

Современные представления об этиологии и патогенезе венозного тромбоза: переосмысление триады Вирхова

© К.м.н., доц. К.В. ЛОБАСТОВ, асс. Г.И. ДЕМЕНТЬЕВА, д.м.н., проф. Л.А. ЛАБЕРКО

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья представляет классический обзор литературы, посвященный анализу современных сведений об этиологии и патогенезе венозного тромбоза в контексте их соответствия классической патогенетической триаде Р. Вирхова. В работе анализируются три основных компонента венозного стаза (снижение скорости кровотока, скопление крови в отдельных венах и дилатация сосудов), а также их влияние на функцию эндотелия через напряжение сдвига. Поясняется характер и возможность обнаружения гиперкоагуляционных сдвигов при хирургической операции, беременности, приеме гормональных препаратов, гипергомоцистеинемии, антифосфолипидном синдроме и онкологическом заболевании. Особое внимание уделяется роли микрочастиц как механизма инициации и прогрессирования тромботического процесса. Рассматриваются роль эндотелия в поддержании реологических свойств крови, функция телец Вайбеля—Паладе, значение адгезивных молекул в запуске тромбообразования. Определяется роль нейтрофилов, их экстрацеллюлярных сетей (NETs) и воспалительной реакции в генезе тромбоза. Выдвигается суждение о соответствии всех вновь открытых патогенетических механизмов тромбоза классической триаде Р. Вирхова.

Ключевые слова: тромбоз, патогенез, венозный застой, гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция, микрочастицы, тельца Вайбеля—Паладе, напряжение сдвига, воспаление, NETs.

Сведения об авторах:

Лобастов К.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5358-7218>

Дементьева Г.И. — <https://orcid.org/0000-0001-8361-9682>

Лаберко Л.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5542-1502>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Лобастов К.В., Дементьева Г.И., Лаберко Л.А. Современные представления об этиологии и патогенезе венозного тромбоза: переосмысление триады Вирхова. *Флебология*. 2019;13(3):227-235. <https://doi.org/10.17116/flebo201913031227>

Current Insights on the Etiology and Pathogenesis of Venous Thrombosis: Virchow's Triad Revision

© K.V. LOBASTOV, G.I. DEMENTIEVA, L.A. LABERKO

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

A review of the current literature is devoted to the etiology and pathogenesis of venous thrombosis regarding their accordance with the classical Virchow's triad. Three main components of venous stasis (reduced blood flow velocity, blood stagnation, vascular dilatation) and their effect on the endothelial function through shear stress are analyzed. The nature and diagnosis of hypercoagulation in surgery, pregnancy, hormonal medication intake, hyperhomocysteinemia, antiphospholipid syndrome and cancer are reviewed. We paid a particular attention to the role of microparticles in mechanisms of initiation and progression of thrombotic process. The role of endothelium in blood rheology, function of Weibel—Palade bodies and the role of adhesive molecules in initiation of thrombosis are discussed. We determined the role of neutrophils, neutrophil extracellular traps (NETs) and inflammatory reaction in genesis of thrombosis. We judged the compliance of all newly discovered pathogenetic mechanisms of thrombosis with the classical Virchow's triad.

Keywords: thrombosis, pathogenesis, venous stasis, hypercoagulation, endothelial dysfunction, microparticles, Weibel—Palade bodies, shear stress, inflammation, NETs.

Information about authors:

Lobastov K.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5358-7218>

Dementieva G.I. — <https://orcid.org/0000-0001-8361-9682>

Laberko L.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5542-1502>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lobastov KV, Dementieva GI, Laberko LA. Current insights on the etiology and pathogenesis of venous thrombosis: Virchow's triad revision. *Flebologiya*. 2019;13(3):227-235. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/flebo201913031227>

Автор, ответственный за переписку: Лобастов К.В. —
e-mail: lobastov_kv@mail.ru

Corresponding author: Lobastov K.V. — e-mail: lobastov_kv@mail.ru

Венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен, тромбоз поверхностных вен, а также потенциально фатальную тромбозэмболию легочной артерии (ТЭЛА), на протяжении многих десятилетий сохраняют за собой статус важной и не до конца решенной медико-социальной проблемы [1–3]. По данным эпидемиологических исследований [4–12], частота регистрации ВТЭО в общей популяции составляет 1,0–1,9 случая на 1000 населения в год, из которых 0,5–0,7 случая приходится на ТЭЛА и 0,5–1,2 случая — на острый венозный тромбоз. По официальным данным статистической службы Российской Федерации, заболеваемость в РФ несколько превышает среднемировые цифры и представлена нозологической формой «флебит и тромбофлебит» на уровне 1,5–1,6 случая на 1000 населения в год [13–15]. Несмотря на активную разработку и широкое внедрение протоколов по первичной профилактике ВТЭО в хирургическом и терапевтическом стационаре, у пациентов с онкологическими заболеваниями, при беременности и во время родов, частота их развития за последние десятилетия не только не уменьшилась, но и сохранила тенденцию к росту [16].

Известно, что венозный тромбоз и легочная эмболия — это полиэтиологическая и многофакторная патология, связанная с воздействием разнообразных предрасполагающих состояний и триггеров [17], механизм действия которых в той или иной степени укладывается в патогенетическую триаду Вирхова [18]. За время существования эта концепция претерпела значительные изменения и была дополнена, но до сих пор включает три принципиально важных механизма: замедление тока крови (венозный стаз), нарушение текучести крови (гиперкоагуляция), повреждение сосудистой стенки. Одновременное воздействие всех трех компонентов с наибольшей вероятностью приводит к инициации тромботического процесса, но слишком сильное и длительное воздействие двух и даже одного компонента патогенетической триады также может привести к образованию тромба.

Венозный стаз с физической точки зрения может определяться в виде снижения линейной или объемной скорости кровотока, избыточного накопления крови в отдельных резервуарах (зона стагнации), а также дилатации сосудов, которая может быть как следствием скопления крови, так и ее причиной.

Замедление венозного оттока из нижних конечностей во время и сразу после хирургического вмешательства, а также при длительном пребывании в неподвижном положении тела легко регистрируется с помощью объективных методов диагностики в виде снижения скорости циркуляции внутривенно введенных радиоактивных веществ [19, 20], увеличения объема венозного русла по данным воздушной плетизмографии [21], замедления эвакуации контраст-

ного вещества при флебографии [22, 23], а также в виде уменьшения линейной и объемной скорости кровотока, измеренной методом доплерографии [24, 25].

Наиболее важными зонами стагнации крови в нижних конечностях являются собственные вены и синусы икроножной и камбаловидной мышц, а также надклапанные пространства бедренной вены [26], опорожнение которых критическим образом зависит от мышечного сокращения [22, 23, 27]. Именно вены голени, в особенности суральные, максимально дилатируются во время хирургического вмешательства под наркозом [28]. Экспериментальные исследования на животных наталкивают на мысль, что подобное расширение может приводить к формированию микроскопических повреждений эндотелия, являющихся субстратом для инициации тромбообразования [29]. Как бы то ни было, но именно собственные вены икроножной и камбаловидной мышц голени чаще всего поражаются при развитии тромбоза в системе нижней полой вены. Было показано, что до 40–60% всех симптоматических и бессимптомных тромбозов ограничиваются суральными венами, а их общая вовлеченность в тромботический процесс достигает 50–85% [26, 30–37].

Другим фактором патогенеза венозного тромбоза является гиперкоагуляция, которая может быть обусловлена физиологическими или патологическими причинами. Наиболее частыми физиологическими причинами повышения свертывающей способности крови являются хирургическая агрессия, кровотечение и беременность, а патологическими — наличие злокачественного новообразования, прием гормональных контрацептивов, нарушение обмена аминокислот (гипергомоцистеинемия), а также включение иммунных механизмов свертывания крови (антифосфолипидный синдром). Пограничное положение занимает комплекс генетических полиморфизмов, объединенных термином «наследственная тромбофилия».

Хирургическая операция является одним из наиболее важных факторов риска развития госпитальных ВТЭО и тесно ассоциируется с активацией свертывающей системы крови, что подтверждается повышением концентрации активных факторов свертывания (IX, X, XI, XII), маркеров тромбообразования (тромбин-антитромбиновые, плазмин-антиплазминовые комплексы, D-димер, фрагменты протромбина 1+2) и снижением активности факторов фибринолитической системы (антитромбин-3, альфа-2-антиплазмин, тканевый активатор плазминогена) [38–42]. Более наглядно гиперкоагуляцию, возникающую на фоне хирургической агрессии и травмы, демонстрируют глобальные тесты для оценки системы гемостаза — тест тромбодинамики, тест генерации тромбина, тромбоэластография (ТЭГ) [43–45]. Причем названные лабораторные подходы

позволяют не только засвидетельствовать сдвиги в системе гемостаза, но и предсказать развитие ВТЭО, в том числе на фоне проведения стандартной профилактики [43, 46, 47].

Не менее важным физиологическим фактором гиперкоагуляции является беременность, при которой баланс системы гемостаза сдвигается в сторону повышенного свертывания крови с целью предотвращения избыточной кровопотери во время родов. Известно, что физиологически протекающая беременность ассоциируется с небольшим снижением международного нормализованного отношения (что отражает укорочение протромбинового времени), повышением активности всех факторов свертывания (кроме фактора XI), увеличением уровня фибриногена, снижением уровня свободного протеина S, формированием приобретенной резистентности фактора V к активированному протеину C, существенным подавлением системы фибринолиза за счет увеличения уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) эндотелиального происхождения и появления в крови ИАП-2 плацентарного генеза, а также уменьшением числа тромбоцитов, которое компенсируется их повышенной активностью [48]. Все названные изменения приводят к значительной активации системы гемостаза, что находит отражение в увеличении эндогенного тромбинового потенциала, повышении уровня фрагментов протромбина 1+2, тромбин-антитромбиновых и плазмин-антиплазминовых комплексов, фибринопептидов A и B, а также в стабильном росте концентрации D-димера [48].

Похожее влияние на систему гемостаза оказывает прием экзогенных половых стероидов. Было показано, что прием эстрогенсодержащих препаратов (контрацепция или перименопаузальная терапия) способствует повышению концентрации большинства факторов свертывания (XIII, XII, IX, VIII, VII, протромбин, фибриноген), снижению количества естественных антикоагулянтов (протеин C и S, ингибитор пути тканевого фактора), а также формированию приобретенной (и усилению врожденной) резистентности фактора V к активированному протеину C [49–52].

Гипергомоцистеинемия является известным фактором риска развития первичных и повторных эпизодов венозных тромбоэмболических осложнений, особенно у лиц молодого возраста [53]. Гомоцистеин, промежуточный продукт метаболизма цистеина и метионина, накапливающийся в плазме крови в избыточном количестве в условиях дефицита витаминов B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты, а также при наличии аномалии генов, кодирующих основные ферменты фолатного цикла (например, полиморфизм C667T, который приводит к синтезу термолabileй формы фермента метилентетрагидрофолатредуктазы), оказывает выраженное прокоагулянтное и эндоте-

лий-токсическое действие. Считается, что названный продукт может активировать воспалительный фенотип эндотелия (экспрессия молекул клеточной адгезии и синтез хемокинов), ингибировать фибринолиз (повышение уровня тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза, снижение активности тканевого активатора плазминогена), активировать коагуляцию (усиление экспрессии тканевого фактора, увеличение активности факторов VII и V, модификация фибриногена, что отражается в увеличенных показателях генерации тромбина), а также угнетать естественные антикоагулянтные системы (ингибирование протеина C, формирование или усиление резистентности фактора V к активированному протеину C, снижение активности антитромбина, ингибирование тромбомодулина) [53].

Одним из наиболее сильных приобретенных тромбофилических состояний является антифосфолипидный синдром (АФС), наличие которого существенным образом повышает риск развития артериальных и венозных тромбозов, в том числе повторных на фоне проведения адекватной антикоагулянтной терапии [54]. Считается, что при АФС главную роль в развитии тромботических событий играют антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и β_2 гликопротеину-1), которые способны взаимодействовать с фосфолипидсвязанными белками на поверхности клеток, в первую очередь моноцитов, эндотелиоцитов и тромбоцитов. Это взаимодействие может приводить к существенным протромботическим сдвигам в системе гемостаза. В частности, описано влияние антифосфолипидных антител на систему естественных антикоагулянтов (ингибирование активации и снижение активности протеина C, угнетение функции антитромбина-3, замещение естественного регулятора фосфолипид-зависимых механизмов свертывания крови — аннексина 5, инактивация β_2 гликопротеина-1, который также играет функцию слабого физиологического антикоагулянта) и систему фибринолиза (снижение функции тканевого активатора плазминогена, наличие антиплазминовых антител, модулирование активности ингибитора активатора плазминогена-1 и тромбинактивируемого ингибитора фибринолиза). Больше сведений накоплено о воздействии антифосфолипидных антител на клеточные элементы гемостаза: увеличение экспрессии тканевого фактора моноцитами, усиление экспрессии тканевого фактора и адгезивных молекул, снижение профибринолитической и противовоспалительной активности эндотелиоцитами, увеличение продукции тромбосана и агрегации тромбоцитами [54–56].

Умеренное влияние на систему гемостаза и риск развития венозных тромбоэмболических осложнений оказывает онкологический процесс [57–62]. Частные механизмы реализации тромбогенного по-

тенциала злокачественного новообразования находятся на этапе изучения, однако уже сейчас идентифицировано множество возможных путей влияния на систему гемостаза. К последним относятся активация лейкоцитов с последующим формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), продукция микрочастиц, несущих тканевый фактор и молекулы межклеточной адгезии, синтез цитокинов и медиаторов воспаления, а также непосредственная экспрессия на собственной поверхности тканевого фактора и сериновых протеаз, запускающих коагуляционный каскад [61, 63–65].

Среди всех описанных механизмов наибольший интерес представляет продукция микрочастиц. Воспринимавшиеся ранее в качестве межклеточного «мусора» микрочастицы в последние годы завоевывают все большее внимание исследователей, а их роль в генезе венозного тромбоза, в особенности рак-ассоциированного, становится более очевидной [66]. Микрочастицы наряду с экзосомами и апоптотическими тельцами являются мембранными структурами, синтезирующимися клетками по Са-зависимому механизму под влиянием воспалительных и апоптотических стимулов. Их диаметр составляет около 1 мкм, внутри они содержат фрагменты цитоплазмы, а на поверхности мембраны — специфический рецепторный аппарат, свойственный родительским клеткам. В цитоплазме могут быть растворены медиаторы воспаления, фрагменты РНК (микро-РНК), а также компоненты системы гемостаза, в частности ИАП-1. В генезе венозного тромбоза наибольшее значение придается микрочастицам, богатым тканевым фактором и фосфатидилсерином (ТФ-микрочастицы), которые продуцируются лейкоцитами, тромбоцитами и эндотелиоцитами. ТФ-микрочастицы лейкоцитарного и тромбоцитарного происхождения имеют на поверхности своей мембраны родительские рецепторы к Р-селектину (PSGL-1), которые могут вступать во взаимодействие с соответствующей адгезивной молекулой поврежденного эндотелия. Это взаимодействие способствует выбросу большого количества тканевого фактора, медиаторов воспаления, а также ингибиторов фибринолиза, что может запускать коагуляционный каскад, а также стимулировать окружающие клетки крови и венозной стенки к синтезу новых микрочастиц, усиливая процесс тромбообразования [66, 67]. Повышенный уровень микрочастиц у пациентов с верифицированным ВТЭО был продемонстрирован в ранее проведенных исследованиях [68–70].

Помимо физиологических ТФ-микрочастиц, у пациентов со злокачественными новообразованиями могут встречаться патологические частицы, продуцируемые раковыми клетками. Кроме стандартного набора из тканевого фактора, фосфатидилсерина и рецепторов, для адгезивных молекул такие микрочастицы несут на своей мембране специфические мар-

керы родительской опухоли, по которым легко идентифицируются [71]. Наличие названных структур в плазме больных злокачественными новообразованиями может являться как маркером свершившегося рак-ассоциированного тромбоза, так и предиктором его скорого развития. Систематический анализ, обобщающий результаты 15 работ, показал, что в 5 ретроспективных исследованиях выявлено достоверное повышение этих показателей у пациентов с рак-ассоциированным тромбозом в сравнении с онкологическими больными без ВТЭО. Более того, еще 5 проспективных исследований показали, что повышение уровня ТФ-микрочастиц достоверно предсказывает возникновение рак-ассоциированного тромбоза на протяжении последующих 2 лет наблюдения. В то же время два проспективных исследования не подтвердили эти данные (одно из них было посвящено наблюдению за пациентами с множественной миеломой) [71]. Повышенный уровень ТФ-микрочастиц наиболее характерен для рака желудка и опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны и практически не встречается при опухолях мозга без оперативного лечения (при неповрежденном гематоэнцефалическом барьере), а также они не экспрессируются клетками миеломы [71, 72].

Помимо изучения частных механизмов влияния опухоли на свертывание крови, применение глобальных тестов для оценки системы гемостаза позволяет наглядно продемонстрировать присутствие базальной гиперкоагуляции у части онкологических больных, которая ассоциируется с развитием ВТЭО после операции [45, 73–75].

В последние десятилетия внимание исследователей и клиницистов приковано к разнообразным врожденным дефектам системы гемостаза, определяющим повышенную склонность к тромбообразованию [76, 77]. Среди множества идентифицированных полиморфизмов на сегодняшний день доказанное клиническое значение имеют лишь врожденный дефицит антитромбина-3, протеинов С и S, мутация V фактора свертывания типа Лейден (врожденная резистентность V фактора к активированному протеину С) и мутация гена протромбина *G20210A* (избыточный синтез структурно нормального протромбина) [78]. Наличие названных наследственных особенностей значительно увеличивает риск развития первичного эпизода ВТЭО, в основном неспровоцированного или спровоцированного беременностью и приемом эстрогенсодержащих препаратов, но не связан практически никак с опасностью рецидива венозного тромбоза и легочной эмболии во время и после завершения антикоагулянтной терапии [78]. Именно поэтому современные рекомендации призывают не проводить генетическое тестирование при наличии сомнений в тактике антикоагулянтной терапии, а также не учитывать результаты тестов при решении лечебных вопросов [78–80].

Интересным представляется и тот факт, что присутствие генетической тромбофилии не оказывает практически никакого влияния на базальное состояние системы гемостаза носителей полиморфизмов. В ряде исследований [81—83] было показано, что наличие таких наследственных аномалий, как мутация гена протромбина *G20210A*, мутация V фактора свертывания типа Лейден в гетеро- и гомозиготной форме, а также их комбинации не вызывают повышения уровня тромбин-антитромбиновых комплексов, фрагментов протромбина 1+2 и D-димера, что могло бы свидетельствовать об избыточном напряжении системы гемостаза и излишней генерации тромбина без воздействия провоцирующих факторов как у бессимптомных носителей полиморфизмов, так и у лиц, перенесших тромбоз. При использовании ТЭГ как теста на гиперкоагуляцию оказалось, что только $1/2$ носителей известных полиморфизмов и прочих предрасполагающих к тромбозу состояний (АФС, избыток фактора VIII) демонстрируют изменения вязкоэластических свойств сгустка [84]. Между тем генерация тромбина в одноименном тесте у носителей полиморфизмов оказалась выше, чем у здоровых добровольцев и лиц, перенесших ВТЭО, но не имеющих тромбофилии [83, 85]. Таким образом, наследственная тромбофилия не ассоциируется с состоянием базальной гиперкоагуляции, но способствует более интенсивному ответу системы гемостаза даже на небольшую провокацию, что при неблагоприятном стечении обстоятельств может привести к развитию клинически значимого тромбоза.

Последним патогенетическим механизмом развития венозного тромбоза является повреждение сосудистой стенки. На сегодняшний день прямому механическому повреждению, возникающему при пункции и катетеризации сосуда, хирургическом повреждении и восстановлении целостности, опухолевой инвазии или гнойном расплавлении придается небольшое значение. Максимальный интерес исследователей и клиницистов сосредоточен на клеточном и молекулярном повреждении стенки сосуда, описываемом термином «эндотелиальная дисфункция». Известно, что сосудистый эндотелий в зависимости от окружающих условий может реализовывать как протромботические, так и антитромботические свойства за счет секреции в окружающее пространство растворимых биологически активных агентов, а также за счет экспрессии активных молекул на поверхности своей мембраны [86]. К основным растворимым агентам антитромботического профиля относятся простаглицлин (простагландин I_2), оксид азота (NO), тканевый активатор пламиногена и ингибитор пути тканевого фактора. Растворимые протромботические вещества представлены фактором фон Виллебранда и ингибитором активатора пламиногена-1. К мембранным эндотелиальным антикоагулянтам относятся тромбомодулин, протеин S, гепа-

рансульфат и экто-АДФаза. Мембранные прокоагулянты включают тканевый фактор и фактор Va.

Как известно, простаглицлин и NO являются мощными дезагрегантами и вазодилататорами, тканевый активатор пламиногена — основной энзим, обеспечивающий переход неактивного пламиногена в активный плазмин, а ингибитор пути тканевого фактора блокирует процесс коагуляции на стадии инициации за счет инактивации комплекса тканевый фактор/VIIIa в присутствии фактора Ха.

Мембранные антикоагулянты эндотелиоцитов выполняют одну из важнейших функций по поддержанию реологических свойств крови. Тромбомодулин представляет собой интегральный мембранный белок, играющий роль рецептора и кофактора для активного тромбина. Эндотелиальный комплекс тромбин-тромбомодулин является единственным энзимом, способным активировать протеин С, который в комплексе со своим кофактором протеином S инактивирует факторы Va и VIIIa. Более того, тромбин в комплексе с тромбомодулином теряет свою прокоагуляционную активность и может быть интернализован эндотелиоцитом с последующей его деградацией. Не менее важным мембранным антикоагулянтом является гепарансульфат, входящий в состав эндотелиального гликокаликса. Гепарансульфат наряду с плазменным гепарином обладает способностью связывать антитромбин-3 и вызывать конформационные изменения его молекулы, резко повышающие афинность ко всем активным факторам свертывания, в особенности IIa и Ха. Считается, что небольшая фракция плазменного антитромбина-3 постоянно находится в связанном с гепарансульфатом состоянии, что обеспечивает мгновенный антикоагулянтный ответ в зоне инициации тромбообразования. Другой компонент эндотелиального гликокаликса, дерматансульфат, способен усиливать эффект альтернативного плазменного антикоагулянта — кофактора гепарина-2, не воздействуя при этом на систему антитромбина-3. Экто-АДФаза представляет собой мембранный фермент, способствующий деградации АДФ. С учетом того, что тромбоцитарный АДФ обладает мощным проагрегантным эффектом, способствуя вовлечению новых кровяных пластинок в тромбоцитарный процесс, активность АДФазы направлена в первую очередь на лимитирование агрегации тромбоцитов [86].

Другой важной для поддержания реологических свойств крови функцией эндотелия является регулирование лейкоцитарной и тромбоцитарной адгезии путем контроля за экспрессией P-селектина и фактора фон Виллебранда [87]. При отсутствии повреждающих стимулов оба вещества находятся внутри цитоплазматических везикул, телец Вайбеля—Паладе, которые в случае воздействия повреждающего фактора мгновенно высвобождаются. P-селектин является первичным фактором лейкоцитарной адгезии.

Он запускает роллинг последних и способствует инициации воспалительного ответа. Дальнейшее лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие приводит к стабильной адгезии, активации и миграции белых кровяных телец за пределы сосудистого русла. Фактор фон Виллебранда и Р-селектин в свою очередь способствуют адгезии и активации тромбоцитов в зоне своей экспрессии, иницируя тем самым тромбоцитарный ответ на повреждение. Таким образом, отсутствие на поверхности эндотелия селектинов и фактора фон Виллебранда является условием сохранения адекватных реологических свойств крови.

Основной причиной эндотелиальной дисфункции служит воздействие на клетки гипоксии, оксидативного стресса, провоспалительных цитокинов, микробных токсинов, иммунологических агентов, а также механических факторов [86—90]. Результатом таких воздействий является полярная смена профиля секретлируемых веществ: вазодилататоры сменяются вазоконстрикторами, антикоагулянты и фибринолитики сменяются прокоагулянтами и ингибиторами фибринолиза, активируются синтез провоспалительных медиаторов и экспрессия молекул адгезии.

Необходимо отметить, что на сегодняшний день граница между классическими вирховскими механизмами тромбообразования стирается по мере появления новых экспериментальных и клинических данных. Так, представления о напряжении сдвига связывают венозный стаз и эндотелиальную дисфункцию, микрочастицы становятся физическим проявлением гиперкоагуляции, объясняют инициацию и прогрессирование тромботического процесса, а воспалительная теория тромбоза объединяет между собой все выявленные изменения.

Взаимосвязь между венозным стазом и эндотелиальной дисфункцией описывается следующим образом [88, 89]. Напряжение сдвига, своеобразная сила трения, которая воздействует на эндотелий при контакте с движущейся кровью, обеспечивает деформацию мембраны клеток, что с помощью специальных рецепторов в составе гликокаликса оказывает регулирующее влияние на внутриклеточный метаболизм. Стабильное однонаправленное высокое значение напряжения сдвига, характеризующее ламинарный скоростной кровоток, способствует сохранению благоприятной для реологии синтетической функции эндотелия. В противоположность этому низкие значения напряжения сдвига (низкая скорость кровотока, стагнация) или постоянная смена вектора (турбулентный кровоток в зоне стеноза) извращают функцию эндотелиоцитов, переключая их синтетический профиль. Клетки начинают секретировать тельца Вайбеля—Паладе, экспрессируют Р-селектин, запускают синтез медиаторов воспаления, теряют свой антикоагулянтный и фибринолитический потенциал. В рамках экспериментальной модели статического тромбоза была наглядно продемонстрирована роль

экспрессии фактора фон Виллебранда и агрегации тромбоцитов в инициации тромботического процесса, индуцированного неполным лигированием нижней полой вены у крысы [91]. Другими механизмами инициального тромбообразования являются роллинг и адгезия нейтрофилов (результаты взаимодействия специфических рецепторов с Р-селектином, экспрессируемым на мембране функционально поврежденного эндотелия), которые по мере активации выбрасывают фрагменты своего ядерного хроматина, формируя нейтрофильные экстрацеллюлярные ловушки (NETs) [92]. Данное явление служит универсальным способом борьбы с бактериальной инвазией и механизмом запуска защитного воспаления. Но в условиях статического тромбоза появляющиеся NETs способствуют адгезии и активации тромбоцитов, вовлекая в патологический процесс все новые и новые клетки [93]. Еще одним фактором инициации тромбоза могут служить ТФ-несущие микрочастицы, которые способны вызывать тромбообразование даже в искусственных условиях на сосудистой стенке, лишенной собственного эндотелия и тканевого фактора [94]. Более того, ТФ-микрочастицы обладают возможностью потенцировать тромбоз, увеличивая размер и протяженность тромботических масс в эксперименте на животных [95], а также обеспечивая вторичную активацию процесса коагуляции на расстоянии от места первичного повреждения [67]. Не стоит забывать и о том, что сами эндотелиоциты в условиях стаза и дисфункции начинают экспрессировать тканевый фактор, иницирующий процесс коагуляции [86]. Важно заметить, что формирование полноценного тромба занимает определенное время, но даже до момента его появления на стенке экспериментально суженной вены у крыс можно обнаружить скопление форменных элементов крови и единичных нитей фибрина, отражающих инициальное тромбообразование [92].

Современное представление об инициации тромботического процесса высококомплементарно с актуальной «клеточной» теорией гемостаза [96]. Скопление лейкоцитов, тромбоцитов, факторов свертывания и микрочастиц в зоне венозного стаза и функционально поврежденных эндотелиальных клеток, на мембране которых возможна правильная пространственная ориентация протеазных комплексов, обеспечивающих высокоэффективную генерацию тромбина, появление большого количества тканевого фактора из поврежденного эндотелия и микрочастиц (в том числе онкогенного происхождения), рекрутинг новых клеток воспаления и кровяных пластинок, запуск продукции свежих микрочастиц, «взрывная» генерация тромбина на поверхности тромбоцитов — все это в комплексе приводит к формированию нитей фибрина, замуровывающих заинтересованные клетки, физиологические антикоагулянты и факторы фибринолиза вну-

три сгустка, что создает основу для будущей реканализации сосуда.

Таким образом, патогенетическая триада Вирхова не теряет своей актуальности вот уже более 160 лет и подтверждается новыми экспериментальными и клиническими данными, которые не противоречат

классическим постулатам, но гармонично дополняют их.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Савельев В., Кириенко А., Андрияшкин В., Золотухин И., Леонтьев С., Андрияшкин А. Итоги проекта «Территория безопасности от венозных тромбозных осложнений». *Флебология*. 2011;5(4):4-9. Savel'ev V, Kirienko A, Andriyashkin V, Zolotukhin I, Leont'ev S, Andriyashkin A. Itogi proekta «Territoriya bezopasnosti ot vnoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii». *Flebologiya*. 2011;5(4):4-9. (In Russ.).
- Кириенко А. Профилактика венозных тромбозных осложнений в хирургической практике. *Клиническая фармакология и терапия*. 2009;18(1):26-30. Kirienko A. Profilaktika vnoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii v khirurgicheskoi praktike. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2009;18(1):26-30. (In Russ.).
- Варданыан А., Мумладзе Р., Белоусов Д., Ройтман Е. Клинико-экономический анализ профилактики послеоперационных венозных тромбозных осложнений. *Качественная клиническая практика*. 2018;(1):51-63. Vardanyan A, Mumladze R, Belousov D, Roitman E. Kliniko-ekonomicheskii analiz profilaktiki posleoperatsionnykh vnoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018(1):51-63. (In Russ.).
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombosis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:d4656. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4656>
- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2000;83(5):657-660. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1613887>
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2007;5(4):692-699. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x>
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):14-18. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66>
- Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, Folsom AR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *The American journal of medicine*. 2004;117(1):19-25. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.01.018>
- Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *Journal of internal medicine*. 1992;232(2):155-160. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1992.tb00565.x>
- Van Beek E, Buller H, Ten Cate J. *Epidemiology of venous thromboembolism. A textbook of vascular medicine*. London: Arnold, 1996;471-488.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-593. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.6.585>
- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(1):23-29. <https://doi.org/10.1007/s11239-006-5572-y>
- Общая заболеваемость всего населения России в 2012 г. Статистические материалы. Часть II. 2013. Ссылка активна на 28.03.19.
- Обshchaya zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2012 godu. Statisticheskie materialy. Chast' II. 2013. Accepted 28.03.19. (In Russ.). Available from: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8029-statisticheskaya-informatsiya-2012>
- Заболелаемость всего населения России в 2014 г. Статистические материалы. Часть II. 2015. Ссылка активна на 28.03.19. Zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2014 g. Statisticheskie materialy. Chast' II. 2015. Accepted 28.03.19. (In Russ.). Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014>
- Заболелаемость всего населения России в 2016 г. Статистические материалы. Часть II. 2017. Ссылка активна на 28.03.19. Zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2016 g. Statisticheskie materialy. Chast' II. 2017. Accepted 28.03.19. (In Russ.). Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2016-god>
- Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8):464-474. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.83>
- Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):19-16. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6>
- Virchow R. Thrombose und Embolie: Gefässenzündung und Septische Infektion, in *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. 1856. Meidinger, Sohn und Co: Frankfurt.
- Doran F, Drury M, Sivyev A. A simple way to combat the venous stasis which occurs in the lower limbs during surgical operations. *British Journal of Surgery*. 1964;51(7):486-492. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800510705>
- Kemble JV. The effect of surgical operation on leg venous flow measured with radioactive hippuran. *Postgrad Med J*. 1971;47(554):773-776. <https://doi.org/10.1136/pgmj.47.554.773>
- Tripolitis AJ, Bodily KC, Blackshear WM Jr, Cairoli M, Milligan EB, Thiele BL, Strandness DE Jr. Venous capacitance and outflow in the post-operative patient. *Ann Surg*. 1979;190(5):634-637. <https://doi.org/10.1097/0000658-197911000-00012>
- McLachlin AD, McLachlin JA, Jory TA, Rawling EG. Venous stasis in the lower extremities. *Ann Surg*. 1960;152:678-685. <https://doi.org/10.1097/0000658-196010000-00011>
- Nicolaidis AN, Kakkar VV, Field ES, Spindler J. Soleal veins and stasis during operation. *Br J Surg*. 1972;59(4):304.
- Broderick BJ, O'Briain DE, Breen PP, Kearns SR, ÓLaighin G. A pilot evaluation of a neuromuscular electrical stimulation (NMES) based methodology for the prevention of venous stasis during bed rest. *Medical engineering & physics*. 2010;32(4):349-355. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2010.01.006>
- Makin GS. The effect of surgical operation on the velocity of venous return from the legs. *J Surg Res*. 1970;10(11):513-518. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(70\)90076-4](https://doi.org/10.1016/0022-4804(70)90076-4)
- Лаберко Л., Родоман Г., Баринов В., Лобастов К. Эпидемиология венозных тромбозов у хирургических пациентов из группы высокого риска и роль сурального синуса в инициации тромботического процесса. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;(6):38-43. Laberko L, Rodoman G, Barinov V, Lobastov K. Epidemiologiya vnoznykh tromboembolii u khirurgicheskikh patsientov iz grupy vysokogo riska i rol' sural'nogo sinusa v initsiatsii tromboticheskogo protsesssa. *Khirurgiya. Zhurnal im. NI Pirogova*. 2013;(6):38-43. (In Russ.).

27. Nicolaides AN. Prevention of deep vein thrombosis. *Geriatrics*. 1973;28(2): 69-77.
28. Coleridge Smith PD, Hasty JH, Scurr JH. Deep vein thrombosis: effect of graduated compression stockings on distension of the deep veins of the calf. *Br J Surg*. 1991;78(6):724-726. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800780628>
29. Schaub RG, Lynch PR, Stewart GJ. The response of canine veins to three types of abdominal surgery: a scanning and transmission electron microscopic study. *Surgery*. 1978;83(4):411-424.
30. Баринов В., Лобастов К., Счастливцев И., Цаплин С., Лаберко Л., Брехов Е., Бояринцев В. Предикторы развития венозных тромбозом-болических осложнений у оперированных пациентов из группы высокого риска. *Флебология*. 2014;8(1):21-32. Barinov V, Lobastov K, Schastlivtsev I, Tsaplin S, Laberko L, Brekhov E, Boyarintsev V. Prediktory razvitiya venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii u operirovannykh patientsov iz gruppy vysokogo riska. *Flebologiya*. 2014;8(1):21-32. (In Russ.)
31. Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Huang CC, Yu PC. Clinical significance of muscular deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Chang Gung Med J*. 2007;30(1):41-46.
32. Krunes U, Teubner K, Knipp H, Holzapfel R. Thrombosis of the muscular calf veins—reference to a syndrome which receives little attention. *Vasa*. 1998;27(3):172-175.
33. Ohgi S, Tachibana M, Ikebuchi M, Kanaoka Y, Maeda T, Mori T. Pulmonary embolism in patients with isolated soleal vein thrombosis. *Angiology*. 1998;49(9):759-764. <https://doi.org/10.1177/00031979804901008>
34. Labropoulos N, Webb KM, Kang SS, Mansour MA, Filiung DR, Size GP, Buckman J, Baker WH. Patterns and distribution of isolated calf deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 1999;30(5):787-791. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(99\)70002-9](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(99)70002-9)
35. Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, Laroche JP, Zizka V, Quere I, Bosson JL, investigators OS. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated muscular calf vein thrombosis versus deep calf vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2010;52(4):932-938, 938 e1-e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.05.019>
36. Brian S, Fries RB, Bhagwan S. Clinical characteristics of patients with isolated calf vein thrombosis in a large teaching hospital. *Int J Vasc Med*. 2011;2011:414093. <https://doi.org/10.1155/2011/414093>
37. Yoshimura N, Hori Y, Horii Y, Takano T, Ishikawa H, Aoyama H. Where is the most common site of DVT? Evaluation by CT venography. *Jpn J Radiol*. 2012;30(5):393-397. <https://doi.org/10.1007/s11604-012-0059-6>
38. Wessler S, Yin ET, Gaston LW, Nicol I. A distinction between the role of precursor and activated forms of clotting factors in the genesis of stasis thrombi. *Thromb Diath Haemorrh*. 1967;18(1-2):12-23.
39. Wessler S, Yin ET. On the mechanism of thrombosis. *Prog Hematol*. 1969; 6:201-232.
40. Wessler S, Yin ET. Experimental hypercoagulable state induced by factor X: comparison of the nonactivated and activated forms. *J Lab Clin Med*. 1968; 72(2):256-260.
41. Lindberg F, Rasmussen I, Siegbahn A, Bergqvist D. Coagulation activation after laparoscopic cholecystectomy in spite of thromboembolism prophylaxis. *Surg Endosc*. 2000;14(9):858-861. <https://doi.org/10.1007/s004640000213>
42. Fujii Y, Tanaka R, Takeuchi S, Koike T, Minakawa T, Sasaki O. Serial changes in hemostasis after intracranial surgery. *Neurosurgery*. 1994;35(1): 26-33. <https://doi.org/10.1097/00006123-199407000-00004>
43. Liu C, Guan Z, Xu Q, Zhao L, Song Y, Wang H. Relation of thromboelastography parameters to conventional coagulation tests used to evaluate the hypercoagulable state of aged fracture patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(24):e3934. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003934>
44. Кательницкая О.В., Кит О.И., Гуськова Н.К., Аванесова К.А., Кательницкий И.И., Солдаткина Н.В., Фоменко Ю.А., Петров Д.С. Оценка функционального состояния свертывающей системы в послеоперационном периоде у больных со злокачественными новообразованиями органов желудочно-кишечного тракта. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. *Естественные науки*. 2017;4-2(196-2):48-57. Katel'nitskaya OV, Kit OI, Gus'kova NK, Avanesova KA, Katel'nitskiy II, Soldatkina NV, Fomenko YuA, Petrov DS. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya svertyvayushchei sistemy v posleoperatsionnom periode u bol'nykh so zlokachestvennymi novoobrazovaniyami organov zheludочно-kishechno trakta. *Izvestiya vysshih uchebnykh zavedenii. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki*. 2017;4-2(196-2):48-57. (In Russ.)
45. Benyo M, Flasko T, Molnar Z, Kerenyi A, Batta Z, Jozsa T, Harsfalvi J. Follow-up of thrombin generation after prostate cancer surgery: global test for increased hypercoagulability. *PLoS One*. 2012;7(12):e51299. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051299>
46. Gary JL, Schneider PS, Galpi M, Radwan Z, Munz JW, Achor TS, Prarsarn ML, Cotton BA. Can Thrombelastography Predict Venous Thromboembolic Events in Patients With Severe Extremity Trauma? *J Orthop Trauma*. 2016;30(6):294-298. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000523>
47. McCrath DJ, Cerboni E, Frumento RJ, Hirsh AL, Bennett-Guerrero E. Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction. *Anesth Analg*. 2005; 100(6):1576-1583. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000155290.86795.12>
48. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(2):125-130. <https://doi.org/10.1055/s-2003-38897>
49. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JC, Tans G, Bouma BN, Curvers J, Rosing J, Grobbee DE. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial. *Blood*. 2004;103(3):927-933. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-04-1285>
50. Eilertsen AL, Hoibraaten E, Os I, Andersen TO, Sandvik L, Sandset PM. The effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on C-reactive protein levels and other inflammatory markers in women with high risk of thrombosis. *Maturitas*. 2005;52(2):111-118. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.01.004>
51. Middeldorp S. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Gen Med*. 2005;2 Suppl A:S3-S9. [https://doi.org/10.1016/s1550-8579\(05\)80059-2](https://doi.org/10.1016/s1550-8579(05)80059-2)
52. Post MS, Christella M, Thomassen LG, van der Mooren MJ, van Baal WM, Rosing J, Kenemans P, Stehouwer CD. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebo-controlled study in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(6):1116-1121. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000074146.36646.C8>
53. Hirmerová J. Homocysteine and venous thromboembolism — Is there any link? *Cor et Vasa*. 2013;55(3):e248-e258. <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2013.01.007>
54. Harper BE, Wills R, Pierangeli SS. Pathophysiological mechanisms in antiphospholipid syndrome. *Int J Clin Rheumatol*. 2011;6(2):157-171. <https://doi.org/10.2217/ijr.11.9>
55. Mackworth-Young CG. Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms. *Clin Exp Immunol*. 2004;136(3):393-401. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02497.x>
56. Espinosa G, Cervera R, Font J, Reverter J, Shoenfeld Y. Mechanisms of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Immunologia*. 2003;22:53-62.
57. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, Moia M, Parazzini F, Rossi R, Sonaglia F, Valarani B, Bianchini C, Gussoni G. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the RISTOS project. *Ann Surg*. 2006;243(1):89-95. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000193959.44677.48>
58. Bergqvist D. Risk of venous thromboembolism in patients undergoing cancer surgery and options for thromboprophylaxis. *J Surg Oncol*. 2007;95(2): 167-174. <https://doi.org/10.1002/jso.20625>
59. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6): 715-722. <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.715>
60. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(3):529-535. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x>
61. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *Oncologist*. 2017;22(2):199-207. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0214>
62. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809-815. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.809>

63. Schmaier AA, Ambesh P, Campia U. Venous Thromboembolism and Cancer. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(10):89. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1034-3>
64. Mousa SA, Petersen LJ. Anti-cancer properties of low-molecular-weight heparin: preclinical evidence. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2009;102(2):258-267. <https://doi.org/10.1160/TH08-12-0832>
65. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2013;11(2):223-233. <https://doi.org/10.1111/jth.12075>
66. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of Venous Thrombosis and Resolution. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2008;28(3):387-391. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.108.162289>
67. Lipets E, Vlasova O, Urnova E, Margolin O, Soloveva A, Ostapushchenko O, Andersen J, Ataullakhanov F, Pantelev M. Circulating contact-pathway-activating microparticles together with factors IXa and XIa induce spontaneous clotting in plasma of hematology and cardiologic patients. *PLoS One.* 2014;9(1):e87692. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087692>
68. Ghozlan MF, Osman AA, Mahmoud HM, Eissa DG, Abuelela S. Comprehensive study on laboratory biomarkers for prediction and diagnosis of deep venous thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26(3):255-260. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000164>
69. Rectenwald JE, Myers DDJr, Hawley AE, Longo C, Henke PK, Guire KE, Schmaier AH, Wakefield TW. D-dimer, P-selectin, and microparticles: novel markers to predict deep venous thrombosis. A pilot study. *Thromb Haemost.* 2005;94(6):1312-1317. <https://doi.org/10.1160/TH05-06-0426>
70. Chirinos JA, Heresi GA, Velasquez H, Jy W, Jimenez JJ, Ahn E, Horstman LL, Soriano AO, Zambrano JP, Ahn YS. Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(9):1467-1471. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.075>
71. Geddings JE, Mackman N. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood.* 2013;122(11):1873-1880. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460139>
72. Cesarman-Maus G, Braggio E, Maldonado H, Fonseca R. Absence of tissue factor expression by neoplastic plasma cells in multiple myeloma. *Leukemia.* 2012;26(7):1671-1674. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.43>
73. Саутина Е.В., Деметьева Г.И., Сошитова Н.П., Коротаев А.Л., Баргандзия А.Б., Грицкова И.В., Лобастов К.В. Возможности выявления и клиническое значение базальной гиперкоагуляции у больных с колоректальным раком. *Хирург.* 2018;164(9-10):35-47. Sautina EV, Dement'eva GI, Soshitova NP, Korotaev AL, Bargandzhiya AB, Gritskova IV, Lobastov KV. *Vozmozhnosti vyavleniya i klinicheskoe znachenie bazal'noi giperkoagulyatsii u bol'nykh s kolorektal'nym rakom. Khirurg.* 2018;164(9-10):35-47. (In Russ.).
74. Gracheva MA, Urnova ES, Sinauridze EI, Tarandovskiy ID, Orel EB, Pولاتаев AV, Mendeleva LP, Ataullakhanov FI, Balandina AN. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(12):3418-3425. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1041385>
75. Liu J, Wang N, Chen Y, Lu R, Ye X. Thrombelastography coagulation index may be a predictor of venous thromboembolism in gynecological oncology patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(1):202-210. <https://doi.org/10.1111/jog.13154>
76. Mannucci PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost.* 2015;114(5):885-889. <https://doi.org/10.1160/TH15-02-0141>
77. Franchini M, Martinelli I, Mannucci PM. Uncertain thrombophilia markers. *Thromb Haemost.* 2016;115(1):25-30. <https://doi.org/10.1160/TH15-06-0478>
78. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, Lim W, Douketis JD. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):154-164. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1316-1>
79. Kearon C. Influence of hereditary or acquired thrombophilias on the treatment of venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol.* 2012;19(5):363-370. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e328356745b>
80. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1177-1187. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1700365>
81. Eikelboom JW, Ivey L, Ivey J, Baker RI. Familial thrombophilia and the prothrombin 20210A mutation: association with increased thrombin generation and unusual thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1999;10(1):1-5. <https://doi.org/10.1097/00001721-199901000-00001>
82. Kyrle PA, Mannhalter C, Beguin S, Stumpf A, Hirschl M, Weltermann A, Stain M, Brenner B, Speiser W, Pabinger I, Lechner K, Eichinger S. Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(8):1287-1291. <https://doi.org/10.1161/01.atv.18.8.1287>
83. Simioni P, Tormene D, Luni S, Caldato M, Girolami A. Clinical and laboratory expression of associated thrombophilic conditions (homozygous/heterozygous factor V Leiden mutation and heterozygous prothrombin variant 20210A) in an Italian family. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2000;11(4):379-384. <https://doi.org/10.1097/00001721-200006000-00010>
84. O'Donnell J, Riddell A, Owens D, Handa A, Pas J, Hamilton G, Perry DJ. Role of the Thrombelastograph as an adjunctive test in thrombophilia screening. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2004;15(3):207-211. <https://doi.org/10.1097/00001721-200404000-00002>
85. Hezard N, Bouaziz-Borgi L, Remy MG, Nguyen P. Utility of thrombin-generation assay in the screening of factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A mutations and protein S deficiency. *Clin Chem.* 2006;52(4):665-670. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.063339>
86. Wu M, Thiagarajan M. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annual review of medicine.* 1996;47(1):315-331. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.47.1.315>
87. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. *International journal of biological sciences.* 2013;9(10):1057. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7502>
88. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(25):2379-2393. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.059>
89. Papaioannou TG, Stefanadis C. Vascular wall shear stress: basic principles and methods. *Hellenic J Cardiol.* 2005;46(1):9-15.
90. Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2012;(4):151-156. Suchkov IA. *Korreksiya endotelial'noi disfunktsii: sovremennoe sostoyanie problemy (obzor literatury). Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova.* 2012;(4):151-156. (In Russ.).
91. Brill A, Fuchs TA, Chauhan AK, Yang JJ, De Meyer SF, Kollnberger M, Wakefield TW, Lammler B, Massberg S, Wagner DD. Von Willebrand factor-mediated platelet adhesion is critical for deep vein thrombosis in mouse models. *Blood.* 2011;117(4):1400-1407. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-287623>
92. Schulz C, Engelmann B, Massberg S. Crossroads of coagulation and innate immunity: the case of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl 1):233-241. <https://doi.org/10.1111/jth.12261>
93. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DDJr, Wroblewski SK, Wakefield TW, Hartwig JH, Wagner DD. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(36):15880-15885. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005743107>
94. Giesen PL, Rauch U, Bohrmann B, Kling D, Roque M, Fallon JT, Badimon JJ, Hember J, Riederer MA, Nemerson Y. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(5):2311-2315. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.5.2311>
95. Biro E, Sturk-Maquin KN, Vogel GM, Meuleman DG, Smit MJ, Hack CE, Sturk A, Nieuwland R. Human cell-derived microparticles promote thrombus formation in vivo in a tissue factor-dependent manner. *J Thromb Haemost.* 2003;3(12):2561-2568. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00456.x>
96. Hoffman M, Monroe DM3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(6):958-965. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1615947>

Поступила 12.03.19

Received 12.03.19

Принята к печати 29.03.19

Accepted 29.03.19