УДК 616.728.3-089.168.1-06:616.14-005.151.5

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ

Н.А. Вахрушев, Е.В. Елисеева, И.И. Шмыкова, Е.Ф. Романченко

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: *заболевания суставов, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, гомоцистеин.*

VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS AFTER TOTAL KNEE JOINT ARTHROPLASTY IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS

N.A. Vakhrushev, E.V. Eliseeva, I.I. Shmykova, E.F. Romanchenko
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Summary. Review of the literature devoted to venous thromboembolic complications after total knee joint arthroplasty, the risk factors of these complications, as well as their relationship with osteoporosis. The research gives analysis of publications devoted to the study of hyperhomocysteinemia as predictor of thrombosis, as well as a marker for osteoporosis. It also provides explanation to the relationship to increase the frequency of venous thromboembolic complications with decreased bone density. The authors hypothesized pathogenetic role of homocysteine in the development of thromboembolism in patients with uncomplicated osteoporosis. It is necessary to study homocysteine levels in the blood of patients undergoing knee arthroplasty, in order to identify the correlation between the incidence of venous thromboembolic complications and decrease in bone mineral density.

Keywords: *joint disease, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, homocysteine.*

Pacific Medical Journal, 2014, No. 2, p. 14–17.

Венозные тромбоэмболические осложнения продолжают оставаться актуальной проблемой современного здравоохранения, являясь одной из основных причин послеоперационной летальности. Их распространенность обусловлена значительным увеличением хирургической активности, в том числе за счет применения высокотехнологичных методов лечения. Неуклонно растет доля артропластик и эндопротезирований суставов в структуре всех травматолого-ортопедических вмешательств, что отчасти объясняет увеличение количества послеоперационных осложнений, ведущее место среди которых занимает тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Примерно 50 % больных с проксимальным венозным тромбозом переносят симптомную и бессимптомную ТЭЛА, в то время как у 80 % больных с ТЭЛА обнаруживают бессимптомный тромбоз глубоких вен нижних конечностей [21, 42].

Оперативные вмешательства на крупных суставах, в частности, тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС), характеризуются обширным повреждением тканей, в первую очередь, мышечной и костной. Частота тромбоэмболических осложнений после замены коленного сустава колеблется, по данным разных авторов, от 40 до 84 % [20, 30].

Вахрушев Николай Александрович – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ТГМУ; e-mail: sibazon@yandex.ru

Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений

Реологические свойства крови зависят от баланса коагуляционной, антикоагуляционной и фибринолитической систем. Воздействие различных повреждающих агентов активизирует систему коагуляции. Образующиеся тромбы, в свою очередь, лизируются с помощью системы фибринолиза [4]. Однако баланс коагуляционного и фибринолитического компонентов может быть нарушен вследствие большой силы повреждающего агента и истощения ресурсов фибринолиза. В данном случае развивается ряд патологических ситуаций: развитие и распространение тромбоза вен нижних конечностей, переход дистального тромбоза в проксимальный, возникновение флотирующих тромбов, и наиболее опасное осложнение – ТЭЛА, которая, однако, может возникать и без верифицированного тромбоза вен нижних конечностей вследствие сдвигов в системе гемостаза на фоне травматичного оперативного вмешательства [3, 26].

Проблема венозных тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде продолжает исследоваться во всем мире. Разработаны подходы к стратификации их риска у различных групп пациентов, учитывающие возрастные особенности, преморбидный фон, тяжесть операции, которые закреплены в отраслевых стандартах, рекомендациях и приказах [3, 6, 11, 18, 42].

Среди факторов риска ТЭЛА у пациентов, которым планируется протезирование коленного сустава, основными являются: поражение суставов, ограничивающее подвижность, возраст старше 40–45 лет и повышенная масса тела. Из сопутствующих состояний следует выделить сердечно-сосудистую и дыхательную недостаточность, сахарный диабет, инфаркт миокарда и инсульты в анамнезе, прием кортикостероидов, гормональных контрацептивов, онкологические заболевания [1, 12]. Указанные факторы повышают риск венозных тромбоэмболических осложнений, который даже при их отсутствии остается высоким у лиц, перенесших ТЭКС [6].

Учет каждого из факторов риска венозных тромбоэмболий позволяет максимально снизить вероятность их развития. Адекватные профилактические мероприятия позволяют добиться снижения частоты послеоперационных тромбозов в 3–4 раза, а послеоперационной летальности, связанной с ТЭЛА, – в 8 раз [12].

Однако несмотря на высокий интерес медицинского сообщества к причинам повышенного

тромбообразования у пациентов, перенесших массивные оперативные вмешательства на костной ткани, на сегодняшний день существуют неизученные патогенетические аспекты венозных тромбоэмболических осложнений. Одним из возможных предикторов их повышенного риска в послеоперационном периоде может быть остеопороз.

Остеопороз при дегенеративно-дистрофических заболеваниях коленного сустава

Остеопороз – хроническое многофакторное заболевание, которое характеризуется снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани [34]. Согласно данным РАМН, в Российской Федерации остеопороз встречается у 33,8 % женщин и 26,9 % мужчин старше 50 лет, в группу потенциального риска остеопоротических переломов входит 24 % населения, т.е. около 34 млн человек. Ранняя диагностика остеопороза имеет особое значение, обусловленное не только медицинскими, но и социально-экономическими причинами [9]. Доказано, что распространенность переломов коррелирует с минеральной плотностью костной ткани поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей [10]. Наиболее распространенным методом диагностики остеопороза является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Данное исследование позволяет проводить количественную оценку плотности костной ткани, что имеет важное значение не только для определения уровня отклонения от средневозрастной нормы, но и для оценки в динамике результатов лечения остеопороза.

Проблема сочетания остеопороза и дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов освещена в ряде исследований [28, 39, 43]. Среди пациентов с деформирующим остеоартрозом коленного сустава 14–21 % приходится на лиц с остеопорозом [17, 24]. В настоящее время не существует четких подходов к отбору пациентов с остеопорозом на ТЭКС. К примеру, доказано, что системный остеопороз, диагностированный до оперативного вмешательства, является фактором риска дефицита массы кости вокруг эндопротеза тазобедренного сустава, что создает предпосылки для развития асептической нестабильности компонентов [5].

В отечественной и зарубежной литературе существуют единичные публикации о возможной взаимосвязи остеопороза с артериальным тромбозом и атеросклерозом [2, 14, 29]. В 2009 г. было впервые доказано увеличение риска венозной тромбоэмболии, включавшей ТГВ, тромбоз поверхностных вен и ТЭЛА, у пациентов с остеопорозом: G. Breart [et al.] [23] сообщали о ретроспективном исследовании медицинской документации более 173000 женщин. В данном исследовании анализировались пациентки с неосложненным течением остеопороза, женщины, перенесшие любое оперативное вмешательство, исключались. Авторами установлена достоверная взаимосвязь между венозным тромбозом и низкой плотностью костной ткани.

Несмотря на доказанное увеличение частоты венозных тромбозов у лиц с остеопорозом в литературе отсутствуют данные о влиянии плотности костной ткани на частоту венозных тромбоэмболических осложнений после ТЭКС [23]. Роль остеопороза в патогенезе венозного тромбоза требует дальнейшего изучения.

Роль гипергомоцистеинемии в развитии тромбоэмболических осложнений

Среди лабораторных маркеров остеопороза в течение последнего десятилетия в мировой литературе неоднократно обсуждался гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, неявляющаяся структурным элементом белков, синтезируемая в организме из единственного источника – незаменимой аминокислоты метионина – в реакции трансметилирования. При этом метионин сначала переходит в «активный» метионин, далее метильная группа от метионина передается соединению, подвергающемуся метилированию с образованием S-аденозилгомоцистеина. Образующийся далее гомоцистеин способен конвертироваться обратно в метионин – либо по пути реметилирования, либо по пути транссульфурирования в цистеин. Пути метаболизма гомоцистеина требуют участия витаминов (фолатов, витаминов B_6 и B_{12}, флавинадениндинуклеотидов) в качестве кофакторов или субстратов ферментов. Для превращения избытка гомоцистеина в метионин нужны высокие концентрации активной формы фолиевой кислоты – 5-метилтетрагидрофолата. Основным ферментом, обеспечивающим превращение фолиевой кислоты в ее активную форму, является 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза [13]. Гомоцистеин может катаболизироваться в цистеин через цистатионин путем реакции транссульфурирования при участии цистатионин-бета-синтетазы, кофактором которой служит пиридоксальфосфат (витамин B_6) [8].

В результате ряда генетических нарушений генов фолатного цикла, а также при дефиците витаминов B_6, B_{12}, фолиевой кислоты происходит сбой данного процесса, вследствие чего гомоцистеин элиминируется в межклеточное пространство и кровоток. Таким образом осуществляется защитная реакция от токсического влияния гомоцистеина на клетку. Повышение уровня гомоцистеина в крови вызывает ряд патологических процессов [40].

Ряд зарубежных авторов относит гипергомоцистеинемию в организме к факторам риска остеопоротических переломов [32, 40, 44]. В частности, по данным Фрамингемского исследования, установлена взаимосвязь повышенного уровня гомоцистеина плазмы крови с увеличением частоты остеопоротических переломов кости [41]. По результатам Гордлэндского исследования гомоцистеина, высокий уровень данного маркера в крови пожилых мужчин и женщин ассоциирован с высоким риском переломов [27]. Согласно

сообщениям других авторов, опиравшихся на данное исследование, имеется взаимосвязь высокой частоты переломов с повышенным уровнем гомоцистеина крови только у женщин [38]. Ряд специалистов сообщал о недостаточности оснований для включения гомоцистеина в число маркеров минеральной плотности кости, в первую очередь из-за отсутствия данных о механизмах его воздействия на костную ткань, однако указывал на целесообразность дальнейшего исследования взаимосвязи уровня данного показателя с частотой остеопороза [31, 33, 37]. Кроме того, доказано, что частота гипергомоцистеинемии у больных с коксартрозом выше, чем у лиц без дегенеративно-дистрофических заболеваний тазобедренного сустава; выявлена корреляция между показателями агрегационной активности тромбоцитов и содержанием гомоцистеина в сыворотке крови пациентов с коксартрозом [15].

Повышенный уровень гомоцистеина в системном кровотоке нарушает коагуляционный баланс. Помимо непосредственного токсического влияния на эндотелий гомоцистеин может повреждать его посредством свободных радикалов – неутилизированный клеткой гомоцистеин подвергается аутоокислению с образованием перекиси водорода, супероксидных и гидроксильных радикалов, токсичных для эндотелия [35]. Эти соединения ингибируют эффекты оксида азота, снижают его биодоступность и влияют на чувствительность тканей к нему [15]. Данные процессы обусловливают развитие эндотелиальной дисфункции, поскольку напрямую ведут к уменьшению эластичности сосудистой стенки и ее способности к дилатации [40]. Повышенный уровень гомоцистеина приводит к нарушениям в тромбоцитарном звене гемостаза, вызывая активацию и гиперагрегацию тромбоцитов. При этом повышается уровень агониста агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора тромбоксана A_2 [7].

Гомоцистеин обладает прокоагулянтными свойствами, вызывая активацию III, V, X и XII факторов. Другими возможными механизмами активации системы коагуляции является ингибирование антитромбина III и протеина С, как в циркуляции, так и на эндотелии, а также уменьшение содержания на поверхности внутренней выстилки сосуда тромбомодулина [16].

Доказано, что гипергомоцистеинемия является важным патогенетическим звеном в развитии артериального и венозного тромбоза, и, как следствие, одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и тромбоза глубоких вен нижних конечностей [19, 22, 25, 36].

Заключение

Остеопороз и дегенеративно-дистрофические заболевания суставов могут сопровождаться гипергомоцистеинемией, что является предиктором тромбоза и тромбоэмболических осложнений. Таким образом, возможным связующим звеном между низкой плотностью костной ткани и венозными тромбоэмболическими осложнениями является гомоцистеин, высокая концентрация которого при остеопорозе становится патогенетическим фактором, предрасполагающим к тромбозу. Однако в литературе нет данных об исследовании взаимосвязи уровня данного показателя с минеральной плотностью костной ткани. Необходимо дальнейшее изучение патогенетических аспектов тромбоэмболических осложнений у пациентов с неосложненным остеопорозом после тотального эндопротезирования коленного сустава, с целью выявления взаимосвязи между уровнем гомоцистеина крови и остеопорозом, а также корреляции между частотой возникновения венозных тромбоэмболических осложнений и снижением минеральной плотности костной ткани.

Литература

1. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Венозный тромбоэмболизм и тромбоэмболия легочной артерии. М.: МИА, 2005. 208 с.
2. Брылякова С.Н. Показатели метаболизма костной ткани и системы гемостаза у пациентов пожилого возраста, страдающих инволютивным остеопорозом в сочетании с ишемической болезнью сердца: автореф. дис. … канд. мед. наук. Самара, 2005. 23 с.
3. Гарифуллов Г.Г., Коваленко А.Н. Антикоагулянтная профилактика тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава // Практическая медицина. 2010. № 8. С. 89–92.
4. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн, 2000. 364 с.
5. Клюшниченко И.В. Независимые от имплантата факторы риска развития асептической нестабильности эндопротезов тазобедренного сустава: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2008. 15 с.
6. Копенкин С.С., Бут-Гусаим А.Б., Скороглядов А.В. [и др.] Система профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в травматолого-ортопедических отделениях стационаров // Вестник РУДН. 2008. № 6. С. 141–150.
7. Крутова М. С., Ефремова О. А. Основные патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений у пожилых больных с ХПН и пути их коррекции // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация . 2010. № 12–1. С. 83–88.
8. Лебедева А.Ю., Михайлова К.В. Гипергомоцистеинемия: современный взгляд на проблему // Российский кардиологический журнал. 2006, внеочередной выпуск. С.149–157.
9. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // Профилактическая медицина. 2011. № 2. С. 7–10.
10. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: клинические рекомендации / под ред. Л.И. Беневоленской и О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 176 с.
11. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах: протокол ведения больных // Отраслевой стандарт 91500.11.0007–2003, утв. приказом № 233 Минздрава РФ от 9 июня 2003 г.
12. Савельев В.С. Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения: фатальная неизбежность или контролируемая опасность? // Хирургия. 1999. № 6. С. 60–63.
13. Скворцов Ю.И., Королькова А.С. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 3. С. 619–624.
14. Скрипникова И.А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, и генерализованного остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде: дис. … д-ра мед. наук. М., 2008. 208 с.

15. Федосеева И.А., Ежов И.Ю., Чарыкова И.Н. Тромбоцитарное звено системы гемостаза и содержание гомоцистеина в сыворотке крови при коксартрозе // Современные технологии в медицине. 2011. № 3. С. 123–127.
16. Евтушенко С. К., Филимонов Д. А. Роль гомоцистеина в развитии ишемических инсультов у лиц молодого возраста (обзор литературы и личные наблюдения) // Міжнар. неврол. журн. 2013. № 7. С. 19–30.
17. Ютовец Т.С., Ермолаева М.В., Синяченко О.В., Головкина Е.С. Остеопороз при гонартрозе и коксартрозе // Травма. 2012. Т. 13, No. 4. С. 103–107.
18. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical guideline on prevention of pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. 2007 May. URL: http://www.aaos.org/news/bulletin/jul07/clinical3.asp (дата обращения 30.03.2014).
19. Asfar S., Safar H.A. Homocysteine levels and peripheral arterial occlusive disease: a prospective cohort study and review of the literature // The Journal of Cardiovascular Surgery (Torino). 2007. Vol. 48, No. 5. P. 601–605.
20. Ausset S., Auroy Y., Verret C. [et al.] Quality of postoperative care after major orthopedic surgery is correlated with both long-term cardiovascular outcome and troponin Ic elevation // Anesthesiology. 2010. Vol. 113, No.3. P. 529–540.
21. Bergqvist D., Lindgren B., Mätzsch T. Comparison of the cost of preventing postoperative deep vein thrombosis with either unfractionated or low molecular weight heparin // Br. J. Surg. 1996. Vol. 83, No. 11, P. 1548–1552.
22. Blum A., Hijazi I., Eizenberg M.M., Blum N. Homocysteine follow-up study // Clinical & Investigative Medicine. 2007. Vol. 30, No. 1. P. 21–25.
23. Breart G., Cooper C., Meyer O. [et al.] Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database // Osteoporosis International. 2010. Vol. 21, No. 7. P. 1181–1187.
24. Cimmino M.A., Sarzi-Puttini P., Scarpa R. [et al.] Clinical presentation of osteoarthritis in general practice: determinants of pain in Italian patients in the AMICA Study // Semin. Arthritis Rheum. 2005. Vol. 35. P. 17–23.
25. Fernández-Moreno M.C., Castilla-Guerra L., Castella-Murillo A. [et al.] Hyperhomocysteinemia-related cerebral venous thrombosis // Revista de neurologia. 2003. Vol. 37, No. 11. P. 1040–1043.
26. Galster H., Kolb G., Konsytorz A. The pre- and postsurgical activation of coagulation and the thrombembolic risk for different risk groups // Trombosis Research. 2000. Vol. 1000. P. 381–388.
27. Gjesdal C.G., Vollset S.E., Ueland P.M. [et al.] Plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 and the risk of hip fracture: the hordaland homocysteine study // Journal of bone and mineral research. 2007. Vol. 22, No. 5. P. 747–756.
28. Kanis J.A., Cooper C., Hiligsmann M., Rabenda V. Partial adherence: a new perspective on health economic assessment in osteoporosis // Osteoporosis International. 2011. Vol. 22, No. 10. P. 2565–2573.
29. Little K. Progestogens: thrombosis and osteoporosis // J. Nutr. Environ. Med. 1998. Vol. 8. P. 139–152.
30. Mantilla C.B., Horlocker T.T., Schroeder D.R. [et al.] Frequency of myocardial infarction, pulmonary embolism, deep venous thrombosis, and death following primary hip or knee arthroplasty // Anesthesiology. 2002. Vol. 96, No. 5. P. 1140–1146.
31. McLean R.R., Hannan M.T. B vitamins, homocysteine, and bone disease: epidemiology and pathophysiology // Current osteoporosis reports. 2007. Vol. 5, No. 3. P. 112–119.
32. McLean R.R., Jacques P.F., Selhub J. [et al.] Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons // The New England Journal of Medicine. 2004. Vol. 350, No. 20. P. 2042–2049.
33. McLean R.R., Paul F. Jacques, Jacob Selhub [et al.] Plasma B vitamins, homocysteine, and their relation with bone loss and hip fracture in elderly men and women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93, No. 6. P. 2206–2212.
34. Peck W. A., Burckhardt P., Christiansen C. [et al.] Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis // The American Journal of Medicine. 1993. Vol. 94, No. 6. P. 646–650.
35. Puddu P. Homocysteine and risk for atherothrombotic events // Cardiologia. 1999. Vol. 44, No. 7. P. 627–631.
36. Quéré I., Gris J.C., Dauzat M. Homocysteine and venous thrombosis // Seminars in vascular medicine. 2005. Vol. 5, No. 2. P. 183–189.
37. Raisz L.G. Homocysteine and osteoporotic fractures – culprit or bystander? // N. Eng. J. Med. 2004. Vol. 350, No. 20. P. 2089–2090.
38. Refsum H., Nurk E., Smith A.D. [et al.] The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease // The Journal of nutrition. 2006. Vol. 136, No. 6 (Suppl.). P. 1731S–1740S.
39. Rizzoli R., Akesson K., Bouxsein M., Kanis J.A. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European society on clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis, and International osteoporosis foundation working group report // Osteoporos. Int. 2011. Vol. 22, No. 2. P. 373–390.
40. Selhub J. Homocysteine metabolism // Annual Review of Nutrition. 1999. Vol. 19. P. 217–246.
41. Selhub J. The many facets of hyperhomocysteinemia: studies from the Framingham cohorts // J. Nutr. 2006. Vol. 136, No. 6 (Suppl.). P. 1726S–1730S.
42. Sobieraj D.M., Lee S., Coleman C.I. [et al.] Prolonged versus standard-duration venous thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: A systematic review // Ann. Intern. Med. 2012. Vol. 156, No. 10. P. 720–727.
43. Terracciano C., Celi M., Lecce D., Baldi J. Differential features of muscle fiber atrophy in osteoporosis and osteoarthritis // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 26, No. 4. P. 175–179.
44. Van Meurs J.B., Dhonukshe-Rutten R.A., Pluijm S.M. [et al.] Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture // N. Eng. J. Med. 2004. Vol. 350, No. 20. P. 2033–2041.

Поступила в редакцию 13.05.2014.

Венозные тромбоэмболические осложнения после тотального эндопротезирования коленного сустава у пациентов с остеопорозом

Н.А. Вахрушев, Е.В. Елисеева, И.И. Шмыкова, Е.Ф. Романченко

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Резюме. Обзор литературы, посвященный венозным тромбоэмболическим осложнениям после тотального эндопротезирования коленного сустава, факторам риска этих осложнений, а также их взаимосвязи с остеопорозом. Проанализированы публикации, посвященные изучению гипергомоцистеинемии как предиктора тромбоза, а так же как маркера остеопороза. Предоставлено обоснование взаимосвязи увеличения частоты венозных тромбоэмболических осложнений со снижением плотности костной ткани. Выдвинута гипотеза о патогенетической роли гомоцистеина в развитии тромбоэмболий у лиц с неосложненным остеопорозом. Обоснована необходимость исследования уровня гомоцистеина в крови пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава, с целью выявления корреляции между частотой венозных тромбоэмболических осложнений и снижением минеральной плотности костной ткани.

Ключевые слова: *заболевания суставов, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, гомоцистеин.*