

ТРОМБОЗЫ КАК ПРОЯВЛЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ГЕМОСТАЗА ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

THROMBOSIS AS THE MANIFESTATIONS OF HEMOSTASIS PATHOLOGY AFTER TOTAL KNEE REPLACEMENT SURGERY IN OBESE PATIENTS

Хело М.Д. Ахтямов И. Ф.
Helo M.D. Akhtyamov I.F.

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, ГАОУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, г. Казань, Россия
Kazan State Medical University, Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Нарушения в системе гемостаза, в частности тромбозы, являются одним из частых осложнений тотального эндопротезирования крупных суставов. В патогенезе развития тромбоза при артропластике пусковым механизмом является массивная травма тканей и обнажение сосудистого коллагена, что приводит к фатальным последствиям.

Цель – анализ тромботических осложнений после тотального эндопротезирования коленных суставов у пациентов с ожирением.

Материалы и методы. Используются ресурсы (клинические исследования) баз PubMed, Scopus, Web of Science, библиотеки ELIBRARY.

Заключение. Сделаны выводы об эволюционном значении тромбоза как защитного механизма, которого невозможно избежать. Однако современные средства лечения позволяют контролировать и моделировать его этапы, нивелируя фатальные последствия.

Ключевые слова: тромбоз; тотальное эндопротезирование; коленный сустав; ожирение.

Disturbances in the system of homeostasis, in particular, thrombosis, are one of the most frequent complications in total replacement of big joints. In the pathogenesis of thrombosis in arthroplasty, the trigger mechanism is a massive trauma of the tissues and exposure to vascular collagen, which leads to fatal consequences.

Objective – to analyze thrombotic complications in obese patients after total knee replacement.

Materials and methods. The resources (clinical studies) of PubMed, Scopus, Web of Science and ELIBRARY databases were used.

Conclusion. The conclusion was drawn on evolutionary role of thrombosis as a protective mechanism, which is impossible to avoid. However the modern treatment techniques allow controlling and modelling its stages, neutralizing the fatal consequences.

Key words: thrombosis; total replacement; knee joint; obesity.

Нарушения в системе гемостаза, в частности тромбозы, являются одним из частых осложнений тотального эндопротезирования крупных суставов. В данных обстоятельствах они представляют собой физиологический защитный механизм, направленный на предотвращение кровотечения, ускорение заживления ран [1, 2]. Однако это совсем не радует ортопедов, поскольку защита практически сразу переходит во вред, провоцируя генерализацию процесса, расстройства микроциркуляции и даже системного кровотока.

Этиопатогенез, распространенность

В патогенезе развития тромбоза при артропластике пусковым механизмом является массивная травма тканей и обнажение сосудистого коллагена [3, 4]. Основные этапы патогенеза можно представить следующим образом: 1. Оперативное вмешательство активирует триаду

Вирхова: повреждение эндотелия сосудов (интраоперационная травма сосудов), замедление кровотока (в условиях наложения жгута), активация коагуляционного гемостаза. 2. Альтернативное воспаление с каскадом цитокинов и гуморальных медиаторов провоцируют тонусные сосудистые нарушения, миграцию лейкоцитов. 3. В результате на протяжении сосудов формируются конгломераты фибрина и форменных элементов, которые при определенных условиях могут отделяться и вызывать тромбоэмболию [1, 3, 5]. При этом нарушение обменных процессов (в т.ч. ожирение) рассматривается фактором повышенного риска осложнений в связи с такими особенностями, как дисбаланс гормонального фона, сниженная толерантность к глюкозе, дефицит двигательного режима, снижение эластичности и тонуса сосудов, склонность и преобладание к процессам гиперкоагуляции. Особенности патогенеза

тромбоза при ожирении являются: хроническое воспаление, дефицит факторов фибринолиза, малая подвижность, обструктивные апноэ во сне (дыхательная гипоксия), сердечная недостаточность и венозный стаз (рис. 1).

Хроническое воспаление при ожирении приводит к активации посредством дисрегуляции метаболического гомеостаза, инсулинорезистентности, дислипидемии, лабильности артериального давления [6-8]. Хроническое альтернативное воспаление усиливается эффектами воспалительных цитокинов, секретируемых адипоцитами, усугубляется хроническая гипоксия и миграция макрофагов в жировую ткань, где они из класса противовоспалительных M2-макрофагов трансформируются в M1-провоспалительные макрофаги.

Сведения ряда клинических исследований о частоте риска возникновения тромбоза при эндопротезировании коленного сустава

(ЭП КС) у пациентов с ожирением сведены в таблицу. Они секретируют ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β , которые паракринным и аутокринным путями вызывают синдром системного воспалительного ответа (ССВО) в адипоцитах. Адипоциты секретируют лептин в избыточных количествах, что увеличивает содержание эндотелиальных адгезивных молекул, тканевого тромбопластина и адгезию тромбоцитов в сосудах [8-10]. Кроме того, при ожирении увеличивается экспрессия ингибитора активатора плазминогена-1. Дополнительным фактором риска является сама операция замены сустава, особенно коленного, в связи с длительностью и техническим моментом вывиха голени с максимальным сдавлением сосудов нижней конечности [10].

Необходимо отметить, что в исследуемых группах (табл.) пациенты проходили современную адекватную подготовку в плане нормализации гемостаза в пред/интра- и послеоперационном периодах. Несмотря на это, при ожирении риск возникновения нарушений гемостаза превышал показатели пациентов с нормальным ИМТ в 2-3 раза. Даже при адекватных методах тромбопрофилактики риск повторного тромбоза и ургентной формы легочной тромбоэмболии крайне высок в первые три месяца после ЭП КС [10, 11, 17]. В целом подобные обстоятельства приводят к системным осложнениям в организме, как то хроническая легочная гипертензия и посттромботический синдром [17].

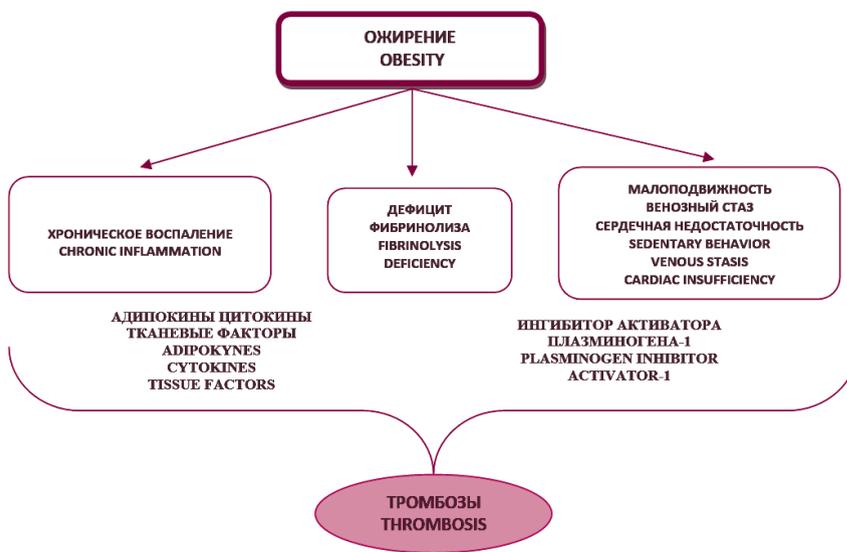
Примечательны и различия по частоте возникновения послеоперационных тромбозов среди лиц разных популяций: в Европейских странах, включая Россию, средняя частота составляет примерно 100 : 100 000; в странах Юго-Восточной Азии – 10-20 : 100 000 [18, 19]. Возможно, это связано с большей распространенностью среди белого населения генетической предрасположенности к тромбофилии за счет более частых мутаций фактора Лейдинга – V фактор свертывания (у здоровых лиц стран Европы 4,8 % против 0,2 % – у азиатов) и мутации локуса G20210A протромбина (у здоро-

Рисунок 1

Блок-схема основных этапов развития тромбозов при ожирении после артропластики коленного сустава

Figure 1

The block-scheme of the main stages of thrombosis development in obesity state after knee joint arthroplasty



вых лиц стран Европы 2,7 % против 0,2 % – у азиатов) [20, 21].

Диагностика тромбозов

Диагностика тромботических состояний является комплексной и включает в себя клинические, инструментальные методы обследования.

Среди клинических симптомов и критериев качества жизни пациента, которые лишь косвенно могут предположить диагноз, выделяют симптом Хомана, отечность нижней конечности и повышение тургора кожи по ходу венозных сосудов в области голени, отек мягких тканей голени ≥ 3 см по сравнению со здоровой, наличие петехий и коллатеральной поверхностной венозной сети, иммобилизация ≥ 3 дней после вмешательства [22, 23]. Типичными симптомами при подозрении на легочную тромбоэмболию являются увеличение частоты сердечных сокращений свыше 95/мин., кашель и появление крови в мокроте, одышка, боли в груди, синкопа [24, 25].

Среди диагностических тестов важную ценность имеет биохимический D-димер тест на определение продукта распада фибрина крови [26, 27]; будучи отрицательным, он практически полностью исключает возможность тромботических

осложнений у пациента. При положительном тесте проводится дальнейший диагностический поиск патологических состояний. Сопоставляя клинические симптомы, данные лабораторных тестов клиницисты дополняют проведением ультразвукового исследования сосудов нижних конечностей, сцинтиграфией легких или компьютерной ангиографией [28].

Необходимо отметить, что до проведения большой плановой операции, например, эндопротезирования суставов, пациенту с ожирением необходимо модифицировать образ и качество жизни. В частности, пациент должен изменить пищевые привычки и постараться снизить массу тела (консультация диетолога), ежедневно выполнять несложный комплекс лечебной физкультуры (консультация физиотерапевта), а также следить за уровнем сахара и фракций липидов (консультация эндокринолога), компенсировать сопутствующую соматическую патологию [29].

Пациентов можно распределить на три группы по частоте риска (низкая, средняя, высокая степени) в зависимости от наличия и сочетания у них выявленных наследственных и приобретенных факторов (первичных/вторичных) [30]. К первопричинам относят мутаци-

онные вариации в системе гемостаза, предрасполагающие к тромбозам: мутация фактора Лейдинга, мутация локуса протромбина G20210A, дефицит протеинов C/S, дефицит антитромбина III и др. К вторичным предрасполагающим

факторам относят факторы, связанные и не связанные с операцией (рис. 2).

В настоящее время в мире разработаны подробные протоколы профилактики тромбоемболических осложнений после хирургических вмешательств. Хотелось бы выделить, в частности, Российские клинические рекомендации Ассоциаций травматологов-ортопедов (2012) и флебологов России (2015) [30, 31]; Национальный стандарт РФ – Клинические рекомендации

Хотелось бы выделить, в частности, Российские клинические рекомендации Ассоциаций травматологов-ортопедов (2012) и флебологов России (2015) [30, 31]; Национальный стандарт РФ – Клинические рекомендации

Таблица
Частота возникновения тромбозов у пациентов после артропластики на фоне ожирения
Table
Rate of thrombosis in obese patients after arthroplasty

Исследования Studies	Краткая характеристика пациентов Short description of patients	Частота возникновения Incidence
Dore NK et al., 2017 [11]	40 пациентов с ЭП КС 40 patients with KR	
	2 пациента с ИМТ < 18.5 кг/м ² 2 patients with BMI < 18.5 kg/m ²	у пациентов с ИМТ < 18.5 – 0.99 % for patients with BMI < 18.5 – 0.99 %
	18 пациентов с ИМТ 18.5-25 кг/м ² 18 patients with BMI 18.5-25 kg/m ²	у пациентов с ИМТ 18.5-25 – 1.98 % for patients with BMI 18.5-25 – 1.98 %
	13 пациентов с ИМТ 25-29.9 кг/м ² 13 patients with BMI 25-29.9 kg/m ²	у пациентов с ИМТ > 25 – 4.95 % for patients with BMI > 25 – 4.95 %
	7 пациентов с ИМТ >30 кг/м ² 7 patients with BMI > 30 kg/m ²	
Friedman RJ et al., 2013 [6] (обзорное исследование), учитывало классические тромбозы и тромбоемболии (review study), with consideration of classic thrombosis and pulmonary embolism	5485 пациентов после ЭП КС 5485 patients after KR	
	825 человек с ИМТ < 25 кг/м ² 825 patients with BMI < 25 kg/m ²	5.4 %
	2116 с ИМТ 25-29 кг/м ² 2116 with BMI 25-29 kg/m ²	7.3 %
	2222 с ИМТ 30-39 кг/м ² 2222 with BMI 30-39 kg/m ²	9.3 %
	322 с ИМТ > 40 кг/м ² 322 with BMI > 40 kg/m ²	9.1 % увеличен риск симптоматической легочной эмболии 9.1 % high risk of symptomatic pulmonary embolism
Amin et al., 2006 [12]	41 пациент с ИМТ 25-39 кг/м ² 41 patients with BMI 25-39 kg/m ²	0.1 %
	41 пациент с ИМТ > 40 кг/м ² 41 patients with BMI > 40 kg/m ²	9.75 %
Dowsey et al., 2010 [13]	211 пациент с ИМТ 25-39 кг/м ² 211 patients with BMI 25-39 kg/m ²	0.47 %
	57 пациентов с ИМТ > 40 кг/м ² 57 patients with BMI > 40 kg/m ²	5.26 %
Krushell et al., 2007 [14]	39 пациентов ИМТ 25-39 кг/м ² 39 patients with BMI 25-39 kg/m ²	2.56 %
	39 пациентов с ИМТ > 40 кг/м ² 39 patients with BMI > 40 kg/m ²	2.56 %
Kang J et al., 2015 [15]	543 пациента с ИМТ 26.4 ± 3.2 543 patients with BMI 26.4 ± 3.2 kg/m ²	14.1 %
	175 пациентов с ИМТ 31.2 ± 5.2 175 patients with BMI 31.2 ± 5.2 kg/m ²	100 %
Wallace G et al., 2014 [16]	32485 пациентов с первичным ЭП КС 32485 patients with primary KR	
	Пациенты с ИМТ 20-25 кг/м ² Patients with BMI 20-25 kg/m ²	2 %
	Пациенты с ИМТ ≥ 26 кг/м ² Patients with BMI ≥ 26 kg/m ²	3.3 %

(протоколы лечения) «Профилактика тромбоэмболических синдромов» (2016) [32]; Рекомендации Американского института торакальных врачей (American College of Chest Physicians, ACCP) и рекомендации Американской академии хирургов-ортопедов (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS) по предупреждению симптоматических тромбоэмболических осложнений у пациентов, которым проводят тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного суставов (2012) [33]; Европейские анестезиологические клинические рекомендации по профилактике тромбоэмболических нарушений у пациентов (2018) [34]. Все рекомендации практически идентичны и включают в себя методы немедикаментозной и фармакологической профилактики.

Имеются общие мероприятия, способствующие снижению риска тромбообразования, которые осуществляют во время самой операции: 1) выполнение максимально щадящих доступов к операционному полю и сокращение сроков вмешательства, предупреждение инфицирования раневой поверхности (рациональная антибиотикотерапия), эффективное обезболивание, предупреждение гиповолемии, дегидратации; 2) предупреждение сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности; 3) использование регионарной (спинальной или эпидуральной) интраоперационной анестезии; 4) введение лекарственных веществ только в вены верхних конечностей [30-34].

Немедикаментозная профилактика тромбообразования

Для нормализации венозного кровотока после тотального эндопротезирования коленного сустава применяют активные средства увеличения тонуса: статическую эластическую компрессию нижних конечностей, перемежающуюся пневматическую компрессию, кава-фильтры [35].

Кава-фильтры имплантируются в нижнюю полую вену и с целью предотвращения тромбоэмболии легочных артерий, они являются долговременным средством профилактики и снижения риска внезапной

Рисунок 2

Основные клинические факторы риска ВТЭО для травматологии и ортопедии, где А – не связанные, В – непосредственно связанные с вмешательством [30]

Figure 2

The main clinical factors of venous thromboembolic complications for traumatology and orthopedics, where A – unrelated, B – directly related to intervention [30]

A:
- Паралич/парез нижних конечностей / Paralysis/paresis of lower extremities
- Сепсис / Sepsis
- Воспаление суставов нижних конечностей (артрит) / Inflammation of lower extremity joints (arthritis)
- Остеомиелит / Osteomyelitis
- Ожирение / Obesity
- Онкологические заболевания / Oncologic diseases
- Гормонотерапия, химиотерапия, рентгенотерапия у онкологических пациентов / Hormonal therapy, chemotherapy, X-ray therapy in oncologic patients
- Сдавление вен (опухолью, гематомой и пр.) / Venous compression (from tumor, hematoma and others)
- ВТЭО в анамнезе / History of VTEC
- Варикозное расширение вен нижних конечностей / Varicose veins of lower extremities
- Возраст > 40 лет (с увеличением риск растет) / Age > 40 (risk increases with age)
B:
- Постельный режим (более 3 суток) / Bed rest (more 3 days)
- Длительная иммобилизация после операции / Long term immobilization after surgery
- Катетер в центральной вене / Central venous catheter
- Общая анестезия (риск выше, чем при нейроаксиальной) / General anesthesia (risk is higher than for neuroaxial one)
- Дегидратация / Dehydration

сердечной смерти пациента. Они рекомендованы в тех случаях, когда антикоагулянтная терапия полностью противопоказана и имеются анамнестические данные по риску тромбоэмболических осложнений, однако сведения об ее эффективности у пациентов с ожирением весьма неоднородны (по данным мета-анализа и клинических рекомендаций) [36, 37].

Перемежающаяся пневматическая компрессия (ППК) нижних конечностей с давлением 40-50 мм рт. ст. осуществляется с помощью компрессорных манжет и считается наиболее эффективным из механических способов профилактики, особенно в комбинации с фармакопрофилактикой [37]. Предпочтительно ее круглосуточное использование. Статическую эластическую компрессию нижних конечностей с помощью компрессионного трикотажа или эластичных бинтов осу-

ществляют немедленно после поступления больного в стационар в связи с ограничением двигательной активности [30, 37]. Необходимо отметить, что в ряде стационаров предоперационный койко-день сокращен до суток, что также является методом профилактики гемокоагуляций. Специальный профилактический компрессионный трикотаж (чулки дозированной компрессии) эффективнее и проще в использовании, самостоятельно поддерживает необходимый градиент давления. Эластическая компрессия должна осуществляться на не оперируемой конечности во время оперативного вмешательства, на оперированную конечность бинт (чулок) накладывают на операционном столе непосредственно после завершения операции. Проводить эластическую компрессию нижних конечностей следует до восстановления обычного двигательного ре-

жима больного, продолжая ее в амбулаторных условиях [30-34].

Механические способы иногда применяют в качестве единственного средства профилактики у больных с противопоказаниями к фармакологической профилактике из-за высокой опасности кровотечений [37]. В последние годы получил распространение метод электронейростимуляции мышц голени для профилактики тромбозов вен нижней конечности как в общей хирургии, так и травматологии и ортопедии [38]. Метод позволяет эффективно предотвращать венозный стаз и может быть использован как на стационарном, так и на амбулаторном этапе лечения пациентов при артропластике. Активное внедрение в клиническую практику позволило включить его в рекомендации 2015 г. по тромбопрофилактике ассоциацией врачей флебологов Российской Федерации.

Фармакологическая профилактика тромбообразования

При плановой операции тотального эндопротезирования коленного сустава антикоагулянты применяют в периоперационном периоде у всех пациентов без противопоказаний [30-34, 37]. В среднем применение антикоагулянтов составляет 5-6 недель, однако данные различных ассоциаций ортопедов/кардиологов и анестезиологов Европы, Америки и Юго-Восточной Азии разнятся [8]. К примеру, Европейские анестезиологические клинические рекомендации по профилактике тромбоэмболических нарушений у пациентов и американские рекомендации ортопедов рекомендуют индивидуализировать время применения препаратов, Российские рекомендации придерживаются 5-6 недель [33, 37]. Расширенное исследование корейских ортопедов (после замены крупных суставов у 306 912 пациентов) констатировало время фармакопрофилактики тромбозов от 10 до 20 дней после операции, а в некоторых случаях — до 90 дней [37]. Выбор антикоагулянта должен учитывать ряд факторов: возможности лечебного стационара, показания и противопоказания

самого препарата в соотношении с риском для пациента, качество доказательной базы для лекарственного средства.

В настоящее время для тромбопрофилактики применяют следующие базовые фармакологические группы: нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ), антагонисты витамина К (АВК) и дезагреганты (аспирин) и получившая в последнее время распространение группа новых оральных антикоагулянтов (НОАК) [31].

НФГ и НМГ относятся к группе производных гепарина. Эту группу антикоагулянтов принято называть прямыми, в отличие от непрямых антикоагулянтов — ингибиторов витамина К.

Фармакодинамический профиль гепарина обусловлен его способностью активировать антитромбин (АТ) посредством взаимодействия специфического пентасахаридного участка молекулы гепарина, обеспечивающего связь с АТ-3 [39]. Этот участок имеется и в НМГ, фактически представляя собой препарат фондапаринукс [40]. Комплекс «гепарин + АТ-3» ингибирует тромбин (фактор II) и активированный фактор Ха, а также факторы IX, XI, XII (прокоагулянты). Создание фракционированных, или низкомолекулярных гепаринов сделало возможным более удобное и безопасное применение прямых антикоагулянтов. Зачастую при клиническом применении НМГ не требуют лабораторного контроля. Вполне закономерно, что эти препараты прочно заняли нишу рутинной профилактики тромбозов у самых разных категорий больных, прежде всего хирургических, ортопедических пациентов и больных, находящихся в отделениях реанимации [39].

Принципиально другим механизмом антикоагулянтной активности обладают АВК. Эти препараты (сейчас используется практически только варфарин) подавляют рециклическое образование витамина К, блокируя образование в печени целого ряда факторов свертывания [41]. Несмотря на непрямой механизм, отсроченные начало и окончание действия, варфарин остается

незаменимым антикоагулянтом в ряде ситуаций, в том числе и у ортопедических пациентов [39].

Некоторые пациенты по терапевтическим показаниям принимают антитромбоцитарные (антиагрегантные) средства (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел или их сочетание), прием которых не обеспечивает надежной профилактики тромбообразования [8, 41]. Поэтому больным, которые постоянно получают антиагреганты, показано назначение профилактических доз антикоагулянтов. В то же время применение их совместно с антикоагулянтами увеличивает риск развития кровотечения, необходимо следить за динамикой показателя МНО в коагулограмме.

Однако доминантное положение в профилактике тромботических состояний при плановом ЭП КС, в том числе у пациентов с ожирением, получили препараты НОАК [32, 39]. В настоящее время хорошая доказательная база собрана для таких средств из НОАК, как дабигатран, ривароксабан и апиксабан. В настоящий момент их безоговорочное лидерство связано с рядом неоспоримых преимуществ: пероральный прием, отсутствие необходимости титрования дозы (исключение составляют пациенты с заболеваниями почек) и постоянного контроля МНО, независимость от приемов пищи и химическая нейтральность в сочетании с различными продуктами питания [31, 40-42]. Не рекомендуется применять НОАК при клапанной патологии сердца и почечной недостаточности, что встречается крайне редко среди категории пациентов-кандидатов на артропластику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исходя из проанализированных нами литературных данных, хотелось бы выделить основные моменты:

1. Тромбообразование — эволюционно приобретенный защитный механизм организма, который невозможно полностью устранить при оперативном вмешательстве (как источнике кровопотери), но возможно контролировать отдельные этапы благодаря различным фармакологическим пре-

паратам, подобным по структуре и действию нативным антикоагулянтам.

2. Ожирение является неблагоприятным фактором развития гиперактивации тромбоформирования при тотальном эндопротезировании коленного сустава из-за латентного хронического воспаления, гипоксии, усиленной активности адипоцитов в виде стимуляции каскада провоспалительных цитокинов из макрофагов и экспрессии ими ингибитора активатора плазминогена-1.

3. Частота риска тромбозов у пациентов с ожирением выше в 1-2 раза, чем у пациентов с нормальной массой тела (исключая генетические тромбофилии), а у пациентов с коморбидным ожирением — в 2-4 раза, по данным большинства клинических исследований.

4. Существующая на данный момент полимодальная тромбопрофилактика (механическая + фармакологическая) позволяет осуществлять тотальное эндопротезирование коленного сустава без существенных рисков у па-

циентов. Однако избыточный вес после операции по-прежнему остается источником значительного риска возникновения отсроченных гемокоагуляционных осложнений.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Popkov VM, Chesnokova NP, Zakharova NB et al. Cytokines: the biological role in development of reactions of adaptation and injury in normal and abnormal conditions of different origin. Edited by Popkov VM, Chesnokova NP. Saratov: Publishing office of Saratov State Medical University, 2016. 448 p. Russian (Попков В.М., Чеснокова Н.П., Захарова Н.Б. и др. Цитокины: биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза /под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой. Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2016. 448 с.)
2. Afanasyeva GA, Simonova AN. Initiating mechanisms of disorders of coagulation hemostasis in pyoinflammatory disorders of coagulation hemostasis in pyoinflammatory lesions of uterine annexes. *Thrombosis, hemostasis and Rheology*. 2015; 1(61): 63-68. Russian (Афанасьева Г.А., Симонова А.Н. Иницирующие механизмы нарушений коагуляционного гемостаза при гнойно-воспалительных поражениях придатков матки //Тромбоз, гемостаз и реология. 2015. Т. 61, № 1. С. 63-68.)
3. Vlasov SV. Mechanisms of development, prognosis and prevention of clot formation in injuries and orthopedic surgeries with high risk of thromboembolic complications (Theses of PhD in Medicine: April 14, 2003, January 14, 2015. Leninsk-Kuznetsky, 2014, 241 p. Russian (Власов С.В. Механизмы развития, прогноз и профилактика тромбообразования при травмах и ортопедических операциях с высоким риском тромбоэмболических осложнений: дисс. ... д-ра мед. наук: 14.03.03, 14.01.15. Ленинск-Кузнецкий, 2014. 241 с.)
4. Ryazantsev DI, Prokhorova MYu, Chenskiy AD, Petrov NV, Kavalerkiy GM, Zarov AYu et al. Analysis of risk of thromboembolic complications in joint replacement in older patients in early post-surgical period. *Herald of Ivanovo Medical Academy*. 2016; 21(2): 35-39. Russian (Рязанцев Д.И., Прохорова М.Ю., Ченский А.Д., Петров Н.В., Кавалерский Г.М., Заров А.Ю. и др. Анализ риска развития тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании суставов у пациентов пожилого возраста в раннем послеоперационном периоде //Вестник Ивановской медицинской академии. 2016. Т. 21, № 2. С. 35-39.)
5. Bokarev IN, Popova LV. Venous thromboembolism and pulmonary embolia. M: MIA, 2013; 512 p. Russian (Бокарев И.Н., Попова Л.В. Венозный тромбоэмболизм и тромбоэмболии легочной артерии. М: МИА, 2013. 512 с.)
6. Friedman RJ, Hess S, Berkowitz SD, Homering M. Complication rates after hip or knee arthroplasty in morbidly obese patients. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 3358-3366.
7. Gali JC. Deep vein thrombosis prevention in total knee arthroplasty. *A Review Int J Ortho Res Ther*. 2017; 1(1): 001-005.
8. Bozhkova SA, Kasimova AR, Nakopiya VB, Kornilov NN. What we know about prevention of venous thromboembolic complications after extensive orthopedic surgeries. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018; 1(24): 29-143. Russian (Божкова С.А., Касимова А.Р., Накопия В.Б., Корнилов Н.Н. Все ли мы знаем о профилактике венозных тромбоэмболических осложнений после больших ортопедических операций //Травматология и ортопедия России. 2018. Т. 24, № 1. С. 129-143.)
9. Vaishya R, Vijay V, Wamae D, Agarwal AK. Is total knee replacement justified in the morbidly obese? A systematic review. *Cureus*. 2016; 8(9): e804.
10. Lentz SR. Thrombosis in the setting of obesity or inflammatory bowel disease. *Blood*. 2016; 128(20): 180-187.
11. Dore NK, Gopi M, Devadoss S, Devadoss A. Incidence of post-operative deep vein thrombosis in patients undergoing joint replacement surgeries of lower limb. *IJOS*. 2017; 3(3): 140-144.
12. Amin AK, Clayton RA, Patton JT, Gaston M, Cook RE, Brenkel IJ. Total knee replacement in morbidly obese patients. Results of a prospective, matched study. *J Bone Joint Surg Br*. 2006; 88: 1321-1326.
13. Dowsey MM, Liew D, Stoney JD, Choong PF. The impact of pre-operative obesity on weight change and outcome in total knee replacement: a prospective study of 529 consecutive patients. *J Bone Joint Surg Br*. 2010; 92: 513-520.
14. Krushell RJ, Fingerth RJ. Primary total knee arthroplasty in morbidly obese patients: a 5- to 14-year follow-up study. *J Arthroplasty*. 2007; 22: 77-80.
15. Kang J, Jiang X, Wu B. Analysis of Risk Factors for Lower-limb Deep Venous Thrombosis in Old Patients after Knee Arthroplasty. *Clin Med J (Engl)*. 2015; 128(10): 1358-1362.
16. Wallace G, Judge A, Prieto-Alhambra D, de Vries F, Arden NK, Cooper C. The effect of body mass index on the risk of post-operative complications during the 6 months following total hip replacement or total knee replacement surgery. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22(7): 918-927.
17. Wang KL, Yap ES, Goto S, Zhang S, Siu CW, Chiang CE. The diagnosis and treatment of venous thromboembolism in Asian patients. *Thromb J*. 2018; 18: 16: 4.
18. Jang MJ, Bang SM, Oh D. Incidence of venous thromboembolism in Korea: from the Health Insurance Review and Assessment Service database. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 85-91.

19. JCS. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis (JCS 2009). *Circ J*. 2011; 75: 1258-1281.
20. Margaglione M, Grandone E. Population genetics of venous thromboembolism. A narrative review. *Thromb Haemost*. 2011; 105: 221-231.
21. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet*. 1995; 346(8983): 1133-1134.
22. Leung KH, Chiu KY, Yan CH, Ng FY, Chan PK. Review article: venous thromboembolism after total joint replacement. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2013; 21(3): 351-360.
23. Sugano N, Miki H, Nakamura N, Aihara M, Yamamoto K, Ohzono K. Clinical efficacy of mechanical thromboprophylaxis without anticoagulant drugs for elective hip surgery in an Asian population. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 1254-1257.
24. Chan PK, Chiu KY, Ng FY, Chan PK. Pulmonary embolism after total knee arthroplasty: 11-year retrospective review. In: The 31st Annual Congress of the Hong Kong Orthopaedic Association (HKOA 2011), Hong Kong, 19-20 November 2011. P. 24.
25. Yokote R, Matsubara M, Hirasawa N, Hagio S, Ishii K, Takata C. Is routine chemical thromboprophylaxis after total hip replacement really necessary in a Japanese population? *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93: 251-256.
26. Broen K, Scholtes B, Vossen R. Predicting the need for further thrombosis diagnostics in suspected DVT is increased by using age adjusted D-dimer values. *Thromb Res*. 2016; 145: 107-108.
27. Antropova IP, Reyno EV, Yushkov BG. Clotting tests and molecular markers in estimation of coagulation changes at the background of antithrombotic prevention with dabigatran after extensive surgical interventions. *Clinical Laboratory Diagnosis*. 2017; 62(1): 25-30. Russian (Антропова И.П., Рейно Е.В., Юшков Б.Г. Клоттинговые тесты и молекулярные маркеры в оценке коагуляционных изменений на фоне антитромботической профилактики дабигатраном после крупных ортопедических операций //Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62, № 1. С. 25-30.)
28. Heick J, Farris J. Current practice and screening for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: keeping up with the evidence. Available at: http://cardiopt.org/csm2015/CSM-2015_DVT.pdf
29. Lieberman JR, Heckmann N. Venous thromboembolism prophylaxis in total hip arthroplasty and total knee arthroplasty patients: from guidelines to practice. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017; 25: 789-798.
30. Prevention of venous thromboembolic complications in traumatology and orthopedics. Russian Clinical Recommendations. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2012; application 1(63): 24 p. Russian (Профилактика венозных тромбоемболических осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации //Травматология и ортопедия России. 2012. Приложение 1 (63). 24 с.)
31. Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Phlebology*. 2015; 9(4-2): 4-52. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) //Флебология. 2015. Т. 9, № 4-2. С. 4-52.)
32. Clinical recommendations (treatment protocols). Prevention of thromboembolic syndromes: GOST 56377-2015: entered on March 3, 2016. Interregional Public Organization – Society of pharmacoeconomic studies. M.: Standartinform, 2015; 42 p. Available at: <http://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293764/4293764968.pdf> Russian (Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбоемболических синдромов: ГОСТ 56377-2015: введен 2016-03-01 /Межрегиональная общественная организация «Общество фармакоэкономических исследований». М.: Стандартинформ, 2015. 42 с. Режим доступа: <http://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293764/4293764968.pdf>)
33. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG et al. American academy of orthopaedic surgeons clinical practice guideline on preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94(8): 746-747.
34. Afshari A, Ageno W, Ahmed A., Duranteau J, Faraoui D, Kozek-Langenecker S et al. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *Eur J Anaesthesiol*. 2017; 34: 1-7.
35. Mirkazemi C, Bereznicki LN, Peterson GM. Thromboprophylaxis following hip and knee arthroplasty. *Intern Med J*. 2013; 43(2): 124-129.
36. Rowland SP, Dharmarajah B, Moore HM. Inferior vena cava filters for prevention of venous thromboembolism in obese patients undergoing bariatric surgery: a systematic review. *Ann Surg*. 2015; 261(1): 35-45.
37. Rowland SP, Dharmarajah B, Moore HM, Lane TR, Cousins J, Ahmed AR et al. Inferior vena cava filters for prevention of venous thromboembolism in obese patients undergoing bariatric surgery: a systematic review. *Annals of Surgery*. 2015; 261(1): 35-45.
38. Akhtyamov IF, Kolesnikov MA, Shigaev MS, Ziatdinov BG, Gatina EB, Korotkova OS. The first experience with combined prevention for replacement of lower extremities: perspectives and variants of use. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2012; 1(63): 98-103. Russian (Ахтямов И.Ф., Колесников М.А., Шигаев Е.С., Зиятдинов Б.Г., Гатина Э.Б., Короткова О.С. Первый опыт сочетанной профилактики при артропластике нижних конечностей: перспективы и варианты использования //Травматология и ортопедия России. 2012. Т. 63, № 1. С. 98-103.)
39. Ho-Young Yhim, Juhyun Lee, Ji Yun Lee, Jeong-Ok Lee, Soo-Mee Bang. Pharmacological thromboprophylaxis and its impact on venous thromboembolism following total knee and hip arthroplasty in Korea: a nationwide population-based study. *PLoS ONE*. 2017; 12(5): e0178214.
40. Krichevskiy LA. Low molecular heparins in modern system of blood coagulation control. *DOCTOR.RU*. 2015; 15-16(16-117): 42-48.) Russian (Кричевский Л.А. Низкомолекулярные гепарины в современной системе управления свертываемостью крови // ДОКТОР РУ. 2015; 15-16(116-117): 42-48.)
41. Leroyer C, Mahé I, Daurès JP, Quéré I, Aubin C, Compagnon A et al. Prevention of venous thromboembolic events by fondaparinux 2.5 mg in patients hospitalized for an acute medical illness. *J. Mal. Vasc*. 2015; 40(4): 248-258.
42. Yavelov IS. Main indications for administration of peroral anticoagulants: how to choose the optimal variant. *Qualitative Clinical Practice*. 2017; (3): 53-60. Russian (Явелов И.С. Основные показания к применению пероральных антикоагулянтов: как выбрать оптимальный препарат //Качественная клиническая практика. 2017. № 3. С. 53-60.)

Сведения об авторах:

Хело М.Д., аспирант кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия.

Ахтямов И.Ф., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, главный научный сотрудник научного отдела, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, г. Казань, Россия.

Адрес для переписки:

Хело М.Д., ул. Рашида Вагапова, 92-14, г. Казань, Россия, 420100
Тел: +7 (937) 777-35-00
E-mail: dr_helo_ortho@hotmail.com

Information about authors:

Helo M.J., postgraduate of chair of traumatology, orthopedics and surgery of extreme states, Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Akhtyamov I.F., MD, PhD, professor, chief of chair of traumatology, orthopedics and surgery of extreme states, Kazan State Medical University, leading researcher of science department, Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia.

Address for correspondence:

Helo M.J., Rashida Vagapova St., 92-14, Kazan, Russia, 420100
Tel: +7 (937) 777-35-00
E-mail: dr_helo_ortho@hotmail.com

