возникновение у больного инвалидизации или даже летального исхода.

Алгоритм прогнозирования и ранней диагностики ВТЭ у пациентов после оперативного лечения изложен в действующих клинических рекомендациях «Тромбоз глубоких вен конечностей» [63]. Перед выполнением любого оперативного лечения у больных берётся об-

щий анализ крови, биохимический анализ крови (уровень глюкозы, креатинина, мочевины, билирубина, печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), общего белка, калия, натрия) и коагулограмма (МНО, АЧТВ, фибриноген, протромбиновый индекс).

Строгое регламентирования какую шкалу использовать для прогнозирования и ранней диагностики ВТЭ в клинической практике у пациентов с планируемым ортопедическим оперативным лечением нет. Выбор осуществляется врачом на основе своего субъективного отношения между шкалой Уэллса (Wells) и шкалой Каприни (Caprini) совместно с опросником Каприни (Caprini).

Согласно бальной шкале Уэллса (Wells), подавляющее число пациентов с планируемым ортопедическим оперативным лечением по клиническим данным, имеют умеренную или высокую вероятность ТГВ, поэтому у них выполняется дуплексная ультразвуковая допплерография вен нижних конечностей. В случае низкой вероятности ТГВ (например, при артроскопиях) оценивается уровень DD. Если показатели DD повышенны, то выполняется дуплексная ультразвуковая допплерография вен нижних конечностей. При не- повышенных значениях DD дальнейшее обследование не проводится.

Для оценки риска развития венозных тромбоэмбологических осложнений пациентов с планируемым ортопедическим оперативным лечением используется шкала Каприни (Caprini) совместно с опросником Каприни (Caprini). Большинство пациентов с планируемым ортопедическим оперативным лечением по клиническим данным, согласно шкале Каприни (Caprini), также имеют высокий и очень высокий риск развития венозных тромбоэмбологических осложнений, поэтому у них выполняется дуплексная ультразвуковая допплерография вен нижних конечностей. Дальнейший алгоритм диагностики при использовании шкалы Каприни (Caprini) совместно с опросником Каприни (Caprini) полностью аналогичен, как при шкале Уэллса (Wells).

Оценка рисков рецидивов клинически неспровоцированной ВТЭ после отмены антикоагулянтной терапии осуществляется при помощи Венской предиктивной модели (Vienna prediction model) или шкалы HERDOO-2, алгоритм использования которых приведен выше в разделе: Диагностические шкалы и предиктивные модели для прогнозирования возникновения и ранней диагностики ВТЭ.

Алгоритм прогнозирования и ранней диагностики ВТЭ у пациентов после оперативного лечения, используемый в Российской Федерации, полностью идентичен аналогичным алгоритмам, применяемым в США, Канаде и странах Европы. Как мы видим, основной упор в них делается на клиническую картину и ультразвуковую допплерографию вен, которые эффективны только при наличии уже сформированных тромбов. Это обуславливает неудовлетворённость ими специалистов и необходимость поиска новых научно обоснованных алгоритмов комплексного системного использования биомаркеров для прогнозирования и ранней диагностики ВТЭ.

В ряде лечебных заведений за рубежом в инициативном порядке успешно используются для прогнозирования и ранней диагностики ВТЭ у пациентов после оперативного лечения и другие биомаркеры. Напри-

мер, в отделении ортопедической хирургии городской больницы Ацуги (префектура Канагава, Япония) при операциях на поясничном отделе позвоночника активно применяется в качестве дополнительного биомаркера SFMC [37]. В больнице Жэньминь Уханьского университета (Китай) в качестве дополнительного скрининг биомаркера для прогнозирования и раннего выявления венозной тромбоэмболии у пациентов с ортопедической патологией после оперативного лечения используется PIC [17].

На нынешнем этапе развития медицинской науки, техники и технологий, возможности лабораторного метода при прогнозировании и ранней диагностике тромбоза используются ограниченно. Применяемые чаще всего в отечественной клинической практике маркеры процессов коагуляции для оценки угрозы развития и раннего выявления ВТЭ у пациентов после ортопедического оперативного лечения DD и FIB, используются не- редко изолированно и бессистемно. Поскольку они ещё недостаточно специфичны, то точность выводов, сделанных на основе результатов их оценки, невысока. Это вызывает у части специалистов определённые сомнения о возможности в клинической практике достоверного прогнозирования и ранней диагностики ВТЭ при помощи имеющихся в их распоряжении лабораторных технологий. SFMC используется для прогнозирования и ранней диагностики ВТЭ, только при хирургическом лечении поясничного отдела позвоночника, хотя он теоретически столь же успешно может применяться и при ортопедическом оперативном лечении в других локализациях. Значения биомаркеров, таких как ТМ, TAT, PIC, t-PAIC, hs-CRP, NLR, PLR и SII в крови обычно не анализируются с целью прогнозирования и ранней диагностики развития ВТЭ у пациентов при выполнении ортопедического оперативного лечения в клинической практике в Российской Федерации в связи с отсутствием проведённых широкомасштабных многоцентровых клинических исследований, выполненных по единому дизайну, которые могли бы ответить на вопрос целесообразности их применения.

Всё вышеизложенное обуславливает на сегодняшний день парадоксальную ситуацию, когда лабораторные технологические возможности решить проблему существуют, но в связи с недостатком научной изученности вопроса специалистами, они используются лишь частично и хаотично или не применяются вовсе.

Другой стороной проблемы, является отсутствие научно обоснованных алгоритмов комплексного системного использования биомаркеров прогнозирования и ранней диагностики ВТЭ на основе оценки процессов коагуляции, а также воспаления. Создание таких алгоритмов возможно только после разработки высоковалидных математических моделей патогенеза ВТЭ, на основе использования технологий Big Data и машинного обучения. Это позволит применять для прогнозирования и поддержки принятия решений, такие инструменты, как Hadoop, Spark, облачные вычисления и потоковую обработку. Они дадут возможность оценки массивов полученных разнообразных данных, которые не поддаются традиционным способам обработки. В итоге это обеспечит получение ценных знаний об оценке информативности каждого маркера в отдельности и

в комбинации с другими лабораторными показателями при прогнозировании и ранней диагностики ВТЭ, что поможет в решении вопросов их использования в клинической практике и включения в клинические рекомендации на основании клинико-экономической целесообразности. Создание таких алгоритмов является актуальной задачей для специалистов, работающих в данном направлении.

На наш взгляд, перспективным направлением может быть применение в качестве биомаркеров для прогнозирования и ранней диагностики ВТЭ у пациентов после выполнения ортопедического оперативного лечения FXI, FVIII, MPV, и PHR. Они обладают достаточной чувствительностью и могут значительно улучшить качество прогнозов, обеспечив своевременность диагностики ВТЭ. Однако внедрение их в клиническую практику требует проведения дальнейших широкомасштабных многоцентровых исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема прогнозирования и ранней диагностики ВТЭ у пациентов после выполнения ортопедического оперативного лечения при помощи метода лабораторной диагностики до сих пор полностью не решена в клинической практике.

Основной причиной является отсутствие общепринятого эффективного алгоритма диагностики, включающего раздел лабораторных показателей, основанный на комплексном системном подходе с использованием достаточного количества высоковалидных маркеров. Для большей объективизации полученных результатов к нему должна быть создана шкала бальной оценки. Это, на наш взгляд, является одной из приоритетных задач будущих исследований посвящённых решению проблем прогнозирования и ранней диагностики ВТЭ у пациентов после выполнения ортопедического оперативного лечения.

Не менее важной задачей, является принятие решения о целесообразности внедрения в клиническую практику для прогнозирования и ранней диагностики ВТЭ у пациентов после выполнения ортопедического оперативного лечения в качестве биомаркеров FXI, FVIII, MPV, и PHR. Для этого необходимо будет провести целый ряд широкомасштабных многоцентровых клинических исследований, выполненных по единому дизайну, чтобы была возможность объективно сравнить полученные результаты.

Информирование медицинских специалистов, особенно травматологов-ортопедов, о новых возможностях лабораторной диагностики, которые позволяют прогнозировать и осуществлять раннюю диагностику ВТЭ у пациентов после выполнения ортопедического оперативного лечения, также является важной не полностью решённой задачей. Нередки случаи, когда врачи травматологи-ортопеды не имеют полной информации о возможностях лабораторной диагностики в решении данного вопроса и как следствие, их не используют в полной мере. Всё вышеизложенное, сказывается на течении лечебного процесса и его результатах. На решение последней задачи и был направлен наш литературный обзор.



ЛИТЕРАТУРА (П. 1, 2, 4, 6, 7, 9-14, 16-26, 29, 30, 34-62 СМ. REFERENCES)

3. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А. Апханова Т.В., Ахметзянов Р.В., Ахтымов И.Ф. и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология*. 2023; 17(3):152-296. DOI: 10.17116/flebo202317031152.
5. Власов Т.Д., Яшин С.М. Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова? *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2022; 21(1):78-86. DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86.
8. Нельматзода О., Курбанов С.Х., Махмудов Д.Ш. Эпидемиология, факторы риска, диагностика и профилактика тромбоза глубоких вен при переломах длинных костей нижних конечностей. *Вестник Авиценны*. 2021; 23(1):95-106. DOI: 10.25005/2074-0581-2021-23-1-95-106.
15. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(1):34-41. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-34-41.
27. Тихомирова И.А. Реология крови и микроциркуляция. *Успехи физиологических наук*. 2023; 54(1):3-25. DOI: 10.31857/S0301179823010071.
28. Муравьев А.В., Тихомирова И.А., Приезжев А.В., Луговцов А.Е. Реологические свойства крови: механизмы изменений. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2024; (1):4-13. DOI: 10.25555/THR.2024.1.1081.
31. Хисматуллин Р.Р., Литвинов Р.И. Современные представления о патогенезе тромбозов различной этиологии. *Казанский медицинский журнал*. 2024;105(1):99-109. DOI: 10.17816/KMJ497349.
32. Чабин И.А., Подоплелова Н.А., Пантелеев М.А. Влияние эритроцитов на свертывание крови. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2022; 21(3):136-41. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-136-141.
33. Антонова О.А., Шустова О.Н., Голубева Н.В., Якушкин В.В., Алчинова И.Б., Карганов М.Ю. и др. Коагуляционные свойства мембранных микрочастиц эритроцитов. *Биомедицинская химия*. 2019; 65(3):214-21. DOI: 10.18097/PBMC20196503214.
63. Клинические рекомендации. Тромбоз глубоких вен конечностей. 2025; 386. – URL: [consultant.ru](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_518637/) (дата обращения: 20.12.2025). https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_518637/.



REFERENCES

1. Wu Z., Zhang B., Xu Q., ZhangY., Zhu J., Chen B. et al. Research progress on molecular markers for diagnosing VTE in orthopedic surgery patients. *Heliyon*. 2025; 11(5):e42928. DOI: 10.1016/j.heliyon.2025.e42928.
2. Wong R.M.Y., Choy V.M.H., Li J., Li T.K., Chin Y.N., Li M.C.M. et al. Fibrinolysis as a target to enhance osteoporotic fracture healing by vibration therapy in a metaphyseal fracture model. *Bone & joint research*. 2021; 10(1):41-50. DOI: 10.1302/2046-3758.101.BJR-2020-0185.R1.
3. Seliverstov E.I., Lobastov K.V., Ilyukhin E.A. Apkhanova T.V., Akhmetzyanov R.V., Akhtyamov I.F. et al. Prevention, diagnostics and treatment of deep vein thrombosis. Russian experts consensus. *Flebologiya*. 2023; 17(3):152-296. DOI: 10.17116/flebo202317031152. (in Russian)
4. Yu X., Zhang J., Zhang Y., Wang J., Zhao Y., Wang M. et al. Cellular and molecular mechanisms of thrombosis and thrombus-targeted thrombolytic strategies. *Materials Today Bio*. 2025; (35):102534. DOI: 10.1016/j.mtbi.2025.102534.
5. Vlasov T.D., Yashin S.M. Arterial and venous thrombosis. Is the Virchow's triad always valid? *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2022; 21(1):78-86. DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86. (in Russian)
6. Scridon A. Platelets and their role in hemostasis and thrombosis – from physiology to pathophysiology and therapeutic implications. *Int.*

- J. Mol. Sci. 2022; 23(21):12772. DOI: 10.3390/ijms232112772.
7. Cox C., Roberts L.N. Basics of diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2025;23(4):1185-1202. DOI: 10.1016/j.jtha.2025.01.009.
8. Nematzoda O., Kurbanov S.Kh., Makhmudov D.Sh. Epidemiology, risk factors, diagnosis and prevention of deep vein thrombosis in fractures of long bones of the lower extremities. *Vestnik Avitsenny*. 2021; 23(1):95-106. DOI: 10.25005/2074-0581-2021-23-1-95-106. (in Russian)
9. Johnson E.D., Schell J.C., Rodgers G.M. The D-dimer assay. *Am. J. Hematol.* 2019; 94(7):833-9. DOI: 10.1002/ajh.25482.
10. Lim W., Le Gal G., Bates S.M., Righini M., Haramati L., Lang E. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018; 2(22):3226-56. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024828.
11. Opneja A., Kapoor S., Stavrou E.X. Contribution of platelets, the coagulation and fibrinolytic systems to cutaneous wound healing. *Thromb. Res.* 2019; (179):56-63. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.05.001.
12. Zhang J., Zhao K., Li J., Meng H., Zhu Y., Zhang Y. Age over 65 years and high levels of C-reactive protein are associated with the risk of preoperative deep vein thrombosis following closed distal femur fractures: a prospective cohort study. *J. Orthop. Surg. Res.* 2020; 15(1):559. DOI: 10.1186/s13018-020-02089-4.
13. Iba T., Levy J.H. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018; 16(2):231-41. DOI: 10.1111/jth.13911.
14. Lundbeck M., Krag A.E., Christensen T.D., Hvas A.M. Thrombin generation, thrombin-antithrombin complex, and prothrombin fragment F1+2 as biomarkers for hypercoagulability in cancer patients. *Thromb. Res.* 2020; (186):80-5. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.12.018.
15. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E. Popyhova E.B., Lagutina D.D. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019; 64(1):34-41. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-34-41. (in Russian)
16. Asanuma K., Nakamura T., Okamoto T., Hagi T., Kita K., Nakamura K. et al. Do coagulation or fibrinolysis reflect the disease condition in patients with soft tissue sarcoma? *BMC Cancer*. 2022; 22(1):1075. DOI: 10.1186/s12885-022-10106-4.
17. Guo X., Tao H., Li D., Li Y. The α2-plasmin inhibitor-plasmin complex is a potential biomarker of venous thromboembolism in orthopedic trauma patients. *Clin. Lab.* 2021; 67(4). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2020.200856.
18. Yang Y., Feng G., Yan J., Wu L., Wang F., Ding D. et al. Plasminogen activator inhibitor-1, thrombin-antithrombin, and prothrombin fragment F1+2 have higher diagnostic values than D-dimer for venous thromboembolism after TKA. Clinical and applied thrombosis/hemostasis. 2022; (28):10760296221097383. DOI: 10.1177/10760296221097383.
19. Li J., Zhou J., Ren H., Teng T., Li B., Wang Y. et al. Clinical efficacy of soluble thrombomodulin, tissue plasminogen activator inhibitor complex, thrombin-antithrombin complex, α2-plasmininhibitor-plasmin complex in pediatric sepsis. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2022; (28):10760296221102929. DOI: 10.1177/10760296221102929.
20. Lin Z., Sun H., Li D., Cai Z., Chen M., Zhang W. et al. Thrombin antithrombin complex concentration as an early predictor of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty and total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022; 23(1):574. DOI: 10.1186/s12891-022-05532-1.
21. Cheng J., Fu Z., Zhu J., Zhou L., Song W. The predictive value of plasminogen activator inhibitor-1, fibrinogen, and D-dimer for deep venous thrombosis following surgery for traumatic lower limb fracture. *Ann. Palliat. Med.* 2020; 9(5):3385-92. DOI: 10.21037/apm-20-1604.
22. Chen W., Su Z., Liu Q., Bai X., Huang J., Weng S. et al. Risk factors and new diagnostic index for deep venous thrombosis of lower extremities in elderly patients with traumatic femoral neck fracture. *Frontiers in surgery*. 2022; (9):1050347. DOI: 10.3389/fsurg.2022.1050347.
23. Tritschler T., Kraaijpoel N., Le Gal G., Wells P.S. Venous thromboembolism: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2018; 320(15):1583-94. DOI: 10.1001/jama.2018.14346.
24. Liu X., Li T., Xu H., Wang C., Ma X., Huang H. et al. Hyperglycemia may increase deep vein thrombosis in trauma patients with lower limb fracture. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022; (9):944506. DOI: 10.3389/fcvm.2022.944506.
25. Liu X., Zhang W., Chen N., Wang L., Wang S., Yu Y. et al. Can pre-operative C-reactive protein predict bleeding after on-pump coronary artery bypass grafting? *Ann. Thorac. Surg.* 2020; 109(2):541-6. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.06.059.
26. Fan J., Zhou F., Xu X., Zhang Z., Tian Y., Ji H. et al. Clinical predictors for deep vein thrombosis on admission in patients with intertrochanteric fractures: a retrospective study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021; 22(1):328. DOI: 10.1186/s12891-021-04196-7.
27. Tikhomirova I.A. Blood rheology and microcirculation. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2023; 54(1):3-25. DOI: 10.31857/S0301179823010071. (in Russian)
28. Muravyov A.V., Tikhomirova I.A., Priezzhev A.V., Lugovtsov A.E. Blood rheology: mechanisms of change. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2024; (1):4-13. DOI: 10.31857/S0301179823010071. (in Russian)
29. Weisel J.W., Litvinov R.I. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J. Thromb. Haemostasis*. 2019; 17(2):271-82. DOI: 10.1111/jth.14360.
30. Huisjes R., Bogdanova A., Van Solinge W.W., Schiffelers R.M., Kaestner L., Van Wijk R. Squeezing for life - properties of red blood cell deformability. *Front. Physiol.* 2018; (9):656. DOI: 10.3389/fphys.2018.00656.
31. Khismatullin R.R., Litvinov R.I. Modern concepts about the pathogenesis of thrombosis of various etiologies. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2024; 105(1):99-109. DOI: 10.17816/KMJ497349. (in Russian)
32. Chabin I.A., Podoplelova N.A., Panteleev M.A. Red blood cells contribution in blood coagulation. *Voprosy hematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2022; 21(3):136-41. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-136-141. (in Russian)
33. Antonova O.A., Shustova O.N., Golubeva N.V., Yakushkin V.V., Alchinova I.B., Karganova M.Y. et al. Coagulation properties of erythrocyte derived membrane microparticles. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2019; 65(3):214-21. DOI: 10.18097/PBMC20196503214. (in Russian)
34. Yang Z., Rongqing R., Yang Z., Yang H., Yin Y., Tian S. et al. Development and validation of a nomogram for predicting deep venous thrombosis in patients with pelvic and acetabular fractures: a retrospective cohort study: predictive model for pelvic/acetabular fractures. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2023; 24(1):773. DOI: 10.1186/s12891-023-06879-9.
35. Zixuan L., Chen W., Li Y., Wang X., Zhang W., Zhu Y. et al. Incidence of deep venous thrombosis (DVT) of the lower extremity in patients undergoing surgeries for ankle fractures. *J. Orthop. Surg. Res.* 2020; 15(1):294. DOI: 10.1186/s13018-020-01809-0.
36. Zhang H., Wu L., Cheng B. Preoperative anemia and deep vein thrombosis in patients with perioperative bone trauma: a cohort study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2022; 23(1):905. DOI: 10.1186/s12891-022-05869-7.
37. Imuro T., Saito M. Preoperative lower extremity motor weakness affects deep vein thrombosis during the perioperative period of lumbar surgery. *Spine*. 2022; 47(3):E116-E123. DOI: 10.1097/BR.0000000000004133.
38. Lung B.E., Kanjiya S., Bisogno M., Komatsu D.E., Wang E.D. Risk factors for venous thromboembolism in total shoulder arthroplasty. *JSES open access*. 2019; 3(3):183-8. DOI: 10.1016/j.jses.2019.07.003.
39. Mohammed B.M., Matafonov A., Ivanov I., Sun M-F., Cheng Q., Dickeson S.K. et al. An update on factor XI structure and function. *Thromb. Res.* 2018; (161):94-105. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.10.008.
40. Spiezia L., Forestan C., Campello E., Simion C., Simioni P. Persistently high levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *J. Clin. Med.* 2023; 12(15):4890. DOI: 0.3390/jcm12154890.
41. Rietveld I.M., Lijfering W.M., Le Cessie S., Bos M.H.A., Rosendaal F.R., Reitsma P.H. et al. High levels of coagulation factors and venous thrombosis risk: strongest association for factor VIII and von Willebrand factor. *J. Thromb. Haemostasis*. 2019; 17(1):99-109. DOI: 10.1111/jth.14343.

42. Wang H., Rosendaal F.R., Cushman M., Van Hylckama V.A. Procoagulant factor levels and risk of venous thrombosis in the elderly. *J. Thromb. Haemostasis.* 2021; 19(1):186-93. DOI: 10.1111/jth.15127.
43. Saul D., Hünicke P., Boker K.O., Maheshwari A.K., Acharya M., Lehmann W. Predicting the disaster - the role of CRP in acetabular surgery. *Clin. Biochem.* 2021; (94):48-55. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2021.04.020.
44. Pan S., Zhou S., Ruze X.Y., Jin W.Y., Yan Z.W., Peng D.L. et al. Preoperative prevalence and risk factors for calf muscular vein thrombosis in elderly patients with hip fracture. *Orthop. Surg.* 2023; 15(7):1806-13. DOI: 10.1111/os.13761.
45. Rinaldi I., Hamonangan R., Azizi M.S., Cahyanur R., Wirawan F., Fatya A.I. et al. Diagnostic value of neutrophil lymphocyte ratio and Ddimers biological markers of deep vein thrombosis in patients presenting with unilateral limb edema. *Hematol. Res. Rev.* 2021; (12):313-25. DOI: 10.2147/JBM.S291226.
46. Kuplay H., Erdogan S.B., Bastopcu M., Arslanhan G., Baykan D.B., Orhan G. The neutrophil-lymphocyte ratio and the platelet-lymphocyte ratio correlate with thrombus burden in deep venous thrombosis, Journal of vascular surgery. *Venous and lymphatic disorders.* 2020; 8(3):360-4. DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.05.007.
47. Moon M.J., Mc Fadyen J.D., Peter K. Caught at the scene of the crime: platelets and neutrophils are conspirators in thrombosis.

Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2022; 42(1):63-6. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.317187.

48. Branchford B.R., Carpenter S.L. The role of inflammation in venous thromboembolism. *Front. Pediatr.* 2018; (6):142. DOI: 10.3389/fped.2018.00142.
49. Cheng X., Lei X., Wu H., Luo H., Fu X., Gao Y. et al. Development and validation of a predictive nomogram for preoperative deep vein thrombosis (DVT) in isolated calcaneal fracture. *Sci. Rep.* 2022; 12(1):5923. DOI: 10.1038/s41598-022-10002-8.
50. Phan T., Brailovsky Y., Fareed J., Hoppensteadt D., Iqbal O., Darki A. Neutrophil-to-Lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict all-cause mortality in acute pulmonary embolism. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis.* 2020; (26):1076029619900549. DOI: 10.1177/1076029619900549.
51. Zeng G., Li X., Li W., Wen Z., Wang S., Zheng S. et al. A nomogram model based on the combination of the systemic immuneinflammation index, body mass index, and neutrophil/lymphocyte ratio to predict the risk of preoperative deep venous thrombosis in elderly patients with intertrochanteric femoral fracture: a retrospective cohort study. *J. Orthop. Surg. Res.* 2023; 18(1):561. DOI: 10.1186/s13018-023-03966-4.
52. Tort M., Sevil F.C., Sevil H., Becit N. Evaluation of systemic immune-inflammation index in acute deep vein thrombosis: a propensity-matched. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders.* 2023; 11(5):972-977, e1. DOI: 10.1016/j.jvsv.2023.02.008.
53. Zhang Y., Cao M., Ren J. NLR value and IL-18 level and their clinical significance in patients with deep vein thrombosis after receiving the surgery for spinal degeneration. *Am. J. Tourism Res.* 2021; 13(6):7156-63. PMCID: PMC8290746.
54. Seo W.W., Park M.S., Kim S.E., Lee J.H., Park D.G., Han K.R. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of venous thromboembolism after total knee replacement. *J. Knee Surg.* 2021;34(2):171-7. DOI: 10.1055/s-0039-1694043.
55. Yao C., Zhang Z., Yao Y., Xu X., Jiang Q., Shi D. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio for acute deep vein thrombosis after total joint arthroplasty: a retrospective study. *J. Orthop. Surg. Res.* 2018; 13(1):40. DOI: 10.1186/s13018-018-0745-x.
56. Farah R., Nseir W., Kagansky D., Khamisy-Farah R. The role of neutrophil-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in detecting patients with acute venous thromboembolism. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020; 34(1):e23010. DOI: 10.1002/jcla.23010.
57. Peng J., Wang H., Zhang L., Lin Z. Construction and efficiency analysis of prediction model for venous thromboembolism risk in the elderly after hip fracture. *Journal of Central South University. Medical sciences.* 2021; 46(2):142-8. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.190722.
58. Terasaki F., Sugiura T., Okamura Y., Ito T., Yamamoto Y., Ashida R. et al. Systemic immune-inflammation index as a prognostic marker for distal cholangiocarcinoma. *Surg. Today.* 2021; 51(10):1602-9. DOI: 10.1007/s00595-021-02312-7.
59. Chen J-H., Zhou H., Zhang Q., Wang H., Hidig S.M., Chen X.Y. et al. Diagnostic value of mean platelet volume combined with thromboelastography for coagulation state after total knee arthroplasty. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2023; 84(3):321-31. DOI: 10.3233/CH-231802.
60. Xu D., Hu X., Zhang H., Gao Q., Guo C., Liu S. et al. Analysis of risk factors for deep vein thrombosis after spinal infection surgery and construction of a nomogram preoperative prediction model. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; (13):1220456. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1220456.
61. Feng L., Xu L., Yuan W., Xu Z., Feng Z., Zhang H. Preoperative anemia and total hospitalization time are the independent factors of preoperative deep venous thromboembolism in Chinese elderly undergoing hip surgery. *BMC Anesthesiol.* 2020;20(1):72. Doi: 10.1186/s12871-020-00983-2.
62. Wu L., Cheng B. Analysis of perioperative risk factors for deep vein thrombosis in patients with femoral and pelvic fractures. *J. Orthop. Surg. Res.* 2020; 15(1):597. DOI: 10.1186/s13018-020-02131-5. 63.
63. Clinical guidelines. Deep vein thrombosis of the extremities [Klinicheskie rekomendatsii. Tromboz glubokikh ven konechnostey]. 2025; 386. URL: consultant.ru (date of access: 20.12.2025). (in https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_518637/. (in Russian)

ЦИНК ЭКОЛАБ
ПОВЫШЕНИЕ ИММУНИТЕТА
КРАСОТА КОЖИ, ВОЛОС, НОГТЕЙ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Покупайте на маркетплейсах