

## ТЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОДЕРЖАНИЯ D-ДИМЕРОВ И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

<sup>1</sup> Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

<sup>2</sup> Диагностический центр Алтайского края, г. Барнаул

<sup>3</sup> Городская больница № 5, г. Барнаул

Петриков А.С.<sup>1,2</sup>, Дудин Д.В.<sup>1,3</sup>, Попкова Л.Н.<sup>3</sup>, Володин И.В.<sup>1,3</sup>, Шойхет Я.Н.<sup>1,3</sup>

*Статья посвящена оценке течения и прогрессирования тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) в остром периоде с учетом динамики клинико-лабораторных показателей крови на фоне антикоагулянтной терапии (АКТ), а также изучению отношения шансов развития проксимального и дистального ТГВНК в зависимости от содержания маркеров коагуляционного гемостаза и воспаления – D-димеров и С-реактивного белка (СРБ).*

**Ключевые слова:** проксимальный и дистальный тромбоз глубоких вен нижних конечностей, острый период, течение венозного тромбоза, D-димеры, С-реактивный белок, воспаление.

*The article concentrates on the evaluation of the course and progression of deep vein thrombosis of lower limbs (DVT of lower limbs) in the acute phase, taking into account the dynamics of clinical and laboratory blood values against a background of anticoagulant therapy. It also studies the odds ratios of development of proximal and distal DVT of lower limbs depending on the contents of the markers of coagulation hemostasis and inflammation – D-dimers and C-reactive protein (CRP).*

**Key words:** proximal and distal deep vein thrombosis of lower limbs, acute phase, course of venous thrombosis, D-dimers, C-reactive protein, inflammation.

Развитие тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) остается значимой проблемой медицины и является одной из основных причин смертности и инвалидизации населения [1, 2, 3, 4, 5], поэтому своевременная диагностика ТГВНК, определяющая характер заболевания и возможный риск для больного, приобретает первостепенное значение. Сегодня в диагностике ТГВНК наряду с ультразвуковыми методиками широко применяются лабораторные тесты, среди которых важное значение имеет определение D-димеров [5, 6, 7]. Известно, что D-димеры являются продуктом распада фибрина и неотъемлемым показателем активации системы коагуляционного гемостаза, а их высокая концентрация в плазме крови – неременный показатель тромботического состояния [8]. В то же время содержание D-димеров может являться прогностическим признаком течения венозного тромбоза [9].

Многие исследователи в патогенезе развития венозных тромбозомических осложнений (ВТЭО) наряду с разнонаправленными нарушениями в системе гемостаза значительную роль отводят системному и локальному воспалению [10, 11, 12]. Значимым маркером воспалительного ответа является С-реактивный белок (СРБ), относящийся к группе белков острой фазы [12]. Е.А. Thomas, М. J. Cobby с соавт. доказали, что СРБ является высокочувствительным и надежным острофазным белком, способствующим установлению диагноза ТГВНК [13]. Было уста-

новлено, что использование СРБ в диагностике венозного тромбоза имеет 100%-ю чувствительность (95% ДИ; 78–100%) при специфичности метода 52% (95% ДИ; 34–70%). Согласно современным представлениям, содержание СРБ может отражать локальное воспаление в интима сосуда и проспективно определять риск развития сосудистых осложнений. Его повышенное содержание в сыворотке крови также может воздействовать на эндотелий и приводить к его деструкции, утрате тромборезистентности, потере способности противостоять агрегации тромбоцитов и фибринообразованию [14].

В последние годы появились работы, касающиеся определения содержания белков острой фазы воспаления и маркеров коагуляционного гемостаза, а также оценки ассоциативных взаимосвязей в остром периоде при ТГВНК [9, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Однако вопрос течения венозного тромбоза в остром периоде с учетом динамики содержания D-димеров и СРБ в зависимости от распространенности тромботического процесса остается недостаточно изученным. Анализ взаимосвязей воспалительных и гемостатических реакций в остром периоде у больных с ТГВНК может позволить определить прогностическое течение тромбоза на фоне изученных клинико-лабораторных маркеров и проводимой АКТ. Все вышперечисленное явилось предпосылкой для определения количественного содержания D-димеров и СРБ в сыворотке крови в остром периоде, изучения взаимосвя-

зей между ними и их ассоциативного влияния на течение ТГВНК на фоне лечения.

Цель: изучить отношение шансов развития ТГВНК, характер поражения и его течение в зависимости от содержания D-димеров и СРБ в остром периоде на фоне антикоагулянтной терапии.

### Материалы и методы

В сравнительное проспективное исследование с ноября 2015 по май 2017 г. были включены 62 пациента с документально подтвержденным ТГВНК в возрасте от 25 до 69 лет (средний возраст составил 55,1±1,5 года), находившихся на лечении в отделении сосудистой хирургии КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул» – клинической базе кафедры факультетской, госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ. В зависимости от характера поражения глубоких вен, больные были рандомизированы на 2 группы. В первую группу вошли 37 пациентов – 27 мужчин (73,0%) и 10 женщин (27,0%) с проксимальным ТГВНК (средний возраст 55,9±1,8 года). Вторую группу составили 25 больных – 14 мужчин (56,0%) и 11 женщин

(44,0%) с дистальным тромбозом глубоких вен (средний возраст 53,9±2,6 года). Статистически значимых различий между анализируемыми группами больных по полу и возрасту выявлено не было ( $p>0,05$ ).

В первой группе изолированный проксимальный тромбоз диагностирован у 30 больных (81,1%), сочетание ТГВНК с ТЭЛА было выявлено у 6 больных (16,2%), а сочетание с тромбозом поверхностных вен (ТПВ) – у 1 больного (2,7%). У 18 больных первой группы преобладали протяженные тромбозы бедренной вены в сочетании с поражением подколенной и берцовых вен (48,7%). У 13 больных выявлен тромбоз подвздошно-бедренно-подколенно-берцового сегмента (35,1%), а у 6 больных (16,2%) – подвздошно-бедренно-подколенный флеботромбоз. Во второй группе изолированный дистальный ТГВНК выявлен у 20 больных (80,0%), сочетание дистального ТГВНК с ТЭЛА – у 2 больных (8,0%), а сочетание с ТПВ – у 3 больных (12,0%). Тромбоз с поражением подколенно-берцового сегмента был диагностирован у 18 больных (72,0%), а изолированное поражение берцового сегмента – у 7 больных (28,0%) (таблица 1).

Таблица 1

Характер клинических проявлений у больных с ТГВНК

Характер клинических проявлений	Первая группа (n=37)		Вторая группа (n=25)		p >
	абс. число	%	абс. число	%	
Изолированный ТГВНК	30	81,1	20	80,0	0,05
ТГВНК + ТЭЛА	6	16,2	2	8,0	0,05
ТГВНК + ТПВ	1	2,7	3	12,0	0,05
Всего:	37	100,0	25	100,0	-

Критерии включения: тромбоз глубоких вен нижних конечностей, документально подтвержденный при выполнении ультразвукового ангиосканирования (УЗАС), возраст от 25 до 69 лет, длительность заболевания не более 14 суток. Критерии исключения: онкологические заболевания, острые инфекции, скелетные травмы и переломы, оперативные вмешательства, длительная иммобилизация, авиаперелеты, возраст моложе 25 лет и старше 69 лет, наличие противопоказаний к применению антикоагулянтной терапии (АКТ), тяжелые сопутствующие заболевания почек, печени и сердца в стадии декомпенсации.

Методом случай-контроль была сформирована контрольная группа, в которую включено 74 относительно здоровых человека (45 мужчин и 29 женщин) без признаков каких-либо заболеваний в возрасте от 23 до 67 лет (средний возраст 52,2±1,7 года). Критерии включения в исследование: отсутствие острых сосудистых событий в анамнезе (венозного или артериаль-

ного тромбоза, ТЭЛА, инфаркта миокарда, инсульта и др.), отсутствие патологии со стороны бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, заболеваний суставов, онкологических заболеваний, скелетных травм и длительной иммобилизации. Статистически значимых различий по полу и возрасту между анализируемыми группами больных и контрольной группой установлено не было ( $p>0,05$ ).

В стационаре наряду с общепринятыми клинико-лабораторными показателями крови (показатели общего анализа крови, основные биохимические показатели, АПТВ, МНО, ПТИ, РФМК, фибриноген) по стандартным методикам на 1–3, 5–7 и 12–14 сутки госпитализации осуществлялся забор крови из кубитальной вены для количественного определения содержания СРБ и D-димеров. Оценка концентрации СРБ в сыворотке крови осуществлялась иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire 400 (Hirose Electronic System, Japan) с приме-

нением набора реагентов СРБ – Витал фирмы DAC – SpectroMed. Определение содержания D-димеров в сыворотке крови осуществлялось хемилюминесцентным двухстадийным иммуноферментным методом на автоматическом коагулометре Instrumentation Laboratory ACL

Elite Pro (USA) с использованием реактивов D-Dimer, HemosIL. Среднее содержание D-димеров в сыворотке в контрольной группе составило 143,2±9,2 нг/мл, а содержание СРБ – 1,4±0,2 мг/л (таблица 2).

Таблица 2

Динамика содержания D-димеров и СРБ у больных с ТГВНК в остром периоде

Динамика содержания D-димеров (нг/мл)						
период наблюдения	первая группа (n=37)	вторая группа (n=25)	контрольная группа (n=74)	P <sub>1-2</sub> <	P <sub>1-к</sub> <	P <sub>2-к</sub> <
1–3 сутки	2809±346,7	1564±202,8	143,2±9,3	0,01	0,01	0,01
5–7 сутки	2331±391,3	1186±200,5		0,01	0,01	0,01
12–14 сутки	1514±221,3	448±79,5		0,01	0,01	0,01
P <sub>(1-3)</sub> – P <sub>(5-7)</sub>	>0,05	<0,05		-	-	-
P <sub>(1-3)</sub> – P <sub>(12-14)</sub>	<0,01	<0,01		-	-	-
P <sub>(5-7)</sub> – P <sub>(12-14)</sub>	<0,01	<0,01		-	-	-
Динамика содержания С-реактивного белка (мг/л)						
период наблюдения	первая группа (n=37)	вторая группа (n=25)	контрольная группа (n=74)	P <sub>1-2</sub> <	P <sub>1-к</sub> <	P <sub>2-к</sub> <
1–3 сутки	58,0±6,4	28,4±7,4	1,4±0,2	0,01	0,01	0,01
5–7 сутки	33,0±7,1	14,4±2,6		0,01	0,01	0,01
12–14 сутки	17,2±4,3	6,0±0,7		0,01	0,01	0,01
P <sub>(1-3)</sub> – P <sub>(5-7)</sub>	<0,01	<0,01		-	-	-
P <sub>(1-3)</sub> – P <sub>(12-14)</sub>	<0,01	<0,01		-	-	-
P <sub>(5-7)</sub> – P <sub>(12-14)</sub>	<0,01	<0,01		-	-	-

В остром периоде лечение больных осуществлялось согласно российским клиническим рекомендациям [5]. Всем больным назначался нефракционированный гепарин (НФГ) в качестве стартового препарата. В дальнейшем 8 больных (12,9%) были переведены на антагонисты витамина К (АВК), а 54 больных (87,1%) – на новые пероральные антикоагулянты (НПО-АК). В первой группе 6 больным (16,2%) осуществлен подбор дозы варфарина, 29 больных (78,4%) с 5-х суток были переведены на прием дабигатрана этексилата (ДЭ) по 150 мг 2 раза в день, а 2 больным (5,4%) назначен ривароксабан. Во второй группе варфарин назначен 2 больным (8,0%), ДЭ – 21 больному (84,0%) и ривароксабан – 2 больным (8,0%). Статистически значимых различий с учетом применяемого препарата в анализируемых группах установлено не было.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием лицензионных программ MicrosoftOffice и Statistica,

version 10 (США), включавших оценку достоверности различия двух сравниваемых групп данных: для параметрических вариационных рядов – t-критерий Стьюдента, для дитохомных (качественных) данных – z-критерий Фишера, а также расчет коэффициента корреляции Пирсона (r). Для оценки нормальности распределения применялась визуальная оценка частотного распределения (по гистограмме и графику нормальности) с последующим использованием критерия Шапиро-Уилка. Статистически значимыми различия принимались при p<0,05.

**Результаты и обсуждение**

Установлено, что среднее содержание СРБ и D-димеров у больных с ТГВНК и ТЭЛА в остром периоде как среди пациентов с проксимальным, так и дистальным тромбозом было статистически значимо выше, чем в контрольной группе (таблица 2). Среднее содержание D-димеров у больных первой группы на 1–3 сутки от госпитализации было статистически зна-

чимо выше, чем в контрольной группе, на 2666 нг/мл ( $p < 0,01$ ), на 5–7 сутки – на 2188 нг/мл ( $p < 0,01$ ), а на 12–14 сутки – на 1371 нг/мл ( $p < 0,01$ ). У больных второй группы концентрация D-димеров на 1–3 сутки от госпитализации была статистически значимо выше средних значений контрольной группы на 1421 нг/мл ( $p < 0,01$ ), на 5–7 сутки – на 1043 нг/мл ( $p < 0,01$ ), а на 12–14 сутки – на 305 нг/мл ( $p < 0,01$ ).

При внутригрупповом сравнении установлено, что у больных с проксимальным ТГВНК на фоне АКТ на 12–14 сутки среднее содержание D-димеров было статистически значимо ниже на 1295 нг/мл ( $p < 0,01$ ) по сравнению с 1–3 сутками и на 817 нг/мл по сравнению с 5–7 сутками ( $p < 0,001$ ). Также отмечено статистически значимое снижение среднего содержания D-димеров на 12–14 сутки у пациентов с дистальным ТГВНК на 1116 нг/мл ( $p < 0,01$ ) по сравнению с 1–3 сутками и на 378 нг/мл ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 5–7 сутками.

На 1–3 сутки от госпитализации содержание D-димеров у больных первой группы было статистически значимо выше, чем у больных второй группы, на 1245 нг/мл ( $p < 0,01$ ), на 3–5 сутки – на 1145 нг/мл ( $p < 0,01$ ), а на 12–14 сутки – на 1066 нг/мл ( $p < 0,01$ ).

Среднее содержание СРБ у больных с проксимальным тромбозом группы на 1–3 сутки от госпитализации было статистически значимо выше, чем в контрольной группе, на 56,6 мг/л ( $p < 0,01$ ), на 5–7 сутки – на 31,6 мг/л ( $p < 0,01$ ), а на 12–14 сутки – 15,8 мг/л ( $p < 0,01$ ). У больных с дистальным ТГВНК уровень СРБ на 1–3 сутки от госпитализации был статистически значимо выше контрольных данных на 27,0 мг/л ( $p < 0,01$ ), на 5–7 сутки – на 13,0 мг/л ( $p < 0,01$ ), а на 12–14 сутки – на  $4,6 \pm 0,7$  мг/л ( $p < 0,01$ ).

При внутригрупповом сравнении установлено, что у больных первой группы на фоне АКТ происходит статистически значимое снижение среднего содержания СРБ на 5–7 сутки на 25,0 мг/л ( $p < 0,01$ ), а на 12–14 сутки на 40,8 мг/л ( $p < 0,01$ ) в сравнении с 1–3 сутками. Также отмечено статистически значимое снижение среднего содержания СРБ у пациентов с дистальным ТГВНК – на 14,0 мг/л ( $p < 0,05$ ) на 5–7 сутки, а на 12–14 сутки – на 22,4 мг/л ( $p < 0,01$ ) по сравнению с 1–3 сутками.

На 1–3 сутки от госпитализации содержание СРБ у больных первой группы было статистически значимо выше, чем у больных второй группы, на 29,6 мг/л ( $p < 0,01$ ), на 3–5 сутки – на 18,6 мг/л ( $p < 0,01$ ), а на 12–14 сутки – на 11,2 нг/мл ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, среднее содержание D-димеров и СРБ в сыворотке крови у больных с проксимальным ТГВНК было статистически значимо выше, чем при дистальном венозном тромбозе, что свидетельствует о более значи-

мом и протяженном поражении венозного русла.

Корреляционный анализ установил наличие в первой группе ассоциативных взаимосвязей средней силы между содержанием D-димеров и СРБ на 5–7 сутки ( $r=0,55$ ;  $p=0,012$ ) и на 12–14 сутки ( $r=0,46$ ;  $p=0,0042$ ). У больных второй группы была установлена корреляционная взаимосвязь средней силы между содержанием D-димеров и СРБ на 1–3 сутки ( $r=0,58$ ;  $p=0,0092$ ) и на 12–14 сутки ( $r=0,53$ ;  $p=0,0204$ ).

В остром периоде у больных ТГВНК на фоне АКТ установлена тенденция к снижению как среднего содержания D-димеров, так и средней концентрации СРБ на 5–7 и 12–14 сутки по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,01$ ). В первой группе на 12–14 сутки синхронное снижение содержания D-димеров и СРБ наблюдалось у 27 больных (73,0%), снижение одного показателя – у 8 больных (21,6%), а синхронное повышение D-димеров и СРБ отмечено лишь у 2 больных (5,4%). Из них мужчина 45 лет с острым окклюзионным бедренно-подколенно-берцовым флеботромбозом слева, который был переведен на АВК, на 13-е сутки от госпитализации умер от ТЭЛА. При этом у него на фоне лечения отмечался значительный рост содержания СРБ на 5–7 и 12–14 сутки (100 мг/л и более), уровень D-димеров на протяжении всего срока госпитализации был резко повышен (7500 нг/мл и более).

Во второй группе на 12–14 сутки синхронное снижение содержания D-димеров и СРБ наблюдалось у 23 больных (92,0%), снижение D-димеров на фоне роста СРБ – у 1 больного (4,0%), а синхронное повышение D-димеров и СРБ лишь у одной женщины в возрасте 35 лет (4,0%). У нее был диагностирован острый подколенно-берцовый флеботромбоз слева. После терапии НФГ больная была переведена на АВК (варфарин) в суточной дозе 5 мг. На протяжении острого периода наблюдалась тенденция к увеличению содержания СРБ (более 50 мг/л) и D-димеров (более 3000 нг/мл) к 12–14 суткам. Спустя 4 месяца после выписки на фоне приема варфарина больная была госпитализирована повторно с острым рецидивным бедренно-подколенно-берцовым флеботромбозом слева.

Изучено влияние различных уровней СРБ и D-димеров в сыворотке крови на отношение шансов (ОШ) развития ТГВНК. Выявлено, что содержание СРБ в сыворотке до 5,0 мг/л не сопровождалось увеличением отношения шансов развития дистального [OR=0,104; 95% CI: 0.382-6.735,  $p > 0,05$ ] и проксимального ТГВНК [OR=0,021; 95% CI: 0.721-3.774,  $p > 0,05$ ]. Концентрация СРБ в диапазоне от 5,01 до 10,0 мг/л также не влияла на увеличение ОШ развития дистального [OR=1,612; 95% CI: 0.133-37.260,  $p > 0,05$ ] и проксимального тромбоза [OR=1,672; 95% CI:

0.251-33.071,  $p > 0,05$ ], тогда как содержание СРБ в сыворотке крови более 10,0 мг/л ассоциировано с ОШ развития дистального тромбоза в 8,7 раза [OR=8,7; 95% CI: 4.031-18.576,  $p < 0,05$ ], а проксимального тромбоза в 16,8 раза [OR=16,8; 95% CI: 5.592-50.545,  $p < 0,05$ ].

Установлено, что содержание D-димеров в сыворотке крови в диапазонах до 250 нг/мл не сопровождалось увеличением отношения шансов развития как дистального [OR=0,022; 95% CI: 0.001-0.087,  $p > 0,05$ ], так и проксимального [OR=0,007; 95% CI: 0.001-0.055,  $p > 0,05$ ] ТГВНК. Концентрация D-димеров от 251 до 500 нг/мл также не влияла на ОШ развития дистального [OR=0,207; 95% CI: 0.026-1.676,  $p > 0,05$ ] и проксимального [OR=0,132; 95% CI: 0.017-1.055,  $p > 0,05$ ] тромбоза, тогда как повышение содержания D-димеров более 500 нг/мл было ассоциировано с увеличением ОШ развития дистального тромбоза в 35,9 раза [OR=35,9; 95% CI: 9.11-141.17,  $p < 0,05$ ], а проксимального тромбоза в 36,5 раза [OR=36,5; 95% CI: 9.27-143.3,  $p < 0,05$ ].

Таким образом, увеличение содержания D-димеров в сыворотке крови более 500 нг/мл ассоциировано с увеличением ОШ развития как дистального, так и проксимального ТГВНК в 35,9 и 36,5 раза соответственно. Увеличение концентрации СРБ более 10,0 мг/л ассоциировано с увеличением ОШ развития дистального тромбоза в 8,7 раза, а проксимального тромбоза – в 16,8 раза.

### Заключение

Определение содержания D-димеров и СРБ у больных с ТГВНК позволяет оценить его течение и прогноз, а также эффективность АКТ в остром периоде. Применение в остром периоде адекватной АКТ, сопровождающейся синхронным снижением содержания D-димеров и СРБ к 12–14 суткам от момента госпитализации, свидетельствует о благоприятном течении ТГВНК. В то же время нарастание лабораторных маркеров на 5–7 и 12–14 сутки на фоне применения антикоагулянтов, в частности, D-димеров и СРБ, может рассматриваться как прогностически неблагоприятный признак течения ТГВНК с развитием летального исхода или прогрессированием тромбоза.

Установлено, что содержание D-димеров в сыворотке более 500 нг/мл ассоциировано с увеличением ОШ развития проксимального и дистального ТГВНК в 36,5 и 35,9 раза соответственно. Увеличение уровня СРБ в сыворотке более 10 мг/л ассоциировано с увеличением ОШ развития проксимального и дистального тромбоза в 16,8 и 8,7 раза соответственно. Выявлено, что у больных с проксимальным и дистальным ТГВНК в остром периоде в течение 12–14 суток среднее содержание D-димеров и СРБ в сыворотке крови статистически значимо выше, чем

у здоровых лиц. При этом в остром периоде средние значения D-димеров и СРБ при проксимальном тромбозе статистически значимо выше по сравнению с дистальным тромбозом. Имеется умеренная корреляционная взаимосвязь между содержанием D-димеров и СРБ в сыворотке на 5–7 и 12–14 сутки от госпитализации у больных с проксимальным ТГВНК, на 1–3 и 12–14 сутки у больных с дистальным ТГВНК на фоне АКТ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы:

1. Othieno R, Okpo E, Forster R. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 9.01.2018. DOI:10.1002/14651858.
2. Kearon C, Akl AE, Comerota AJ. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016; 149(2): 315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
3. Lutsey PL, Horvath KJ, Fullam L. et al. Anticoagulant Preferences and Concerns among Venous Thromboembolism Patients. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018;118 (3): 553-561.
4. Kahn SR, Springmann V, Schulman S. et al. Management and adherence to VTE treatment guidelines in a national prospective cohort study in the Canadian outpatient setting. *The Recovery Study*. *Thromb Haemost*. 2012; 108: 493-498.
5. Андрияшкин А.В., Арутюнов Г.П., Бритов А.Н. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015; 4(2-2): 10-17.
6. Potu KC, Ketineni S, Lamfers R. A Primer on Diagnostic and Financial Implications of D-dimer Testing. *S D Med*. 2016; 69(9): 414-417.
7. Jezovnic MK, Poredos P. Idiopathic venous thrombosis is related to systemic inflammatory response and to increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction. *Int. Angiol*. 2010; 29(3): 226-231.
8. Reber G, de Moerloose P. Standardization of D-dimer testing. In: *Quality in laboratory hemostasis and thrombosis*. Willey-Blackwell, Sheffield, UK. 2009: 99-109.
9. Петриков А.С., Шойхет Я.Н., Дудин Д.В. Течение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии в остром периоде в зависимости от содержания D-димеров и С-реактивного белка на фоне лечения. *Медицинский вестник юга России*. 2017; 3: 78-79.
10. Wang MF, Yang LH, Yang XL. et al. Correlation of inflammatory marker and coagulation factors with deep vein thrombosis. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2010; 18(3):753-756.

11. Lippi G, Favaloro EJ, Montagnana M, Franchini M. C-reactive protein and venous thromboembolism: causal or casual association? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2010; 48(12): 1693–1701.

12. Kunutsor SK, Seidu S, Blom AW, Khunti K, Laukkanen JA. Serum C-reactive protein increases the risk of venous thromboembolism: a prospective study and meta-analysis of published prospective evidence. *European Journal of Epidemiology*. 2017; 32: 657–667.

13. Thomas EA, Cobby MJ, Rhys Davies E, Jeans WD. Whicher Liquid crystal thermography and C reactive protein in the detection of deep venous thrombosis. *J.T.V.M.J.* 1989; 299: 951–952.

14. Петриков А.С., Шойхет Я.Н., Белых В.И. Многофакторный анализ риска тромбозов вен нижних конечностей, тромбозов легочной артерии на основе маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции. Барнаул, 2015: 262.

15. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein and risk of venous thromboembolism in the general population. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2010; 30(8): 1672–1678.

16. Петриков А.С., Белых В.И., Карбышев И.А., Шойхет Я.Н. Взаимосвязь С-реактивного белка с венозными тромбозами и осложнениями. *Проблемы клинической медицины*. 2015; 1(35): 41–45.

17. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 102(4): 615–619.

18. Петриков А.С., Шойхет Я.Н., Дудин Д.В., Карбышев И.А., Белых В.И. Оценка течения венозных тромбозов и осложнений в остром периоде в зависимости от содержания маркеров гемостаза и воспаления. *Материалы всероссийской научно-практической конференции «Экстренная и неотложная медицинская помощь – XXI век»*. Барнаул, 2017: 212–215.

19. Olson NC, Cushman M, Lutsey PL. et al. Inflammation markers and incident venous thromboembolism: the reasons for geographic and

racial differences in stroke (REGARDS) cohort. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014; 12: 1993–2001.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Петриков Алексей Сергеевич, д.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка и госпитальной хирургии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75. Тел.: (3852) 685144. E-mail: petricov@asmu.ru

#### Информация об авторах

Дудин Денис Валерьевич, ассистент кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка и госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1. Тел.: (3852) 268233. E-mail: ya.denis-dudin@yandex.ru

Попкова Любовь Никитична, заведующая лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики Городской больницы № 5, г. Барнаул. 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75. Тел.: (3852) 268277. E-mail: gb5\_barnaul@mail.ru

Володин Илья Владимирович, врач клинической лабораторной диагностики Городской больницы № 5, г. Барнаул. 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75. Тел.: (3852) 268277. E-mail: gb5\_barnaul@mail.ru

Шойхет Яков Нахманович, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка и госпитальной хирургии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75. Тел.: (3852) 685023. E-mail: starok100@mail.ru