

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СЕРЕДИЦКИЙ
АЛЕКСЕЙ ВИКТОРОВИЧ

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЗА
ГЛУБОКИХ ВЕН КОНЕЧНОСТЕЙ

3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия (медицинские науки)

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Борис Семенович Суковатых,
доктор медицинских наук, профессор;
Сергей Викторович Сапелкин,
доктор медицинских наук

Курск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ	5
ГЛАВА 1. ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ.	
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	16
1.1 Эпидемиология и факторы риска	16
1.2 Современная диагностика венозного тромбоза.....	26
1.3 КТ- и МР-флебография в диагностике ВТЭО	38
1.4 Антикоагулянтная терапия ВТЭО.....	39
1.5 Эндоваскулярная хирургия тромбозов глубоких вен	44
РЕЗЮМЕ.....	61
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	63
2.1 Клинико-демографическая характеристика, методы исследования и лечения с помощью регионарного катетерного тромболиза (РКТ) проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей	65
2.2 Клинико-демографическая характеристика, методы исследования и лечения с помощью (РКТ) различными фибринолитическими препаратами	74
2.3 Клинико-демографическая характеристика, методы исследования и лечения эндоваскулярными хирургическими способами проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей	79
2.4 Клинико-демографическая характеристика, методы исследования и лечение с применением венозного стентирования в остром периоде тромбоза глубоких вен	87

2.5 Клинико-демографическая характеристика, методы исследования и эндоваскулярное лечение тромбозов глубоких вен верхних конечностей	95
2.6 Статическая обработка полученных результатов	100
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕГИОНАРНОГО ТРОМБОЛИЗИСА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЗОВ ГЛУБОКИХ ВЕН	102
3.1 Эффективность регионарного катетерного тромболизиса при лечении проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей с поражением подвздошно-бедренного, бедренно-подколенного и подколенно-берцового сегментов	102
3.2 Клиническое наблюдение №1	108
3.3 Эффективность регионарного катетерного тромболизиса при лечении проксимальных тромбозов глубоких вен различными фибринолитическими препаратами	112
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЧРЕСКОЖНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРОМБЭКТОМИИ И РЕГИОНАРНОГО КАТЕТЕРНОГО ТРОМБОЛИЗИСА У БОЛЬНЫХ С ТРОМБОЗАМИ ГЛУБОКИХ ВЕН	120
4.1 Эффективность эндоваскулярных способов лечения (регионарного катетерного тромболизиса и чрескожной механической тромбэктомии) проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей	120
4.2 Клиническое наблюдение №2	127
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ВЕНОЗНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН	131
5.1 Эффективность венозного стентирования в остром периоде тромбоза глубоких вен	131

5.2 Предикторы возникновения посттромботической болезни у пациентов после венозного стентирования в остром периоде тромбоза глубоких вен	138
5.3 Клиническое наблюдение №3	164
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ ГЛУБОКИХ ВЕН ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.....	171
6.1 Клиническое наблюдение №4	177
6.2 Клиническое наблюдение №5	184
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	192
ВЫВОДЫ.....	200
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	202
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	204
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	206

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО) являются актуальной проблемой не только сердечно-сосудистой хирургии, но и медицины в целом. Трудно найти клиническую медицинскую специальность в которой у больных не развивались ВТЭО [10,39,91,105,234,241,292,321]. Под венозным тромбозмболизмом понимают тромбоз поверхностных и глубоких вен, тромбозмболию легочной артерии (ТЭЛА) [36,252,319,320,354,375].

Медико-социальная значимость тромбозов глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей остается высокой [371,378]. В России отмечается отчетливая тенденция к росту ВТЭО. В середине 20 века ежегодно регистрировалось 100 случаев развития ВТЭО на 100 тыс. населения, к концу 20 века – 200 случаев, а к концу 2-го десятилетия 21 века этот показатель возрос еще на 10%. Еще большее распространение ВТЭО имеет у лиц пожилого и старческого возраста, частота у которых достигает 300 случаев [33,35,94,171,202]. Во время недавней пандемии коронавируса отмечался всплеск случаев ВТЭО. Результаты лечения тромбозов глубоких вен оставляют желать лучшего, несмотря на внедрение в широкую клиническую практику высокоэффективных пероральных антикоагулянтов. После проведения консервативного лечения рецидив заболевания может достигать 15% [51,215,232,236,362]. У более половины больных развивается посттромботическая болезнь (ПТБ), которая приводит к стойкой утрате трудоспособности у 5-10% больных. Следует подчеркнуть возрастание частоты ТЭЛА до 15-30% с фатальным исходом у 2-6% больных [113,130,293,294,340,347,356]. Подавляющее число пациентов, перенесших ТЭЛА, становятся инвалидами. Экономические затраты на лечение больных огромны. В США они составляют около 2 млрд. долларов в год. В России затраты на лечение одного пациента колеблются от 50 до 100 тыс. рублей [5,39,40,54,78,86,99,148].

Вопреки кажущейся простоте диагностики и лечения острого варикотромбофлебита, его социальное значение остается весомым [2,19,73,132]. В первую очередь, как причины распространения тромба на глубокие вены и развития ТЭЛА, достигающей 7-32%, а во-вторых, как первичное проявление нарушений системы гемостаза, встречающееся у 59% больных [131].

Несмотря на имеющиеся и постоянно обновляемые стандарты диагностики и лечения тромбоза глубоких вен, остаются дискуссионные вопросы в применении эндоваскулярных способов лечения, в тех ситуациях, когда традиционные подходы оказываются недостаточно эффективны, а существующие методы требуют усовершенствования.

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ПРОБЛЕМЫ

С внедрением в широкую клиническую практику пероральных антикоагулянтов появилась тенденция к улучшению результатов лечения больных с тромбозом глубоких вен. Наиболее изученным антикоагулянтом является варфарин, который остается в арсенале сосудистого хирурга и до недавнего времени считался «золотым стандартом» антикоагулянтной терапии. Назначение варфарина требует обязательной стартовой терапии гепарином [1,4,6,34,38]. Современные пероральные антикоагулянты (ПОАК) ингибиторы Ха фактора свертывания крови апиксабан и ривароксабан назначают без стартовой терапии гепарином [42,43,58,59,61,67,71,82, 120, 164]. Влияние стартовой терапии гепарином при лечении ВТЭО ингибиторами Ха фактора свертывания крови остается мало изученным. Результаты лечения больных с тяжелой венозной недостаточностью, возникшей при проксимальных тромбозах глубоких вен, остаются неудовлетворительными [84,87,88,161]. В первую очередь, из-за высокой частоты развития посттромботической болезни в результате недостаточной реканализации магистральных тромбированных вен, основной причиной которой является

резко выраженный воспалительный процесс в стенке вены и паравазальной клетчатке [80,81,90,183,198,216,341].

Лидирующее положение в мировой практике лечения тромбозов глубоких вен занимают эндоваскулярные технологии: регионарный катетер-управляемый тромболизис (РКТ), чрескожная механическая тромбэктомия (ЧМТ) и венозное стентирование [169,178,179,189,232,285,305,343]. В России опыт применения этих методик небольшой, но имеется положительная тенденция к росту числа использований РКТ [22,97]. В настоящее время существует широкий выбор фибринолитических препаратов, применяемых как для системного тромболизиса при ТЭЛА, ишемическом инсульте, так и для локального катетерного тромболизиса при ТГВ [200]. Каким из этих препаратов следует отдавать предпочтение, есть ли возможность снижения числа геморрагических осложнений при выборе способа введения и дозирования [56,160,176].

Основным показанием для применения РКТ является прогрессирующая флегмазия нижней конечности, развивающаяся на поздних сроках развития заболевания у больных с распространенными тромбозами глубоких вен нижних конечностей [41,102,145,268,269,289]. До настоящего времени не опубликованы результаты использования других эндоваскулярных технологий у этой категории больных.

Общепринятым сосудистым доступом для регионарного катетерного тромболизиса и чрескожной механической тромбэктомии является подколенная вена, изучение эффективности других доступов не произведено [85,175,191,208,273,288,306,333]. Не установлено, какой из методов эндоваскулярного лечения РКТ или ЧМТ более эффективен и в каких случаях надо применять их сочетание [30,174,185,193,197]. Открытым остается вопрос о необходимости венозного стентирования в остром периоде тромбоза глубоких вен. В настоящее время стентирование применяют в основном, при посттромботических стенозах и окклюзиях [31,224,231,239,275,276,281].

Регионарный катетерный тромболизис нашёл широкое применение при лечении тромбозов глубоких вен нижних конечностей, его эффективность достаточно высока [160,176]. Возможность его применения при тромбозах глубоких вен верхних конечностей освещена недостаточно и не систематизирована. В отечественной литературе описываются единичные клинические наблюдения, посвященные применению этого способа при лечении болезни Педжета-Шреттера [56].

Эти нерешённые вопросы и послужили предметом выполнения диссертационного исследования.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных с тромбозом глубоких вен путем разработки новых и оптимизации существующих способов лечения с применением рентгенэндоваскулярных технологий.

Задачи исследования:

1. Оптимизировать методику регионарного катетерного тромболизиса у больных с проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей путем введения фибринолитика по всей длине тромба.
2. Сравнить результаты лечения проксимальных тромбозов глубоких вен регионарным катетерным тромболизисом с применением урокиназы и алтеплазы.
3. Сравнить эффективность чрескожной механической тромбэктомии, регионарного катетерного тромболизиса и их сочетанного применения в лечении острых тромбозов глубоких вен.
4. Определить эффективность венозного стентирования в остром периоде тромбоза глубоких вен при комбинированном применении эндоваскулярных технологий и разработать критерии отбора пациентов для лечения с помощью данных методик.

5. Сравнить результаты традиционного консервативного и рентгенэндоваскулярного хирургического лечения тромбозов глубоких вен верхних конечностей.

6. Разработать алгоритм применения рентгенэндоваскулярных методов лечения тромбоза глубоких вен в зависимости от сроков развития заболевания: ранние (до 7 суток) и поздние (свыше 7 суток).

7. Построить прогностическую модель и выявить факторы, влияющие на развитие посттромботической болезни у пациентов с ТГВ, лечение которым проводилось с последовательным применением рентгенэндоваскулярных технологий: регионарного катетерного тромболизиса, чрескожной механической тромбэкстракции и стентирования в остром периоде.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

1. Обоснована необходимость введения фибринолитического препарата равномерно по всей длине тромбированных вен при проведении регионарного катетерного тромболизиса (патент РФ на изобретение №2729435).

2. Доказано повышение эффективности реканализации тромбированных вен при применении фибринспецифического тромболитического препарата алтеплаза.

3. Установлено, что повышение эффективности регионарного тромболизиса достигается сочетанным применением с чрескожной механической тромбэктомией.

4. Доказана максимальная эффективность рентгенэндоваскулярного хирургического лечения проксимальных тромбозов глубоких вен путем последовательного применения регионарного тромболизиса, чрескожной тромбэктомии и венозного стентирования в остром периоде заболевания.

5. Выявлено, что рентгенэндоваскулярное лечение – регионарный катетерный тромболизис, дополненный в необходимых случаях венозным стентированием в остром периоде в сочетании с назначением антикоагулянтов, повышает эффективность реканализации глубоких вен верхних конечностей и снижает клинические проявления нарушений венозного оттока, что положительно влияет на качество жизни пациентов.

6. В результате статистической обработки клинικο-демографических данных пациентов, получивших комбинированное эндоваскулярное лечение в полном объеме, определены факторы, статистически значимо влияющих на появление ПТБ.

7. Получена прогностическая модель, позволяющая оценивать вероятность проявления признаков ПТБ после рентгенэндоваскулярного лечения.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнение регионарного катетерного тромболизиса равномерно по всей длине тромбированных сегментов вен при лечении проксимальных тромбозов с поражением подвздошно-бедренного, бедренно-подколенного и подколенно-берцового сегментов позволяет восстановить просвет на всем протяжении и снизить выраженность посттромботического синдрома. Использование фибринспецифичных тромболитиков улучшает реканализацию тромбированного сегмента вены, а при использовании в случаях тромбоза глубоких вен верхней конечности позволяет снизить дозировку в два раза без потери эффективности. Сочетанное применение регионарного тромболизиса и чрескожной механической тромбэктомии у больных с проксимальным тромбозом глубоких вен на поздних сроках развития заболевания позволяет повысить эффективность лечения. Сочетание регионарного катетерного тромболизиса, механической тромбэктомии и

венозного стентирования при лечении проксимального тромбоза глубоких вен позволяет избежать развития посттромботического синдрома. Доказано, что венозное стентирование в остром периоде тромбоза глубоких вен предупреждает развитие рецидива тромбоза и ускоряет процессы реканализации. Установлено, что при лечении тромбозов глубоких вен эндоваскулярными технологиями применение ПОАК эффективно и безопасно. Выявлено, что степень лизиса тромба статистически значимо влияет на возникновение симптомов ПТБ.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Введение фибринолитического препарата равномерно по всей длине тромбированной вены повышает эффективность регионарного катетерного тромболизиса.
2. Использование фибринспецифичных тромболитических препаратов при локальном тромболизисе в глубоких венах конечностей повышает эффективность реканализации без увеличения количества геморрагических осложнений.
3. Сочетанное применение регионарного катетерного тромболизиса и чрескожной механической тромбэктомии на поздних сроках развития тромбоза глубоких вен позволяет повысить эффективность эндоваскулярного лечения.
4. Венозное стентирование в остром периоде тромбоза глубоких вен при наличии остаточного стеноза после применения регионарного тромболизиса и чрескожной механической тромбэктомии предотвращает рецидив заболевания и уменьшает проявления посттромботического синдрома.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое исследование носило проспективный характер и проведено на базе двух центров: БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» г. Орел и ОБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Курска.

В соответствии с целью и задачами исследования было проведено сравнение результатов лечения статистически однородных контрольной группы больных, лечившихся по общепризнанной традиционной технологии, и основной группы пациентов, лечение которых проводилось в соответствии с новыми подходами, разработанными в клинике. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Диагностическая программа соответствовала Российским клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений. Она включала физикальные, лабораторные, ультразвуковые, рентгенологические методы исследования, изучение качества жизни больных после проведенного лечения.

СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ ПАСПОРТУ НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Научные положения диссертационной работы полностью соответствуют паспортам специальностей 3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия (медицинские науки), 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки).

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ И АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Апробация диссертационной работы состоялась 28 апреля 2023 года во время межкафедральной конференции Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения проведенного исследования доложены и обсуждены на следующих научных конференциях:

В 2016г. – XI научно-практическая конференция Ассоциации флебологов г. Новосибирск, Пленум президиума Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Тромботические осложнения в практике хирургов, кардиологов, онкологов, травматологов, урологов и акушер-гинекологов» г. Ростов-на-Дону.

В 2017 г. – Национальный хирургический конгресс совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ г. Москва, XXXIII Международная конференция Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Отдаленные результаты и инновации в сосудистой хирургии» г. Сочи, 27th Congress of the world society of cardiovascular and thoracic surgeons (WSCTS-2017) «Bridging the GAPS» г. Астана, Казахстан, 2-й Международный Форум Антикоагулянтной терапии (ФАКТ-2017) г. Москва.

В 2018 г. – 26th annual meeting of Asian society of cardiovascular and thoracic surgery (ASCVTS-2018) Russia, г. Москва, XXXI Международная конференция «Перспективы сосудистой хирургии в стране и ее регионах» г. Ярославль, 3-й

Международный форум антикоагулянтной и антиагрегантной терапии (ФАКТplus-2018) г. Москва, XII научно-практическая конференция ассоциации флебологов России с международным участием «Актуальные вопросы флебологии», г. Рязань.

В 2019 г. – 4-й Международный форум антикоагулянтной и антиагрегантной терапии (ФАКТplus-2019) г. Москва, XI-й Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Медицинская диагностика- 2019», г. Москва, XXXV Международная конференция «Внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию», г. Санкт-Петербург.

В 2021 г. – XV юбилейный Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Медицинская диагностика 2021», г. Москва.

В 2023 г. – XXXVII конференция Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и V конференция по патологии сосудов Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, г. Москва.

В 2024 г. – XXVI Московский международный конгресс по рентгенэндоваскулярной хирургии, г. Москва.

В 2025 г. – II Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы сердечно-сосудистой хирургии», г. Курск, Областная научно-практическая конференция с международным участием «Новые горизонты в лечении сосудистой патологии», Республика Беларусь, г. Гомель.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные результаты работы были внедрены в лечебную работу БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» и ОБУЗ ГКБ СМП г. Курска и в учебный процесс кафедр хирургического профиля двух университетов: кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Курский государственный

медицинский университет» и кафедры общей хирургии и анестезиологии ФГБОУ ВО МИ «Орловский государственный университет».

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

По теме диссертации опубликованы – 19 научных статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 13 из которых в журналах, входящих в список Scopus, 15 тезисов в материалах конференций различного уровня. Диссертантом в соавторстве получены 2 патента на изобретение. Издательством РАН в 2022г. опубликовано руководство для врачей «Тромбоэмболия легочной артерии» под редакцией академика Л.С. Кокова, куда включена глава автора. Опубликованные материалы полностью отражают содержание работы.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Диссертация написана на 250 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: актуальность, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключения, выводы, практические рекомендации, список литературы из 379 источников, из которых 159 российских и 220 зарубежных. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 40 рисунками.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Диссертантом выбрано направление исследований для решения существующей проблемы, определен дизайн, проведен поиск литературных источников и составлен обзор литературы, определены цели и задачи исследования. Лично выполнено абсолютное большинство эндоваскулярных вмешательств у пациентов с тромбозами глубоких вен. Автор провел анализ результатов исследования и их статистическую обработку. Доля автора в совместных публикациях составила 80-85%.

ГЛАВА 1. ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология и факторы риска

В настоящее время термин «венозные тромбоэмболические осложнения» (ВТЭО) активно применяется в научно-практической медицине и объединяет такие заболевания как тромбоз поверхностных и глубоких вен, тромбоэмболию легочной артерии [19,36,40,106,240,350].

Наиболее значимыми в плане развития тяжелых осложнений и исходов по праву считают тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и связанную с ним тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). В Российской Федерации ежегодно регистрируется до 80000 случаев ТГВ и легочную тромбоэмболию в 35-40 на 100000 населения [13,37,53,106,124]. Фатальные осложнения в первый месяц возникают у 6% пациентов, а в последующие 5 лет после перенесенной ТЭЛА в результате развития хронической постэмболической легочной гипертензии умирает еще до 15% пациентов. Статистические данные РФ по заболеваемости острыми венозными тромбозами демонстрируют более высокую встречаемость 1,5-1,6 случаев на 1000 населения в год, по сравнению с зарубежными данными 0,5-1,2 случая [22,36,38,55,171,358]. Возможной причиной данного явления может быть постепенное «старение» населения РФ и глубокий демографический кризис, с постоянным ежегодным уменьшением рождаемости.

В настоящее время большое внимание уделяется профилактике и ранней диагностике такого заболевания, как посттромботическая болезнь (ПТБ), возникающего у 20-50% пациентов, перенесших ТГВ [30,31,39,40,157,209,222]. При этом различные проявления ХВН возникают у 50-100% пациентов. Как отмечает Ю.М. Стойко, посттромботические проявления становятся симптомными в течение двух лет от перенесенного эпизода ТГВ [40]. При этом несмотря на разработку и внедрение стандартов лечения, клинических рекомендаций,

статистические данные о смертности от данной патологии свидетельствуют о увеличении случаев развития ВТЭО [222,230,252,276,315,327,356].

Частота тромбоза глубоких вен нижних конечностей у лиц молодого и среднего возраста ежегодно составляет порядка 150-200 случаев на 100000 взрослого населения. В пожилом и старческом возрасте частота ТГВ увеличивается до 300 случаев на 100000 населения в год, что обусловлено снижением физической активности и наличием у этой категории населения большого количества соматических заболеваний в стадии декомпенсации [22,36,38,171,252]. Более 25 % случаев ТГВ и ТЭЛА возникает непосредственно при различных оперативных вмешательствах. ТГВ является одной из главных причин послеоперационной летальности. Однако при сравнении частоты летальности в терапевтических и хирургических отделениях оказалось, что она выше в отделениях терапевтического профиля, что обусловлено декомпенсацией жизненно важных органов и систем.

Именно поэтому большое внимание профилактике ВТЭО уделяется в настоящее время у пациентов терапевтического профиля. Nicolaidis A.N. с соавторами (2024г.) считают, что всем тяжело больным пациентам, находящимся в терапевтическом отделении или реанимационном блоке с застойной сердечной недостаточностью III/IV класса по NYHA, дыхательной недостаточностью на ИВЛ или без, или декомпенсацией заболеваний дыхательной системы, активным раком, требующим лечения, острым инфекционным заболеванием, включая острые инфекции и сепсис, ревматическими и воспалительными заболеваниями, ишемическим инсультом или острым инфарктом миокарда, следует провести оценку риска ВТЭО при поступлении и рассмотреть возможность проведения тромбопрофилактики в стационаре [322].

Не стоит забывать и о тромбофлебите поверхностных вен, как неотъемлемой части ВТЭО. Частота тромбоза варикозно измененных поверхностных вен колеблется от 30-60 случаев на 100000 населения в молодом возрасте до 90-180 в пожилом и старческом возрасте [26,36,73,105]. Основными факторами риска развития тромбоза является замедление кровотока в варикозных венах, диссекция интимы и флебосклероз стенки вены, развитие гиперкоагуляции из-за изменения

состава крови при различных патологических состояниях. Бесспорным фактором развития тромбоза является степень варикозного расширения поверхностных. Тромбоз малоизмененных вен возникает крайне редко и основной его причиной является травматическое повреждение [36,55,110,131,377].

В Российской Федерации в 2023 году Ассоциацией флебологов России приняты клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбоза (тромбофлебита) поверхностных вен конечностей, в них уравниваются понятия тромбоза и тромбофлебита, но разграничиваются определения варикотромбофлебита и тромбофлебита в неизмененных варикозной трансформацией венах [131]. Частота встречаемости тромбофлебита поверхностных вен (ТФПВ) в разных странах различна. Например, в США встречается у 1 на 1000 населения, в год возникая у 125000 человек [171,173]. О частоте распространения тромбофлебита поверхностных вен среди населения РФ до сих пор встречаются разноречивые данные. В.С. Савельев объединяет все случаи венозного тромбоза и говорит о встречаемости у 240 000 человек в год [107]. Согласно исследованию «Спектр», проведенному флебологами в нашей стране, тромбофлебит поверхностных вен встречается у 7% пациентов с хроническими заболеваниями вен [100,131]. Необходимо отметить большое количество нерегистрируемых субклинических случаев тромбофлебита поверхностных вен, приводящих к распространения тромботического процесса на систему глубоких вен или приводящих к тромбоэмболии легочной артерии [17,128,136,143,370].

Немаловажное значение имеет возраст больных. В пожилом и старческом возрасте резко увеличивается количество соматических заболеваний, отрицательно влияющих на состояние внутренней среды организма в сторону развития гиперкоагуляции. В этом возрасте подавляющее число людей страдает ИБС, гипертонией, хронической сердечной недостаточностью, что замедляет венозный отток из нижних конечностей и способствует развитию венозных тромбоэмболических осложнений [14,16,93,192,245,251].

В настоящее время основным методом лечения этого заболевания является антикоагулянтная терапия, которая позволяет прервать распространение тромбоза

и перевести пациента в хроническую форму заболевания [117,149]. Оперативное лечение выполняется в условиях специализированных сосудистых отделений и составляет небольшой процент от общего числа больных [47,68,210].

Нет статистически достоверной разницы по частоте встречаемости ВТЭО среди мужчин и женщин, хотя некоторые авторы отмечают, что среди лиц молодого возраста преобладают женщины, а в более старших категориях разницы нет [40,100,106,107,252]. Следует подчеркнуть, что имеется достаточно большая группа лиц с бессимптомной клинической картиной заболевания, первым проявлением которого является ТЭЛА [98]. Последняя, занимает третье место по частоте причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваниях, уступая лишь инфаркту миокарда и инсульту. Прослеживается зависимость увеличения смертности от ТЭЛА от возраста пациентов. У лиц молодого и среднего возраста она составляет 40-42%, а у лиц пожилого и старческого возраста возрастает до 60-65% [31,37,40,171,230].

Этиологически, около 20% случаев ВТЭО связано с онкологическими заболеваниями, около 50% - с хирургией, травмой и иммобилизацией. Остальные 30% (от 26 до 47% по различным данным) относятся к «идиопатическим» или «неспровоцированным» ВТЭО. При систематическом исследовании на тромбофилию, большая часть пациентов (25-50%) с ВТЭО имело одно или более тромбофилических состояний, таких как мутация фактора V Лейдена, мутация 20210 протромбина, дефицит антитромбина, протеина С или S, антифосфолипидный синдром [250,254,255,279,320,328].

Еще в 1865 г. R. Virchow описал сочетание патологических факторов, являющихся основным пусковым механизмом внутрисосудистого образования тромбов и известных как триада Вирхова [376]. Современная трактовка классического описания триады включает в себя:

- нарушение состава крови (гиперкоагуляцию);
- повреждение эндотелия сосудистой стенки;
- нарушение тока крови (венозный стаз).

Теория Вирхова до сих пор является основополагающей, однако постоянно появляются различные публикации, освещающие каждый из пунктов в новом свете [55,304,308,354]. По-прежнему ведущая роль принадлежит дисбалансу между механизмами защиты от тромбообразования и тромбогенными факторами.

Врождённые предрасполагающие факторы венозного тромбоза

1. Дефицит естественных ингибиторов коагуляции:

- Антитромбина III,
- Протеина C,
- Протеина S,
- Кофактора II гепарина,
- Патологический фибриноген (дисфибриногенемия),
- Дисфибринолиз,
- Дефицит плазминогена,
- Патология активатора плазминогена,
- Избыточный уровень ингибитора активатора плазминогена,
- Повреждение сосудистой стенки,
- Мутация гена протромбина,
- Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента.

Приобретённые предрасполагающие факторы венозного тромбоза:

- Активация факторов коагуляции и нарушения фибринолиза (злокачественное новообразование, беременность, роды),
- Патология тромбоцитов (миелопролиферативные состояния, тромбоцитемия, сахарный диабет, гиперлипидемия),
- Замедление и/или нарушение тока крови (возраст старше 40 лет, иммобилизация, инфаркт миокарда, инсульт, застойная сердечная недостаточность),
- Изменения реологии крови (полицитемия, дегидратация),
- Повреждение эндотелия и сосудистой стенки (лучевая терапия, стенты, катетеры, контрасты),

- Лекарственная терапия (анестетики, релаксанты, химиотерапия, оральные контрацептивы).

Пусковые факторы:

- травма или чрезмерное физическое напряжение,
- бактериальная инфекция,
- длительный постельный режим при хирургических, терапевтических, неврологических заболеваниях,
- ДВС-синдром.
- Сценарии эволюции тромба в венозном русле могут быть следующими:
- Спонтанный лизис,
- Прогрессирование тромбообразования в проксимальном и дистальном направлении,
- Отрыв тромба или его части с эмболией ветвей легочной артерии,
- Организация тромботических масс с реканализацией или стойкой окклюзией,
- Рецидив тромбоза.

Причиной тромбообразования в венозной системе является дисбаланс между локальной системной прокоагулянтной и антикоагулянтной и про- и антифибринолитической активностью. Согласно триаде Р. Вирхова, упомянутой ранее, все патологические процессы могут быть разделены на 3 категории: нарушение потока крови, нарушение сосудистой стенки и нарушения состава крови [55,376]. В таблице №1 приведено разделение патогенетических факторов согласно триаде Вирхова.

Таблица 1 – Патологические механизмы согласно триаде Вирхова

Нарушение тока крови (венозный стаз)	Повреждение сосудистой стенки	Нарушение состава крови
1. Экстравазальная компрессия проксимальных вен: • опухоль	1. Злокачественная инфильтрация 2. Воспалительная инфильтрация 3. Хирургия 4. Пункция вены	1. Дегидратация 2. Гиперглобулинемия 3. Полицитоз 4. Гиперфибриногенемия 5. Наследственная тромбофилия

• артериальная аневризма • жгут • лимфоцеле • киста Бейкера • беременность 2. Внутренняя обструкция вены: • резидуальный тромбоз вены после перенесенного ТГВ • чужеродное тело (катетер, кавафилتر, электрод кардиостимулятора) 3. Иммобилизация 4. Ожирение 5. Застойная сердечная недостаточность 6. Варикозное расширение вен 7. Нарушение дыхательных движений	5. Другая травма 6. Гипергомоцистеинемия 7. Антифосфолипидные антитела/волчаночноподобный антикоагулянт 8. Гепарининдуцированная тромбоцитопения 9. Резидуальный тромбоз после перенесенного ТГВ	6. Антифосфолипидные антитела / волчаночноподобный антикоагулянт 7. Гепарининдуцированная тромбоцитопения 8. Опухолевые прокоагулянты 9. Беременность, послеродовой период 10. Медикаменты
--	---	---

Циркулирующие в крови протеины коагуляции после контакта с поврежденной поверхностью сосуда переходят в активную форму (все начинается с активации фактора Хагемана). Повреждение эндотелия сопровождается выделением интерлейкинов, фактора агрегации тромбоцитов, который активирует тромбоциты и коагуляционный каскад. Поверхность эндотелия приобретает повышенную тромбогенность и адгезивность. При этом одну из ключевых ролей в процессе гемостаза играют тромбоциты, к которым присоединяются адреналин, АДФ, тромбин, коллаген, переводя тромбоциты в «активированное» состояние. Активированные тромбоциты секретируют множество биологически активных соединений, которые, в свою очередь, ускоряют коагуляцию. Формированию тромба способствует тканевый тромбопластин, который в избыточном количестве поступает из поврежденных тканей в кровеносное русло [55,323,359].

Патогенетические механизмы тромбообразования в настоящее время рассматриваются путем взаимодействия клеточно-молекулярных механизмов, их главной роли в формировании венозных тромбов. Доказано, что в условиях *in vivo*

каждый по отдельности компонент триады не может самостоятельно привести к тромбообразованию [323,377,378]. При этом ведущую роль играют гиперкоагуляция и изменение скорости кровотока, повреждение венозной стенки следует рассматривать как вторичное изменение эндотелия под действием измененной скорости кровотока с активацией циркулирующих в крови прокоагулянтных компонентов [150].

В настоящее время лабораторная диагностика позволяет достаточно точно оценить изменения в составе крови, что является первым компонентом триады: белки и клетки системы гемостаза [18,20,48,127,188,207,316]. Говоря о стазе, следует понимать не только замедление скорости кровотока, но и его ускорение. Например, Зубаирова Л.Д. и соавторы (2013г.), считают важными «скорость сдвига» и «силу сдвига». Первое, это скорость тока крови, влияющая на транспортировку клеток и прокоагуляционных белков в зоне образования тромба, оцененную в разных направлениях. «Сила сдвига» — это гидродинамическая энергия, запускаящая триггерный механизм гиперкоагуляционной активации эндотелия и элементов крови [26]. Активация третьего компонента вирховской триады, это изменение активности тканевого фактора, фосфолипидной поверхности мембран эндотелиоцитов, активации адгезивных белков поверхности эндотелия для «улавливания» из кровотока тромбоцитов и лейкоцитов, также появление микрочастиц или «клеточного мусора», участвующих в процессе формирования сгустков [50,106,194]. Поддержание жидкого состояния крови в сосудах обеспечивается двумя системами — свертывающей и противосвертывающей, находящимися между собой в динамическом равновесии благодаря взаимодействию тромбоцитарного аппарата, плазменных факторов и компонентов сосудистой стенки. При этом необязательно равноценное сочетанное действие всех трех вирховских факторов, достаточно преобладания двух из них или даже одного [55,359,376]. Некоторые работы показывают не только возникновение замедления кровотока в подклапанных зонах вен и в варикозно-трансформированных расширениях, но и ускорение линейной скорости кровотока в проксимальных сегментах тромбированной вены. Вероятнее всего, здесь нужно

думать о сочетанном влиянии изменений скоростных характеристик кровотока, когда формируются зоны турбулентного потока, приводящие к микроповреждениям эндотелия венозной стенки [286,304,359]. Другим важным фактором тромбообразования является повышенная коагуляционная активность организма, имеющая приобретенный или физиологический характер. При этом факторы предрасполагающие к ней общеизвестны и тесты тромбодинамики, тромбоэластографии позволяют спрогнозировать вероятность развития тромбоза до его развития [28,188,331].

Наследственные тромбофилии обусловлены комплексом генетических изменений являются ведущей причиной тромбообразования у лиц молодого возраста. По данным большинства исследователей, в 8-10% они являются причиной всех венозных тромбозов у пациентов в возрасте до 45 лет [254,255,328,368]. В исследованиях, проведенных J.Hirmerova, L.S. Howard, частота тромбофилий у молодых лиц составила 35% [254,255]. Американская ассоциация гематологов приводит данные о встречаемости тромбофилических состояний у больных поверхностным варикотромбофлебитом до 65% случаев [171]. Из генетических полиморфизмов, связанных с патологией гемостаза основное значение имеют дефицит протеинов C и S, антитромбина-3, мутация гена протромбина G20210A, вызывающего избыточный синтез протромбина, Лейденовская мутация V фактора, обуславливающая резистентность V фактора к активированному протеину C [14,55,245]. При этом ряд исследователей отмечают, что наличие у пациентов вышеописанных генетических мутаций не говорит о высокой гиперкоагуляции изначально, однако вызывает развитие выраженного тромбоза в ответ на минимальное воздействие факторов риска [194,368]. В настоящее время большое значение в развитии венозных тромбозов отводится приобретенным тромбофилическим состояниям: гомоцистеинемии и антифосфолипидному синдрому. Последний может быть причиной не только венозных, но артериальных тромбозов даже на фоне проводимой антикоагулянтной терапии. Взаимодействие с антифосфолипидных антител с белками форменных элементов крови приводит к формированию

протромботического состояния, снижению активности эндогенных антикоагулянтов, ослаблению естественного фибринолиза и снижению противовоспалительной функции клеток эндотелия [171,250].

Гипергомоцистеинемия является причиной венозных тромбоэмболических осложнений в основном у лиц молодого возраста. Повышенное содержание в крови гомоцистеина может носить как приобретенный характер, в следствие дефицита фолиевой кислоты и витаминов В6 и В12, а также при врожденной патологии генов, отвечающих за выработку измененных ферментов фолатного цикла. Которые в свою очередь усиливают гиперкоагуляционную активность и вызывают токсическое действие на эндотелиальные клетки вены. Кромеэтого, ингибируются естественные антикоагулянтные механизмы [254].

Общеизвестен факт высокой вероятности венозных тромбозов у онкобольных. Теория продукции микрочастиц и активации лейкоцитов с образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), находит все большее подтверждение [91,230,234]. В формировании венозного тромбоза наибольшее значение имеют ТФ-микрочастицы, вырабатываемые лейкоцитами, тромбоцитами и эндотелиоцитами. Микрочастицы с рецептором на своей поверхности вступают во взаимодействие с участками поврежденного эндотелия, что приводит к каскадной выработке большого количества медиаторов воспаления и угнетениюфибринолиза. Это в свою очередь запускает образование новых микрочастиц и усугубляет тромбообразование [55,192].

Повреждение сосудистой стенки как механизм тромбообразования в настоящее время рассматривается несколько с других позиций. Такие провоцирующие факторы повреждения эндотелиальной выстилки сосуда как сдавление извне, гнойно-воспалительное воздействие, прямые травмы сосуда и прорастание опухоли, не имеют большого значения и рассматриваются как второстепенные. Наибольшее значение в настоящее время имеют внутри- и межклеточные взаимодействия, рассматриваемые на молекулярном уровне [150].

Эти процессы описываются как эндотелиальная дисфункция. Полученные данные свидетельствуют, что эндотелий вены обладает анти- и

протромботическими свойствами. Активация того или иного свойства происходит в зависимости от наличия в крови биологически активных веществ или выделения молекул на поверхности клеточной мембраны [121, 377].

В большинстве случаев причиной тромбообразования в варикозно расширенных венах являются патогенетические механизмы самой варикозной болезни. На первое место выходят изменения венозной стенки, а также нарушения гемодинамики: замедление кровотока в атоничных, расширенных сосудах, изменение ламинарного тока крови на турбулентный.

В случае венозного тромбоза первичным компонентом тромба являются фибриновые нити, плотно прикрепленные к венозной стенке. Они в свою очередь становятся своеобразной сетью, захватывающей свободные тромбоциты и форменные элементы крови. Таким образом, агрегации тромбоцитов предшествует фибринообразование. Несмотря на известную морфологию венозного тромба, описанную ещё в 70-е годы прошлого века, на сегодняшний день есть мнение о том, что условиями активации эндотелия становятся стаз и локальная гипоксия [26,37,107].

Поэтому первичным местом формирования венозных тромбов являются заклапанные пространства вен, в участках наиболее выраженной атонии и трансформации венозной стенки. Ключевую роль играют гемодинамические характеристики кровотока. Кроме действия на них силы тяжести, клапан и заклапанные структуры венозной стенки испытывают касательное напряжение, обусловленное циркуляцией крови. Многие авторы поддерживают мнение Lurie F. [109,121,149,286].

1.2 Современная диагностика венозного тромбоза

Жалобы больного, анамнез заболевания и соответствующая симптоматика в большинстве случаев позволяют диагностировать ТГВ и ориентировочно определить его локализацию. Обязательно измерение объема конечностей, выявление патологических симптомов. При физикальном исследовании нельзя

определить опасность развития легочной эмболии. У значительного числа больных тромботическое поражение вен протекает бессимптомно [25,27,29,33].

При подозрении на ТГВ необходимо собрать детальный анамнез заболевания, оценить факторы риска и семейный анамнез, провести осмотр. Собирая анамнез, важно выяснить жалобы, указывающие на возможный ТГВ:

- отек голени или всей нижней конечности;
- боль или болезненность в покое;
- боль в икроножной мышце при ходьбе;
- сочетание боли или болезненности с отеком существенно повышает вероятность ТГВ (59 %).

Частота развития симптомов колеблется от 80% случаев отека конечности до 6% случаев цианоза кожных покровов. Болевой синдром встречается лишь в 50% случаев. Каждый симптом по отдельности обеспечивает вероятность ТГВ у 11-22% больных. ТГВ часто протекает бессимптомно [19,37,40]. Бессимптомное течение наиболее характерно для пациентов, находящихся на постельном режиме. Первым симптомом ТГВ может быть ТЭЛА [160,201]. У пациентов с переломом бедренной кости ТГВ может локализоваться изолированно в области пораженного сегмента бедра. Необходимо активно выявлять состояния, которые могут оказать влияние на тактику ведения пациента [329]. К ним следует отнести:

- рецидивирующие венозные тромбозы и ТЭЛА;
- нарушения свертываемости крови;
- нарушения свертываемости крови у родственников первой степени родства;
- прием пероральных контрацептивов;
- беременность в настоящий момент или в недавнем прошлом.

В ходе физикального обследования при ТГВ наиболее часто определяются [107]:

- отек лодыжки или голени (80%);
- при тромбозе подвздошных вен – отек всей нижней конечности с возможным распространением отека даже на брюшную стенку (100%);

- пальпаторная болезненность в проекции пораженного сосудистого пучка нижней конечности (80%);
- положительный симптом Хоманса – боль в икроножных мышцах при тыльном сгибании стопы (60%);
- положительный симптом Мозеса – болезненность при сдавлении голени в переднезаднем направлении (40%);
- положительный симптом Ловенберга – боли в мышцах голени при давлении до 70 мм рт. ст., создаваемом манжеткой сфигмоманометра (30%).

Диагностика флеботромбоза может быть сложной и не всегда достоверной [332,359]. Важную роль играет клиническое разделение пациентов на группы по уровню вероятности возникновения ТЭЛА. Использование клинической модели помогает разделить пациентов на группы с высокой, умеренной и низкой степенью риска флеботромбоза [19,37,160,227,350].

Критерии флеботромбоза:

1. Большие критерии:

- рак;
- паралич или недавняя иммобилизация нижней конечности;
- нахождение в постели (> 3 дней) или объемное оперативное лечение (давностью < 4 недель);
- флеботромбоз в анамнезе или отягощенная наследственность;
- отек бедра и голени;
- отек голени > 3 см в объеме по сравнению со здоровой конечностью.

2. Малые критерии:

- травма нижней конечности в анамнезе (< 60 дней назад);
- госпитализация в течение последних 6 месяцев;
- односторонняя пастозность или отек;
- односторонняя эритема или расширение подкожных вен.

Вероятность развития тромбоза:

1. Высокая:

- более 3 больших критериев в отсутствие другого диагноза;
- более 2 больших критериев + более 2 малых + отсутствие другого диагноза.

2. Низкая:

- 1 большой критерий + более 2 малых + отсутствие другого диагноза;
- 1 большой критерий + более 1 малого + отсутствие другого диагноза;
- отсутствие больших критериев + более 3 малых + отсутствие другого диагноза;
- отсутствие больших критериев + более 2 малых + отсутствие другого диагноза.

3. Средняя:

- все другие комбинации.

Знание этих критериев и групп упрощает процесс диагностики. При этом пациентам с низкой вероятностью флеботромбоза обследование не назначают, остальным проводят обычное УЗИ венозной системы или флебографию [27,29,37,76].

Следует подчеркнуть низкую значимость клинической картины, вследствие отсутствия специфических симптомов заболевания. Известные критерии вероятности легочной эмболии Wels и Geneva, основанные на наличии симптомов нарушения гемодинамики и дыхания у пациентов с выявленным тромбозом глубоких вен, могут считаться скрининговым тестом диагностики ТЛА. Эти шкалы оценивают, как клинические симптомы легочной эмболии (тахикардия, тахипное, боль в груди, цианоз, кровохарканье), так и предрасполагающие факторы (тромбоз глубоких вен, активный рак, хирургическое вмешательство или иммобилизация тела и конечностей за последний месяц) в баллах и по 3-х уровневой шкале определяют клиническую вероятность ТЭЛА. У больных с высоким и промежуточным риском следует с помощью лабораторных и инструментальных методов исключить лёгочную эмболию. Интерес представляет, так же клиническая прогностическая шкала тяжести легочной эмболии PESI, которая оценивает в баллах клинико-демографическую характеристику пациентов. Наиболее худший

прогноз имеют лица мужского пола пожилого и старческого возраста, страдающие активным раком, сердечной недостаточностью, хроническими заболеваниями легких, с тахикардией свыше 110 в минуту, тахипное свыше 30 в минуту, с систолическим давлением менее 100 мм рт. ст., температура тела ниже 36⁰С, с нарушением сознания и сатурацией кислорода крови менее 90% [125,160].

Клиническая оценка вероятности ТГВ предпочтительнее выполнения тестов у всех лиц, подозрительных на ТГВ. У пациентов с низкой претестовой вероятностью ТГВ нижних конечностей рекомендуется начать обследование с определения D-димера или ультразвукового исследования (УЗИ) проксимальных вен [10,18,20,29]. Эти методы обследования имеют ряд преимуществ в отношении доступности, цены и безопасности по сравнению с флебографией или УЗИ всей нижней конечности, включая исследование дистальных вен [45]. У пациентов с умеренной претестовой вероятностью рекомендуется начать обследование с высокочувствительного D-димера, проксимального компрессионного УЗИ или УЗИ всей нижней конечности; это лучше, чем отсутствие тестирования или флебография. У пациентов с высокой претестовой вероятностью рекомендуется проксимальное компрессионное УЗИ или УЗИ всей нижней конечности, что предпочтительнее флебографии [29,101,103,108,204,355]. Обязательные вопросы: «Когда впервые возникли клинические признаки острого венозного тромбоза/тромбофлебита и какие? С чем связывает пациент их появление? Динамика клинических проявлений (например, первоначальная локализация отека либо место возникновения тромбофлебита, его выраженность, распространение на другие отделы конечности, характер и интенсивность болевого синдрома). Какие препараты принимал больной (антикоагулянты, дезагреганты, флеботоники, нестероидные противовоспалительные препараты) и какова была их эффективность? Были ли раньше тромботические осложнения? Чем они проявлялись? Имеются ли одышка, боли в грудной клетке, кровохарканье? Были ли эпизоды потери сознания? Были ли за последний месяц госпитализации и/или операции? В связи с чем? Имеются ли какие-либо сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы [104,107].

Диагностика тромбоза поверхностных вен обычно не вызывает никаких затруднений и основывается на клинической картине заболевания. Хорошо известные симптомы воспаления (гиперемия, отек, инфильтрат, боль) по ходу варикозных вен позволяют поставить правильный диагноз не только сосудистому хирургу, но и студенту старших курсов медицинского университета [2,19,36].

Единственным моментом клинического исследования, который вызывает затруднения, является определение распространенности тромбоза. Известно, что клинические проявления тромбоза не соответствуют степени распространения последнего по поверхностным венам. Обычно от четко определяемых тромбированных вен тромбоз распространяется в проксимальном направлении на 15-20 см без клинических проявлений. Поэтому при тромбозе поверхностных вен, расположенных достаточно близко к сафено-беренному или сафено-поплитеальному соустьям следует прибегать к ультразвуковому исследованию и при угрозе перехода на глубокие вены своевременно выставить показания для хирургического лечения [3,19,25,366].

В настоящее время никто не сомневается в необходимости выполнения ультразвукового исследования у больных с тромбозом поверхностных вен. Согласно Российским клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению ВТЭО выполнение данного исследования показано всем без исключения больным с острым варикотромбофлебитом при любой локализации процесса. Всем пациентам с ТФПВ следует выполнять дуплексное сканирование обеих нижних конечностей для исключения ТГВ [322]. Подлежат осмотру не только поверхностные, но и глубокие и перфорантные вены. Сопутствующий тромбоз глубоких вен может протекать бессимптомно или маскироваться тромбозом поверхностных вен. Несвоевременная диагностика этого заболевания и не назначение адекватного лечения может привести к фатальной ТЭЛА [16,19,27].

Помимо клинического обследования с обязательной R-графией органов грудной клетки и ЭКГ (для исключения ТЭЛА), необходимо выполнять следующее:

1. общий (клинический) анализ крови;

2. исследование системы гемостаза (коагулограмма);
3. определение D-димера;
4. дуплексное ультразвуковое исследование;
5. флебографию;
6. магнитно-резонансную ангиографию;

Общий (клинический) анализ крови помимо стандартных показателей должен обязательно включать определение количества тромбоцитов и гематокрита. Исследование системы гемостаза (коагулограмма) предназначено: для диагностики нарушений в системе гемостаза; проведения контроля за лечением антикоагулянтами прямого и непрямого действия, а также тромболитической терапии. В настоящее время обычная практика распознавания нарушений гемостаза неоднородна и часто варьирует в разных клиниках от выполнения 1–2 малоинформативных тестов (протромбиновый индекс, фибриноген) до использования перегруженного списка методов, часть из которых дублирует друг друга. На сегодняшний день несопоставима с общемировыми методическими подходами оценка результатов протромбинового времени по протромбиновому индексу [37,88,139,170]. Для выявления нарушений необходим достаточный комплекс «глобальных тестов», которые включают определение:

1. протромбинового времени (ПВ);
2. тромбинового времени (ТВ);
3. активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ);
4. содержание фибриногена.

Протромбиновое (тромбопластиновое) время с вычислением международного нормализованного отношения (МНО) и протромбинового индекса (ПТИ) используют для диагностики тромбоэмболических и геморрагических состояний, а также для контроля за лечением антикоагулянтами непрямого действия. Норма: ПВ – 10-14 с; МНО – 0,8-1,3; ПТИ – 80 - 105 %. Чтобы однозначно интерпретировать результаты измерения протромбинового времени, независимо от лаборатории, используют МНО (INR): этот способ позволяет математически скорректировать разницу, даваемую тромбопластинами с разной

чувствительностью [159,221,339]. Вычисляется при использовании тромбопластина, стандартизированного по международному индексу чувствительности. При лечении непрямыми антикоагулянтами МНО поддерживают на уровне 2-3,5 в зависимости от клинической ситуации. Определение МНО, в сравнении с ПТИ, позволяет более точно подобрать дозу антикоагулянта и уменьшить риск кровотечений, связанных с его передозировкой. Клинико-диагностическое значение: удлинение протромбинового времени (ПТИ снижается, МНО увеличивается) позволяет выявить склонность к гипокоагуляции [82,290]. Тромбиновое время дает общую оценку конечного этапа свертывания крови и используется для контроля за гепаринотерапией (особенно высокомолекулярным гепарином) и фибринолитической терапией. Норма: 8-14 с. Активированное частичное тромбопластиновое время, тест называют также каолин-кефалиновым временем. Норма: 26-36 с. АЧТВ чувствителен к избытку в плазме антикоагулянтов и не зависит от количества тромбоцитов. Этот тест – один из основных для контроля за лечением гепарином. У больных, получающих гепаринотерапию, АЧТВ удлиняется в 1,5-2 раза, что свидетельствует об эффективности лечения. Определение АЧТВ позволяет окончательно решить вопрос о толерантности к гепарину: для этого проводят определение АЧТВ за 1 ч до очередного введения гепарина. Если АЧТВ окажется удлиненным более чем в 2,5 раза по сравнению с нормой, констатируют повышенную чувствительность к гепарину, снижают его дозу или увеличивают интервал между введениями. Содержание фибриногена. Норма: 1,5-3,75 г/л. Повышение количества фибриногена даже в пределах нормальных значений рассматривается как фактор риска при сердечно-сосудистых заболеваниях. Увеличение концентрации свидетельствует о склонности к гиперкоагуляции [26,88,170,198,266,337].

Тестом многих патологических состояний системы гемостаза, сопровождающихся внутрисосудистым отложением фибрина (ДВС-синдром, флеботромбоз, ТЭЛА, коронаротромбоз), является D-димер [303]. Под действием пламина расщепляется как фибрин, так и фибриноген, но D-димер образуется только при ферментативном расщеплении фибрина, являясь наиболее

специфичным маркером деградации фибриновых сгустков [14,20,160,180,313]. D-димер – диагностический маркер, в норме содержание его в плазме не должно превышать 250 нг/мл. Возможны следующие варианты:

1. нормальный уровень D-димера с более чем 90%-ой степенью достоверности говорит об отсутствии тромбоза и риска его развития;
2. значения D-димера от 400 до 600 нг/мл позволяют отнести пациента к группе риска;
3. концентрация выше 600 нг/мл говорит о наличии патологии.

Для лабораторной диагностики уровня D-димера в настоящее время используется три метода:

- латексной агглютинации,
- ИФА,
- иммунохроматографии.

Экспресс-метод иммунохроматографии для определения уровня D-димера сочетает скорость проведения анализа (от 2 мин) с высокой чувствительностью (пороговое значение: от 60 нг/мл). После выполнения сбора жалоб, уточнения анамнестических данных, клинического осмотра и выполнения лабораторных анализов возникает предположение о наличии у пациента флеботромбоза нижней конечности. Определение D-димера имеет высокую чувствительность, но низкую специфичность, так как продукты фибрина кроме тромбоза могут образовываться при воспалительных и онкологических заболеваниях, травмах, операциях и других состояниях [18,180,313,342]. Нормальное значение этого показателя и отсутствие клиники ТГВ свидетельствует о малой вероятности развития заболевания. У больных с высокой степенью риска и повышением D-димера можно предположить развитие тромбоза. Для подтверждения диагноза флеботромбоза требуется выполнение дуплексного ультразвукового исследования венозной системы, позволяющее визуализировать структуру сосудов и оценить кровоток, в частности оно позволяет выявить тромб и определить его характеристики. Основной задачей ультразвукового дуплексного сканирования является визуализация проксимальной границы тромба и определение его характера: флотирующий, пристеночный,

окклюзионный. Признаком флотации является отсутствие фиксации тромба к стенкам вены и движение головки в потоке крови [14,25,27,144]. Чаще всего ТЭЛА развивается при локализации флотирующего тромба в общей бедренной вене (6,45%) и суральных венах (6,25%). При илиофemorальном тромбозе ТЭЛА развивается только в 2,2% случаев. Важное значение в возможности миграции тромба в систему легочных вен является характеристика верхушки тромба. Нечеткий размытый контур, низкая плотность создают высокий риск миграции тромба. Так при гиперэхогенной структуре тромба частота ТЭЛА составляет 5,4%, а при гипоехогенной структуре она увеличивается до 20%. Кроме этого, на возможность миграции тромба влияет степень его подвижности. Высокая подвижность, которая наблюдается при стенозе вены менее 50% обуславливает более высокую частоту ТЭЛА, чем низкая подвижность при стенозе вены тромбом более 50% [15,63,107,141].

Для определения хирургической тактики лечения еще 2-3 года назад определяли длину флотирующей части тромба. В Российских клинических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению ВТЭО флотирующий тромб длиной более 4 см с узким основанием считался показанием к постановке кава-фильтра [106]. На сегодняшний день подходы к хирургической профилактике ТЭЛА с помощью временных баллонов, клипс, кава-фильтров значительно пересмотрены, и если первые стали историей, то кава-фильтр остается в арсенале хирурга.

В настоящее время отечественные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению тромбоза глубоких вен от 2023 года, обобщая мировой опыт и доказательные базы, предлагают не использовать имплантацию кава-фильтра рутинно. На сегодняшний день, длина и объем свободной, нефиксированной верхушки тромба не должны учитываться для изменения тактики в пользу установки кава-фильтра. Однако вопрос о хирургической профилактике ТЭЛА в отдельных ситуациях при совокупном анализе всех факторов риска, при высокой вероятности фатальной легочной эмболии в результате отрыва и миграции тромба должен быть рассмотрен в пользу

имплантации кава-фильтра [97]. Золотухин И.А. с соавторами при анализе литературных данных отмечают, что даже факт наличия флотирующей части тромба длиной от 7 см и более 10 см не увеличивает вероятность эмболии в кава-фильтр в сравнении с фильтрами, установленными при противопоказаниях к использованию антикоагулянтов [83]. Однако существуют и противоположные взгляды. Например, у коллектива рекомендаций Американского венозного форума, придерживающихся мнения о необходимости имплантации кава-фильтра при флотирующей тромбозе с длиной верхушки более 5 см [247].

Дуплексное ультразвуковое ангиосканирование с использованием цветного доплеровского картирования – метод выбора в диагностике тромбоза ниже уровня паховой связки [126,128].

Чувствительность и специфичность ультразвукового метода верификации тромботических масс варьируют в широких пределах в зависимости от уровня тромбоза, выраженности клинических признаков тромбофлебита. Поэтому симптомные тромбозы имеют наилучшие показатели чувствительности и специфичности для дуплексного сканирования и цветового картирования, достигая 94,4% и 92,4%, соответственно [125]. Максимальными эти показатели бывают при диагностике проксимальных тромбозов от общей бедренной до подколенной вен. В то же время визуализация дистальных тромбозов оставляет желать лучшего, чувствительность и специфичность при симптомном дистальном тромбозе составляет уже 39% и 98% при малосимптомном течении снижается до 13% и 92% соответственно [125,126]. При тромбозах нижней полой вены чувствительность ультразвукового метода составляет 77,7- 92%, а изолированных тромбозов подвздошных вен и вен таза не превышает 18% [125]. Это в первую очередь обусловлено невозможностью быстрой подготовки пациента к проведению исследования, которое необходимо выполнить экстренно при поступлении, во вторую, различными конституциональными особенностями, метеоризмом. При этом, не требует специфической подготовки пациента ультразвуковое исследование вен ниже паховой связки.

Основной признак тромбоза: обнаружение эхопозитивных тромботических масс в просвете сосуда. Эхоплотность возрастает по мере увеличения «возраста» тромба. Перестают дифференцироваться створки клапанов. Диаметр пораженной вены увеличивается в 2-2,5 раза по сравнению с контралатеральным сосудом, вена перестает реагировать на компрессию датчиком. Неокклюзионный пристеночный тромбоз хорошо выявляется при цветном картировании – пространство между тромбом и стенкой вены прокрашивается синим цветом [15,63,129].

Таким образом, диагностика флеботромбоза во многом зависит от данных ультразвукового исследования. В сомнительных ситуациях алгоритм диагностики базируется на клинической картине, определении специфического маркера D-димера, а также выполнении флебографии.

До внедрения в клиническую практику УЗИ сосудов основным методом исследования была рентгеноконтрастная флебография. Различают три основных способа контрастирования венозной системы: дистальная, проксимальная и ретроградная флебографии [40,74,95,101,107,108]. Дистальную флебографию выполняют для получения информации о состоянии глубоких и перфорантных вен стопы, голени и бедра. Контрастное вещество вводят в тыльные вены стопы с предварительно наложенным венозным жгутом над лодыжками исследуемой конечности. Для получения информации о состоянии бедренной, подвздошной и нижней полой вен выполняют проксимальную флебографию путем введения контрастного вещества в бедренную вену под паупертовой связкой. Ретроградную флебографию выполняют для получения информации о состоянии клапанного аппарата глубоких вен и характеристики головки тромба. Контрастное вещество вводят на высоте пробы Вальсальвы в изучаемый сегмент глубоких вен [101]. Бесспорными преимуществами флебографического исследования является получение детальной характеристики венозной системы нижних конечностей и особенно распространенности тромботического процесса, характеристики тромба, определение флотации его вершины и возможного развития ТЭЛА. К сожалению, способ флебографического исследования имеет и недостатки: высокая лучевая нагрузка на больного и медицинский персонал, достаточно большая стоимость, и

самое главное, инвазивность исследования с развитием возможных кровотечений, тромбозов, инфекционных осложнений.

1.3 КТ- и МР-флебография в диагностике ВТЭО

Основными инструментальными методами, применяемыми при диагностике тромбоза глубоких и поверхностных вен остаются ультразвуковые способы визуализации и флебография [12,107,134,136]. Вплоть до начала 2000-х годов пациентам с венозной недостаточностью при планировании реконструктивных операций на венозном русле рутинно выполнять КТ-венографию не представлялось возможным [107,108]. Это связано с особенностью самого протокола проведения исследования: у каждого пациента требовалось подбирать время задержки сканирования. Хотя в настоящее время все технические детали проведения КТ-ангиографии полностью стандартизированы. При этом дыхательные артефакты могут трактоваться разными операторами, как ложно положительные. Именно, исходя из этого, в настоящее время сочетанное применение КТ исследования с контрастным усилением легочных сосудов и вен конечностей одновременно не входит ни в один обязательный протокол обследования пациентов с подозрением на ВТЭО в большинстве европейских стран [106,160,278,314]. Данные по диагностической ценности метода КТ-венографии до настоящего времени противоречивые. Так S. Yoshida, считает, что чувствительность и специфичность спиральной КТ-венографии для бедренно-подколенного сегмента при ТГВ достигает 100%, но выявить тромбоз вен таза при сдавлении их извне в 4,7% не удалось [344]. Напротив, другие авторы считают данный метод наиболее информативным в плане выявления изолированных тромбозов вен таза. КТ-флебография позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать тромботическую и любую стенотическую патологию нижней полой вены, подвздошных вен и общей бедренной вены, которые достигают 94.0% и 79.2% соответственно. В отличие от ультразвуковых

методов диагностики, эта методика более применима при определении патологии в зоне бифуркации нижней поллой вены и вен таза [314].

На сегодняшний день МР–венография самый «молодой» из методов визуализации. Он позволяет визуализировать венозную систему с высоким пространственным разрешением, может применяться как бесконтрастный вариант, так и с усилением контрастами на основе гадолиния в небольших объемах – до 30 мл [278]. Еще и не дает лучевой нагрузки, что весьма немаловажно, для исключения ВТЭО во время беременности. Тромбоз яичниковых вен, по данным американских авторов, в 25% случаев приводит к развитию сепсиса и ВТЭО [176].

За последние два года появились первые публикации о возможности применения для МР-контрастного исследования венозной системы наночастиц оксида железа, например, феромукситол. Это в первую очередь связано с появлением сообщений о нефрогенном системном фиброзе, а также задержке гадолиния в центральной нервной системе. Частицы оксида железа представляют собой суперпарамагнитные соединения, позволяющие получать хорошую МР-визуализацию без задокументированных пока осложнений.

Не следует забывать о необходимости введения достаточно большого объема контрастных препаратов при КТ-венографии, которые сами могут усугублять и течение тромбофлебита и вызывать нефропатию. К основным преимуществам использования КТ- и МРТ-венографии следует отнести возможность построения 3D-модели, которая является основным преимуществом в сравнении с ультразвуковым исследованием. При этом КТ-ангиопульмонография не уступает по своей информативности классической ангиопульмонографии, которая на протяжении многих лет в диагностике ТЭЛА считалась «золотым стандартом» [106,108,367].

1.4 Антикоагулянтная терапия ВТЭО

Основой лечения тромбозов глубоких вен является применение антикоагулянтов. Антикоагулянтная терапия (АКТ) должна назначаться сразу при

подозрении на тромбоз глубоких вен, не дожидаясь инструментального подтверждения диагноза [24,40,51,75]. Чаще всего, стартовая терапия больных в стационаре обычно начинается с нефракционного или низкомолекулярного гепарина. Предпочтительнее применять низкомолекулярные гепарины (НМГ) из-за низких рисков развития осложнений [119,154,374]. Однако, в большинстве общехирургических и сосудистых отделений в России предпочитают назначать стартовую терапию нефракционированным гепарином (НФГ), который имеет высокую эффективность и низкую стоимость [1,6,37,44]. АКТ при тромбозах глубоких вен должна быть продолжительной. Отправной точкой считается срок 3 месяца, после чего при положительной динамике у больных с дистальным ТГВ можно прекращать антикоагулянтную терапию. При проксимальных тромбозах обычно используются пероральные антикоагулянты, срок назначения которых составляет не менее 6 месяцев. До недавнего времени «золотым стандартом» длительной антикоагулянтной терапии считался варфарин – антагонист витамина К [1,229,235,317]. Его преимуществом является эффективность лечения тромбозов. На фоне варфаринотерапии отмечено уменьшение размеров тромбов через 2 недели у 52% больных. При этом, ключевым моментом является достижение целевых показателей МНО при подборе дозировки варфарина для эффективной гипокоагуляции. Объективным критерием эффективности терапии варфарином чаще всего считают УЗИ вен [6,21,42,262].

Хорошо известны недостатки этого препарата: высокая частота геморрагических осложнений, необходимость строгого контроля МНО, неудобство в применении, нежелательные взаимодействия с различными лекарствами и пищевыми продуктами [5,34,159, 363]. В связи с этим, в первом десятилетии 21 века разработаны и внедрены в клиническую практику пероральные антикоагулянты прямого действия (ПОАК): ингибиторы IIa фактора свертывания крови (дабигатран этексилат) и Ха фактора свертывания крови (ривароксабан и апиксабан) [282,287,379]. Другие препараты ингибиторы IIa фактора (бивалирудин, аргатробан) и Ха фактора (эдоксабан, бетриксабан, разаксабан) до настоящего времени в России не применяются

[172,181,186,212,217]. Эти препараты обладают следующими преимуществами: низким риском развития кровотечения, отсутствием взаимодействия с пищей и другими препаратами, удобный режим дозирования, нет необходимости контроля системы гемостаза [23,58,60,112,151,212,217]. Недостатком является невозможность их применения при хронической почечной недостаточности [352,353]. Ингибитор IIa фактора свертывания дабигатран этексилат имеет период полувыведения 8 часов при однократном приеме, а при регулярном приеме от 12 до 18 часов. Обычные дозы 150мг 2 раза в сутки. Препарат выводится преимущественно почками (80%) и с желчью (20%). Дабигатран не требует тщательного мониторинга показателей коагулограммы, а эффективность коагуляции можно измерить длительностью тромбинового времени [351]. За рубежом проведено 4 рандомизированных клинических исследования RE-COVER, RE-COVERII, RE-MEDY, RE-SONATE по эффективности и безопасности дабигатрана [163,165,166,184]. В первых двух исследованиях проведено сравнение дабигатрана и варфарина при лечении острого ТГВ в течение 6 месяцев. Рецидивы заболевания в группе дабигатрана развились в 2,4%, а в группе варфарина – 2,1%, а частота геморрагических осложнений соответственно у 1,6% и 1,9% больных [249,253]. В исследовании RE-MEDY изучена эффективность и безопасность дабигатрана в сравнении с варфарином до 36 месяцев. Рецидивы ВТЭО обнаружены в группе дабигатрана в 1,8%, а в группе варфарина в 1,3%, а развитие геморрагических осложнений соответственно в 19,9% и 26,2% случаев. В исследовании RE-SONATE проведено сравнение дабигатрана с плацебо. Риск рецидива ВТЭО в группе дабигатрана был на 92% ниже, чем в группе плацебо. На основании этих исследований было сделано заключение, что дабигатран по эффективности не уступает варфарину и значительно превосходит его в профилактике геморрагических осложнений [171,205]. Аналогичные данные получены и отечественными учеными. Рецидив заболевания отмечен в 4% случаев в группе дабигатрана, а в группе варфарина рецидивов не было [23,67,130]. Геморрагические осложнения развились у 20% пациентов, принимавших варфарин, и у 16% принимавших дабигатран. Ингибитор Ха фактора свертывания

крови ривароксабан в клинической практике начал применяться с 2008г. для профилактики ВТЭО у пациентов после ортопедических операций, а с 2013г разрешен к применения в России для лечения ТГВ. Период полувыведения составляет 6-9 часов. Биодоступность ривароксабана колеблется от 80% до 100%. Препарат в 65% выводится почками и в 35% с калом. Стандартные дозировки ривароксабана по 15мг 2 раза в день в течение 3 недель с последующим переходом на 20 мг 1 раз в день. Ривароксабан может назначаться при лечении больных ТГВ без стартовой терапии гепарином [296,335,336,338,365]. Изучение эффективности и безопасности ривароксабана проведено в 3 рандомизированных клинических исследованиях EINSTEIN DTV, EINSTEIN – Pulmonary Embolism и EINSTEIN-EXTENSION [43,46,59,71,187,195]. В первом исследовании проведено сравнение ривароксабана и варфарина при лечении 3449 больных с острым ТГВ. Рецидив ВТЭО в группе ривароксабана был у 2,1% а в группе варфарина у 3%, а развитие геморрагических осложнений было одинаковым – у 8,1%. Во втором исследовании изучена эффективность ривароксабана при лечении 4830 больных с ТЭЛА. Рецидив ВТЭО в группе ривароксабана составил 2,1%, а в группе варфарина 1,8%, а частота геморрагических осложнений в 10,3% и 11,4% случаев [296,297]. В третьем исследовании проведено сравнение ривароксабана с плацебо при длительной антикоагулянтной терапии. Частота рецидивов ВТЭО в группе ривароксабана составила 1,3%, а в группе плацебо 7,1%, геморрагические осложнения у 5,4% и 1,2% соответственно. В отечественной литературе приведено много исследований по эффективности и безопасности ривароксабана в сравнении с варфарином. В группе больных, принимавших ривароксабан рецидивов заболевания не было, а в группе принимавшей варфарин, он развился у 2,5% больных. Частота геморрагических осложнений в группе ривароксабана колебалась от 10,8% до 13,3%, а в группе варфарина достигала 20-40% [44,46,61,72,111,133,153,257,258]. Третьим пероральным антикоагулянтом, широко применяющимся в клинической практике, является ингибитор Ха фактора свертывания крови апиксабан [7,148]. Период полувыведения составляет 6-9 часов. Биодоступность апиксабана 50% и его выведение происходит преимущественно

через желудочно-кишечный тракт -75%, а почками 25%, что создает возможность применять его у больных с хронической почечной недостаточностью [211,228]. Стандартные дозировки апиксабана по 10мг 2 раза в день в течение 3 недель с последующим переходом на 10 мг 1 раз в сутки. Эффективность и безопасность лечения пациентов с ТГВ и ТЭЛА апиксабаном проведено в двух исследованиях: AMPLIFY и AMPLIFYExtension [206,214,218,295]. В первом сравнивался апиксабан и варфарин. Частота рецидива ВТЭО в группе апиксабана составила 2,3%, а в группе варфарина 2,7%, развитие геморрагических осложнений в 4,3% и 9,7% случаев. Во втором исследовании проведено сравнение эффективности апиксабана с плацебо при длительном лечении ТГВ. Рецидив ВТЭО зарегистрирован в группе апиксабана у 2,5% случаев против 7,3% в группе плацебо, а геморрагические осложнения после приема апиксабана развились в 4,4% и плацебо 1,1% случаев [86,177,203]. Слабым местом варфаринотерапии является переход с парентерального введения гепарина на пероральный прием антикоагулянтов. Обычно для подбора лечебной дозы варфарина требуется от 3 до 7 суток [92,140,199]. При использовании дабигатрана переход осуществляется после пятидневной стартовой терапии гепарином, а при использовании ривароксабана и апиксабана гепаринотерапия не требуется [242,244]. При невозможности проведения или неэффективности антикоагулянтной терапии, распространенным эмболоопасным тромбозом, рецидивирующей ТЭЛА с высокой легочной гипертензией больше 50 мм рт. ст. показана имплантация кава-фильтра. Надежность кава-фильтра в предотвращении ТЭЛА колеблется от 70% до 80% [219]. Прием новых пероральных антикоагулянтов предотвращает рецидив ТГВ в 30% случаев, у остальных 70% может развиваться ПТБ с тяжелой хронической венозной недостаточностью [96,116,142,158,182]. Если эффективность и безопасность ингибиторов Ха фактора свертывания ривароксабана и апиксабана находится на одинаковом уровне, то до настоящего времени не проведено сравнение ингибиторов IIa и Ха фактора свертывания при лечении тромбозов глубоких вен. Остается неизученным вопрос влияния стартовой терапии гепарином

на эффективность и безопасность при лечении ТГВ ингибиторами Ха фактора свертывания крови.

При этом адекватная антикоагуляция до сегодняшних дней остается стандартом лечения ТГВ, решается сразу несколько задач, связанных с лечением и профилактикой: предотвращаются распространение тромбоза и тромбоэмболия легочной артерии, сводится к минимуму рецидив заболевания. В тоже время уже существующий тромб антикоагулянты не растворяют, только предотвращают его прогрессирование. В связи с этим эндоваскулярные способы быстрой дезоблитерации венозного русла постепенно занимают свою нишу в эффективном лечении тромбозов глубоких вен в последние 10-15 лет.

1.5 Эндоваскулярная хирургия тромбозов глубоких вен

Клиническое течение тромботического процесса в глубоких венах зависит от своевременности и качества проведенного консервативного лечения. Полное восстановление просвета тромбированных вен без остаточного повреждения клапанного аппарата регистрируются лишь у 20-30% пациентов, в зависимости от локализации тромбоза [6,52,62,109,117,233]. Следует подчеркнуть, что наихудшие результаты консервативного лечения имеют больные с проксимальным, а наилучшие с дистальным тромбозом ниже щели коленного сустава [256]. Оклюзия тромбированной венозной магистрали развивается у 10-15% пациентов [265]. У 45-70% пациентов вследствие частичной реканализации глубоких вен остается резидуальная обструкция с наличием рефлюкса крови в дистальном направлении [31,89,90,93,167,168]. Недостаточное разрешение тромботического процесса приводит к рецидиву тромбозов, ТЭЛА, посттромботическому синдрому [114,146]. Улучшить результаты можно путем применения хирургических способов лечения.

Открытая тромбэктомия из глубоких вен нижних конечностей впервые была выполнена в середине 50-х годов прошлого столетия у пациентов с венозной гангреной. Основным показанием для открытой хирургической интервенции

являлся распространенный проксимальный тромбоз глубоких вен с развитием синей флегмазии [65,69,70,115,348]. Хирургическая тромбэктомия применялась до начала 21 века, однако результаты лечения больных оставляли желать лучшего из-за большого количества рецидивов тромботического процесса и частых случаев развития ТЭЛА [123,133,138,142,152]. Поэтому со второй половины 20 века для лечения больных начали применяться эндоваскулярные технологии [260,281].

СИСТЕМЫЙ ТРОМБОЛИЗИС

Первой технологией для лечения тромбозов глубоких вен и ТЭЛА был системный тромболизис. В периферическую вену вводится тромболитический препарат, который расщепляет тромботические массы во всех сосудистых бассейнах, где они образовались. В настоящее время, как в России, так и во всем мире используют два класса препаратов для проведения тромболитической терапии: фибриннеспецифичные (ФНС) - стрептокиназа и урокиназа и фибринспецифичные (ФС) - тканевые активаторы плазминогена (tPA) [13,22,53,173,200,220]. Основная задача тромболитических агентов заключается в трансформации плазминогена в плазмин. Активированный плазмин расщепляет фибрин, который вместе с тромбоцитами и другими элементами гемостаза является причиной возникновения острых тромбозов. При разрушении тромба восстанавливается венозный отток, что обуславливает уменьшение последствий нарушения кровоснабжения. Стрептокиназа и урокиназа имеют фибриннеспецифичный механизм действия, что сопровождается высокой частотой геморрагических осложнений: частота «больших» кровотечений составляет 2,2-26,7% [57,171,318]. Поэтому фармацевтические компании начали разрабатывать новую линию ФС-препаратов, использование которых позволило бы значительно снизить или же окончательно устранить проблему кровотечений.

Фибринспецифические тромболитики, такие как рекомбинантный тканевый активатор плазминогена, были созданы для лизиса тромбов. Однако при этом происходит и лизис фибрина в доброкачественных гемостатических образованиях,

которые являются физиологическим ответом организма на повреждения сосудов и именно это может служить причиной кровотечения при использовании фибринспецифических агентов. Особенно серьезные изменения возникают, когда тромболизис происходит в сосудах головного мозга, что может приводить к внутричерепному кровотечению и, как следствие, обуславливать высокую летальность [57,64,232].

По данным ряда авторов, внутричерепные кровотечения после ТЛТ возникают в 0,5-1,3% случаях. В исследовании ICOPER, где проводился анализ общемировых данных, этот показатель составлял 3% [176,200].

Высокая специфичность к фибрину может приводить к непреднамеренным побочным явлениям, поскольку системная активация плазминогена фибринспецифическими тромболитическими агентами протекает намного результативнее при участии фибрина, а также комплекса D-димер-Е (DDE). После того, как DDE появляется в системе циркуляции, он соединяется с фибринспецифическими тромболитическим препаратом, и, тем самым, значительно увеличивая способность активировать плазминоген. Кроме того, DDE блокирует гомеостатическое ингибирование плазмина α -2-антиплазмином. Циркулирующий в системе плазмин расщепляет фибриноген с образованием фрагмента X – продукт деградации фибриногена, обладающий тромботическим потенциалом. Фрагмент X может встраиваться в образующийся гомеостатический блок, что повышает его чувствительность к лизису. В течение продолжительной инфузии фибринспецифических агентов, их литический эффект пролонгируется, даже несмотря на их короткий период полувыведения [173,176,237,240].

Анализ частоты геморрагических осложнений в некоторых исследованиях при применении фибринспецифичных и фибриннеспецифичных тромболитиков, не обнаружил статистически достоверных различий между частотой возникновения кровотечений исходя из группы применяемого лекарственного препарата [13,53,106,200]. Необходимо отметить, что эти исследования носили ограниченный характер, поэтому полученные данные следует интерпретировать с осторожностью. Более того, на настоящий момент не проводилось ни одного

рандомизированного клинического исследования, где бы сравнивалась частота геморрагических осложнений при применении этих групп лекарственных препаратов.

Эффективность системного тромболизиса была изучена в 13 исследованиях у 591 пациента. Лизис тромба достигался в 45% случаев на ранних сроках развития тромбоза. На поздних сроках (5 и более суток) его эффективность резко падала [85,99,129,372]. Применение системного тромболизиса способствует ускорению расщепления венозного тромба, что ведет к меньшему повреждению клапанного аппарата. Однако он имеет и ряд серьезных недостатков. Системный тромболизис требует введения больших доз фибринолитического препарата, что ведет к развитию большого количества кровотечений, развития у ряда пациентов геморрагического инсульта [106,372].

До настоящего времени активно обсуждаются вопросы применения системного тромболизиса при ТЭЛА промежуточного риска. С одной стороны, с целью найти золотую середину в дозировании тромболитического препарата для уменьшения симптомов легочной гипертензии, а с другой снижения риска больших кровотечений. Продолжается исследование PEITHO-3, основной задачей которого является оценка эффективности и безопасности применения уменьшенной дозы системных тромболитиков. Исследование CANARY (2022г.) сравнивает результаты применения катетер-управляемого тромболизиса алтеплазой 0,5мг/час в течение 24 часов и стандартной терапии антикоагулянтами у пациентов с ТЭЛА. При этом статистически значимых различий по частоте геморрагических осложнений авторами получено не было [125,226]. Однако клинические рекомендации данный вопрос пока не регламентируют.

Поэтому в настоящее время системный тромболизис применяется только для лечения ТЭЛА с развитием острого легочного сердца при нестабильной гемодинамике пациента [106,153,160,182,223].

РЕГИОНАРНЫЙ КАТЕТЕРУПРАВЛЯЕМЫЙ ТРОМБОЛИЗИС

Отмеченные недостатки системного тромболизиса привели в конце 20- века к созданию методики регионарного катетерного тромболизиса. Его технология заключается в установке эндоваскулярного катетера в тромб и селективном введении тромболитических препаратов [9,24,41,145,190,225,243,364]. Обычно производится пункция и катетеризация подколенной вены. В нее по гидрофильному проводнику устанавливается катетер, по которому вводится фибринолитический препарат. Первое использование регионарного тромболизиса с введением урокиназы у 21 пациента с тромбозом глубоких вен было опубликовано в 1994г [95,118,271]. Лизис тромба произошел в 72% случаев, что дало толчок внедрению этого метода в широкую клиническую практику. В начале 21 века проведено ряд исследований при сравнении эффективности антикоагулянтной терапии и регионарного катетерного тромболизиса [4,25,118, 191,289]. Они подтвердили высокую эффективность нового метода лечения ТГВ. При проведении тромболизиса отсутствие рефлюкса или обструкции регистрировалось у 70-75% больных, а в группе антикоагулянтной терапии – лишь у 12-15%. Следует подчеркнуть, что эффективность тромболитической терапии зависит от сроков начала лечения. На ранних сроках (до 5 суток) эффективность может достигать более 90%, а на поздних не превышает 50% [118, 197]. С 2022 года препарат урокиназа перестал быть доступным в России, поэтому в качестве тромболитика активно используются рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (tPA). Это может быть как оригинальный препарат актилизе, так и различные дженерики. Наиболее распространена схема введения tPA, когда после установки катетера с микроперфорациями болюсно в тромб вводится 5 мг раствора, затем продолжается инфузия тромболитика со скоростью 1 мг в час [101]. Вопрос о применении оптимального сосудистого доступа при региональном тромболизисе дискуссируется до сих пор. В исследовании CaVenT отмечается, что вне зависимости от выбора венозного доступа – подколенная, общая бедренная вена первичная

проходимость подвергнутого лизису сегмента и частота развития ПТБ не отличались [273].

В основном регионарный тромболизис проводится при подвздошно-бедренном тромбозе и часто не рассматривается при бедренно-подколенном и берцовом тромбозе и их сочетании, хотя частота развития ПТБ у этих пациентов высока [359]. Вторым моментом, ухудшающим результаты лечения распространенных тромбозов глубоких вен нижних конечностей, является выбор сосудистого доступа через подколенную вену. При поражении задних большеберцовых и подколенной вен они становятся недоступными для фибринолитического препарата [79,207,277,325]. Третий отрицательный момент заключается в назначении после проведения тромболизиса антикоагулянтной терапии варфарином, что ведет к увеличению геморрагических осложнений [49,135,146,196,231,270]. Применение новых пероральных антикоагулянтов на фоне тромболизиса остается недостаточно изученным. Так же не проведено сравнение эффективности и безопасности фибринспецифических и фибриннеспецифических тромболитиков в лечении тромбозов глубоких вен.

ЧРЕСКОЖНАЯ МЕХАНИЧЕСКАЯ ТРОМБЭКТОМИЯ

В настоящее время для чрескожной механической тромбэктомии применяются четыре системы: Ангиоджет (Angiojet Thrombectomy system), Треллис -8 (Trellis-8 Peripheral Infusion System), Аспирекс Штрауб (Aspirex Straub) и Клот Тривер (ClotTrieve).

Первой системой которая начала применяться в клинической практике является Ангиоджет [102,189,264,280,298]. Механизм аспирации тромба заключается в создании зоны вакуума над тромбом, путем высокоскоростного введения физиологического раствора, который расщепляет тромб на мелкие фрагменты. Последние аспирируются и удаляются. Преимуществом применения этой системы является уменьшение повреждения эндотелия и предотвращение дисфункции клапанов. Применение Ангиоджета позволяет полностью или

частично лизировать тромбы в 35-65% случаев. Кроме этого, при сравнении Angiojet Thrombectomy system с регионарным катетерным тромболизом отмечено уменьшение времени пребывания пациентов в отделении реанимации, продолжительности госпитализации в стационаре и снижении стоимости лечения. Недостатком метода является введение большого объема, что ограничивает его применение у пациентов с заболеванием почек и хронической сердечной недостаточностью. Кроме этого, у больных с хроническими заболеваниями печени за счет гемолиза тромба отмечено повышение билирубина и трансаминаз [176,271,305].

Механизм работы периферической инфузионной системы Trellis-8 Peripheral Infusion System основан на изолировании тромбированного венозного сегмента двумя баллонами, расположенными на спиральном проводнике. После раздувания баллонов создают интенсивное вращающее движение проводника, который расщепляет тромб. После этого производят сдувание дистального баллона и аспирацию тромба. Преимуществом системы является высокая безопасность из-за меньшего риска развития ТЭЛА. Восстановление просвета тромбированных вен на 50% более отмечено в 92% случаев. Данных о серьезных тромбоэмболических или геморрагических осложнениях не опубликовано [230,285,311,312].

Роторная система Aspirex Straub представляет собой металлическую спираль с атравматической головкой на конце и двумя отверстиями по бокам для аспирации тромба. После подсоединения спирали к генератору электрического тока частота вращения спирали достигает 40000 оборотов в минуту. Тромбэкстрактор вводят по предварительно установленному интродьюсеру в просвет подколенной вены и медленно со скоростью 1 см в течение 5 секунд продвигают в проксимальном направлении, сначала в бедренную, а затем в подвздошную вену. По окончании тромбоэкстракции выполняют контрольное флебографическое исследование и удаляют катетер. Эффективность и безопасность этой системы изучена недостаточно. Результаты одиночных публикаций прямо противоположны: от 100% эффективности до 30%. Геморрагические осложнения развиваются в единичных случаях [147].

Определённый интерес представляют исследования, представленные коллективом автором под руководством Lichtenberg M. в «Aspirex registry» было включено 56 пациентов, получивших лечение ТГВ с применением катетера Aspirex в качестве устройства для ротационной механической тромбэктомии. Оклюзии были расценены: как острая у 40 пациентов (71%), подострая у 13 пациентов (23%) и переходящая в хроническую форму у 3 пациентов (6%). В 53% случаев у пациентов синдром Мэй-Тернера, у 18 % патология оставалась неопределённой. Компрессия, связанная с онкологическим заболеванием и тромбозом, составила 9%. У 16% пролеченных пациентов уже наблюдался посттромботический синдром. Осложнения, связанные с применением устройства и выполнением процедуры, показатели проходимости определялись исходно и через 1, 6 и 12 месяцев после вмешательства. Никаких осложнений, связанных с применением устройства, не было выявлено. Повторная госпитализация, повторная окклюзия вены-мишени, длительная госпитализация в результате осложнения в месте доступа наблюдались у 14% пациентов. Необходимость в имплантации специализированных стентов возникла в 100% случаев. Проходимость вен через 1 месяц составила 95%, 94% через 6 месяцев и 87% через 12 месяцев. Умеренные проявления ПТБ через 1 год после вмешательства наблюдались у 64% пациентов. Таким образом, применение устройства при ТГВ для ротационной тромбэктомии системы Aspirex® S в краткосрочной перспективе связано с профилактикой ПТБ средней и тяжёлой степени и низким уровнем осложнений, связанных с устройством [271]. В ретроспективном исследовании по лечению ТГВ у 30 пациентов с применением устройства Aspirex® S показано, что успешное удаление тромба и восстановление венозной проходимости были достигнуты у всех пациентов. Процедуры выполнялись подколенным (n=22) или яремным (n=7) доступом, или обоими (n=1). После выполнения тромбэктомии имплантировано в среднем 2,3 (от 1 до 4) стента на одного пациента. Никаких серьёзных осложнений не выявлено. Послеоперационный период во всех случаях протекал без осложнений, в 83,3% пациентов были выписаны из стационара в течение 2 дней. Ранний тромбоз стента произошёл в течение 1 недели у 3 пациентов, успешно вылеченных

эндоваскулярно. Вторичная проходимость стентов составила 86,7% при среднем сроке наблюдения $22,3 \pm 14,2$ месяца (диапазон 6–48). Авторы пришли к выводу, что механическая катетерная тромбэктомия с применением устройства Aspirex® S является безопасным и эффективным методом лечения у пациентов с симптоматическим ТГВ [343]. Роторная система Aspirex® S применяется не только при ТГВ, но и при тромбозах в системе верхней полой вены. О применении механической тромбэктомии с применением катетера Aspirex® S из верхней полой вены сообщил Minko P. et al. Так, у 71-летней пациентки на фоне гемодиализа, проводимого через яремный катетер, развился тромбоз верхней полой вены. Выполнение тромболизиса было невозможно из-за недавно выполненного оперативного вмешательства по поводу гематомы брюшной стенки. Пациентке выполнена механическая тромбэктомия с помощью катетера Aspirex® S 10 F через правую бедренную вену. При контрольной флебографии верхней полой вены был выявлен стеноз, который было невозможно устранить выполнением ангиопластики, что потребовало применения стента 7×100 мм, с последующей коррекцией раскрытия. Контрольная флебография, выполненная после имплантации стента, показала хороший гемодинамический результат. Контрольная КТ, проведённая на 10-й день после вмешательства, показала не только свободно проходимый стент, но и полную регрессию тромба. Настоящее наблюдение показало, что применение механической тромбэктомии с помощью катетера Aspirex может быть альтернативой при лечении тромботических окклюзий в том числе и в системе верхней полой вены [330].

Беспроводная система Clot Trierer имеет саморасширяющуюся воронку из нитиноловой сетки и плетеный мешок для сбора тромбов. После пункции и катетеризации подколенной вены производят введение катетера с воронкой на конце. После захвата тромба отрывается запорный кран и аспирируются тромботические массы. Преимуществом этой системы является возможность захвата и удаления больших тромбов. Система начала внедряться в клинику в конце второго десятилетия 21 века и ее эффективность в больших

рандомизированных клинических исследованиях не изучена, не доступна она и в России [271,349].

При анализе литературных источников в настоящее время обнаружить сообщения, в которых проводилось бы сравнение эффективности и безопасности систем для чрескожной механической тромбэктомии, нам не удалось. При сопоставлении эффективности регионарного катетерного тромболизиса и чрескожной механической тромбэктомии в литературе имеются противоречивые данные. Одни исследователи считают чрескожную механическую тромбэктомия альтернативой региональному катетерному тромболизису [179]. Другие подчёркивают, что чрескожная механическая тромбэктомия вызывает значительно меньшее количество геморрагических осложнений, чем регионарный катетерный тромболизис, и именно поэтому её необходимо шире использовать в клинической практике [298]. Это преимущество следует учитывать при высоком риске геморрагических осложнений, таких как недавно перенесенная операция, беременность с оперативным родоразрешением, травма, инсульт, в таких случаях следует отдавать предпочтение механическим способам удаления тромбов.

ФАРМАКОМЕХАНИЧЕСКАЯ ТРОМБЭКТОМИЯ

Регионарный катетерный тромболизис и чрескожная механическая тромбэктомия при применении в изолированных вариантах эффективны только на ранних стадиях развития заболевания до 5 суток [307]. При позднем начале лечения эффективность этих методов не превышает 50% [106,306]. Поэтому для улучшения результатов лечения предложено сочетанное применение регионарного катетеруправляемого тромболизиса и механической чрескожной тромбэктомии, что получило название фармакомеханическая тромбэктомия. После катетеризации тромбированной подколенной вены проводят регионарный катетерный тромболизис, что позволяет фрагментировать и частично лизировать тромб. После этого одной из систем для чрескожной механической тромбэктомии производят удаление тромботических масс [160,189]. Сочетанное применение тромболитиков

и механического удаления тромба позволило повысить эффективность лечения ТГВ на поздних стадиях развития заболевания до 72-80% [268,271,310]. Отрицательным моментом все же является увеличение количества геморрагических осложнений после введения тромболитиков [357].

Rabuffi P. et al. выполнили фармакомеханический катетер-направленный тромболизис при лечении ТГВ у 22 пациентов. Во всех случаях вначале выполнялась чрескожная механическая тромбэктомия с помощью Aspirex® S с последующим катетерным тромболизисом. Стандартная доза урокиназы составляла 80 000 МЕ в час; среднее время инфузии составляло 32,5 часа. Стентирование было выполнено в 15 случаях (68%). В ближайшем послеоперационном периоде проходимость подвздошно-бедренных вен составила 95,5%. Через год у 18 пациентов (85,8%) клинических проявлений ПТС не определялось [309].

Фармакомеханическая тромбэктомия нашла широкое применение в клинической практике. Некоторые специалисты отдают предпочтение данной методике перед изолированным применением регионарного тромболизиса и чрескожной механической тромбэктомии. По их мнению, изолированное применение эндоваскулярных методов лечения не позволяет добиться хороших результатов лечения больных [306].

ВЕНОЗНОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН

После проведения регионарного катетерного тромболизиса или чрескожной механической тромбэктомии или их сочетания у 25-30% пациентов выявляют стеноз тромбированных подвздошной или бедренной вен [271,275]. Остаточное венозное стенозирование является субстратом для рецидива заболевания и развития посттромботической болезни. При выраженном резидуальном гемодинамически значимом стенозе более 50%, который выявляется после контрольного флебографического исследования применяют венозное

стентирование [7,222,269,299,332]. Для этого используют самораскрывающиеся стенты длиной до 90 мм и диаметром соответствующему диаметру вены, в которую будет имплантироваться стент. В общую подвздошную вену устанавливается стент диаметром 18-22 мм, в наружную подвздошную 14-18 мм, в общую бедренную – 10-14 мм. После установки стента для его полного раскрытия производится его баллонная дилатация [231,272,373]. Публикации о применении венозного стентирования в остром периоде тромбоза глубоких вен в литературе носят единичный характер [288,345]. Если илио-кавальный сегмент рассматривается как применимый для стентирования, то еще меньше упоминаний о стентировании бедренного сегмента. Только в последние 1-2 года появились результаты отдельных зарубежных авторов о возможности стентирования бедренной вены при поражении подвздошно-бедренного сегмента [359].

Осторожному применению венозного стентирования в остром периоде ТГВ, когда с момента развития заболевания не прошло трех недель, есть два объяснения. Во-первых, большинство хирургов считает, что после применения эндоваскулярного лечения (тромболизис, механическая дезоблитерация просвета), проведения длительной антикоагулянтной терапии при проксимальных ТГВ в течение 6 месяцев, все эти манипуляции позволят устранить остаточный стеноз. Во-вторых, имплантация стента может спровоцировать рецидив тромботического процесса. Обычно венозное стентирование применяют через 0,5–2 года после перенесённого проксимального тромбоза глубоких вен у больных с посттромботической болезнью [30,32,89,275,314,346].

ИМПЛАНТАЦИЯ КАВА-ФИЛЬТРА КАК МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ ТЭЛА

История применения кава-фильтра для профилактики ТЭЛА начинается с 60-х годов прошлого столетия. Показаниями к имплантации кава-фильтра согласно, Российским клиническим рекомендациям являются: невозможность применения адекватных доз антикоагулянта из-за высоких рисков геморрагических осложнений; возникновение венозных тромбоэмболических осложнений на фоне

адекватного лечения антикоагулянтами; распространенный эмболоопасный тромбоз бедренного и/или илиокавального сегмента глубоких вен; рецидивирующая массивная ТЭЛА со значительным остаточным дефектом перфузии [66,95,106,122,156,219,263]. Необходимость его установки во время регионарного катетерного тромболизиса и или механической тромбэктомии до настоящего времени не решена. Наиболее частым показанием к установке кава-фильтра является прогрессирование проксимального тромбоза глубоких вен и ТЭЛА после применения эндоваскулярных технологий лечения [213,259,361]. Следует подчеркнуть, что установка кава-фильтра может сопровождаться большим количеством осложнений (миграцией и тромбозом фильтра, травмой нижней поллой вены, легочной эмболией), что ограничивает его применение [77,137,261,291,324].

Американская коллегия врачей специалистов по заболеваниям органов грудной клетки основным показанием для установки кава-фильтра считает риск развития кровотечения во время проведения антикоагулянтной терапии. К факторам риска относятся возраст старше 65 лет, кровотечение или инсульт в анамнезе, наличие у пациента злокачественной опухоли, хронической почечной или печеночной недостаточности, тромбоцитопении, сахарного диабета, анемии, сопутствующее лечение антитромбоцитарными препаратами, лабильное МНО, коморбидность и снижение подвижности, недавняя хирургическая операция, алкоголизм. При наборе 2 и более факторов риск кровотечения при проведении антикоагулянтной терапии стандартными дозами считается высоким, рекомендуется при флотирующих тромбах и рецидивирующих тромбозах проксимальных вен рассмотреть вопрос о имплантации кава-фильтра [171,248].

Рабочая группа по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы лёгочной артерии Европейского общества кардиологов считает, что венозные фильтры показаны пациентам, у которых есть абсолютные противопоказания к антикоагулянтам, и пациентам с подтверждёнными рецидивами лёгочной эмболии, несмотря на применение антикоагулянтов.

Не рекомендовано рутинное использование кава-фильтров у пациентов с флотирующими тромбами в проксимальных венах, которые получают адекватную

антикоагулянтную терапию и у пациентов, которым будет проводиться системный тромболизис, хирургическая эмбоэктомия или лёгочная тромбэндартрэктомия [160]. Сравнение Российских, Американских и Европейских рекомендаций позволяет сделать следующее заключение: наиболее широкие показания к постановке кава-фильтра содержатся в Американских, более узкие – в Европейских. Российские рекомендации совмещают наиболее важные показания как Американских, так и Европейских ассоциаций [97].

Следует подчеркнуть, что установка кава-фильтра может сопровождаться большим количеством осложнений – его миграцией, тромбозом фильтра и венозной системы контралатеральной конечности, травмой нижней полой вены, лёгочной эмболией. Это ограничивает его применение. Поэтому, если в конце 20 века он устанавливался у большинства больных до проведения эндоваскулярного лечения, то в настоящее время лишь при наличии жизненных показаний, описанных выше [302]. Противопоказанием для имплантации кава-фильтра является флотирующий тромб нижней полой вены, распространяющийся до места впадения почечных вен. В этих случаях применяют катетерную тромбэктомию, целью которой является освобождение от тромботических масс участка нижней полой вены до места впадения почечных вен для имплантации кава-фильтра. Тромбэктомия выполняется тромбэкстрактором «ТРЭКС» отечественной разработки, который представляет собой конусообразный мешок, подсоединённый одним концом к несущему двухпросветному полиуретановому катетеру диаметром 10F. Через меньший его просвет проведена струна из нитинола, заканчивающаяся петлёй, которая служит срезающим элементом. Петля выходит из мешка на 1,5 см от верхушки катетера и пропущена через широкую дистальную часть синтетического мешка, по типу «кисета». При открытии петли она располагается перпендикулярно к продольной оси несущего катетера, что делает открытым синтетический мешок. В проксимальной части мешка имеются отверстия для обеспечения адекватного кровотока. Основной просвет катетера служит для проведения проводника и введения растворов и рентгеноконтрастного вещества. Полное удаление тромба достигается в 65%–87,5% случаев [122].

ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Безусловно, наиболее актуальными считаются тромбозы в системе нижней поллой вены, как наиболее частая причина тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), встречающаяся в 32-45% случаев. В то время как тромбозы бассейна верхней поллой вены (болезнь Педжета-Шреттера) не часто встречающаяся патология. По данным разных авторов они развиваются в 4,4% - 10% случаев от всех венозных тромбозов [3,40]. ТЭЛА возникает у 9% пациентов с тромбозом в системе верхней поллой вены [334].

Причины тромбозов глубоких вен верхних конечностей многообразны. Различают первичный и вторичный тромбоз. Первичный тромбоз возникает вследствие травматизации стенки вены при синдроме выхода из грудной клетки. Сдавление подключичной вены может происходить между лестничными мышцами (скаленус синдром), между ребрами и ключицей (реберно-ключичный синдром), малой грудной мышцей при резком отведении руки (гиперабдукционный синдром). Причинами вторичного синдрома являются добавочные шейные ребра, проведение электродов по системе верхней поллой вены в полости сердца, центральные канюли и катетеры, проведенные через подключичную вену, онкологические заболевания со сдавлением вены опухолью или лимфатическими узлами [106,334].

Клиническая картина заболевания имеет характерные черты. Вначале появляется боль в подключичной и подмышечной областях, затем развивается отек руки на стороне поражения, цвет кожных покровов приобретает цианотическую окраску, амплитуда пульсации периферических артерий снижается. Отек конечности плотный, при надавливании пальцем ямка не образуется. Активные и пассивные движения конечности усиливают болевой синдром [267].

«Золотым стандартом» диагностики тромботического поражения глубоких вен и ТЭЛА по праву считаются ультразвуковые методы визуализации, не требующие введения контрастных препаратов [3]. Однако выполнение хирургических манипуляций пока еще невозможно без применения методов

прямой визуализации – рентгенконтрастной флебографии в различных ее модификациях. Применяют дистальную восходящую флебографию с введением контрастного вещества в подкожные вены предплечья с проксимально наложенным венозным жгутом, что позволяет получить информацию о распространении тромбоза по глубоким венам руки. Для получения информации о проксимальных отделах подключичной и подмышечной вен используют ретроградную подключичную флебографию через венозный бедренный доступ. Ретроградное контрастирование позволяет дать четкую характеристику верхушки тромба, определить ее флотацию и угрозу развития ТЭЛА [101].

В Российской Федерации в подавляющем большинстве случаев тромбоза глубоких вен верхних конечностей проводится консервативная традиционная терапия: антикоагулянты, дезагреганты, венотоники, спазмолитики, анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, физиопроцедуры, эластическое бинтование конечности [109,314]. Оперативное лечение выполняется при вторичном тромбозе и заключается в устранении причины его вызвавшей. Результаты лечения оставляют желать лучшего. У большинства больных в результате частичной реканализации глубоких вен остаются стойкие нарушения венозного оттока, что приводит к снижению качества жизни.

В качестве современного и высокоэффективного метода лечения при первичном тромбозе подключичной вены во многих зарубежных странах используется селективный катетерный тромболизис [171,274]. Рекомендации американского общества торакальных хирургов, опубликованные в 2012 году, включают данный метод как способ раннего удаления тромба при остром тромбозе [173]. В отечественной литературе имеются единичные публикации о применении регионарного катетерного тромболизиса при тромбозе подключичной и подмышечной вен [56].

Первым предметом дискуссии является вопрос, каким способом контролировать процесс проведения вмешательства, уровень установки катетера и эффективность при проведении селективного тромболизиса в венозной системе при имеющейся у пациента аллергии на йодсодержащие вещества.

Карбоксиангиография применяется как метод визуализации только при артериальной патологии. Такие методы как оптикокогерентная томография, внутрисосудистый ультразвук, бесконтрастная МР-ангиография могут быть полезны только в качестве метода, позволяющего контролировать процесс реканализации [171]. Второй нерешенный вопрос – устранение остаточного стеноза в подключичной вене после выполнения тромболизиса. Именно стенозы глубоких вен затрудняют венозный отток и приводят к рецидиву тромботического процесса.

РЕЗЮМЕ

Анализ литературных данных показал, что по изучаемой проблеме имеются ряд нерешенных вопросов. Результаты лечения больных с распространенным характером тромбоза, когда поражены дистальные и проксимальные вены бассейна НПВ, остаются неудовлетворительными из-за высокой частоты развития посттромботической болезни в результате неполной реканализации магистральных тромбированных вен. Поэтому целесообразно при наличии технической возможности проведение более агрессивной тактики лечения с применением эндоваскулярных технологий.

Значимое положение в мировой практике лечения тромбозов глубоких вен занимают именно эндоваскулярные технологии: регионарный катетерный тромболизис (РКТ), чрескожная механическая тромбэктомия (ЧМТ) и венозное стентирование. Результаты их применения у больных с признаками флегмазии, развивающейся на поздних сроках развития заболевания при проксимальных тромбозах глубоких вен нижних конечностей, остаются неизученными.

Каким образом можно уменьшить количество геморрагических осложнений при применении локального тромболизиса? Какие фибринолитические препараты более эффективны в реальной клинической практике и меньше вызывают осложнений? Общепринятым сосудистым доступом для регионарного тромболизиса и чрескожной механической тромбэктомии является подколенная вена, изучение эффективности других доступов не произведено. Не установлено, какой из методов эндоваскулярного лечения РКТ или ЧМТ более эффективен, а в каких случаях надо применять их сочетание. Открытым остается вопрос о необходимости венозного стентирования в остром периоде тромбоза глубоких вен. В настоящее время стентирование применяют в основном при посттромботических стенозах и окклюзиях в период, когда явления острого тромбоза стихли. Есть ли возможность прогнозирования развития ПТБ у пациентов после эндоваскулярного лечения тромбозов глубоких вен? Какой способ лечения предпочесть: стандартный

антикоагулянтами или с применением эндоваскулярных технологий, при остром тромбозе глубоких вен верхних конечностей?

Попытке найти ответы на указанные вопросы посвящена данная работа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ результатов клинического исследования и лечения 207 пациентов с тромбозом глубоких вен верхних и нижних конечностей. В зависимости от применяемой методики лечения больных выделено 5 блоков исследования (рис. 1):

1. Эффективность регионарного катетерного тромболизиса при лечении проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей с поражением подвздошно-бедренного, бедренно-подколенного и подколенно-берцового сегментов (N=40).
2. Эффективность регионарного катетерного тромболизиса при лечении проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей различными фибринолитическими препаратами (N=38).
3. Эффективность эндоваскулярных способов лечения (регионарного катетерного тромболизиса и чрескожной механической тромбэктомии) проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей (N=45).
4. Эффективность венозного стентирования в остром периоде тромбоза глубоких вен нижних конечностей (N=60).
5. Эффективность эндоваскулярного лечения тромбозов глубоких вен верхних конечностей (N=24).

Дизайн исследования

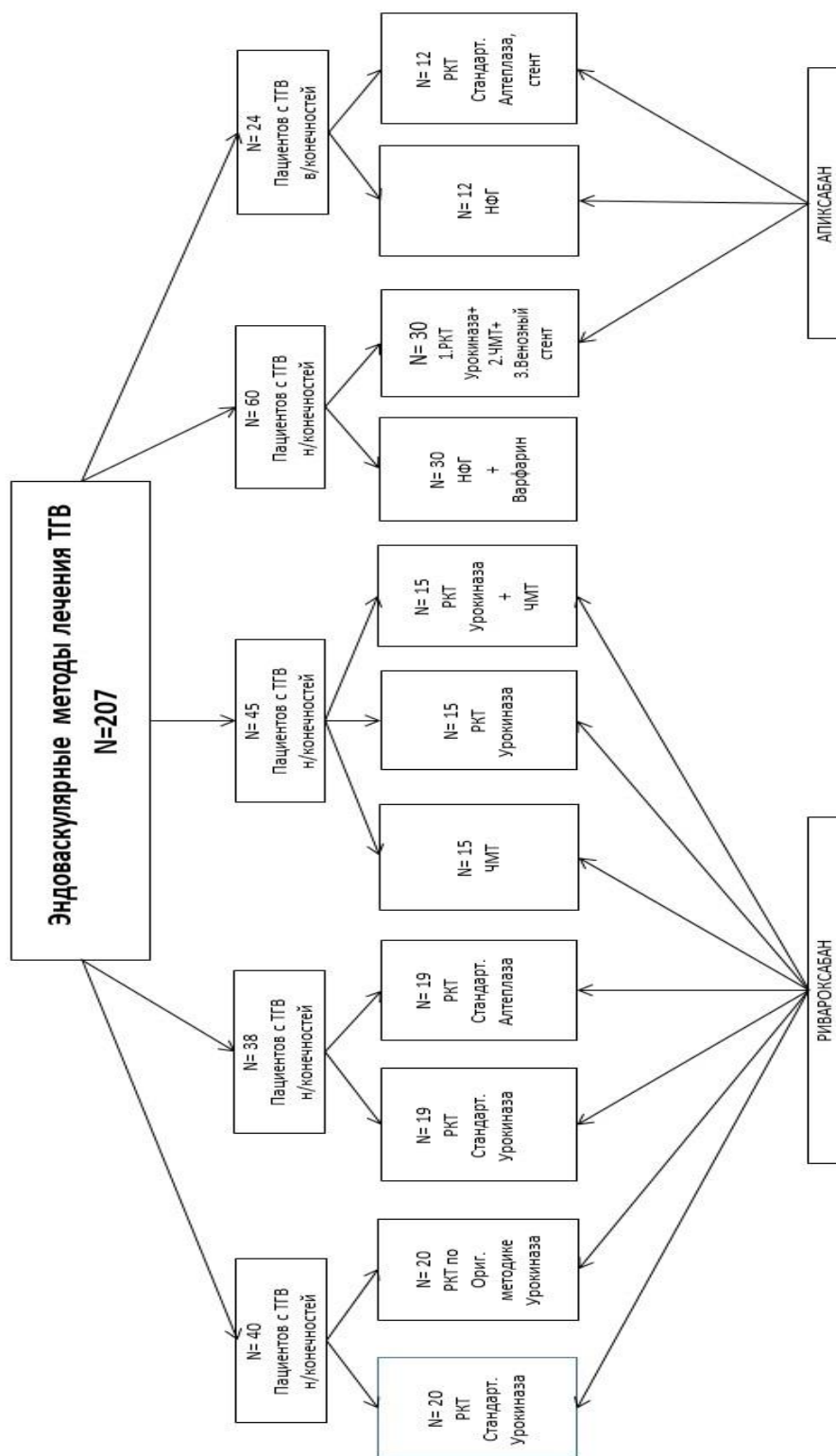


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.1 Клинико-демографическая характеристика, методы исследования и лечения с помощью регионарного катетерного тромболизиса (РКТ) проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей

Было проведено одноцентровое открытое наблюдательное проспективное когортное исследование с наличием внутригрупповых сравнений больных с проксимальными тромбозами глубоких вен нижних конечностей в возрасте 18 и более лет. Исследование проведено в 2015–2019 гг на базе отделения сосудистой хирургии областной клинической больницы г. Орла.

Критерии включения:

1. Возраст 18 и более лет,
2. Больные с тромбозом глубоких вен нижних конечностей с поражением подвздошно-бедренного, бедренно-подколенного и подколенно-берцового сегментов.
3. Отсутствие ТЭЛА или ее наличие при стабильной гемодинамике пациента,
4. Подписанное информированное согласие больного на участие в исследовании.

Критерии не включения:

1. ТЭЛА с гипотензией и острой дыхательной недостаточностью, требующей проведения системного тромболизиса; декомпенсированное течение хронических заболеваний печени, почек, сердца, легких; противопоказания к фибринолитической и антикоагулянтной терапии; прогрессирование онкологического процесса.

Критерии исключения:

1. Несоблюдение протоколов исследования,
2. Отказ от участия в исследовании / переезд в другой город.

Диагностическая программа соответствовала Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [106].

После проведения клинического обследования больным выполняли общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму. Для определения распространенности тромботического процесса проводили ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей «PhilipsIE 33 xMatrix», «PhilipsAffiniti 70» (США). Во время исследования определяли локализацию и протяженность тромбоза, характер проксимальной части тромба, выявляли бессимптомно протекающий тромбоз в других сосудистых бассейнах.

Распространенность тромботического процесса оценивали согласно данным ультразвукового ангиосканирования исходя из сегмента поражения: проксимальный –подвздошно-бедренный (илиофemorальный тромбоз), бедренно-подколенный (феморопоплитеальный); подколенно-берцовый.

Для исключения или подтверждения ТЭЛА выполняли спиральную компьютерную томографию легких (GE, США) и эхокардиографию (Philips Affiniti 70, США). Флебографию и лечебные эндоваскулярные вмешательства – на ангиографическом комплексе «Philips Allura CV20» (Голландия). Для исключения соматических причин заболевания больным по показаниям выполняли ФГДС, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

В исследование были включены 40 пациентов с ТГВ. По технике проведения РКТ больные были разделены на две статистически однородные группы по полу, возрасту, длительности заболевания, распространенности тромботического процесса по 20 человек в каждой.

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице №2.

Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

	Все (n=40)	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)	Р
Пол				p=0.749
Мужской	23 (57.0%)	11 (55.0%)	12 (60.0%)	
Женский	17 (42.0%)	9 (45.0%)	8 (40.0%)	
Возраст, годы				p=0.978
Молодой (до 44 лет)	7 (18.0%)	3 (15.0%)	4 (20.0%)	
Средний (45-59 лет)	19 (48.0%)	10 (50.0%)	9 (45.0%)	
Пожилой (60-74 года)	12 (30.0%)	6 (30.0%)	6 (30.0%)	
Старческий (75 и выше)	2 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	
Сроки проведения эндоваскулярного лечения от момента начала заболевания, сутки	8.0 [7.0; 9.0]	8.0 [7.0; 9.25]	8.0 [7.0; 9.0]	p=0.592
Вид тромбоза (по сегментам)				p=0.519
Подвздошно-бедренный, бедренно-подколенный и подколенно-берцовый	24 (60.0%)	13 (65.0%)	11 (55.0%)	
Бедренно-подколенный и подколенно-берцовый	16 (40.0%)	7 (35.0%)	9 (45.0%)	
ТЭЛА				p=0.891
Нет	33 (82.0%)	16 (80.0%)	17 (85.0%)	
Асимптомная	5 (12.0%)	3 (15.0%)	2 (10.0%)	
Симптомная	2 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	

Статистически значимых различий по указанным признакам в выделенных группах не выявлено ($p > 0,05$).

В исследовании лиц мужского пола было на 15% больше, чем женского. В возрастном аспекте преобладали больные среднего и пожилого возраста. Средний возраст пациентов составил $58,4 \pm 1,5$ года. РКТ выполняли всем больным на поздних сроках развития тромбоза в среднем через $8 \pm 1,5$ суток от его начала. Все пациенты имели проксимальный тромбоз глубоких вен, подтвержденный ультразвуковым исследованием. Подвздошно-бедренный, бедренно-подколенный и подколенно-берцовый тромбоз обнаружен у 60%, а бедренно-подколенный и подколенно-берцовый – у 40% больных. При спиральной компьютерной томографии легких ТЭЛА выявлена у 17,5%, при этом асимптомное течение встречалось в 2,5 раза чаще, чем симптомное. После проведения РКТ на фоне

приема ривароксабана у всех больных с симптомной и асимптомной ТЭЛА достигнут регресс заболевания. Летальных исходов не было.

В первой группе выполняли РКТ стандартно. Унифицированным доступом для флебографии и лечения проксимальных тромбозов является подколенная вена. В рентгенооперационной в положении больного лежа на животе под ультразвуковым контролем под местной анестезией проводили пункцию подколенной вены по методике Сельдингера и выполняли восходящую контрастную флебографию для уточнения распространенности тромботического процесса.

Выполнив пункцию тромбированной вены, получить кровь в шприце удастся не всегда. В таких случаях ориентировались на продвижение гидрофильного проводника по просвету вены под рентгенологическим и ультразвуковым контролем. Препятствовать продвижению проводника могут как тромботические массы, так и измененный клапанный аппарат вены. Введение неионного контрастного препарата возможно через интродьюсер 5F, при локальных тромбозах в илиокавальном сегменте использовали диагностический катетер с ангулированным кончиком. После определения распространенности тромбоза в венозной системе и характера тромбоза в плане эмбологенности проксимальной части, из того же доступа с помощью гидрофильного проводника устанавливали катетер (инфузионную систему) Fontain© Merit Medical диаметром 4-5F (состоит из специального катетера с микроперфорациями по окружности рабочей длины и устройства для инфляции) (рис. 2 А) или специализированный катетер Cragg-McNamara©Medtronic диаметром 5F (рис. 2 Б).

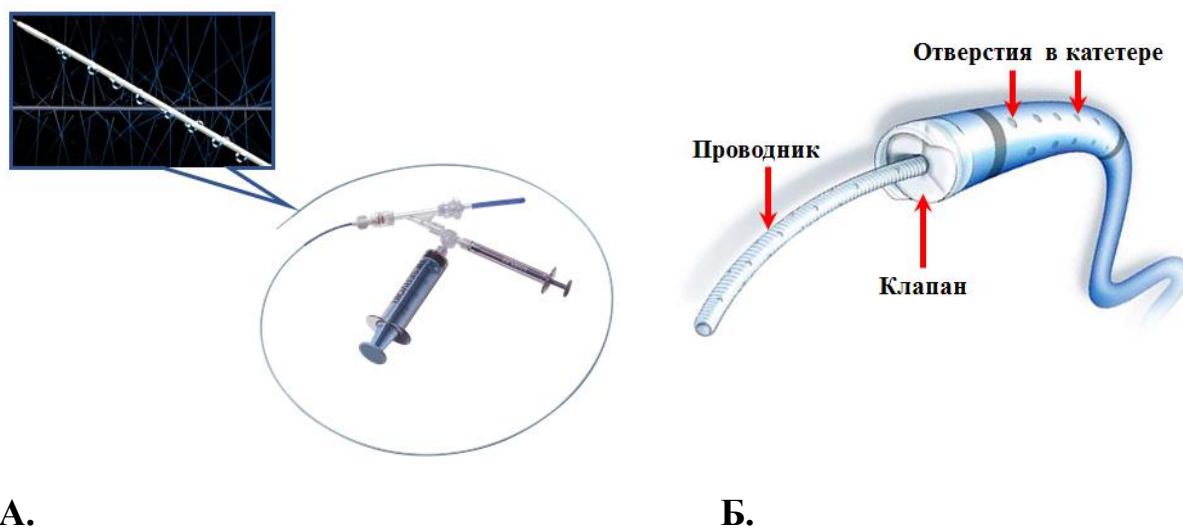


Рисунок 2 – Инфузионные системы для внутрисосудистой тромботической терапии

А. Fontain © Merit Medical.

Б. Cragg-McNamara © Medtronic.

Продвижение катетера обязательно контролировали под рентгеноскопией, медленными поступательными движениями по установленному проводнику заводили в толщу тромба с погружением рабочей части катетера с микроперфорационными отверстиями в тромб и позиционированием его дистального кончика на уровне головки тромба. Выполняли флебографию для контроля положения инфузионного катетера через интродьюссер и начинали тромболизис (рис. 3).

В качестве тромболитического препарата использовали урокиназу. Урокиназу первоначально вводили болюсно в дозе 500 000 МЕ в течении 10 минут. Вторую дозу при помощи инфузионного насоса вводили со скоростью 82000 – 84000 МЕ /час. Общий суточный объем урокиназы колебался от 1850000 МЕ до 2100000 МЕ и в среднем составил 2000000 МЕ. Через 24 часа проводили контрольную флебографию.

Если проходимость просвета тромбированных вен составляла менее 50% от их диаметра, продолжали тромболитическую терапию еще в течение 24 часов, после чего удаляли катетер.

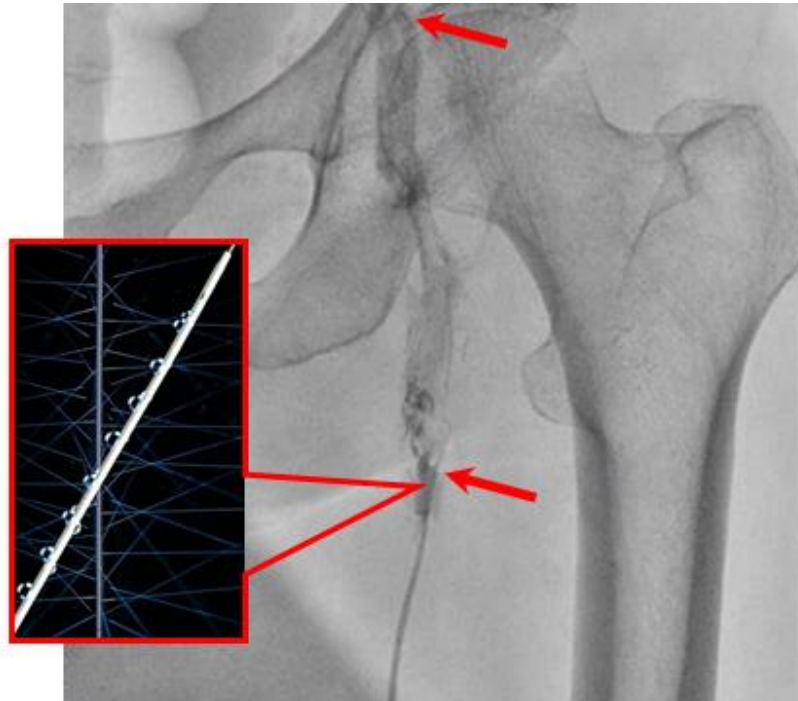


Рисунок 3 – Флебограмма больной К. проводится катетеруправляемый тромболизис. Ангиограмма выполнена из подколенной вены в положении пациентки на животе. На врезке показано введение фибринолитика в толщу тромба через катетер с микроперфорациями.

У пациентов второй группы применялась оригинальная технология РКТ (патент РФ на изобретение №2729435). В условиях рентгенооперационной больной укладывали на живот. На верхнюю треть голени тромбированной конечности накладывали манжету большой длины от современного аппарата Рива-Роччи. Путем нагнетания воздуха поднимали давление в манжете до 50 мм рт. ст., чем достигали прекращения кровотока по поверхностным и не тромбированным глубоким венам голени (рис. 4).



Рисунок 4 – Проводится пункция большеберцовой вены под ультразвуковым контролем с предварительной компрессией голени манжетой.

Развивающийся венозный стаз вызывал расширение просвета как не тромбированных, так и тромбированных задних большеберцовых вен, что создавало возможность выполнения их пункции. Под местной анестезией и УЗИ-контролем производили пункцию тромбированной одной из задних большеберцовых вен в медиальной подлодыжечной ямке. По гидрофильному проводнику под рентгенологическим контролем устанавливали интродьюсер 4-5 F в тромбированный сегмент большеберцовой вены. Для тромболизиса применялись катетеры Cragg-McNamara или Fontain 5F с микроперфорационными отверстиями. Длина рабочей перфорированной части катетеров колебалась от 40 до 50 см. По интродьюсеру с помощью гидрофильного проводника 0,035`` катетер под рентгенологическим контролем проводили через весь тромбированный сегмент глубоких вен по задней большеберцовой, подколенной, бедренной и подвздошной венам. Кончик катетера устанавливали в головке тромба, что контролировалось ангиографически. Равномерно и одновременно по всей длине

тромба вводили урокиназу в тех же режимах, что и у больных первой группы. Схема и объемы введения тромболитического препарата не отличались.

Определение риска легочной эмболии во время проведения регионарного катетерного тромболизиса является обязательным условием для начала лечения. Всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование или КТ- ангиографию нижней полой вены. При невозможности их проведения, либо при не информативности обследований проводили ретроградная каваграфия доступом через подкожные вены плеча. Для этого устанавливали в нижнюю полую вену ангулированный катетер диаметром не более 5F. Место пункции должно быть доступно компрессии после проведения флебографии. Установка венозного фильтра может потребоваться при большом объеме флотирующей части тромба, если основание его значительно меньше головки тромба, а также при длине подвижной части более 7 см. Имплантация кава-фильтра нами не проводилась ни в одном случае.

При поступлении в стационар пациентам обеих групп назначали ингибитор Ха фактора свертывания крови ривароксабан в суточной дозе 30 мг в течение 3 недель, после проведения РКТ дозировка препарата не изменялась. Далее больной получал в течение 6 месяцев ривароксабан по 20 мг ежедневно. Отдаленные результаты лечения оценивали через 1 год после РКТ путем проведения клинического и ультразвукового исследования венозной системы нижних конечностей пациента.

Динамику отека определяли по разнице окружности голени и бедра подвергшейся тромбозу и здоровой конечности. Измерение проводили в стандартных точках. Окружность голени измеряли на 10 см ниже бугристости большеберцовой кости, а окружность бедра на 15 см выше коленного сустава (рис. 5).



Рисунок 5 –Выполняется измерение окружности конечности пациента в стандартизированных точках.

При ультразвуковом исследовании венозной системы восстановление просвета глубоких вен оценивали по общепринятой в мировой практике шкале: менее 50% - минимальное, 50-99% - частичное, 100% - полное.

Степень нарушения венозного оттока после перенесенного тромбоза глубоких вен определяли по субъективным и объективным критериям шкалы Villalta [369]. Использование данной шкалы для диагностики и оценки тяжести посттромботического синдрома в клинических исследованиях регламентируют Российские клинические рекомендации [97,106]. Тяжесть нарушения венозного оттока оценивали исходя из суммы баллов, соответствующих степени выраженности клинических признаков. При наличии 0-4 баллов – ПТС отсутствует, 5-9 баллов – легкий ПТС, 10-14 баллов – средний ПТС, ≥ 15 баллов – тяжелый ПТС.

2.2 Клинико-демографическая характеристика, методы исследования и лечения с помощью (РКТ) различными фибринолитическими препаратами

Проведено одноцентровое открытое наблюдательное проспективное когортное исследование с наличием внутригрупповых сравнений результатов обследования и лечения больных с проксимальным ТГВ, находившихся в отделении сосудистой хирургии областной клинической больницы г. Орла в 2015-2021гг. Были определены следующие критерии соответствия.

Критерии включения:

1. Возраст 18 лет и более,
2. Подтвержденный диагноз тромбоза глубоких вен нижних конечностей,
3. Длительность тромбоза не более 14 суток,
4. Проксимальный характер поражения глубоких вен,
5. Подписанное информированное согласие больного на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. Легочная эмболия при нестабильной гемодинамике пациента,
2. Прогрессирование онкологического процесса,
3. Хронические заболевания печени, почек, сердца, легких в терминальной стадии,
4. Противопоказания к фибринолитической и антикоагулянтной терапии.

Критерии исключения:

1. Несоблюдение протоколов исследования,
2. Отказ от участия в исследовании / переезд в другой город.

Диагностическая программа соответствовала Российским клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению венозных тромбозов и тромбоэмболий [106]. После проведения клинического обследования больным выполняли рутинные анализы крови и мочи, коагулограмму. Для определения распространенности тромботического

процесса проводили ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей. Для исключения или подтверждения легочной эмболии выполняли спиральную компьютерную томографию легких (GE, США) и эхокардиографию (Philips Affiniti 70, США). Флебографию и лечебные эндоваскулярные вмешательства проводили на ангиографе «Philips Allura CV20» (Голландия).

Основными показаниями для проведения РКТ были отсутствие эффекта от проведения стандартной консервативной терапии, нарастание симптомов острой декомпенсированной венозной недостаточности с развитием флегмазии и угрозой перехода тромботического процесса на микроциркуляторное русло.

В исследование были включены 38 пациентов с проксимальным ТГВ. В зависимости от используемого фибринолитического препарата при проведении РКТ они были разделены на две статистически однородные группы по полу, возрасту, длительности заболевания, распространенности тромботического процесса по 19 человек в каждой.

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице № 3.

Таблица 3 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

Переменные	Всего (n=38)	1 группа (n =19)	2 группа (n =19)	p
Пол				p=0.784
Мужской	15 (39.0%)	7 (36.8%)	8 (42.1%)	
Женский	23 (61.0%)	12 (63.2%)	11 (57.9%)	
Возраст, годы				p=0.977
Молодой (до 44 лет)	7 (18.0%)	3 (16.0%)	4 (21.0%)	
Средний (45-59 лет)	17 (45.0%)	9 (47.0%)	8 (42.0%)	
Пожилой (60-74 года)	12 (32.0%)	6 (32.0%)	6 (32.0%)	
Старческий (75 и выше)	2 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	
Сроки проведения эндоваскулярного лечения от момента начала заболевания, сутки				p=0.992
5	3 (8.0%)	1 (5.0%)	2 (11.0%)	
6	4 (11.0%)	2 (11.0%)	2 (11.0%)	
7	8 (21.0%)	4 (21.0%)	4 (21.0%)	
8	8 (21.0%)	4 (21.0%)	4 (21.0%)	
9	7 (18.0%)	3 (16.0%)	4 (21.0%)	
10	3 (8.0%)	2 (11.0%)	1 (5.0%)	
11	3 (8.0%)	2 (11.0%)	1 (5.0%)	
12	2 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	
Вид тромбоза				p=1.000
Подвздошно-бедренный	27 (71.0%)	14 (74.0%)	13 (68.0%)	
Бедренно-подколенный	11 (29.0%)	5 (26.0%)	6 (32.0%)	
ТЭЛА				p=1.000
Нет	32 (84.0%)	16 (84.0%)	16 (84.0%)	
Асимптомная	4 (11.0%)	2 (11.0%)	2 (11.0%)	
Симптомная	2 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	

Статистически значимых различий по указанным признакам в выделенных группах не выявлено ($p>0,05$).

В исследовании лиц женского пола было на 31% больше, чем мужского. В возрастном аспекте преобладали больные среднего и пожилого возраста. Средний возраст пациентов составил $57,2\pm 5,6$ года. РКТ выполняли всем больным на поздних сроках развития тромбоза в среднем через $8\pm 2,3$ суток от его начала. Подвздошно-бедренный тромбоз встречался на 42,2% чаще чем бедренно-подколенный. При спиральной компьютерной томографии легких

легочная эмболия выявлена у 15,8%, при этом асимптомное течение встречалось в 2 раза чаще, чем симптомное.

После проведения РКТ на фоне приема ривароксабана у всех больных с симптомной и асимптомной легочной эмболией достигнут регресс заболевания. Летальных исходов не было.

В первой группе выполняли РКТ по стандартизированной технологии, применяли урокиназу. Препарат вводили в два этапа. Первую дозу 500000 МЕ вводили болюсно в течении 10 минут. Вторую дозу 2000000 МЕ вводили в течении 24 часов при помощи инфузионного насоса со скоростью 82000 – 84000 МЕ /час. Через 24 часа проводили контрольную флебографию. Если проходимость просвета тромбированных вен составляла менее 50% от их диаметра, продолжали тромболитическую терапию еще в течение 24 часов, после чего удаляли катетер.

Технология РКТ у пациентов второй группы была аналогичной первой за исключением схемы введения фибринолитического препарата. Для РКТ использовалась алтеплаза в начальной дозе 5 мг в катетер болюсно, затем в течение 22-24 часов по 2мг/час с помощью инфузионного насоса. Общая суточная доза алтеплазы составляла не более 50мг. Если при контрольной флебографии просвет тромбированных вен был менее 50%, то тромболитическую терапию по аналогичной схеме продолжали еще в течении 24 часов.

При поступлении в стационар больному назначался ингибитор Ха фактора свертывания крови ривароксабан в суточной дозе 30 мг, а после проведения РКТ больной получал в течение 6 месяцев ривароксабан по 20 мг ежедневно. Кроме этого, пациенты получали стандартную консервативную терапию в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями.

Отдаленные результаты лечения оценивали через 12 месяцев после РКТ путем проведения клинического и ультразвукового исследования венозной системы нижних конечностей пациента. Динамику отека тромбированной конечности определяли по разнице окружности голени и бедра

тромбированной и здоровой конечности. Измерение проводили в стандартных точках. Окружность голени измеряли на 10 см ниже бугристости большеберцовой кости, а окружность бедра на 15 см выше коленного сустава.

При ультразвуковом исследовании венозной системы восстановление просвета глубоких вен оценивали по общепринятой в практике шкале: менее 50% - минимальное, 50-99% - частичное, 100% - полное. Степень нарушения венозного оттока после тромбоза глубоких вен определяли по субъективным и объективным критериям шкалы Villata [369,373].

К сожалению, оценить показатель качества жизни удалось не у всех пациентов, выбыли из исследования 6 пациентов, поровну из каждой группы. Качество жизни пациентов изучали путем анкетного опроса через 12-14 месяцев после эндоваскулярного лечения с помощью 2-х опросников. Первый опросник SF-36 предназначен для общей субъективной оценки состояния своего здоровья и его влияния на физическое и психологическое функционирование больного. 36 ответов больного сгруппированы в 8 шкал, 4 первых отражают физическое состояние, а 4 вторых - психологическое. Обобщают ответы пациента 2 интегральных показателя: физический и психологический компонент здоровья. Качество жизни оценивают по каждой шкале от 0 до 100 баллов, чем выше балл, тем лучше показатель здоровья.

Второй опросник CIVIQ-20 – предметно-ориентированный и предназначен для оценки влияния способа лечения тромбоза глубоких вен на физическое и психологическое состояние больного [11]. 20 ответов пациента сгруппированы в 4 шкалы, которые оценивают болевой синдром, физическую, психологическую и социальных функции пациента. Суммарный уровень баллов по каждой шкале колеблется от 20 (полное здоровье) до 100 (максимальное снижение качества жизни). После этого выставляется общая оценка влияния лечения на качество жизни больного.

2.3 Клинико-демографическая характеристика, методы исследования и лечения эндоваскулярными хирургическими способами проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей

Было проведено одноцентровое открытое наблюдательное проспективное когортное исследование с наличием внутригрупповых сравнений результатов обследования и лечения пациентов обоего пола, пожилого и среднего возраста с проксимальным тромбозом глубоких вен, которые находились на лечении в отделении сосудистой хирургии областной клинической больницы г. Орла в 2014-2019гг.

Критерии включения:

1. Возраст 18 и более лет,
2. Больные с проксимальным тромбозом глубоких вен,
3. Длительность заболевания от 5 и более суток, с тромбозом проксимальных отделов глубоких вен нижних конечностей, без или в сочетании с ТЭЛА без развития острого легочного сердца;
4. Подписанное информированное согласие больного на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. Пациенты, у которых ТЭЛА привела к развитию острого легочного сердца, с декомпенсированным течением соматических заболеваний, препятствующих проведению антикоагулянтной терапии.

Критерии исключения:

1. Несоблюдение протоколов исследования,
2. Отказ от участия в исследовании / переезд в другой город.

Диагностическая программа соответствовала Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [106].

После проведения физикального обследования больным выполняли общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму.

Для определения распространенности тромботического процесса проводили ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей «PhilipsIE 33 xMatrix», «PhilipsAffiniti 70» (США). Для исключения или подтверждения ТЭЛА выполняли спиральную компьютерную томографию легких (GE, США) и эхокардиографию (PhilipsAffiniti 70, США), флебографию и лечебные эндоваскулярные вмешательства на ангиографе «PhilipsAlluraCV20» (Голландия).

В исследование были включены 45 пациентов. По способу эндоваскулярного лечения пациенты были разделены на 3 статистически однородные группы по 15 человек в каждой (таблица №4).

Таблица 4 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

	Все (n=45)	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	3 группа (n=15)	Р	Попарное сравнение
Пол					p=0.765	p 1-2=0.713
Мужской	24 (53.0%)	9 (60.0%)	8 (53.0%)	7 (47.0%)		p 1-3=0.464
Женский	21 (47.0%)	6 (40.0%)	7 (47.0%)	8 (53.0%)		p 2-3=0.715
Возраст, годы					p=0.767	p 1-2=0.831
Молодой (до 44 лет)	11 (24.0%)	4 (27.0%)	2 (13.0%)	5 (33.0%)		p 1-3=0.704
Средний (45-59 лет)	19 (42.0%)	7 (47.0%)	8 (53.0%)	4 (27.0%)		p 2-3=0.399
Пожилой (60-74 года)	11 (24.0%)	3 (20.0%)	4 (27.0%)	4 (27.0%)		
Старческий (75 и выше)	4 (9.0%)	1 (7.0%)	1 (7.0%)	2 (13.0%)		
Сроки проведения эндоваскулярного лечения от момента начала заболевания, сутки					p=0.816	p 1-2=0.697
5	14 (31.0%)	5 (33.0%)	3 (20.0%)	6 (40.0%)		p 1-3=0.924
7	25 (56.0%)	8 (53.0%)	10 (67.0%)	7 (47.0%)		p 2-3=0.465
9	6 (13.0%)	2 (13.0%)	2 (13.0%)	2 (13.0%)		
Вид тромбоза					p=0.914	p 1-2=0.713
Илиофemorальный	25 (56.0%)	8 (53.0%)	9 (60.0%)	8 (53.0%)		p 1-3=1.000
Бедренно-подколенный	20 (44.0%)	7 (47.0%)	6 (40.0%)	7 (47.0%)		p 2-3=0.713
ТЭЛА					p=0.799	p 1-2=0.830
Нет	39 (87.0%)	13 (87.0%)	12 (80.0%)	14 (93.0%)		p 1-3=0.595
Асимптомная	4 (9.0%)	1 (7.0%)	2 (13.0%)	1 (7.0%)		p 2-3=0.475
Симптомная	2 (4.0%)	1 (7.0%)	1 (7.0%)	0 (0%)		p 1-2=0.713

Статистически значимых различий по указанным признакам в выделенных группах не выявлено ($p>0,05$).

Гендерные различия у больных с проксимальными тромбозами глубоких вен были минимальны: преобладали на 6,7% лица мужского пола. Преимущественно лица были среднего и пожилого возраста. Средний возраст составил $57,5 \pm 1,3$ года.

Преимущественно лечение проводилось через неделю от начала развития тромбоза, более 68% пациентов в трех группах. Бедренно-подколенный сегмент глубоких вен был на 11% реже тромбирован, чем подвздошно-бедренный. По данным компьютерной спиральной томографии ТЭЛА обнаружена у 6 (13,3%) больных, при этом асимптомное течение заболевания встречалось в 2 раза чаще, чем симптомное.

В первой группе выполняли чрескожную механическую тромбэктомия (ЧМТ) следующим образом. В положении лежа на животе под ультразвуковым контролем производили пункцию подколенной вены по методике Сельдингера. Выполняли стандартную восходящую рентгеноконтрастную флебографию для уточнения распространенности и характера тромботического процесса. Для ЧМТ использовали устройство Aspirex Straub ©Straub Medical, состоящее из генератора электрического тока, проводника и металлической спирали с атравматической головкой на конце, в которой имеется два отверстия по бокам для аспирации тромбов (рис. 6).



А.

Б.

Рисунок 6 – Тромбоаспирационное устройство роторного типа Aspírex
Straub © Straub Medical

А. Внешний вид привода.

Б. Катетер в собранном виде.

По проводнику в просвет вены вводили металлическую спираль - эндоваскулярный катетер-тромбоэкстрактор ротационного типа Aspírex Straub диаметром 8-10F. В обязательном порядке осуществляли контроль положения проводника, который устанавливали на 15- 20 см дистальнее верхушки тромба интралюминально, для этого применялись только проводники диаметром 0,018``. Ангиографический контроль позволял исключить субинтимальное проведение проводника. Всем пациентам болюсно в интродьюссер перед тромбэктомией за 1-2 минуты вводили 1000 ЕД раствора гепарина натрия. При подключении катетера к генератору электрического тока спираль в просвете вены может вращаться со скоростью 40000-60000 оборотов в минуту. Катетер продвигался хирургом в просвете тромбированного сосуда со скоростью 1 см каждые 3-5 секунд. Постоянную рентгеноскопическую визуализацию осуществляли для контроля продвижения аспирационного катетера, движения стенки вены, контроля состояния тромба и качества аспирации. Для эффективного удаления тромботических масс требовалось 2-3 прохода катетером в тромбированном сегменте (рис.7).

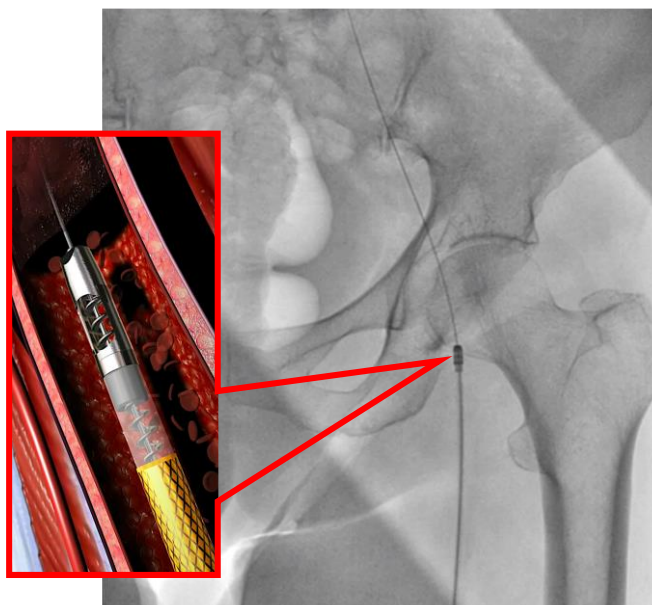


Рисунок 7 – Флебограмма пациентки В. Тромбоаспирация системой Aspirix©S. Ангиограмма выполнена из подколенной вены в положении пациентки на животе. На врезке показана аспирирующая часть катетера.

При значительном объеме поражения и большой давности тромбоза периодически требовалось охлаждение спирали катетера гепаринизированным физиологическим раствором, что вызывало необходимость удаления катетера из русла и повторной его установки. После выполнения контрольной флебографии и получения эффективной аспирации, катетер удаляли из вены и на место пункции накладывали давящую асептическую повязку и осуществляли эластическую компрессию конечности.

Во второй группе проводили РКТ стандартным доступом через подколенную вену.

После пункции подколенной вены и флебографии в просвет вены вводили гидрофильный проводник, а по нему катетер Cragg-McNamara или Fontain диаметром 5 F с микроперфорационными отверстиями на рабочей поверхности от 40 до 50 см. Под рентгенконтролем катетер продвигали в просвет вены с погружением рабочей части катетера с микроперфорационными отверстиями в толщу тромба и выходу его

дистальной части на уровне головки тромба. Контроль положения кончика катетера осуществлялся с помощью ангиографического контроля. Далее при помощи инфузионного насоса равномерно по всей длине катетера вводили препарат урокиназа со скоростью 82-84 тыс. МЕ/час. Общий суточный объем урокиназы составлял 1850-2200 тыс. МЕ. Тромболизис проводили в течение 24 часов. Выполняли контрольную флебографию каждые 24 часа, при необходимости корректировали положение катетера в вене, а в случае сохраняющегося остаточного стеноза более 50% - продолжали тромболизис по начатой схеме в течение еще 24 часов. Спустя 48 часов вновь выполняли флебографию, после восстановления кровотока удаляли катетер.

В третьей группе проводили комбинированное эндоваскулярное лечение. На первом этапе выполнялся РКТ стандартным доступом, используя препарат урокиназа, при наличии остаточного стеноза более 70% диаметра по результатам контрольной флебографии через 24 часа, на втором этапе – ЧМТ, применяя катетер-тромбоэкстрактор ротационного типа Aspirex©Straub. Подробные методики были описаны выше.

После эндоваскулярного лечения в стационаре и выписки на амбулаторное лечение в течение 6 месяцев пациентам проводили антикоагулянтную терапию ривароксабаном. При поступлении в стационар пациентам трех групп назначали ривароксабан в суточной дозе 30 мг, а после проведения эндоваскулярного лечения каждый пациент получал его в суточной дозировке 20 мг.

Через 1 год после эндоваскулярного лечения выполняли контрольное клиническое и ультразвуковое исследование венозной системы для определения степени восстановления просвета глубоких вен и выраженности нарушения венозного оттока. Восстановление просвета глубоких вен оценивалось следующим образом: менее 50% - минимальное, 50-99% - частичное, 100% - полное.

Динамику отека регистрировали по разнице окружности голени и бедра до и через 12 месяцев после лечения пораженной и здоровой

конечности. Легометрию осуществляли в стандартных точках. Окружность голени измеряли сантиметровой лентой на 10 см ниже бугристости большеберцовой кости, а окружность бедра на 15 см выше коленного сустава. Степень выраженности нарушения венозного оттока после перенесенного тромбоза оценивали по общепринятой шкале Villalta [369].

2.4 Клинико-демографическая характеристика, методы исследования и лечение с применением венозного стентирования в остром периоде тромбоза глубоких вен

Было проведено одноцентровое открытое наблюдательное проспективное когортное исследование с наличием внутригрупповых сравнений результатов обследования и лечения 60 пациентов обоего пола с проксимальным тромбозом глубоких вен, которые находились на лечении в отделении сосудистой хирургии областной больницы г. Орла в 2017-2022 гг.

Критерии включения:

3. Возраст 18 и более лет,
4. Больные с проксимальным ТГВ и признаками флегмазии,
5. Подписанное информированное согласие больного на участие в исследовании.

Критерии невключения:

6. Пациенты, у которых ТЭЛА привела к развитию острого легочного сердца, с декомпенсированным течением соматических заболеваний, препятствующих проведению антикоагулянтной терапии.
7. Невозможность выполнения ангиопластики вены по причине неудачного доступа, отсутствия путей оттока.

Критерии исключения:

8. Несоблюдение протоколов исследования,
9. Отказ от участия в исследовании / переезд в другой город.

Всем пациентам выполняли необходимые общеклинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, коагулограмму, ультразвуковое ангиосканирование венозной системы и эхокардиографию с помощью «Philips IE 33xMatrix», «Philips Affiniti 70» (США), флебографию и лечебные манипуляции на ангиографическом комплексе «Philips Allura CV20» (Голландия), спиральную компьютерную томографию легких «GE» (США).

По способу лечения пациенты были разделены на две статистически однородные группы по 30 человек в каждой (таблица № 5).

Таблица 5 – Клинико-демографическая характеристика больных

Показатели	1 группа (n=30)		2 группа (n=30)		Всего (n=60)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
	Пол						p=0.811
Мужской	18	60,0	17	56,7	35	58,3	
Женский	12	40,0	13	43,3	25	41,7	
	Возраст, годы						p=0.815
Молодой (до 44 лет)	3	10,0	4	13,3	7	11,7	
Средний (45-59 лет)	15	50,0	14	46,7	29	48,3	
Пожилой (60-74 года)	11	36,7	10	33,3	21	35,0	
Старческий (75 и выше)	2	6,6	1	3,3	3	5,0	
Средний возраст (год)	58,3±2,3		57,8±2,2		58,6±1,6		p=0.393
	Сроки поступления от начала заболевания						p=0.752
Ранние до 5 суток	2	6,6	1	3,3	3	5,0	
Поздние 6-14 суток	28	93,4	29	96,7	57	95,0	
Средний срок	9,8±3,2		10,5±3,5		10,1±3,2		p=0.422
	Вид тромбоза						p=0.987
Илиофemorальный +дистальный	19	63,3	21	70,0	40	66,7	
Бедренно-подколенный +дистальный	11	36,7	9	30,0	20	33,3	
	ТЭЛА						p=0.886
Асимптомная	3	10,0	3	10,0	6	10,0	
Симптомная	1	3,3	1	3,3	2	3,3	

Статистически значимых различий по указанным признакам между группами не выявлено ($p>0,05$).

В исследовании участвовало 35 (58,3%) мужчин и 25 (41,7%) женщин. Преимущественно проводилось лечение лицам пожилого и среднего возраста. Средний возраст составил $58,6\pm1,6$ года. Пациенты чаще поступали на поздних сроках от начала заболевания, в среднем $10,1\pm3,2$ суток.

В первой группе (n=30) проводилось стандартное консервативное лечение: антикоагулянты, средства, улучшающие микроциркуляцию, флеботоники, нестероидные противовоспалительные препараты,

физиопроцедуры, эластическая компрессия пораженной конечности. При поступлении в стационар стартовая терапия в течение 5 суток осуществлялась нефракционным гепарином с последующим переходом на применение антикоагулянта непрямого действия – варфарина. При достижении целевых значений международного нормализационного отношения (МНО) в диапазоне 2,0-3,0 лечение больных продолжалось амбулаторно.

Во второй группе (n=30) для лечения применялись эндоваскулярные методики в сочетании с приёмом апиксабана в суточной дозировке 20 мг первые 7 дней, затем 10 мг в сутки в течение 6 месяцев. Эндоваскулярное лечение начинали со стандартной восходящей флебографии в положении пациента лежа на животе. Под ультразвуковым контролем производили пункцию подколенной или одной из берцовых вен. После определения распространения тромбоза в венозной системе и характера эмбологенности проксимальной части из того же доступа с помощью гидрофильного проводника в толщу тромба устанавливали катетер 5F для проведения РКТ. Средний суточный объем урокиназы колебался от 1850 тыс. МЕ до 2100 тыс. МЕ. На следующие сутки выполняли контрольную флебографию. Если проходимость просвета тромбированных вен составляла менее 50% от их диаметра, продолжали тромболитическую терапию еще в течение 24 часов.

Выполняли контрольную флебографию, при которой у всех больных имел место остаточный тромботический стеноз более 70% диаметра вены, что служило показанием для выполнения на 2-3 сутки чрескожной механической тромбэктомии (ЧМТ).

Для этой цели использовали эндоваскулярный катетер-тромбоэкстрактор Aspirex©Straub диаметром 6-10 F. Методика выполнения этой операции подробно описана выше. Затем проводили контрольную флебографию и при реканализации венозного русла менее чем на 50% по диаметру через сутки производили стентирование суженного сегмента вены, нитиноловыми самораскрывающимися стентами соответствующего диаметра 14-24мм и длины 45 – 90 мм. Методика и техника имплантации стента в вену

не отличается от общепринятой при лечении атеротромботических поражений артерий конечностей. Во время проведения операции внутривенно вводили нефракционированный гепарин. Контроль адекватности гипокоагуляции осуществляли с помощью активированного времени свертывания, значения которого составляли 250-300 с.

Для всех венозных стентирований использовали широко известный универсальный плетеный стент Wallstent-Uni™(рис.8).



Рисунок 8 – Плетеный стент Wallstent-Uni™ из нитинола, размерами 24х45 мм для имплантации в общую подвздошную вену.

Его преимущества заключаются: в конструктивной особенности плетения нитиноловой проволоки, позволяющей всегда иметь закрытую ячейку, что важно для предотвращения пролабирования и миграции

тромботических масс из-под стента; достаточной радиальной устойчивости, возможности репозиционирования, установки в извитые поражения.

Зону установки стента определяли с помощью флебографии в нескольких проекциях, расчет длины предполагаемого стентирования осуществлялся с помощью встроенного пакета программ обсчета стенозов ангиографического комплекса. Диаметр стента выбирали минимум на 1-2 мм больше референсного диаметра сосуда, это позволяло избежать миграцию стента в проксимальном направлении. При недостаточной длине одного стента, имплантировался второй – дистально, подходящего диаметра с обязательным перекрытием зоны наложения одного стента на другой (внахлест) 1 см.

В обязательном порядке выполняли постдилатацию имплантированного стента баллоном соответствующего диаметра, это особенно важно при использовании Wallstent-Uni, так как корона стента не замкнута (техническая особенность). Несоблюдение данной манипуляции может привести к неполному прилеганию проксимальной или дистальной части стента к стенкам вены.

Операцию заканчивали трехмерной ротационной флебографией для оценки зоны стентирования. Гемостаз места пункции осуществляли прижатием не менее чем на 20 минут с последующей эластической компрессией нижней конечности.

Результаты лечения оценивали через 1 год после выписки больного из стационара путем клинического и ультразвукового исследований венозной системы нижних конечностей. При ультразвуковых исследованиях определяли степень восстановления просвета глубоких вен: менее 50% - минимальное, 50-99% - частичное, 100% - полное.

До начала лечения и при контрольных осмотрах осуществляли лежометрию в стандартных принятых точках – окружность голени на расстоянии 10 см ниже бугристости большеберцовой кости, окружность бедра – на расстоянии 15 см выше щели коленного сустава. Измерения проводили на

здоровой и пораженной конечности. Для определения клинических проявлений степени выраженности венозного оттока после проведенного лечения применяли шкалу Villalta [369].

Вторая группа пациентов ($n=30$) была подвержена более углубленному статистическому анализу с целью построения прогностической модели, которая будет определять вероятность развития ПТБ у пациентов, получивших эндоваскулярное лечение.

Для построения прогностической модели использовали алгоритм машинного обучения, который строит «открытые» модели – многофакторная логистическая регрессия (МЛР - Multiple Logistic Regression - MLR).

МЛР – это алгоритм, который используется для моделирования зависимости между одной зависимой бинарной переменной (исход) и несколькими независимыми переменными (факторы риска). Он предполагает, что существует линейная связь между переменными и позволяет предсказывать значения зависимой переменной на основе значений независимых переменных.

В качестве исхода использовалась переменная «наличие ПТБ»: 0 – нет, 1 – есть. В качестве факторов риска были половозрастные характеристики пациента, а также клинические данные осмотров и обследований.

На первом этапе был проведен корреляционный анализ, при котором был посчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R_s) для количественных переменных и коэффициент корреляции Мэтьюса (R_m) для дихотомических переменных. Если пара переменных сильно ($r>0.7$) коррелировали между собой, то для дальнейшего анализа оставлялась одна переменная (наиболее значимая), вторая переменная из дальнейшего анализа исключалась.

На втором этапе применили однофакторную логистическую регрессию для выявления переменных, статистически значимо влияющих на исход.

На третьем этапе для построения модели предсказания вероятности наличия или отсутствия исхода использовали алгоритм машинного обучения,

позволяющий построить легко интерпретируемую (открытую) модель – многофакторная логистическая регрессия (МЛР - MLR - Multiple Logistic Regression).

При построении модели МЛР отбор наиболее значимых переменных был произведен методом обратной пошаговой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда [325]. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 .

На четвертом этапе для оценки качества построенной модели были использованы следующие метрики качества: точность, чувствительность, специфичность и ROC-AUC (ROC - Receiver Operating Characteristic - рабочая характеристика приёмника; AUC - Area Under the Curve – площадь под кривой) [237]. Метрики были рассчитаны с 95% доверительными интервалами (ДИ). 95% доверительный интервал рассчитывался методом Бутстреп (Bootstrap) при выборке 1000 экземпляров. Интерпретация полученных значений ROC-AUC производилась исходя из того, что значения от 0,5 до 0,7 предполагает плохое качество построенной прогностической модели, от 0,6 до 0,7 – удовлетворительное, от 0,7 до 0,8 - хорошее, от 0,8 до 0,9 – очень хорошее и более 0,9 – отличное [283].

На пятом этапе для оценки клинической полезности построенной модели, был проведен анализ кривой принятия решений (DCA - Decision curve analysis) путем расчета чистых преимуществ предлагаемой модели по сравнению с решением «лечить всех» и «не лечить никого» [161].

Для предсказания возможности и срока появления ПТБ была построена прогностическая модель на основе анализа выживаемости (выживаемость при отсутствии события (EFS - Event-Free Survival): время до наступления определенного события, включая рецидивы и осложнения).

На первом этапе для предварительного анализа данных и визуализации функций выживания использовали анализ Каплана-Майера с построением соответствующих графиков.

На втором этапе для оценки влияния переменных на исход выполнили анализ с использованием критерия Log Rank.

На третьем этапе для оценки влияния переменных на исход был произведен анализ с использованием однофакторного регрессорного анализа Кокса.

На четвертом этапе для построения прогностической модели был применен алгоритм машинного обучения, позволяющий построить легко интерпретируемую открытую модель: многофакторная регрессия Кокса.

На пятом этапе для оценки качества построенной модели были использованы следующие метрики качества: C-index (индекс конкордации) и Time-dependent ROC-AUC. Зависящая от времени ROC-AUC позволяет анализировать, как изменяется способность модели различать группы с течением времени. Значения C-index и Time-dependent ROC-AUC от 0,5 до 0,7 предполагает плохое качество, от 0,6 до 0,7 – удовлетворительное, от 0,7 до 0,8 - хорошее, от 0,8 до 0,9 – очень хорошее и более 0,9 – отличное [282].

2.5 Клинико-демографическая характеристика, методы исследования и эндоваскулярное лечение тромбозов глубоких вен верхних конечностей

Было проведено двухцентровое открытое наблюдательное проспективное когортное исследование с наличием внутригрупповых сравнений результатов обследования и лечения 24 пациентов с тромбозами глубоких вен верхних конечностей, находившихся в отделениях сосудистой хирургии г. Курск и г. Орел в 2015 - 2023 гг. В исследование включены пациенты старше 18 лет; с длительностью тромбоза не более 14 сут; с тромбозом подключичной, без или в сочетании с подмышечной и плечевой венами; с отсутствием легочной эмболии или ее наличием при стабильной гемодинамике пациента; без онкологического процесса; без хронических заболеваний печени, почек, сердца, легких в терминальной стадии; не имеющих противопоказания к фибринолитической и антикоагулянтной терапии. Критерии исключения: несоблюдение протоколов исследования, отказ от участия в исследовании / невозможность осуществления контроля на амбулаторном этапе, переезд в другой город.

Диагностическая программа соответствовала Российским клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений [106]. После проведения клинического обследования больным выполняли рутинные анализы крови и мочи, коагулограмму. Для определения распространенности тромботического процесса проводили ультразвуковое ангиосканирование вен верхних конечностей при помощи ультразвуковых сканеров «Philips IE33 xMatrix», «Philips Affiniti 70» (США). Для исключения или подтверждения легочной эмболии выполняли спиральную компьютерную томографию органов грудной клетки (GE, США) и эхокардиографию (Philips Affiniti 70, США). Флебografiю и лечебные эндоваскулярные вмешательства – на ангиографе

«Philips Allura CV20» (Голландия). Больным по показаниям выполняли ФГДС, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

По технике проведения лечения пациентов были разделены на две статистически однородные группы по полу, возрасту, длительности заболевания, распространенности тромботического процесса по 12 человек в каждой.

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице №6.

Таблица 6 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

Переменные	Все (n=24)	1 группа (n=12)	2 группа (n=12)	P
Пол				p=1.000
Мужской	15 (62.0%)	8 (67.0%)	7 (58.0%)	
Женский	9 (38.0%)	4 (33.0%)	5 (42.0%)	
Возраст, годы	(n=24)	(n=12)	(n=12)	p=0.713
Молодой (до 44 лет)	12 (50.0%)	5 (42.0%)	7 (58.0%)	
Средний (45-59 лет)	7 (29.0%)	4 (33.0%)	3 (25.0%)	
Пожилой (60-74 года)	5 (21.0%)	3 (25.0%)	2 (17.0%)	
Тромбированная верхняя конечность				p=1.000
Правая	22 (92.0%)	11 (92.0%)	11 (92.0%)	
Левая	2 (8.0%)	1 (8.0%)	1 (8.0%)	
Сроки проведения лечения от момента начала заболевания, сутки				p=0.985
4-е	3 (12.0%)	2 (17.0%)	1 (8.0%)	
5-е	4 (17.0%)	2 (17.0%)	2 (17.0%)	
6-е	6 (25.0%)	3 (25.0%)	3 (25.0%)	
7-е	6 (25.0%)	3 (25.0%)	3 (25.0%)	
8-е	3 (12.0%)	1 (8.0%)	2 (17.0%)	
9-е	2 (8.0%)	1 (8.0%)	1 (8.0%)	
Вид тромбоза				p=0.910
Подключичный	2 (8.0%)	1 (8.0%)	1 (8.0%)	
Подключично-подмышечный	9 (38.0%)	4 (33.0%)	5 (42.0%)	
Подключично-подмышечный-плечевой	13 (54.0%)	7 (58.0%)	6 (50.0%)	
Легочная эмболия				p=1.000
Нет	22 (92.0%)	11 (92.0%)	11 (92.0%)	
Асимптомная	2 (8.0%)	1 (8.0%)	1 (8.0%)	

Статистически значимых различий по указанным признакам между группами не выявлено ($p>0,05$).

В исследовании мужчин было на 25% больше, чем женщин. Преобладали лица молодого и среднего возраста. Средний возраст пациента составил $50\pm6,3$ года. У абсолютного большинства больных были тромбированы вены правой (доминирующей) руки и лишь в единичных случаях у левшей возник тромбоз левой верхней конечности, но одинаково в обеих группах. На сроках до 5 суток лечение было начато у – 7 (29,2%), на более поздних сроках – у 17 (70,8%), в среднем через $6\pm3,1$ суток от начала заболевания.

Вследствие позднего поступления больных наиболее часто встречался распространенный тромбоз подключичной, подмышечной и плечевой вен. В единичных случаях при раннем поступлении пациента диагностирован тромбоз подключичной вены.

Так же в единичных случаях у пациентов была обнаружена легочная эмболия, которая была бессимптомной и регистрировалась только при спиральной компьютерной томографии легких. Под влиянием проведенной терапии у больных достигнут регресс симптомов лёгочной эмболии. Летальных исходов не было.

В 1-й группе применяли консервативное лечение. Стартовую антикоагулянтную терапию проводили гепарином по 450 - 500 единиц на 1 кг массы тела, в течении 3 - 7 суток. Средняя доза гепарина варьировала от 30 000 до 50 000 ЕД. После снижения интенсивности болевого и отеочного синдромов гепаринотерапию прекращали с последующим переходом на применение орального антикоагулянта апиксабана в суточной дозе 10 мг в течении 6 мес. В стационаре больные получали флеботоники (детралекс 1000 мг 1 раз в сутки, венарус 1000 мг 1 раз в сутки), средства, улучшающие микроциркуляцию (пентоксифилин 5 мл внутривенно в течении 10 дней), магнитотерапию и эластическое бинтование пораженной конечности.

Во 2-й группе проводили эндоваскулярное лечение. Основными показаниями для его проведения были: отсутствие эффекта от проведения стандартного консервативного лечения, нарастание симптомов острой венозной окклюзии с признаками флегмазии и угрозой перехода тромботического процесса на микроциркуляторное русло.

В рентгеноперационной в положении больного лежа на спине начинали вмешательство с выполнения восходящей флебографии верхней конечности стандартизированным доступом через периферический венозный катетер, установленный в одну из вен кисти. Общий объем неионного контрастного препарата составлял не более 40 мл. После определения проксимальной и дистальной границ тромбоза и вовлеченности плечевых вен под ультразвуковым контролем проводили пункцию головной или основной вены по методике Сельдингера. Устанавливали интродьюсер, по которому вводили 5000 единиц гепарина. В просвет вначале плечевой, затем подмышечной и подключичной вены вводили гидрофильный проводник, а по нему катетер Cragg-McNamara или Fontain 5F с микроперфорационными отверстиями для равномерного введения фибринолитического препарата по всей длине тромба. Кончик катетера устанавливали в головке тромба. В инфузионный катетер вводили болюсно 5 мг ранее приготовленного раствора алтеплазы, а затем по 1 мг/час с помощью инфузионного насоса. Через 24 ч выполняли контрольное флебографическое исследование. Если проходимость просвета тромбированных вен составляла менее 50% от их диаметра, продолжали тромболитическую терапию еще в течение 24 ч, после чего удаляли катетер. В случаях, когда при контрольной флебографии выявлялся остаточный гемодинамический значимый стеноз венозного сегмента более чем на 50% по диаметру, выполняли баллонную пластику или стентирование суженного сегмента вены, нитиноловыми самораскрывающимися стентами соответствующего диаметра 16 - 18мм и длины 40 - 60 мм. Методика и техника имплантации стента в вену описана ранее. Стентирование подключичной вены выполняли в трех случаях, остаточный стеноз после тромболиза составлял

80 - 85%. Для всех стентирований использовали плетеный стент Wallstent-Uni™. Баллонную ангиопластику проводили при остаточном стенозе 60 - 70% в трех случаях. Вмешательство заканчивали финальной флебографией. Гемостаз места пункции осуществляли прижатием вены-доступа не менее чем на 20 минут с последующей эластической компрессией конечности.

Общая доза введенной алтеплазы не превышала 50 мг. Эндоваскулярное лечение дополняли консервативной терапией, аналогичной больным 1-й группы, за исключением гепарина. Больным сразу назначали апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес.

Отдаленные результаты лечения оценивали через 12 месяцев путем проведения клинического и ультразвукового исследования венозной системы верхних конечностей пациента. При ультразвуковом исследовании венозной системы восстановление просвета глубоких вен оценивали по следующей шкале: менее 50% - минимальное, 50 - 99% - частичное, 100% - полное. Степень нарушения венозного оттока после тромбоза глубоких вен определяли по субъективным и объективным критериям шкалы Villalta [230,369]. Качество жизни больных после перенесенного тромбоза изучено с помощью опросника SF-36 [167].

2.6 Статическая обработка полученных результатов

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft 365. Статистический анализ проводился с использованием свободной программной среды вычислений Python (v.3.11.). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчеты производились методами непараметрической статистики. В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1; Q3]). Для сравнения двух несвязанных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера.

С целью изучения взаимосвязи между явлениями, представленными количественными данными использовался непараметрический метод – расчет

коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R_s), для дихотомических переменных – коэффициент корреляции Мэтьюса (R_m). Интерпретация полученных значений корреляции производится по Шкале Чеддока: слабая — от 0,1 до 0,3; умеренная — от 0,3 до 0,5; заметная — от 0,5 до 0,7; высокая — от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) — от 0,9 до 1,0.

Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование было проведено в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики (GCP), всеми требованиями о конфиденциальности персональной информации пациента и этическими принципами, описанными в Хельсинской Декларации. Письменное информированное согласие было получено от каждого пациента до начала его участия в исследовании. Выдано положительное заключение регионального этического комитета ФГБОУ ВО «КГМУ» г. Курск.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕГИОНАРНОГО ТРОМБОЛИЗИСА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЗОВ ГЛУБОКИХ ВЕН

3.1 Эффективность регионарного катетерного тромболизиса при лечении проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей с поражением подвздошно-бедренного, бедренно-подколенного и подколенно-берцового сегментов

С внедрением в начале XXI века новой генерации пероральных антикоагулянтов в широкую клиническую практику отмечается положительная динамика результатов лечения больных с ВТЭО. Так, рецидив тромботического процесса по окончании лечения уменьшился с 30 до 15%, развитие посттромботической болезни – с 75-80% до 45-50% [356].

Возникновение ПТБ обусловлено двумя основными факторами: развивающейся обструкцией тромбированного венозного сегмента и несостоятельностью клапанного аппарата вены вследствие развивающейся венозной гипертензии. Поэтому при лечении ТГВ необходимо не только прервать прогрессирование тромботического процесса и предупредить возникновение ТЭЛА, но и восстановить проходимость венозного русла, что позволит избежать его обструкции и венозной гипертензии с развитием хронической венозной недостаточности (ХВН).

Общеизвестно, что антикоагулянты лишь предупреждают прогрессирование тромботического процесса и развитие ТЭЛА, но не влияют на уже образовавшийся тромб. Лизис тромба происходит постепенно под влиянием естественных, присущих каждому человеку фибринолитических факторов. Активизация плазминогена на поверхности фибрина является адаптационным механизмом в ответ на тромбообразование. Ускорить и повысить эффективность естественного фибринолиза можно путем введения тромболитических препаратов – активаторов плазминогена. Работами последних лет убедительно доказано преимущество регионарного катетерного

тромболизиса (РКТ) с введением фибринолитического препарата в тромб над системным тромболизисом при введении тромболитика в центральную или периферическую вену. Эффективность РКТ прямо пропорциональна срокам проведения миниинвазивного лечения. Чем раньше от момента развития тромбоза произведена РКТ, тем лучше результаты лечения. Так, если тромболитическая терапия производится на ранних сроках (до 5 суток с момента тромбообразования), то ее эффективность достигает 90% [118].

Вторым фактором, отрицательно влияющим на результаты лечения, является несовершенство технологии проведения РКТ. Миниинвазивное лечение производится обычно у больных с признаками флегмазии на почве распространенного тромбоза глубоких вен, при котором в процесс тромбообразования вовлечены берцовые, подколенная, бедренная и подвздошная вены. Общепринятым венозным доступом в этих случаях является подколенная вена. Фибринолитический препарат с помощью катетера вводится в просвет подколенной вены. Остальные тромбированные сегменты глубоких вен подвергаются воздействию тромболитика только после лизиса тромба подколенной вены, что снижает эффективность РКТ [197].

В этой главе проведена оценка эффективности разработанного способа лечения тромбоза глубоких вен путем введения фибринолитического препарата через катетер с микроперфорационными отверстиями по всей длине тромба.

В выделенных двух группах по 20 человек были получены следующие результаты.

Частота осложнений эндоваскулярного и антикоагулянтного лечения представлена в таблице №7.

Таблица 7 – Частота осложнений эндоваскулярного и антикоагулянтного лечения

Переменная	Все (n=40)	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)	p
Виды осложнений				p=0.513
Нет осложнений	33 (82.0%)	15 (75.0%)	18 (90.0%)	p=0.212
Ретромбоз глубоких вен	1 (3.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	p=0.311
Наружное кровотечение из места пункции	2 (5.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	p=0.147
Носовое кровотечение	2 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	p=1.000
Субконъюнктивальное кровотечение	2 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	p=1.000

Статистически значимых различий по видам осложнений в рассматриваемых группах не выявлено ($p=0.513$). При этом на 15% они чаще встречались у пациентов первой группы со стандартной методикой РКТ.

Осложнения эндоваскулярного лечения зарегистрированы у 3 (15%) больных первой группы. Рецидив тромбоза был обнаружен у одного больного на шестые сутки после окончания РКТ с введением урокиназы в подколенную вену. В двух случаях после удаления катетера из подколенной вены возникло массивное кровотечение из подколенной вены, остановленное наложением давящей повязки. У больных второй группы осложнений эндоваскулярного лечения не было. Тромбоэмболических осложнений у больных обеих групп не зарегистрировано.

Осложнения антикоагулянтной терапии обнаружены у 10% больных в виде носового и субконъюнктивального кровотечения. Они встречались одинаково часто у больных обеих групп. Следует подчеркнуть, что кровотечения носили малый характер, были клинически мало значимыми и коррегировались уменьшением дозы ривароксабана до 10 мг в сутки в течение 3-4 дней.

Степень проходимости глубоких вен через 12 месяцев после РКТ представлена в таблице №8.

Таблица 8 – Степень проходимости глубоких вен

Переменная	Все (n=40)	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)	p
Степень проходимости				p=0.115
Полная	11 (28.0%)	3 (15.0%)	8 (40.0%)	p=0.077
Частичная	21 (52.0%)	11 (55.0%)	10 (50.0%)	p=0.752
Минимальная	8 (22.0%)	6 (30.0%)	2 (10.0%)	p=0.114

После РКТ просвет вен удалось восстановить в той или иной степени у всех 40 (100%) больных. В обеих группах эффективная реканализация (полная + частичная) произошла у 32 (80.0%), а малоэффективная (минимальная) у 8 (20.0%) больных.

Во второй группе (оригинальная методика РКТ) полная реканализация глубоких вен выявлена у 8 (40.0%) пациентов, это на 25% больше, чем в 1 группе - 3 (15.0%) случая, различия на уровне тенденции (p=0.077). Доля пациентов с частичной реканализацией глубоких вен статистически значимо в группах не различалась (p=0.752). Сохранялась минимальная реканализация у 2 (10.0%) пациентов второй группы, у пациентов 1 группы – в 6 (30.0%) случаях, что на 20% больше (различия на уровне тенденции p =0.114).

Динамика отека на уровне голени и бедра через 12 месяцев после лечения представлена в таблице №9.

Таблица 9 – Динамика отеочного синдрома

Разница в диаметре пораженной и здоровой конечности	1 группа (n=20)		2 группа (n=20)		p	
	до	после	до	после	до	после
Окружность голень, см	4,8±2,2	1,9±0,7	4,7±2,3	1,7±0,6	0,987	0,876
Окружность бедра, см	6,1±2,6	2,3±1,1	6,2±2,4	2,1±1,0	0,988	0,895

У больных первой группы отек голени уменьшился на 2,9±1,5 см, а бедра на 3,0±1,7 см; а у больных второй группы соответственно – на 3,8±1,5см и 4,1±1,4см (p>0,05) - различия в группах статистически не значимые.

Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести ПТБ по шкале Villalta через 1 год после окончания лечения представлены в таблице №10.

Таблица 10 – Распределение больных по степени тяжести ПТБ

Переменные	Все (n=40)	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)	Р
Степень тяжести				p=0.091
Отсутствует	11 (28.0%)	3 (15.0%)	8 (40.0%)	p=0.077
Легкая	16 (40.0%)	7 (35.0%)	9 (45.0%)	p=0.519
Средняя	6 (15.0%)	5 (25.0%)	1 (5.0%)	p=0.077
Тяжелая	7 (17.0%)	5 (25.0%)	2 (10.0%)	p=0.212

В обеих группах отличные результаты лечения (отсутствие симптомов ПТБ) зарегистрированы у 10 (28.0%) больных; хорошие результаты (развитие легкой степени нарушения венозного оттока) - у 16 (40.0%) пациентов, удовлетворительные (средняя степень) – у 6 (15.0%), а неудовлетворительные (тяжелая степень ПТБ) – у 7 (17.0%) больных. Прослеживалась общая тенденция к различию по сравниваемым признакам (p=0.091).

При этом применение оригинального способа РКТ с использованием дистального доступа позволило повысить отличные результаты по сравнению с первой группой на 25% (с 3 (15.0%) до 8 (40.0%), p=0.077), хорошие – на 10% (с 7 (35.0%) до 9 (45.0%), p=0.519), удовлетворительные снизить – на 20% (с 5 (25.0%) до 1 (5.0%), p=0.077), неудовлетворительные уменьшить на 15% (с 5 (25.0%) до 2 (10.0%), p=0.212).

Разработанный способ РКТ обладает двумя преимуществами по сравнению с традиционным введением фибринолитика в тромбированную подколенную вену. Во-первых, введение тромболитика по всей протяженности тромба от берцовой до подвздошной вены позволяет повысить на 35% эффективность эндоваскулярного лечения, так как по литературным данным эффективность традиционного РКТ на сроках более 5-7 суток не превышает 50%. Во-вторых, катетеризация меньшей по диаметру большеберцовой вены по сравнению с подколенной позволяет уменьшить

количество основного осложнения РКТ – развития наружного кровотечения из места пункции магистральной вены.

Проведение антикоагулянтной терапии ривароксабаном на фоне введения урокиназы в тромбированную вену не ведет к росту числа геморрагических осложнений по сравнению с больными ТГВ, которым проводилось консервативное лечение ривароксабаном, где частота колеблется около 10%. Следовательно, одновременное проведение фибринолитической и антикоагулянтной терапии безопасно и эффективно.

Таким образом, РКТ с введением фибринолитика одновременно на всем протяжении тромбированного сегмента глубоких вен на поздних сроках развития заболевания позволяет через 1 год полностью восстановить проходимость сосудов у 40%, частично – у 50%, минимально – у 10% больных.

Для иллюстрации эффективности регионарного катетерного тромболизиса приводим описание клинического случая.

3.2 Клиническое наблюдение №1

Пациентка Т., 55 лет госпитализирована в сосудистое отделение Орловской областной клинической больницы с жалобами на разрывные боли и резкий отек правой нижней конечности. Заболела 7 дней назад, когда появились боли в правой голени и отек стопы. За медицинской помощью не обращалась. Состояние прогрессивно ухудшалось. Если в начале заболевания боли носили распирающий характер, то через 5 дней – разрывной. Отек конечности распространился до паховой складки, а цвет кожи ноги из бледного стал синим. При поступлении состояние больной тяжелое. Температура тела 38,5 градусов цельсия. Пульс 100 ударов в минуту, АД-100/40 мм рт.ст. Олигоурия. Правая нога резко увеличена в объеме от кончиков пальцев до пупартовой связки, пульсация артерий ослаблена. Выраженный цианоз кожных покровов правой ноги, трофических расстройств нет. Больной проведено ультразвуковое ангиосканирование венозной системы, во время которого обнаружен тромбоз задних большеберцовых, подколенной, бедренной и подвздошной вен. Больной начали проводить консервативную терапию: инфузия коллоидов и кристаллоидов, для устранения гиповолемии, антикоагулянты (гепарин) в максимальных дозировках, дезагреганты (аспирин), средства, улучшающие микроциркуляцию (реополиглюкин, пентоксифилин), анальгетики. Общее состояние улучшилось: гемодинамика стабилизировалась, восстановился диурез. Однако изменения локального статуса не произошло. Принято решение прибегнуть к лечению эндоваскулярными технологиями.

В условиях рентгенооперационной больную уложили на живот. На верхнюю треть правой голени одели пневмоманжету аппарат Рива-Рочи и подняли в ней давление до 50 мм рт.ст. Под ультразвуковым контролем произвели пункцию одной из тромбированных задних большеберцовых вен. Выполнено контрольное флебографическое исследование (рис.9), при котором выявлен тотальный тромбоз магистральных вен правой нижней

конечности. По игле в просвет тромбированной вены введен проводник и установлен интрадьюссер, а по нему через тромб проведен катетер Fontain диаметром 5F с микроперфорационными отверстиями. Кончик катетера установлен в головке тромба в подвздошной вене. По катетеру болюсно введено 500 тысяч МЕ урокиназы с последующей постоянной инфузией фибринолитика через инфузомат со скоростью 100 тысяч МЕ в час. На флебограмме, выполненной через сутки от момента начала тромболизиса (рис.10) определяется частичная реканализация бедренной вены. Принято решение о продолжении регионарного тромболизиса с той же скоростью еще в течении 24 часов. Через 2 суток после начала эндоваскулярного лечения на контрольной флебограмме (рис.11) отмечен полный лизис тромботических масс.

Динамика клинической картины заболевания была следующей.

Через сутки после начала РКТ, интенсивность болевого синдрома снизилась до умеренных болей. Отек на бедре уменьшился на 3,5см, на голени – на 5см. Цианоз конечности сохранился. После окончания тромболизиса болевой синдром полностью купировался. Сохранился умеренный отек стопы и нижней трети голени. Конечность приобрела обычную окраску. Больной назначена антикоагулянтная терапия ривароксабаном в суточной дозе 20 мг и вентонизирующие препараты (детралекс1000мг). Через 6 месяцев проведено контрольное ультразвуковое и клиническое обследование. При ангиосканировании выявлен тромбоз плантарных вен. Глубокие вены голени, бедра и таза проходимы в полном объеме. Больная не предъявляет активных жалоб. Однако к концу рабочего дня появляется отек стопы.



Рисунок 9 – Флебограмма больной Т. до начала тромболизиса. В просвете вены тромботические массы.



Рисунок 10 – Флебограмма больной Т. через 24 часа от начала тромболизиса. Частичное восстановление просвета вены.



Рисунок 11 – Флебограмма больной Т. через 48 часов после начала тромболизиса. Полное восстановление просвета вены.

3.3 Эффективность регионарного катетерного тромболизиса при лечении проксимальных тромбозов глубоких вен различными фибринолитическими препаратами

Одним из современных методов лечения ТГВ является регионарный катетеруправляемый тромболизис (РКТ). Способ основан на введении тромболитического препарата через катетер, введенный в просвет тромбированной вены. Многочисленными исследованиями доказано его преимущество перед системным тромболизисом [160]. Эффективность тромболизиса прямо пропорциональна эффективности фибринолитического препарата. Поэтому от выбора препарата во многом зависят результаты лечения больных.

Существует 2 группы тромболитических препаратов: прямые, непосредственно расщепляющие фибрин и непрямые, механизм действия которых основан в переводе плазминогена в плазмин. К сожалению, прямые фибринолитики (фибринолизин) обладают слабой эффективностью и для лечения ТГВ не применяются. Непрямые препараты для проведения тромболитической терапии делятся на два класса: фибриннеспецифичные (ФНС) - стрептокиназа и урокиназа и фибринспецифичные (ФС) - тканевые активаторы плазминогена (tPA)-алтеплаза и ретеплаза. В России для клинического применения разрешены стрептокиназа, урокиназа, алтеплаза (коммерческое название актилизе), ретеплаза. Стрептокиназа и урокиназа имеют фибриннеспецифичный механизм действия и активируют не только плазминоген, находящийся на поверхности тромба, но и плазминоген свободно циркулирующий в крови. Фибринспецифические тромболитики алтеплаза и ретеплаза активируют плазминоген, находящийся на нитях фибрина [106,117].

Были получены следующие результаты лечения в выделенных нами группах.

Частота осложнений эндоваскулярного лечения представлена в таблице №11.

Таблица 11 – Частота осложнений эндоваскулярного лечения

Переменные	Все (n=38)	1 группа (n =19)	2 группа (n =19)	P
Виды осложнений				p=0.887
Нет	28 (74.0%)	13 (68.0%)	15 (79.0%)	0,714
Кожные геморрагии	4 (11.0%)	3 (16.0%)	1 (5.0%)	0,604
Гематомы мягких тканей	2 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1,000
Маточное кровотечение	2 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1,000
Мочевое кровотечение	2 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1,000

В ближайшем послеоперационном периоде геморрагические осложнения эндоваскулярного лечения зарегистрированы у 10 (26,3%) больных в обеих группах: в первой – у 6(32%) пациентов, во второй – у 4(21%). При этом на 11% чаще при использовании урокиназы, чем алтеплазы. В большинстве случаев они проявлялись кровоизлияниями в кожу и мягкие ткани. Однако о статистически значимой разнице мы говорить не можем (p=0.887).

В единичных случаях в обеих группах зарегистрированы внутренние кровотечения у женщин из матки и мочевыводящих путей. Геморрагические осложнения по объему были малыми и не требовали переливания препаратов крови. От момента появления геморрагий до их исчезновения пациенты прекращали прием ривароксабана. Тромбоэмболических осложнений у больных обеих групп не зарегистрировано.

Степень проходимости глубоких вен через 12 месяцев после РКТ представлена в следующей таблице №12.

Таблица 12 – Степени восстановления просвета глубоких вен

Переменные	Все (n=38)	1 группа (n =19)	2 группа (n =19)	Р
Степень проходимости глубоких вен				p=0.110
Полная	15 (39.0%)	6 (32.0%)	9 (47.0%)	p=0.508
Частичная	11 (29.0%)	4 (21.0%)	7 (37.0%)	p=0.476
Минимальная	12 (32.0%)	9 (47.0%)	3 (16.0%)	p=0.079

После РКТ просвет вен удалось восстановить в той или иной степени у всех 38(100%) больных. В обеих группах эффективная реканализация (полная + частичная) произошла у 26 (68,4%), а малоэффективная (минимальная) у 12 (31,6%) больных. Значительно реже минимальное восстановление венозного просвета наблюдалось у пациентов второй группы, где использовалась алтеплаза, по этому параметру прослеживается тенденция к различию (3 (16.0%) против 9 (47.0%), $p=0,079$). Во второй группе частота эффективной реканализации глубоких вен выявлена у 16 (84%) пациентов, т.е. была на 31,0% выше, по сравнению с показателями первой группы – 10 (53%) больных ($p=0,110$). В ходе исследования не было выявлено статистически значимого различия по эффективности реканализации, однако можно говорить о тенденции к различию.

Динамика отека на уровне голени и бедра через 12 месяцев после лечения представлена в таблице №13.

Таблица 13 – Динамика отека конечностей

Разница в диаметре пораженной и здоровой конечности	1 группа (n=19)	2 группа (n=19)	Р
Окружность голени, см			
до	4,5±2,3	4,6±2,4	0.896
после	1,8±0,5	1,2±0,6*	<0.001*
р	<0.001	<0.001	
Окружность бедра, см			
до	6,3±2,5	6,5±2,4	0.803
после	2,7±1,1	1,9±0,9	0.019*
р	<0.001	<0.001	

В сравниваемых группах разница в окружности голени до процедуры статистически значимо не различалась ($4,5 \pm 2,3$ и $4,6 \pm 2,4$, соответственно) ($p=0.896$). После проведенного лечения, разница окружности голени составила $1,8 \pm 0,5$ и $1,2 \pm 0,6$ соответственно. Следует отметить, что разница в окружности голени после процедуры статистически значимо различалась между группами: по этому показателю во 2 группе стала статистически значимо ниже, чем в 1 группе ($p<0.001$). Та же зависимость прослеживается при сравнении разницы окружности бедра. Уменьшение разницы окружности бедра на фоне проведенного лечения было статистически значимо в обеих группах, а до лечения не отличалась. При этом разница окружности бедра после РКТ статистически значимо различалась между группами: во второй группе стала статистически значимо ниже, чем в первой группе ($p=0.019$). Это подтверждает что лечение, проведенное алтеплазой, было более эффективным.

Распределение больных по степени тяжести ПТБ через 1 год после окончания лечения представлено в таблице №14.

Таблица 14 – Распределение больных по степени тяжести ПТБ

Переменные	Все (n=38)	1 группа (n =19)	2 группа (n =19)	p
Степень тяжести				p=0.234
Отсутствует	15 (39.0%)	6 (32.0%)	9 (47.0%)	p=0.508
Легкая	9 (24.0%)	3 (16.0%)	6 (31.0%)	p=0.447
Средняя	8 (21.0%)	6 (32.0%)	2 (11.0%)	p=0.232
Тяжелая	6 (16.0%)	4 (20.0%)	2 (11.0%)	p=0.660

В обеих группах РКТ оказался эффективным у 63% больных, у которых через 1 год отсутствовали или были слабо выраженные нарушения венозного оттока. У 37% пациентов после проведения РКТ зарегистрированы средне-тяжелые нарушения венозного оттока, которые в последующем могут усугубить проявления ПТБ.

В первой группе РКТ был эффективен у 48%, а малоэффективен – у 52%, а во второй соответственно – у 78% и 22% пациентов. Степень нарушения

венозного оттока отсутствует в 1 группе у трети пациентов (6 (32%)), а во 2 группе – у половины (9 (47%)). Применение алтеплазы у пациентов второй группы позволило снизить вероятность развития посттромботической болезни на 30%. Статистически значимого различия не выявлено ($p=0.234$).

Показатели качества жизни больных по опроснику SF-36 представлены в таблице №15.

Таблица 15 – Качество жизни, согласно данным опросника SF-36 (N =32)

Шкала SF-36	Группа 1 (n=16)	Группа 2 (n=16)	У критерий Манна-Уитни (p)
PF (Физическое функционирование)	45 (32,5; 80)	80 (70; 100)	0,011
RP (Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)	0 (0; 0)	87,5 (50; 100)	<0,001
BP (Интенсивность боли)	52 (41; 52)	89 (78,5; 100)	<0,001
GH (Общее состояние здоровья)	40 (20; 40)	57 (40; 62)	0,012
VT (Жизненная активность)	40 (38,8; 40)	60 (60; 85)	<0,001
SF (Социальное функционирование)	62,5 (46,9; 62,5)	100 (90,6; 100)	<0,001
RE (Ролевое функционирование), обусловленное эмоциональным состоянием	0 (0; 100)	100 (100; 100)	0,002
MH (Психическое здоровье)	40 (32; 48)	72 (70; 80)	<0,001
Физический компонент здоровья (Physicalhealth - PH) PH	34 (33; 34)	56 (49,5; 56,3)	<0,001
Психологический компонент здоровья (MentalHealth - MH) MeH	38 (31,3; 45)	54 (50; 68,8)	<0,001

Качество жизни больных второй группы по всем показателям статистически значимо превосходило показатели первой группы: PF ($p=0,011$); RP ($p<0,001$); BP ($p<0,001$); GH ($p=0,012$); VT ($p<0,001$); SF ($p<0,001$); RE ($p=0,002$); MH ($p<0,001$); PH ($p<0,001$); MeH ($p<0,001$).

Оценка качества жизни больных по веноспецифичному опроснику CIVIQ-20 представлена в таблице №16.

Таблица 16 – Качество жизни, согласно данным опросника CIVIQ-20 (N=32)

Шкала CIVIQ-20	Группа 1 (n =16)	Группа 2 (n =16)	p
Болевой фактор	9,5 (7,4; 9,5)	4,9 (2,8; 17,2)	0,002
Физический фактор	10,2 (7,7; 11,4)	4,7 (2,5; 6,8)	0,001
Психологический фактор	12,1 (11,2; 13,3)	5,6 (3,2; 8,7)	0,001
Социальный фактор	8,2(6,5; 9,4)	4,8 (2,3; 6,3)	0,001
Общая оценка	40 (32,8; 43,8)	20 (10,8; 30)	0,003

У пациентов 2 группы, для лечения которых применялась алтеплаза, болевой фактор был в 1,9 раза выражен в меньшей степени, чем у пациентов 1 группы ($p=0.002$). Также различались результаты в группах по следующим критериям: физический фактор у пациентов 2 группы превосходил результаты 1 группы в 2,2 раза ($p=0.001$); психологический фактор в 2,1 раза ($p=0.001$); социальный фактор в 1,7 раза ($p=0.001$) соответственно.

При этом общая оценка качества жизни больных второй группы была выше в 2 раза, чем у пациентов первой группы ($p=0.003$).

При проведении тромболитической терапии ТГВ развитие малых по объему геморрагических осложнений произошло у 26,3% больных. Аналогичные цифры приводят и зарубежные авторы [251,277]. Снижение частоты осложнений достигается медленным введением в течение 24-48 часов основной дозы тромболитического препарата.

Статистически не значимые ($p=0.887$) различия между урокиназой и алтеплазой лишь в частоте кожных геморрагий, которые встречались чаще после введения урокиназы (больше на 11%). Проведенное исследование показало, что алтеплаза не вызывает увеличение количества геморрагий и безопасна при проведении локального тромболиза при ТГВ. Случаев развития больших по объему кровотечений не зарегистрировано.

По эффективности алтеплаза превосходит урокиназу, вероятно, вследствие различий в механизме действия. В отличие от урокиназы избирательное воздействие алтеплазы на плазминоген, находящийся на нитях фибрина, позволяет запускать механизм лизиса только в тех местах, где

имеются тромботические массы и не проводить бесполезную активизацию плазминогена циркулирующего в крови.

Системная активация плазминогена фибрин-специфическими тромболитическими агентами протекает намного результативнее при участии фибрина, а также комплекса D-димер-Е (DDE). После того, как DDE появляется в системе циркуляции, он соединяется с фибрин-специфическими тромболитическим препаратом, и значительно увеличивает их способность активировать плазминоген.

Кроме того, DDE блокирует гомеостатическое ингибирование плазмина α -2-антиплазмином. Циркулирующий в сосудистой системе плазмин расщепляет фибриноген с образованием фрагмента X – продукта деградации фибриногена. Фрагмент X встраивается в гемостатический блок, что повышает его чувствительность к лизису. В течение продолжительной инфузии фибрин-специфических агентов, их литический эффект пролонгируется, даже несмотря на короткий период полувыведения [251].

Изучения качества жизни пациентов с тромбозами глубоких вен после проведенного регионарного катетерного тромболиза с помощью опросника SF-36 показало неудовлетворенность своим физическим, психологическим состоянием у половины больных 2-ой и у двух третей пациентов 1-ой группы. При этом результаты опроса респондентов второй группы статистически значимо лучше, чем первой. Опрос показал, что большинство пациентов хотели бы улучшить своё качество жизни.

Согласно данным опросника CIVIQ-20, больные второй группы оказались полностью удовлетворёнными проведенным лечением и считали, что перенесенное заболевание не повлияло негативным образом на их физическое, психологическое и социальное состояние.

Респонденты первой группы отметили снижения качества жизни после перенесенного тромбоза глубоких вен, но считали динамику течения заболевания положительной.

При сопоставлении данных клинического обследования больных, выполненного медицинскими работниками с данными субъективной оценки больных результатов лечения, можно констатировать, что оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 не позволяет в полной мере достоверно определить влияние перенесённого тромбоза на качество жизни пациентов. Результаты оценки качества жизни больных с помощью опросника CIVIQ-20 сопоставимы с результатами клинического обследования больных.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЧРЕСКОЖНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРОМБЭКТОМИИ И РЕГИОНАРНОГО КАТЕТЕРНОГО ТРОМБОЛИЗИСА У БОЛЬНЫХ С ТРОМБОЗАМИ ГЛУБОКИХ ВЕН

4.1 Эффективность эндоваскулярных способов лечения (чрескожной механической тромбэктомии и регионарного катетерного тромболизиса) проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей

Внедрение за последние годы в широкую клиническую практику высокоэффективных пероральных антикоагулянтов позволило улучшить результаты лечения больных с дистальными формами тромбозов глубоких вен. Проблемой остается лечение проксимальных тромбозов: илиофemorального и бедренно-подколенного. При этих тромбозах наиболее часто развивается ТЭЛА, а в отдаленном периоде реканализации подвздошной и бедренной вены происходит лишь у 50% больных [220,224].

В мировой флебологической практике для лечения проксимальных тромбозов глубоких вен применяют эндоваскулярные технологии лечения: чрескожную механическую тромбэктомию (ЧМТ), регионарный катетер-управляемый тромболизис (РКТ) с введением тромболитика в толщу тромба. Отечественными и зарубежными исследователями представлены позитивные результаты применения этих технологий на ранних сроках (до 5-6 суток) развития тромботического процесса больных [160,199,225]. Эффективность эндоваскулярного лечения ТГВ на поздних сроках от начала заболевания (7 и более суток) до настоящего времени изучена недостаточно. Вторым мало изученным вопросом является влияние длительной антикоагулянтной терапии на течение заболевания до, во время и после эндоваскулярного лечения. Большинство флебологов придерживаются стандартных подходов: в первые 5 суток назначают пациенту нефракционный гепарин, а затем в течение 6 месяцев антагонист витамина К варфарин. Работами отечественных авторов

убедительно доказано преимущество прямого перорального антикоагулянта, блокатора Ха фактора свертывания крови ривароксабана при лечении ТГВ [155,156]. Результаты его применения до и после эндоваскулярного лечения проксимальных тромбозов глубоких вен изучены недостаточно.

Проведен анализ результатов обследования и лечения 45 пациентов.

Частота осложнений эндоваскулярного и антикоагулянтного лечения представлена в таблице №17.

Таблица 17 – Частота осложнений эндоваскулярного и антикоагулянтного лечения

	Все (n=45)	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	3 группа (n=15)	Р	Попарное сравнение
Осложнения					p=0.891	p 1-2=0.856
Нет	30(67.0%)	11(73.0%)	11(73.0%)	8(53.0%)		p 1-3=0.614
Ретромбоз глубоких вен	6 (13.0%)	2 (13.0%)	1 (7.0%)	3(20.0%)		p 2-3=0.771
Кровотечение наружное	3 (7.0%)	0 (0%)	1 (7.0%)	2 (13.0%)		
Носовое кровотечение	3 (7.0%)	1 (7.0%)	1 (7.0%)	1 (7.0%)		
Субконъюнктив альное кровоизлияние	3 (7.0%)	1 (7.0%)	1 (7.0%)	1 (7.0%)		
Осложнения					p=0.507	p 1-2=1.000
Нет осложнений	30 (67.0%)	11 (73.0%)	11 (73.0%)	8 (53.0%)		p 1-3=0.256
Есть осложнения	15 (33.0%)	4 (27.0%)	4 (27.0%)	7 (47.0%)		p 2-3=0.256

Статистически значимых различий по видам осложнений эндоваскулярного и антикоагулянтного лечения в выделенных группах не выявлено ($p=0,891$). Доля осложнений в выделенных группах статистически значимо не различается ($p=0,507$).

Различные осложнения эндоваскулярного лечения развились у 15 (33,0%) больных. Ретромбоз глубоких вен возник в единичных случаях – после проведения ЧМТ в 2 (13,0%) и РКТ в 1 (7,0%) случае. При проведении комбинированного лечения ретромбоз развился у 3 (20,0%) пациентов. Новых

эпизодов ТЭЛА не выявлено ни в одном случае, а имевший место до лечения тромбоз легочной артерии у 6 (13,3%) подвергся регрессии. Фатальных исходов не зарегистрировано. Наружные кровотечения возникли из места пункции подколенной вены и были связаны с применением урокиназы: во 2-ой группе у 1(7,0%) пациента, в 3-ей группе у 2(13,0%) больных, у пациентов с изолированным применением ЧМТ не отмечалось. Они не носили массивный характер и легко останавливались наложением давящей повязки. Геморрагические осложнения (носовое кровотечение и субконъюнктивальное кровоизлияние), связанные с назначенным лечением, развились у 3 (7,0%) больных. Они проявлялись малыми кровотечениями, не требовали прекращения лечения и корригировались снижением в два раза дозы антикоагулянта в течение 3-4 дней.

Результаты изучения восстановления просвета глубоких вен через 12 месяцев после лечения представлены в таблице №18.

Таблица 18 – Степени восстановления просвета глубоких вен

Степень восстановления просвета	Все (n=45)	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	3 группа (n=15)	Попарное сравнение
Полная	10 (22.0%)	1 (7.0%)	3 (20.0%)	6 (40.0%)	p 1-2=0.497
Частичная	23 (51.0%)	8 (53.0%)	8 (53.0%)	7 (47.0%)	p 1-3=0.060
Минимальная	12 (27.0%)	6 (40.0%)	4 (27.0%)	2 (13.0%)	p 2-3=0.420

При попарном сравнении исследуемых групп выявлено, что результаты восстановления просвета глубоких вен в 1-ой и 3-ей группах различаются на уровне тенденции ($p=0,060$).

После эндоваскулярного и антикоагулянтного лечения просвет вен удалось восстановить в той или иной степени у всех 45 (100%) больных. Во всех группах эффективное восстановление (полное + частичное) произошло у 33 (73.0%), а малоэффективное (минимальное) у 12 (27.0%) больных. В первой группе ЧМТ была эффективна у 9 (60.0%), во второй группе РКТ – у 11

(73.0%), в группе комбинированного лечения (РКТ+ЧМТ) – у 13 (87.0%) больных.

Динамика отечного синдрома на уровне бедра и голени через 12 месяцев после окончания лечения представлена в таблице №19.

Таблица 19 – Динамика отечного синдрома

Разница в диаметре пораженной и здоровой конечности	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	3 группа (n=15)	p
Окружность голени, см				
до	4,6±2,2	4,7±2,1	4,6±2,2	p>0,05
после	2,5±0,8	1,8±0,8	1,1±1,0	p<0.001*
p	p<0.01*	p<0.01*	p<0.01*	
Окружность бедра, см				
до	6,5±2,6	6,0±2,5	6,1±2,5	p>0,05
после	3,0±2,0	2,2±1,0	1,5±0,5	p<0.001*
p	p<0.01*	p<0.01*	p<0.01*	

Статистически значимых различий до начала лечения по указанным критериям между группами не выявлено (p>0,05).

После окончания лечения во всех группах были зарегистрированы статистически значимые различия. У больных первой группы после ЧМТ отек голени уменьшился на 2,1±1,4 см, а бедра - на 3,5±0,6см (p<0.01), у больных второй группы после РКТ соответственно – на 2,9±1,3см и 3,8±1,5см (p<0.01), у пациентов третьей группы после комбинированного лечения (РКТ+ЧМТ) – на 3,5±1,2см и 4,6±2,0см (p<0.01). Наибольшая положительная динамика отежного синдрома после лечения зарегистрирована у больных третьей группы. У больных этой группы отек голени уменьшился по сравнению с первой группой на 26,1%, а по сравнению со второй группой – на 14,4%, отек бедра соответственно на 21,6%, и на 12,1% (p<0.001).

Результаты определения степени тяжести ПТБ по шкале Villalta через 1 год после проведенного лечения представлены в таблице №20.

Таблица 20 – Распределение больных по степени тяжести ПТБ

Степень тяжести	Все (n=45)	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	3 группа (n=15)	Попарное сравнение
Отсутствует	10 (22.0%)	1 (7.0%)	3 (20.0%)	6 (40.0%)	p 1-2=0.456
Легкая	14 (31.0%)	3 (20.0%)	5 (33.0%)	6 (40.0%)	p 1-3=0.024
Средняя	11 (24.0%)	5 (33.0%)	4 (27.0%)	2 (13.0%)	p 2-3=0.431
Тяжелая	10 (22.0%)	6 (40.0%)	3 (20.0%)	1 (7.0%)	
Степень тяжести					p 1-2=0.283
Отсутствует	10 (22.0%)	1 (7.0%)	3 (20.0%)	6 (40.0%)	p 1-3=0.031
Есть	35 (78.0%)	14 (93.0%)	12 (80.0%)	9 (60.0%)	p 2-3=0.232

Статистически значимые различия по степени тяжести ПТБ выявлены в 1-ой и 3-ей группах ($p=0,024$).

Тяжесть проявлений ПТБ зависела от степени восстановления просвета глубоких вен. Во всех группах при полном восстановлении она отсутствовала у 10 (22%) больных. При частичном восстановлении просвета легкая и средняя степень выраженности ПТБ обнаружена у 25 (56%) больных, а при минимальном просвете – тяжелая степень развилась у 10 (22%) пациентов.

У пациентов 3-ей группы после комбинированного лечения тяжелая степень ПТБ развилась на 33% меньше, чем у пациентов 1-ой группы после ЧМТ и на 13% меньше, чем у больных во второй группе после РКТ, средняя степень соответственно – на 20% и 14%. При этом в 3-ей группе легкая степень проявлений ПТБ встречалась на 20% чаще, чем у пациентов 1-ой и на 7% больше, чем во 2-ой группе.

При попарном сравнении групп по критерию наличия или отсутствия ПТБ статистически значимо различаются результаты 1-ой и 3-ей групп ($p=0,031$).

Анализ литературных данных показал, что эффективность эндоваскулярного лечения тромбоза глубоких вен прямо пропорциональна срокам их проведения от начала заболевания – чем раньше начато лечение, тем эффективнее ее исход. В силу менталитета Российских граждан подавляющее число пациентов поступает в клинику на поздних сроках от начала

заболевания, что отрицательно сказывается на результатах лечения. Через 7 суток от начала тромбоза развивается его фиброзная организация, запуская дальнейший каскад эволюции сгустка и прогрессирование воспаления с вовлечением всех слоев стенки вены, ее ремоделирование. Это приводит на поздних сроках к плотной фиксации тромба к стенке вены. Спустя 7 суток после начала тромбообразования стенку вены активно пенетрируют фибробласты, синтезирующие коллаген, что способствует прорастанию тромба элементами соединительной ткани с развитием фиброза и закрытием просвета вены. Вероятно поэтому, ЧМТ, произведенное на поздних сроках от начала развития тромбоза, была малоэффективной. В просвете тромба образуется туннель, диаметр которого равен диаметру катетера-тромбэкстрактора. Тромботические массы, плотно прикрепленные к стенке вены не удаляются.

Эффективность РКТ оказалась на 13% выше, чем ЧМТ, т.к. у большинства больных удается частично или полностью лизировать тромб. Наилучшие результаты получены при комбинированном применении РКТ и ЧМТ. Ее эффективность превышала ЧМТ на 33% и РКТ – на 20%. Разрыхление тромботических масс путем тромболизиса значительно повышает эффективность последующего ЧМТ и позволяет в 80% случаев добиться хорошего результата лечения.

Применение ривароксабана в лечебной дозе сразу после поступления больного в стационар позволяет прервать прогрессирование тромботического процесса. Во время эндоваскулярного лечения не было зарегистрировано тромбоэмболических осложнений, а геморрагические были обусловлены применением урокиназы и проявлялись наружным кровотечением в месте пункции глубокой вены.

Антикоагулянтная терапия ривароксабаном до, во время и после эндоваскулярных методов лечения проксимальных тромбозов глубоких вен эффективна и безопасна.

В качестве иллюстрации возможности комбинированного применения двух эндоваскулярных методик последовательно у пациента с проксимальным тромбозом глубоких вен нижней конечности, приводим следующий пример.

4.2 Клиническое наблюдение №2

Пациент А., 68 лет поступил в отделение сосудистой хирургии Орловской областной клинической больницы с жалобами на резкие боли и отек правой нижней конечности. Заболел 10 дней назад, когда появились боли в правом тазобедренном суставе и умеренный отек ноги. Заболевание связал с обострением существующего у него деформирующего артроза. За медицинской помощью не обратился, лечился самостоятельно приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Через 7 дней состояние ухудшилось: боли стали нестерпимыми, отек правой конечности прогрессивно увеличивался, появился цианоз кожных покровов. Больной был госпитализирован в хирургическое отделение ЦРБ с диагнозом тромбоз глубоких вен правой нижней конечности. Проводилась стандартная консервативная терапия в течении 3 дней, которая оказалась малоэффективной. Появились пузыри, наполненные серозно-геморрагической жидкостью на стопе и нижней трети голени, пульсация периферических артерий стала резко ослабленной. Для обезболивания применялись наркотические анальгетики. С диагнозом венозная гангрена переведен в областную больницу. При поступлении состояние больного тяжелое. Выраженные клинические проявления эндотоксикоза (гипертермия, тахикадия, гипотония, тахипное, лейкоцитоз) и гиповолемии (сухость слизистых оболочек, олигоурия). Больному в течении 6 часов проводилась интенсивная терапия. После стабилизации состояния пациенту выполнено ультразвуковое ангиосканирование, во время которого обнаружен тромбоз большеберцовых, подколенной, поверхностной бедренной и подвздошных вен правой нижней конечности. Начинаящая венозная гангрена явилась показанием к применению рентгенэндоваскулярных технологий лечения. В условиях ренгеноперационной проведена под ультразвуковым контролем пункция подколенной вены и установлен интродьюссер 5F. При флебографии подтвержден тромбоз подколенной, бедренной и подвздошных вен. Через всю

длину тромба проведен катетер Cragg-McNamara 5F с микроперфорационными отверстиями по рабочей длине катетера 50 см. Болюсно введено 500 тысяч ЕД урокиназы. В течении 24 часов продолжена постоянная инфузия урокиназы со скоростью 100 тысяч ЕД в час. При контрольном флебографическом исследовании обнаружено минимальное восстановление просвета вены. Регионарный тромболизис продолжен еще на 24 часа. При флебографии установлено, что в подвздошной вене остается минимальная проходимость за счет наличия тромботических масс, бедренная вена проходима в полном объеме (Рис.12). Решено произвести тромбоаспирацию эндоваскулярным катетером-тромбэкстрактором ротационного типа AspirexStraub диаметром 8F. Интродьюссер диаметром 5F заменен на диаметр 8F. По нему в просвет вены введен ротор AspirexStraub 8F. Проведена тромбоаспирация (Рис.13). На контрольной флебограмме восстановлен антеградный кровоток. (Рис.14) Больному продолжено дезинтоксикационная, антикоагулянтная, дезагрегационная, антибактериальная терапия. Только после комбинированного применения регионарного тромболизиса и тромбэкстракции начался регресс клинической картины заболевания. Медленно, в течение недели уменьшалась интенсивность болевого и отека синдромов, постепенно нормализовалась окраска кожных покровов. Некротические изменения кожи стопы, в проекции вскрытых геморрагических пузырей, имели положительную тенденцию к заживлению на 11 день.

Больной осмотрен через 6 месяцев после выписки из стационара. При ультразвуковом исследовании определяется тромбоз вен голени и стопы. Подколенная, бедренная и подвздошная вены проходимы. Трудоспособность снижена из-за развития болевого и отека синдромов к концу рабочего дня. Трофических расстройств нет. Постоянно принимает ривароксабан и детралекс, носит эластические чулки 2 класса компрессии.

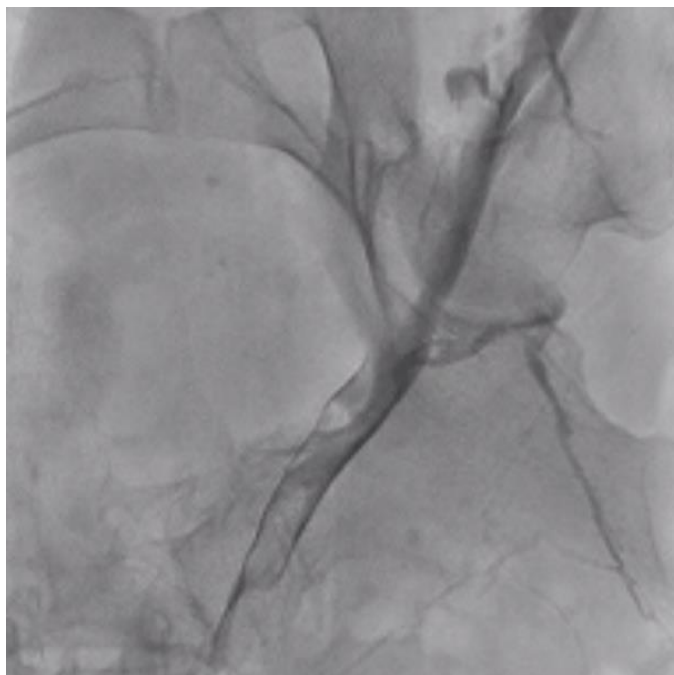


Рисунок 12 – Флебограмма таза больного А. после проведенного тромболизиса. В просвете подвздошной вены тромботические массы.



Рисунок 13 – Процесс тромбоаспирации из подвздошной вены больного А. В подвздошную вену установлен эндоваскулярный катетер-тромбэкстрактор ротационного типа AspirexStraub диаметром 8F.



Рисунок 14 – Флебограмма таза больного А. после окончания тромбэктомии.
Восстановление контрастирования по подвздошной вене.

Результат лечения пациента удовлетворительный. Вследствие запущенности процесса одного селективного тромболизиса оказалось недостаточно, чтобы восстановить проходимость проксимальных вен. Только дополнительное проведение механической чрескожной тромбэктомии позволило добиться регресса заболевания.

На наш взгляд, отрицательно на результат лечения пациента повлиял выбор подколенной вены в качестве сосудистого доступа. К сожалению, использовать дистальный доступ через заднюю большеберцовую вену не представлялось возможным из-за рубцового процесса и липодерматосклероза нижней трети голени.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ВЕНОЗНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН

5.1 Эффективность венозного стентирования в остром периоде тромбоза глубоких вен

Распространенный тромбоз с обструкцией вен голени и проксимальных вен нижней конечности приводит к практически полному нарушению венозного оттока, что вызывает развитие резко выраженных болевого и отеочного синдромов. Эти тромбозы могут сопровождаться развитием белой и синей флегмазии, а в наиболее тяжелых случаях при поражении микроциркуляторного русла, вызывают венозную гангрену в 60-64% наблюдений [230]. Результаты консервативного лечения протяженных тромбозов глубоких вен, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику ПОАК, остаются неудовлетворительными.

Рецидив заболевания в течение 2-летнего наблюдения развивается у 17,5% больных, 5-летнего – у 24,6%. У 80 – 90% пациентов после перенесенного распространенного тромбоза возникает посттромботическая болезнь, которая приводит к инвалидности в 10 – 15% случаев [35,89,94,107]. К сожалению, отсутствуют статистические данные о результатах лечения венозной гангрены. Выполненные ампутации фиксируются в рубрике артериальной патологии.

Российские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению ВТЭО 2015г. ограничивали срок применения эндоваскулярных технологий первыми пятью сутками от начала развития заболевания [106]. При поступлении пациента в стационар в более поздние сроки рекомендовалось проводить традиционное консервативное лечение антикоагулянтными препаратами. Эффективность эндоваскулярных технологий (регионарного тромболиза, чрескожной механической тромбэктомии) на ранних сроках развития ТГВ достигает 90%. В России

подавляющее число пациентов поступает по тем или иным причинам в стационар на 6-14 сутки от момента начала заболевания. У больных с сочетанными – проксимальными и дистальными тромбозами глубоких вен на этих сроках может развиваться флегмазия конечности, проявляющаяся резко выраженными: болью, отеком, гипертермией, цианозом. В доступной нам литературе не обнаружено сообщений о сравнении результатов применения традиционной консервативной терапии и эндоваскулярных технологий лечения ТГВ, при развитии признаков флегмазии.

Нами были получены результаты обследования и лечения 60 пациентов с ТГВ обоего пола, преимущественно среднего и пожилого возраста, поступивших на поздних сроках развития заболевания.

Характеристика поражения глубоких вен представлена в таблице №21.

Таблица 21 – Характер поражения глубоких вен

	Все (n=60)	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	p
Тромбированные вены				p=0.987
Задние большеберцовые, подколенная, бедренная	20 (33.0%)	11 (37.0%)	9 (30.0%)	
Задние большеберцовые, подколенная, бедренная, подвздошная	40 (67.0%)	19 (63.0%)	21 (70.0%)	

Статистически значимых различий по характеру поражения глубоких вен в выделенных группах не выявлено (p=0.987).

Эндоваскулярные технологии применялись в 2,3 раза чаще у пациентов с илиофemorальным тромбозом, чем с бедренно-подколенным. Последнее было обусловлено более частым наличием резко выраженной клинической картины у больных с илиофemorальным и дистальным тромбозом.

У 2 (6,7%) в первой группе выявлена флотация в проксимальной части тромба с локализацией в наружной подвздошной вене, длина которой не превышала 2,5 см. Проводилась консервативная терапия, кава-фильтр не устанавливался. При контрольном ультразвуковом исследовании,

выполненном спустя 2-3 суток от момента поступления выявлена фиксация верхушки тромба к стенке вены. Во второй группе так же у 2(6,7%) пациентов обнаружен флотирующий тромб в общей подвздошной вене. После введения фибринолитического препарата верхушка тромба лизировалась, угроза тромбоэмболии ликвидирована. У 10% пациентов с поступивших в клинику с ТГВ, осложненным ТЭЛА удалось добиться регресса заболевания. Летальных исходов не было.

На амбулаторном этапе лечения варфарином больных первой группы у 2(6,7%) пациентов развился тромботический процесс в подвздошной вене, которая ранее была интактна, что потребовало повторной госпитализации больных. Рецидивов тромбоза у пациентов второй группы не произошло.

Частота проявлений геморрагического синдрома в зависимости от вида антикоагулянта представлена в таблице №22.

Таблица 22 – Частота проявлений геморрагического синдрома

	Все (n=60)	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	P
Виды геморрагий				p=0.414
Нет	48 (80.0%)	21 (70.0%)	27 (90.0%)	p=0.053
Кожные геморрагии	4 (7.0%)	2 (7.0%)	2 (7.0%)	p=1.000
Носовое кровотечение	3 (5.0%)	2 (7.0%)	1 (3.0%)	p=0.554
Желудочно-кишечное кровотечение	2 (3.0%)	2 (7.0%)	0 (0%)	p=0.150
Маточное кровотечение	1 (2.0%)	1 (3.0%)	0 (0%)	p=0.313
Мочевое кровотечение	1 (2.0%)	1 (3.0%)	0 (0%)	p=0.313
Субконъюнктивальное кровоизлияние	1 (2.0%)	1 (3.0%)	0 (0%)	p=0.313

Выделенные группы различаются на уровне тенденции по наличию геморрагий, у 27(90%) пациентов 2-ой группы они отсутствовали, в отличии от 21(70%) пациента 1-ой группы, т.е. на 20% встречались чаще в данной группе (p=0.053).

Различные виды геморрагического синдрома на фоне антикоагулянтной терапии обнаружены у 12 (20%) больных. Хотя, структура и частота была различной в группах, статистически значимых отличий не выявлено ($p=0.414$). В первой группе на фоне приема варфарина у каждого третьего больного развивались в те или иные сроки проявления геморрагического синдрома. Ведущей их причиной был слабый контроль за антикоагулянтной терапией в поликлиниках по месту жительства. Желудочно-кишечное, мочевое и маточное кровотечения требовали госпитализации больных в профильный стационар с прекращением антикоагулянтной терапии, что отрицательно сказывалось на результатах лечения ТГВ. У больных второй группы геморрагические проявления были минимальны и корректировались приемом на 3-4 дня половинной дозировкой апиксабана.

Распределение больных по степени восстановления просвета венозной системы нижних конечностей спустя 12 месяцев после лечения представлено в таблице №23.

Таблица 23 – Степень восстановления просвета глубоких вен

	Все (n=60)	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	Р
Степень восстановления просвета				$p<0.001$
Полная	35 (58.0%)	7 (23.0%)	28 (93.0%)	
Частичная	21 (35.0%)	19 (63.0%)	2 (7.0%)	
Окклюзия	4 (7.0%)	4 (13.0%)	0 (0%)	

Выделенные группы статистически значимо различаются по степени восстановления просвета венозной системы нижних конечностей на момент окончания лечения ($p<0,001$).

В первой группе не удалось восстановить просвет вен у 4 (13,0%) больных, которым корректировалась антикоагулянтная терапия ввиду развития больших внутренних кровотечений. Частичное восстановление

просвета вен выявлено у большинства больных. Полностью восстановить просвет вен удалось менее чем у четверти пациентов первой группы.

Эндоваскулярное лечение больных второй группы позволило полностью восстановить просвет вен у подавляющего числа больных – 93%. Лишь в единичных случаях просвет вен был восстановлен частично.

Через 12 месяцев при контрольном осмотре пациентов были получены следующие данные легометрии до и после лечения, которые представлены в таблице №24.

Таблица 24 – Динамика отечного синдрома

Разница в диаметре пораженной и здоровой конечности	1 группа (n=30)		2 группа (n=30)		p	
	до	после	до	после	до	после
Окружность голень, см	4,7±2,2	3,4±0,8	4,8±2,2	1,6±0,9*	0,973	0,141
Окружность бедра, см	6,5±2,6	4,2±2,1	6,3±2,0	2,1±1,2*	0,952	0,135

У больных 1 группы после консервативного лечения окружность голени уменьшилась на 1,3±1,4 см, а окружность бедра на 2,3±0,5 см, а у больных 2 группы на 3,2±1,3 см и на 4,2±0,8 см соответственно.

Динамика отека была более позитивной у пациентов второй группы. Имеют место различия на уровне тенденции по разнице окружности голени и бедра после проведенного лечения (соответственно p=0,135, p=0,141).

Распределение больных по степени тяжести ПТБ по шкале Villalta через 12 месяцев после окончания лечения представлено в таблице №25.

Таблица 25 – Распределение больных по степени тяжести ПТБ

Переменные	Все (n=60)	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	Р
Степень тяжести				p<0.001*
Отсутствует	35 (58.0%)	7 (23.0%)	28 (93.0%)	
Легкая	8 (13.0%)	6 (20.0%)	2 (7.0%)	
Средняя	2 (3.0%)	2 (7.0%)	0 (0%)	
Тяжелая	15 (25.0%)	15 (50.0%)	0 (0%)	

Выделенные группы статистически значимо различаются по степени выраженности проявлений ПТБ (p<0,001).

Однолетние клинические результаты у больных в первой группе были неудовлетворительные. У 77% больных зарегистрированы клинические проявления ПТБ различной тяжести. При этом у 50% пациентов преобладали тяжелые и у 7% средней степени нарушения. После применения эндоваскулярных технологий лечения лишь в единичных случаях зарегистрированы легкие (7%) клинические проявления ПТБ по шкале Villalta.

Результаты консервативного лечения проксимальных тромбозов глубоких вен на поздних сроках развития заболевания оказались не удовлетворительными. Восстановление просвета вен произошло менее чем у одной четвертой части больных. Согласно прогностической шкале Villalta, развитие посттромботической болезни можно предположить у подавляющего числа больных, пролеченных консервативно. Наихудшие результаты консервативного лечения имеют место при илиофemorальном и бедренно-подколенном тромбозам глубоких вен. Поэтому можно считать оправданным применение эндоваскулярных технологий лечения на поздних сроках развития заболевания.

Через 14 суток развивается прорастание тромба соединительной тканью, что делает менее эффективным изолированное применение эндоваскулярных методов лечения – РКТ и ЧМТ. Анализ результатов применения эндоваскулярных технологий показал, что применение одного метода не позволяет полностью восстановить просвет вен. Только применение их

комбинации позволяет достичь желаемого результата. На первом этапе регионарный тромболизис позволяет разрыхлить тромботические массы и частично восстановить просвет тромбированных вен. На втором этапе с помощью чрескожной механической тромбэкстракции удастся максимально удалить плотные тромботические массы. Лишь венозное стентирование, выполненное на третьем этапе лечения приведет к восстановлению просвета вены и хорошему клиническому результату лечения пациентов.

При анализе безопасности и эффективности антикоагулянтной терапии установлено, что препаратом выбора при применении эндоваскулярных технологий лечения является ингибитор Ха фактора свертывания крови. По сравнению с варфарином, современные антикоагулянты вызывают меньше геморрагических осложнений и не требуют проведения лабораторного контроля.

Для повышения эффективности лечения проксимальных тромбозов глубоких вен на поздних сроках развития заболевания целесообразно применять комплексное эндоваскулярное лечение: на первом этапе выполнить регионарный катетерный тромболизис, на втором этапе – чрескожную механическую тромбэктомию, на третьем – венозное стентирование.

5.2 Предикторы возникновения посттромботической болезни у пациентов после венозного стентирования в остром периоде тромбоза глубоких вен

Углубленный статистический анализ данных второй группы пациентов с применением эндоваскулярных способов лечения проводился с целью построения прогностической модели развития ПТБ, признаки которой считались положительными при суммарном значении ≥ 5 баллов по шкале Villalta. Для удобства восприятия данных пациенты этой группы получили обозначения: 0 – нет ПТБ, 1- есть ПТБ и в дальнейшем рассматривались как две группы.

Количественные признаки выражены в цифровых значениях, качественные – первыми буквами признака (м/ж – пол, п/л – правая/левая конечность), 1- наличие, 0- отсутствие признака. Эти данные представлены в таблицах №26-27.

Таблица 26 – Количественные и качественные признаки группы пациентов
(n=30) с применением эндоваскулярных методов дезоблитерации и
стентирования

Пациенты	Пол, м/ж	Сторона поражения	Срок заболевания (длительность), сут.	Степень достигнутого лизиса тромба, %	Поражение бедренно-подколенного сегмента, 1/0	Поражение подвздошно-бедренного сегмента, 1/0	Локализация стента ниже пупартовой связки, 1/0	Протяженность стентированного сегмента, см	Применение НМГ, 1/0	Применение ПОАК, 1/0	Наличие признаков ПТБ, 1/0	Признак и ПТБ возник и через 1мес, 1/0	Признак и ПТБ через 3мес, 1/0	Признаки ПТБ через 6мес, 1/0
1	П-т 1	м	9	45	1	1	1	80	0	1	0	0	0	0
2	П-т 2	м	10	50	0	1	1	80	1	1	0	0	0	0
3	П-т 3	ж	9	40	1	1	0	45	1	1	0	0	0	0
4	П-т 4	м	10	35	1	0	1	100	1	1	1	1	0	0
5	П-т 5	м	11	40	1	1	0	55	0	1	0	0	0	0
6	П-т 6	ж	10	50	1	1	0	55	0	1	0	0	0	0
7	П-т 7	м	14	40	1	0	1	60	1	1	0	0	0	0
8	П-т 8	ж	12	50	1	1	1	80	0	1	0	0	0	0
9	П-т 9	м	11	45	1	1	0	55	1	1	0	0	0	0
10	П-т 10	м	10	50	0	1	0	55	1	1	0	0	0	0
11	П-т 11	м	5	50	0	1	0	45	1	1	0	0	0	0
12	П-т 12	м	10	50	1	0	1	60	1	1	0	0	0	0
13	П-т 13	ж	12	30	1	1	0	55	1	1	0	0	0	0
14	П-т 14	ж	8	45	1	1	0	55	0	1	0	0	0	0
15	П-т 15	м	13	40	1	0	1	100	1	1	0	0	0	0
16	П-т 16	ж	9	40	1	0	1	60	1	1	1	0	1	0
17	П-т 17	м	11	50	1	0	1	60	1	1	0	0	0	0
18	П-т 18	м	13	45	1	0	1	55	0	1	0	0	0	0
19	П-т 19	м	12	40	1	0	1	100	0	1	0	0	0	0
20	П-т 20	ж	11	40	1	1	0	60	1	1	0	0	0	0
21	П-т 21	ж	11	35	1	0	1	70	1	1	0	0	0	0
22	П-т 22	м	10	45	1	1	0	60	0	1	0	0	0	0
23	П-т 23	ж	11	50	1	1	1	85	1	1	0	0	0	0
24	П-т 24	м	10	45	1	1	0	70	0	1	0	0	0	0
25	П-т 25	ж	9	50	1	1	0	55	0	1	0	0	0	0
26	П-т 26	ж	10	45	1	1	1	80	1	1	0	0	0	0
27	П-т 27	ж	11	40	1	1	0	55	1	1	0	0	0	0
28	П-т 28	ж	9	50	0	1	0	45	1	1	0	0	0	0
29	П-т 29	м	10	40	1	1	0	55	0	1	0	0	0	0
30	П-т 30	м	14	40	1	1	1	85	0	1	0	0	0	0

Таблица 27 – Сравнение демографических и клинических данных в зависимости от появления ПТБ

Переменные	Все	Группа 0 (ПТБ нет)	Группа 1 (ПТБ есть)	p	ОШ	ОР
Пол	(n=30)	(n=28)	(n=2)	p=1.00 0	1.33 [0.08; 23.48]	1.02 [0.84; 1.24]
0 - мужской	17 (57.0%)	16 (57.0%)	1 (50.0%)			
1 - женский	13 (43.0%)	12 (43.0%)	1 (50.0%)			
Сторона поражения	(n=30)	(n=28)	(n=2)	p=1.00 0	1.15 [0.07; 20.28]	1.01 [0.83; 1.22]
0 - правая	16 (53.0%)	15 (54.0%)	1 (50.0%)			
1 - левая	14 (47.0%)	13 (46.0%)	1 (50.0%)			
Длительность тромбоза более 10 суток	(n=30)	(n=28)	(n=2)	p=0.48 5	0.2 [0.01; 4.54]	0.88 [0.71; 1.1]
0 - ≤ 10 суток	16 (53.0%)	14 (50.0%)	2 (100.0%)			
1 - > 10 суток	14 (47.0%)	14 (50.0%)	0 (0%)			
Лизис тромба ≤50%	(n=30)	(n=28)	(n=2)	p=1.00 0	0.09 [0.0; 5.58]	0.54 [0.08; 3.84]
0 - >50%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)			
1 - ≤50%	30 (100.0%)	28 (100.0%)	2 (100.0%)			
Поражение бедренно- подколенного сегмента	(n=30)	(n=28)	(n=2)	p=1.00 0	0.92 [0.04; 22.54]	0.99 [0.72; 1.36]
0 - нет	4 (13.0%)	4 (14.0%)	0 (0%)			
1 - да	26 (87.0%)	24 (86.0%)	2 (100.0%)			
Поражение подвздошно- бедренного сегмента	(n=30)	(n=28)	(n=2)	p=0.08 3	0.07 [0.0; 1.63]	0.77 [0.54; 1.11]
0 - нет	9 (30.0%)	7 (25.0%)	2 (100.0%)			

Переменные	Все	Группа 0 (ПТБ нет)	Группа 1 (ПТБ есть)	p	ОШ	ОР
1 - да	21 (70.0%)	21 (75.0%)	0 (0%)			
Локализация стента ниже пупартовой связки	(n=30)	(n=28)	(n=2)	p=0.48 3	5.74 [0.25; 130.36]	1.15 [0.92; 1.45]
0 - нет	15 (50.0%)	15 (54.0%)	0 (0%)			
1 - да	15 (50.0%)	13 (46.0%)	2 (100.0%)			
Применение НМГ	(n=30)	(n=28)	(n=2)	p=0.50 3	3.79 [0.17; 86.18]	1.11 [0.9; 1.36]
0 - нет	12 (40.0%)	12 (43.0%)	0 (0%)			
1 - да	18 (60.0%)	16 (57.0%)	2 (100.0%)			
Применение ПОАК	(n=30)	(n=28)	(n=2)	p=1.00 0	0.09 [0.0; 5.58]	0.54 [0.08; 3.84]
0 - нет	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)			
1 - да	30 (100.0%)	28 (100.0%)	2 (100.0%)			

Таким образом, выделенные группы статистически значимо ($p > 0.05$) не различаются по указанным выше качественным признакам, отношение шансов (ОШ) – нет статистически значимых.

Анализ количественных данным с помощью методов непараметрической статистики представлен в таблице №28.

Таблица 28 – Сравнение клинических данных в зависимости от появления
ПТБ

Переменные	Все	Группа 0 (ПТБ нет)	Группа 1 (ПТБ да)	Р
Срок заболевания (длительность), сут.	10.0 [10.0; 11.0], (n=30)	10.5 [10.0; 11.25], (n=28)	9.5 [9.25; 9.75], (n=2)	p=0.251
Степень достигнутого лизиса тромба, %	45.0 [40.0; 50.0], (n=30)	45.0 [40.0; 50.0], (n=28)	37.5 [36.25; 38.75], (n=2)	p=0.090
Протяженность стентированного сегмента, см	60.0 [55.0; 80.0], (n=30)	60.0 [55.0; 80.0], (n=28)	80.0 [70.0; 90.0], (n=2)	p=0.233

Статистически значимых различий выявлено не было по: длительности заболевания, протяженности стентированного сегмента.

Однако имеется тенденция к различию по критерию степень достигнутого лизиса тромба ($p=0.090$). Это наглядно иллюстрирует рисунок 15.

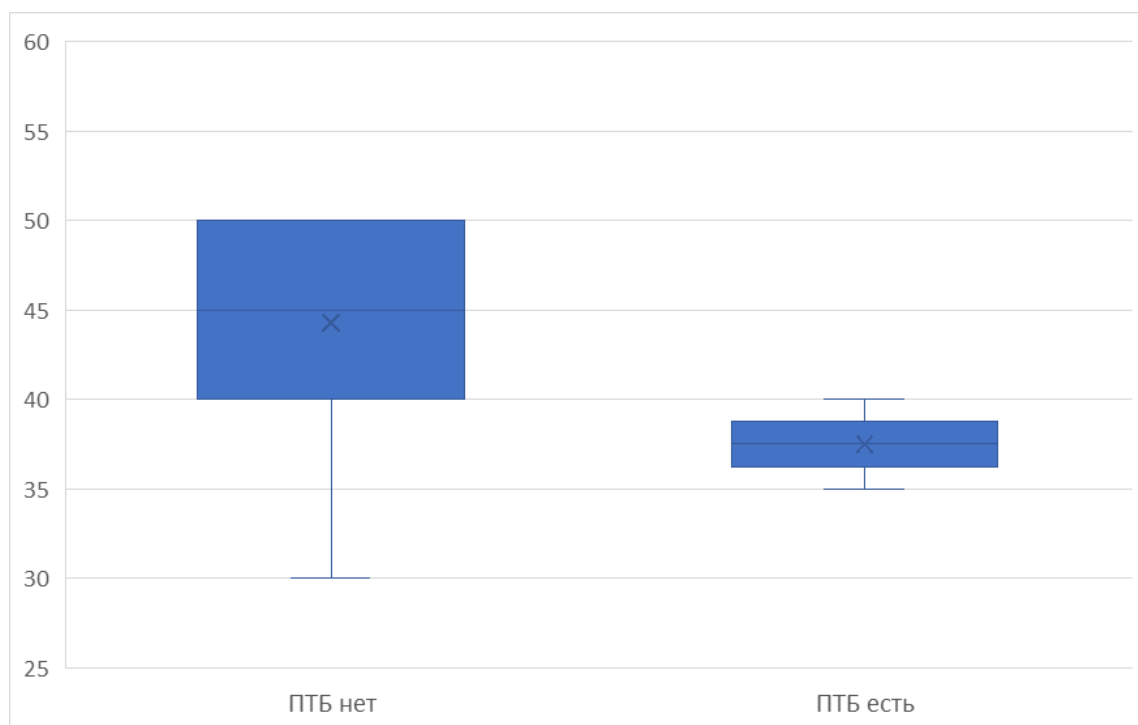


Рисунок 15 – Степень достигнутого лизиса тромба, % в зависимости от
появления ПТБ

У пациентов без признаков ПТБ степень достигнутого лизиса тромба достигала 50%, в то время как у пациентов с ПТБ, была менее 40%.

Корреляционный анализ качественных переменных представлен в таблице №29.

Таблица 29 – Корреляционный анализ качественных данных

Переменная 1	Переменная 2	Rm [95% CI]	p
Наличие признаков ПТБ	Пол	0.036 [-0.244; 0.306]	p=1.000
Наличие признаков ПТБ	Сторона поражения	0.018 [-0.25; 0.306]	p=1.000
Наличие признаков ПТБ	Длительность тромбоза более 10 суток	-0.25 [-0.392; 0.0]	p=0.485
Наличие признаков ПТБ	Поражение бедренно-подколенного сегмента	0.105 [0.0; 0.175]	p=1.000
Наличие признаков ПТБ	Поражение подвздошно-бедренного сегмента	-0.408 [-0.631; 0.0]	p=0.083
Наличие признаков ПТБ	Локализация стента ниже пупартовой связки	0.267 [0.0; 0.447]	p=0.483
Наличие признаков ПТБ	Применение НМГ	0.218 [0.0; 0.351]	p=0.503
Пол	Сторона поражения	0.261 [-0.018; 0.598]	p=0.269
Пол	Длительность тромбоза более 10 суток	-0.009 [-0.289; 0.312]	p=1.000
Пол	Поражение бедренно-подколенного сегмента	0.145 [-0.171; 0.392]	p=0.613
Пол	Поражение подвздошно-бедренного сегмента	0.279 [0.033; 0.573]	p=0.229
Пол	Локализация стента ниже пупартовой связки	-0.202 [-0.467; 0.12]	p=0.462
Пол	Применение НМГ	0.165 [-0.157; 0.434]	p=0.465
Сторона поражения	Длительность тромбоза более 10 суток	0.196 [-0.12; 0.464]	p=0.464
Сторона поражения	Поражение бедренно-подколенного сегмента	0.17 [-0.118; 0.418]	p=0.602
Сторона поражения	Поражение подвздошно-бедренного сегмента	0.175 [-0.161; 0.413]	p=0.440
Сторона поражения	Локализация стента ниже пупартовой связки	-0.134 [-0.451; 0.132]	p=0.715
Сторона поражения	Применение НМГ	0.082 [-0.175; 0.408]	p=0.722
Длительность тромбоза более 10 суток	Поражение бедренно-подколенного сегмента	0.367 [0.189; 0.535]	p=0.103
Длительность тромбоза более 10 суток	Поражение подвздошно-бедренного сегмента	-0.262 [-0.591; 0.0]	p=0.236
Длительность тромбоза более 10 суток	Локализация стента ниже пупартовой связки	0.267 [-0.067; 0.535]	p=0.272

Переменная 1	Переменная 2	Rm [95% CI]	p
Длительность тромбоза более 10 суток	Применение НМГ	0.082 [-0.172; 0.433]	p=0.722
Поражение бедренно-подколенного сегмента	Поражение подвздошно-бедренного сегмента	-0.257 [-0.391; -0.131]	p=0.287
Поражение бедренно-подколенного сегмента	Локализация стента ниже пупартовой связки	0.196 [-0.141; 0.419]	p=0.598
Поражение бедренно-подколенного сегмента	Применение НМГ	-0.320 [-0.45; -0.152]	p=0.130
Поражение подвздошно-бедренного сегмента	Локализация стента ниже пупартовой связки	-0.655 [-0.87; -0.516]	p=0.001*
Поражение подвздошно-бедренного сегмента	Применение НМГ	-0.238 [-0.48; 0.063]	p=0.249
Локализация стента ниже пупартовой связки	Применение НМГ	0.136 [-0.107; 0.491]	p=0.710

Сильно коррелирующих между собой качественных переменных выявлено не было ($|R_m| > 0.7$).

Заметную статистически значимую корреляционную связь (от 0,5 до 0,7) имеют параметры: поражение подвздошно-бедренного сегмента и локализация стента ниже пупартовой связки: ($R = -0.655$; $p = 0.001$).

Таким образом, у пациентов с поражением подвздошно-бедренного сегмента чаще встречается применение стента ниже пупартовой связки.

Корреляционный анализ количественных переменных представлен в таблице №30.

Таблица 30 – Корреляционный анализ количественных данных

Переменная 1	Переменная 2	Rs [95% CI]	p
Срок заболевания (длительность), сут.	Степень достигнутого лизиса тромба, %	-0.361 [-0.571; -0.063]	p=0.050
Срок заболевания (длительность), сут.	Протяженность стентированного сегмента, см	0.406 [0.006; 0.634]	p=0.026*
Степень достигнутого лизиса тромба, %	Протяженность стентированного сегмента, см	-0.178 [-0.449; 0.197]	p=0.347

Сильно коррелирующих между собой количественных переменных выявлено не было ($|R_s| > 0.7$).

Статистически значимую умеренную корреляционную связь (от 0,3 до 0,5) имеют следующие переменные: срок заболевания (длительность) и протяженность стентированного сегмента: ($R=0.406$; $p=0.026$). Таким образом, при увеличении срока заболевания, увеличивается протяженность стентированного сегмента, что требует использования более длинных стентов. Это отражено на следующем графике (рис.16).

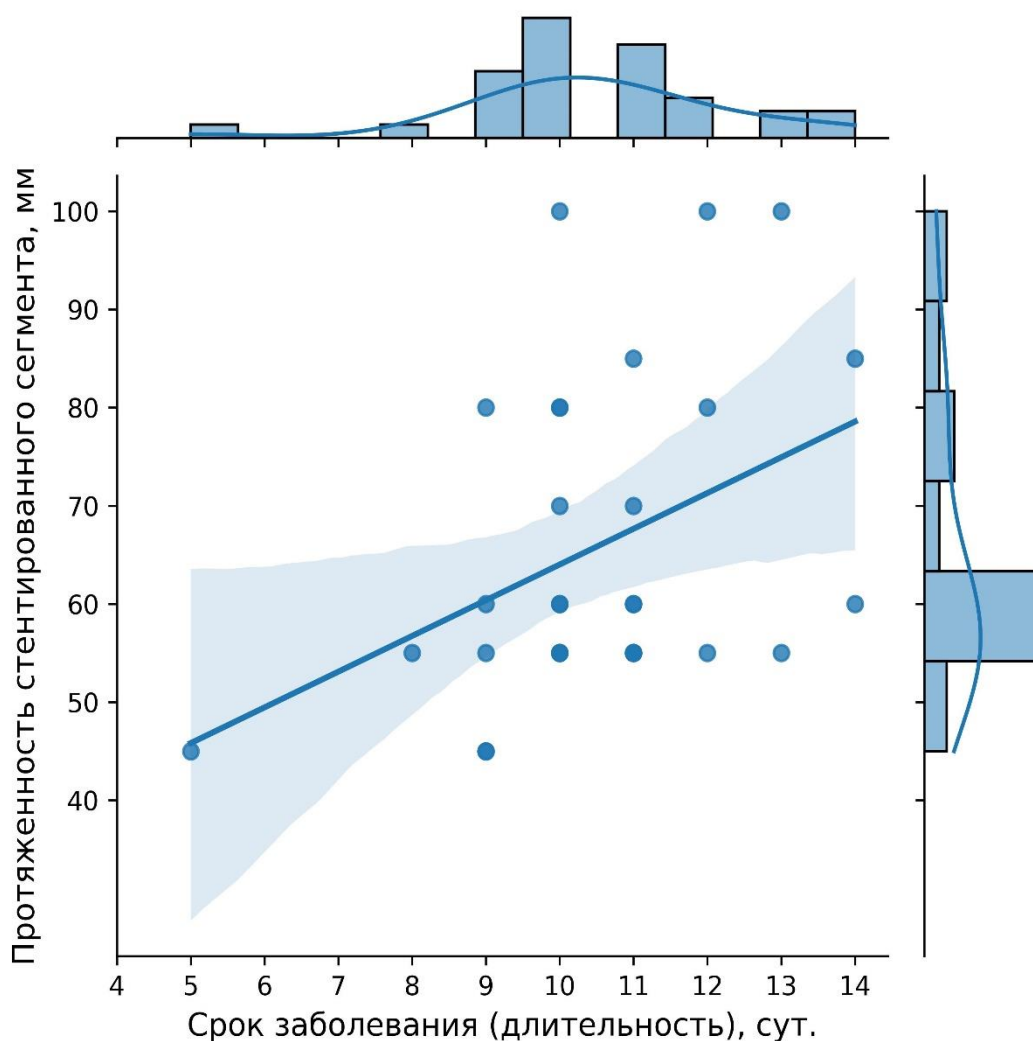


Рисунок 16 – Попарное сравнение признаков срок заболевания (длительность) и протяженность стентированного сегмента

Данный график наглядно иллюстрирует, что с увеличением срока заболевания возрастает протяженность стентированного сегмента. Цветом указан 95% доверительный интервал. Наиболее часто пациенты поступали на 10-11 сутки, стентирование им проводилось стентами длиной 55-60 мм.

Тепловая карта визуально демонстрирует взаимосвязи между количественными переменными, отображая их попарные корреляции (рис.17).

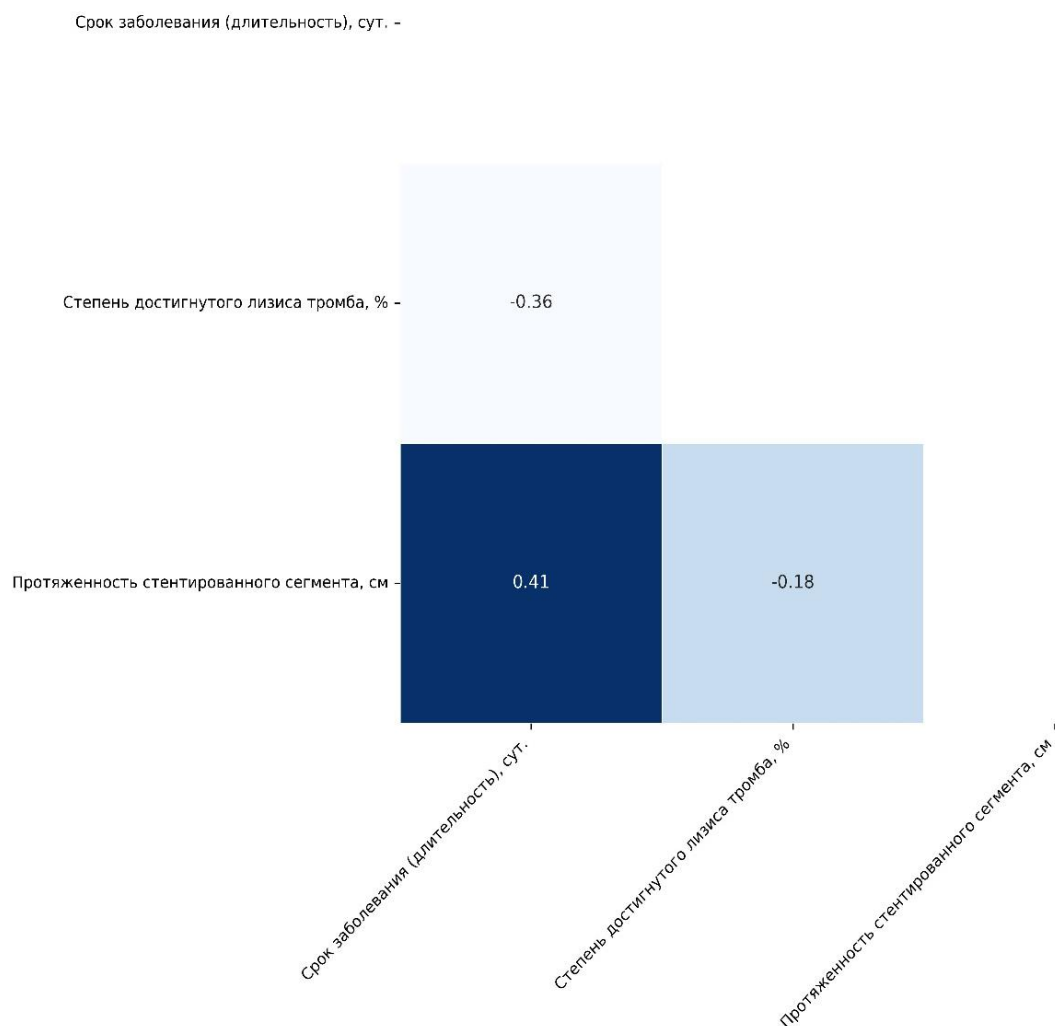


Рисунок 17 – Тепловая карта (Heatmap) корреляции количественных параметров

Более яркие цвета на карте указывают на более сильную корреляцию между параметрами, что означает, что связь между переменными более выражена. Наиболее выраженная корреляция выявлена между параметрами срок заболевания (длительность) и протяженность стентированного сегмента.

Результаты, полученные при однофакторном логистическом анализе представлены в таблице № 31.

Таблица 31 – Факторы риска на основе однофакторной логистической регрессии

Фактор/ предиктор	B [95%CI]	Exp (B) [95%CI]	p	Pseudo R-squ
Пол	0,288	1.334 [0.076, 23.542]	p=0.844	0.003
Сторона поражения	0,143	1.153 [0.065, 20.342]	p=0.922	0.001
Срок заболевания (длительность), сут.	-0,303	0.739 [0.356, 1.533]	p=0.416	0.043
Длительность тромбоза более 10 суток	-19,863	0.000 [0.000, inf]	p=0.999	0.180
Степень достигнутого лизиса тромба, %	-0,229	0.795 [0.591, 1.071]	p=0.131	0.190
Лизис тромба <50%	-2,639	0.071 [0.017, 0.3]	p<0.001*	0.000
Поражение подвздошно-бедренного сегмента	-14,727	0.000 [0.000, inf]	p=0.982	0.351
Локализация стента ниже пупартовой связки	18,936	167417290.631 [0.000, inf]	p=0.998	0.198
Протяженность стентированного сегмента, см	0,051	1.052 [0.968, 1.144]	p=0.234	0.100
Применение НМГ	21,052	1389208503.549 [0.000, inf]	p=0.999	0.145

Однофакторная логистическая регрессия выявила лишь один фактор, который статистически значимо ($p<0.001$) влияет на появление ПТБ – это лизис тромба <50% (ОШ=0.071 [0.017, 0.3]; $p<0.001$; $R^2=0.000$).

Эти же данные подтверждает анализ ROC кривых, представленный на рисунке 18.

Метрики оценки качества указаны в таблице №32.

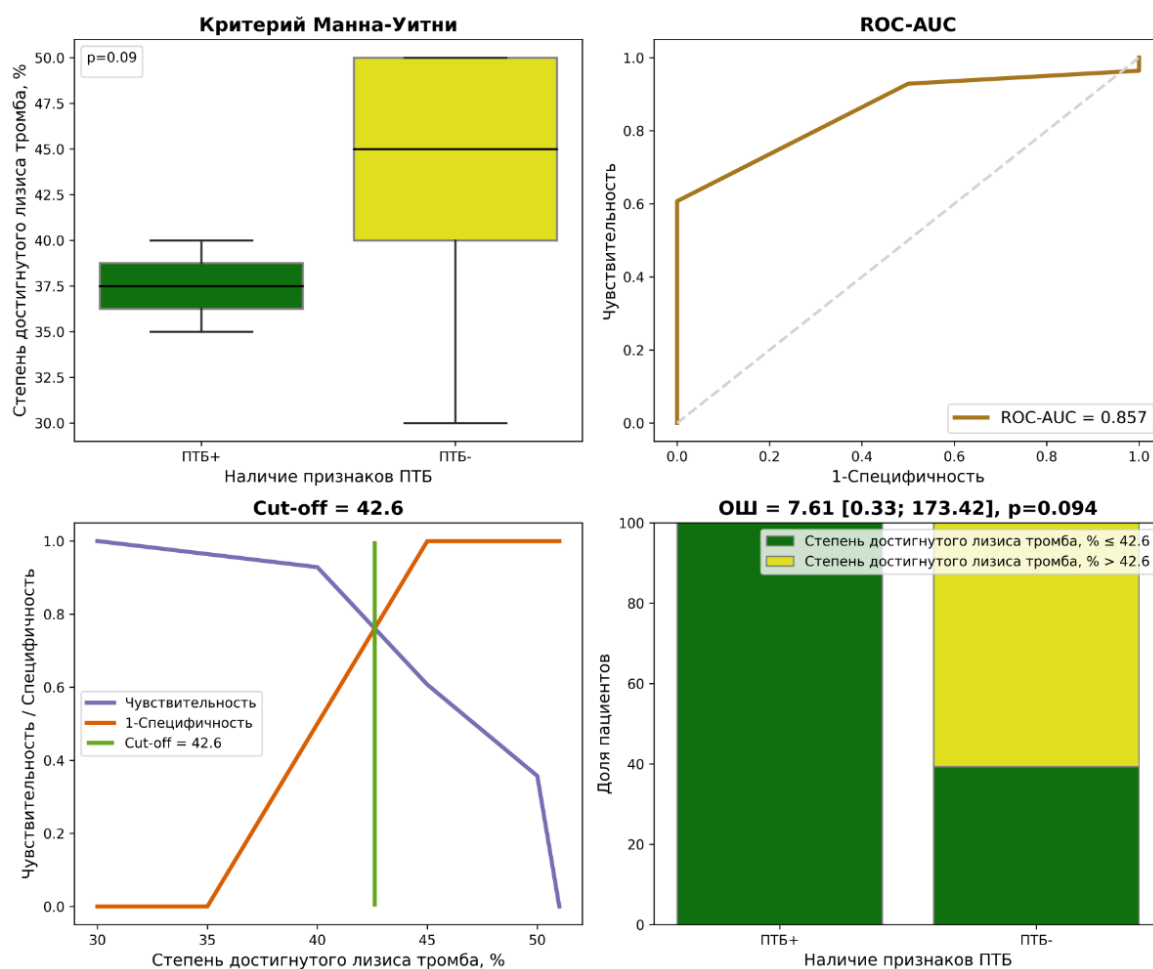


Рисунок 18 – Степень достигнутого лизиса тромба, %

Таблица 32 – Степень достигнутого лизиса тромба, % в качестве предиктора появления ПТБ (метрики оценки качества)

Мера оценки	Значение
ROC-AUC	85.7% [71.4; 98.2]%
Точность	63.3% [50.0; 80.0]%
Чувствительность (1)	60.7% [44.4; 76.0]%
Специфичность (0)	100.0% [100.0; 100.0]%
ROC±se	85.7 ± 0.0016%

Проведенный ROC-анализ показал, что переменная «степень достигнутого лизиса тромба» сама по себе может служить предиктором развития ПТБ. Она определяет наличие признаков ПТБ с точностью ROC-AUC

= 0.857. При этом было определено значение точки отсечения (cut-off), которое показывает, что:

- если степень достигнутого лизиса тромба, $\% \leq 42.6$, то признаки ПТБ есть,
- если степень достигнутого лизиса тромба, $\% > 42.6$, то ПТБ не будет.

Таким образом, чем больше остаточный стеноз после лизиса и ЧМТ, тем выше вероятность развития ПТБ. При этом шанс развития ПТБ в 7,61 раза выше у тех, у кого степень достигнутого лизиса тромба $\leq 42.6\%$, согласно вычисленным данным.

Далее была построена прогностическая модель развития ПТБ. Результаты проведенного однофакторного и многофакторного анализа представлены в таблице №33.

Таблица 33 – Факторы риска на основе логистической регрессии

Фактор риска	Однофакторный анализ				Многофакторный анализ		
	B [95%CI]	Exp (B) [95%CI]	p	Pseudo R-squ	B	Exp (B) [95%CI]	p
Пол	0,288	1.334 [0.076, 23.542]	p=0.844	0.003			
Сторона поражения	0,143	1.153 [0.065, 20.342]	p=0.922	0.001			
Срок заболевания (длительность), сут.	-0,303	0.739 [0.356, 1.533]	p=0.416	0.043			
Длительность тромбоза более 10 суток	-19,863	0.000 [0.000, inf]	p=0.999	0.180	-29,311	0.0 [0.0, inf]	p=1.000
Степень достигнутого лизиса тромба, %	-0,229	0.795 [0.591, 1.071]	p=0.131	0.190			
Поражение подвздошно-бедренного сегмента	-14,727	0.000 [0.000, inf]	p=0.982	0.351	-26,068	0.0 [0.0, inf]	p=1.000
Локализация стента ниже пупартовой связки	18,936	167417290.631 [0.000, inf]	p=0.998	0.198			
Протяженность стентированного сегмента, см	0,051	1.052 [0.968, 1.144]	p=0.234	0.100			
Применение НМГ	21,052	1389208503.549 [0.000, inf]	p=0.999	0.145			

Таким образом, только при многофакторном анализе были получены две переменные: длительность тромбоза более 10 суток и поражение подвздошно-бедренного сегмента, значение которых необходимо для построения прогностической модели.

Совместно выделенные факторы описывают $R^2 = 0.7401$ дисперсии, они представлены в таблице №34.

Таблица 34 – Переменные, выделенные при многофакторном анализе

Переменные	coef (B)
Поражение подвздошно-бедренного сегмента	-26,068
Длительность тромбоза более 10 суток	-29,311
const	0,693

Полученная прогностическая модель определения вероятности появления ПТБ (0 – ПТБ нет, 1 – ПТБ есть) после проведения лечения, имеет следующий вид:

$$\text{ВПР} = 1/(1 + e^{(-x)}),$$

где ВПР - вероятность прогнозирования результата – появление ПТБ,

$x = -26.068 \cdot (\text{поражение подвздошно-бедренного сегмента})$

$-29.310 \cdot (\text{длительность тромбоза более 10 суток}) + 0.693$.

При этом если $\text{ВПР} \leq 0.5$, то ПТБ не будет, если $\text{ВПР} > 0.5$, то ПТБ будет.

Приводим пример расчета.

Например, пациент без поражения подвздошно-бедренного сегмента, значит эта переменная =0. Длительность тромбоза у него была 10 суток.

Подставляем в формулу и получаем:

$x = -26.068 \cdot (\text{поражение подвздошно-бедренного сегмента})$

$-29.310 \cdot (\text{длительность тромбоза более 10 суток}) + 0.693 =$

$= -26.068 \cdot 0 - 29.310 \cdot 10 + 0.693 = -293,1 + 0.693 = -292,407$

Определяем ВПР, где $e \approx 2,71828$:

$$\begin{aligned} \text{ВПР} &= 1/(1 + e^{(-x)}) = 1/(1 + e^{(-(-292,407))}) = 1/(1 + e^{292,407}) = \\ &= 1/(1 + 9.789185762436362e+126) = 0 \end{aligned}$$

Итого ВПР = 0.

Таким образом, при $\text{ВПР} = 0 \leq 0.5$, ПТБ у этого пациента не будет.

Далее оценено качество построенной модели с помощью метрик: ROC-AUC, точность, чувствительность, специфичность и DCA-анализ.

Полученное значение ROC-AUC составило 0,98, что превышает 0,9 и указывает на высокое качество построенной прогностической модели (рис. 19).

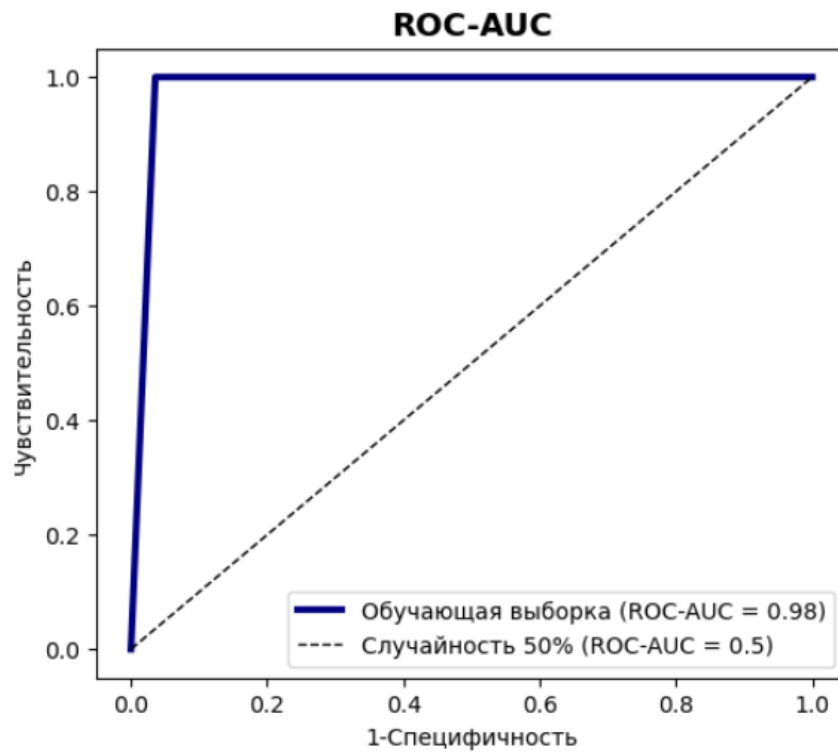


Рисунок 19 – Метрика оценки качества прогностической модели: ROC-AUC

На рисунке 20 представлена матрица путаницы, которая иллюстрирует, какие значения были правильно предсказаны прогностической моделью, а какие – ошибочно.

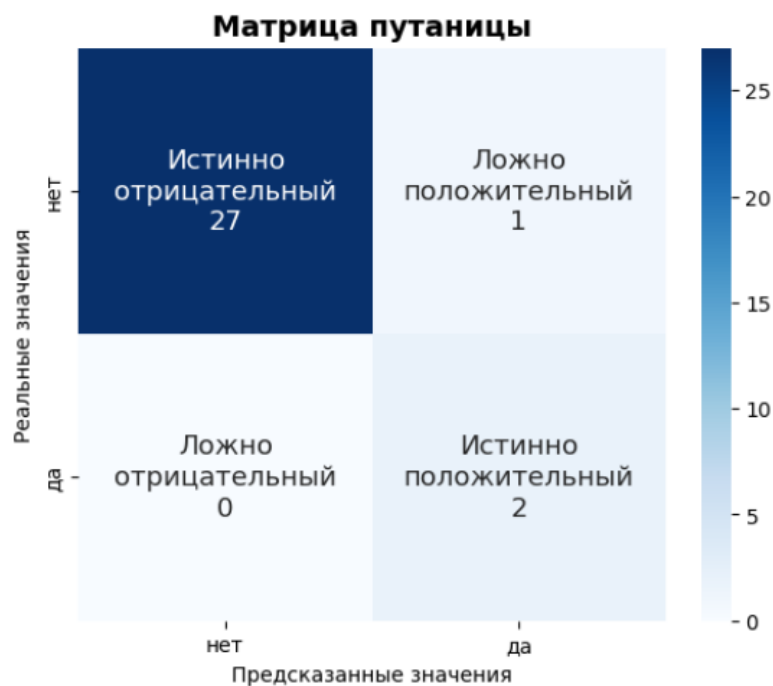


Рисунок 20 – Метрика оценки качества прогностической модели: матрица путаницы

Согласно результатам клинического обследования пациентов, у которых не было ПТБ 28 человек. На графике (рис.20) показано, что количество истинно отрицательных значений составляет 27, что означает, что у 27 пациентов не было ПТБ и модель их правильно определила как пациентов без ПТБ. Однако один пациент оказался с ложноположительным результатом, что указывает на то, что у него не было ПТБ, но модель ошибочно предсказала его наличие. Это свидетельствует о том, что модель демонстрирует небольшую гипердиагностику.

На графике (рис.20) показано, что количество истинно положительных значений – 2 пациента, что соответствует данным клинического обследования, где также было выявлено 2 пациента с признаками ПТБ, и модель правильно их идентифицировала. При этом гиподиагностика не была обнаружена, так как ложноотрицательных результатов не зафиксировано – 0 пациентов.

Чтобы оценить клиническую полезность моделей, был использован анализ кривой принятия решения (DCA-анализ). Анализ проводился путем расчета чистых преимуществ модели прогнозирования риска по сравнению с порогами риска в комбинированных наборах обучения и тестирования (рис.21).

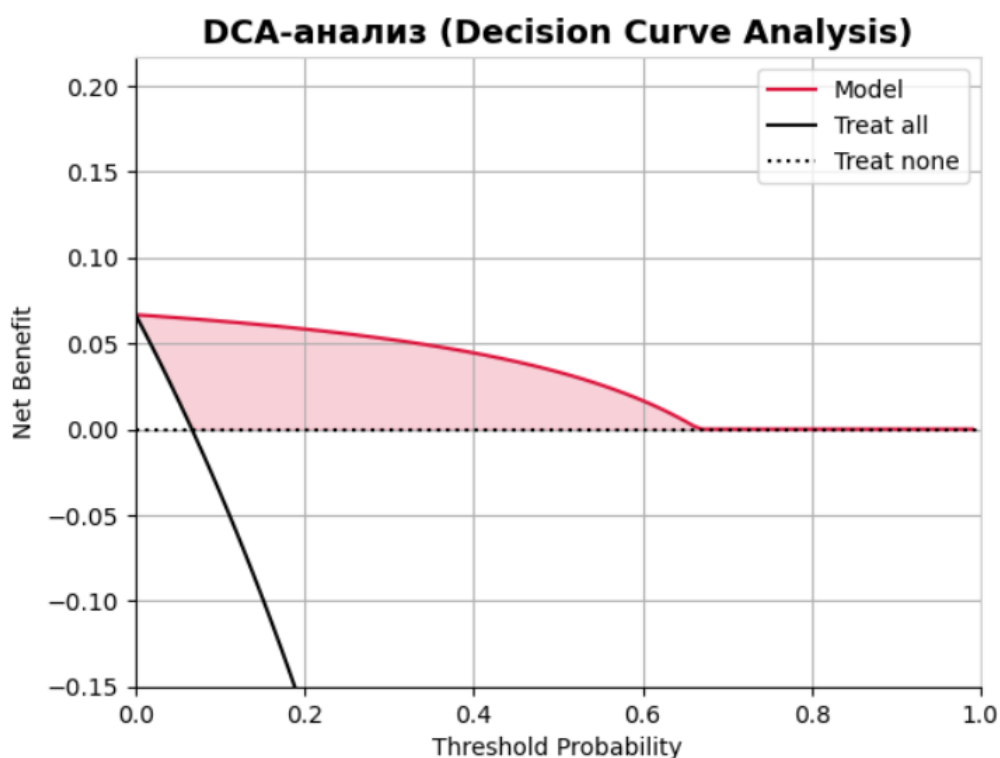


Рисунок 21 – Метрика оценки качества прогностической модели: DCA-анализ

Анализ кривой решения определил, что диапазон пороговых вероятностей составляет от 0 до 0.65, в которых модель имеет большую ценность, чем «лечить всех» или «не лечить никого».

При этом были получены следующие параметры информативности и эффективности модели. Результаты представлены в таблице №35.

Таблица 35 – Метрики оценки качества прогностической модели

Мера оценки	Значение
ROC-AUC	98.2% [94.6; 100.0]%
Точность	96.7% [90.0; 100.0]%
Чувствительность (1)	100.0% [100.0; 100.0]%
Специфичность (0)	96.4% [89.3; 100.0]%
ROC $\pm$ se	98.2 $\pm$ 0.0006%

Таким образом, нами была получена прогностическая модель, позволяющая оценивать вероятность проявления признаков ПТБ после эндоваскулярного лечения.

Данная модель прогнозирует с точностью 96.7% [90.0; 100.0]%, чувствительностью 100.0% [100.0; 100.0]%, специфичностью 96.4% [89.3; 100.0]%, ROC-AUC = 98.2% [94.6; 100.0]%.

Полученная модель отличного качества (>90%), т.к. ROC-AUC составляет на обучающей выборке 0.98.

Затем был выполнен анализ выживаемости признака, связанного с выявлением ПТБ. Этот анализ включает в себя выживаемость при отсутствии события (EFS - Event-Free Survival), которая представляет собой время до наступления определенных событий, таких как осложнения после лечения, включая наличие ПТБ. Визуализация выборки представлена на рисунке 22.

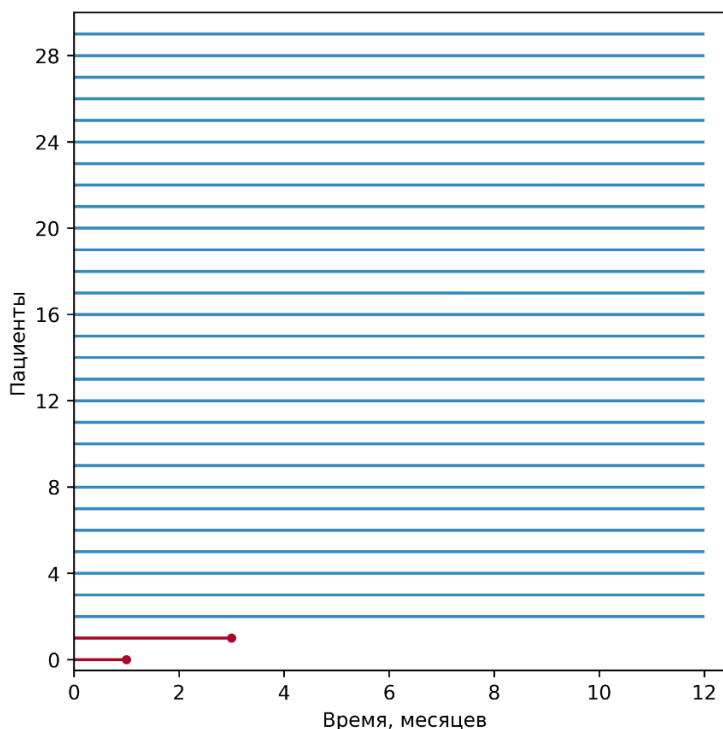


Рисунок 22 – Визуализация выборки (n=30) и срока появления ПТБ

Данный график иллюстрирует, что ПТБ была выявлена у 2-х пациентов на 1-ом и 3-ем месяцах наблюдения. Далее была построена кривая Каплана-Майера (рис.23).

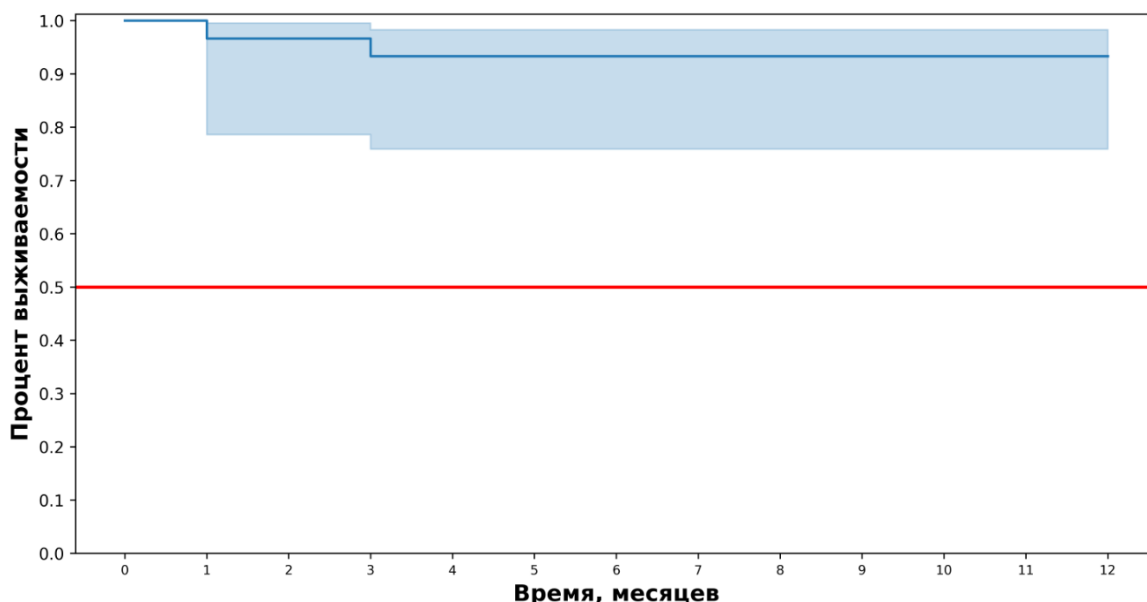


Рисунок 23 – Анализ выживаемости (Кривая Каплан-Майера)

Выживаемость при отсутствии события (EFS - Event-Free Survival) составила: 1 месяц — 0.97 [0.79, 1.0], 3 месяца — 0.93 [0.76, 0.98], 6 месяцев — 0.93 [0.76, 0.98], 9 месяцев — 0.93 [0.76, 0.98], 12 месяцев — 0.93 [0.76, 0.98]. Медиану времени выживания рассчитать не удалось, так как процент выживших не достигает медианного значения 0,5.

ПТБ наблюдалась редко и развивалась в течение первых 3 месяцев после операции. Если в этот период не проявлялись признаки ПТБ, то в дальнейшем они не возникали.

Для проверки статистической значимости различий во времени выживания между пациентами с ПТБ и без нее использовался критерий Log-Rank, данные представлены в таблице №36.

Таблица 36 – Медиана вероятности выживаемости при отсутствии события (EFS) по Log-Rank

Факторы	Медиана вероятности выживаемости [95% ДИ]	Log Rank, p
Пол		p=0.866
0 – мужской	0.941 [0.65; 0.991]	
1 – женский	0.923 [0.566; 0.989]	
Сторона поражения		p=0.943
0 - правая	0.938 [0.632; 0.991]	
1 - левая	0.929 [0.591; 0.99]	
Длительность тромбоза более 10 суток		p=0.179
0 - ≤ 10 суток	0.875 [0.586; 0.967]	
1 - > 10 суток	1.0 [1.0; 1.0]	
Поражение бедренно-подколенного сегмента		p=0.575
0 – нет	1.0 [1.0; 1.0]	
1 – да	0.923 [0.726; 0.98]	
Поражение подвздошно-бедренного сегмента		p=0.026*
0 – нет	0.778 [0.365; 0.939]	
1 – да	1.0 [1.0; 1.0]	
Локализация стента ниже пупартовой связки		p=0.150
0 – нет	1.0 [1.0; 1.0]	
1 – да	0.867 [0.564; 0.965]	
Применение НМГ		p=0.241
0 – нет	1.0 [1.0; 1.0]	
1 – да	0.889 [0.624; 0.971]	

Среди всех факторов был обнаружен только один, который статистически значимо влияет на развитие ПТБ — поражение подвздошно-бедренного сегмента (p=0.026).

Медиана вероятности выживаемости была рассчитана на 6 месяцев. Построена кривая Каплана-Мейера, она представлена на рисунке 24.

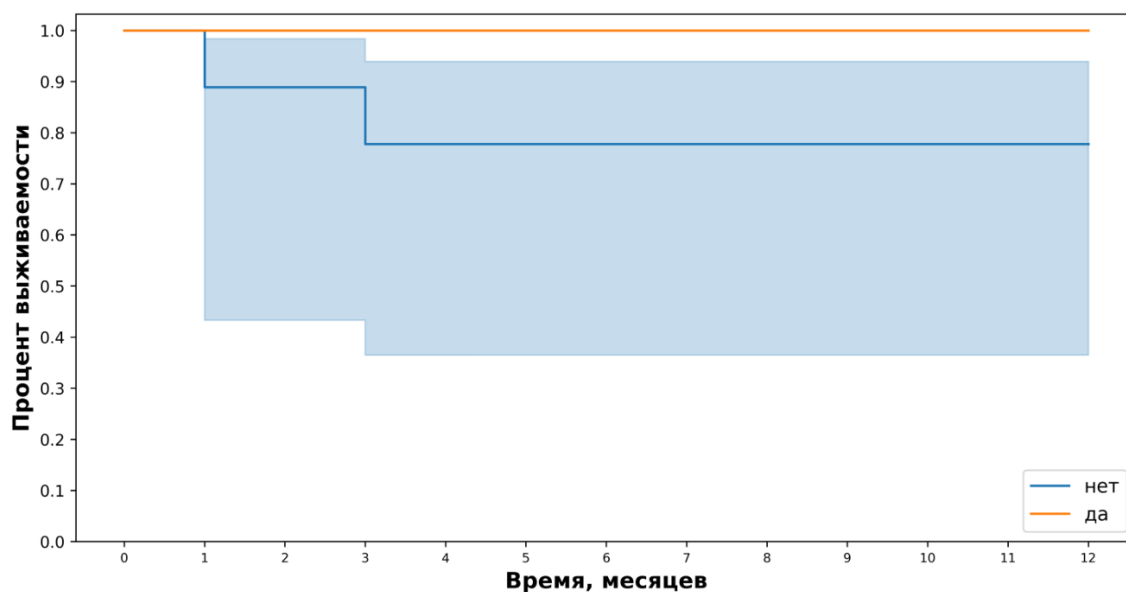


Рисунок 24 – Анализ выживаемости при отсутствии события (EFS) (кривая Каплан-Майера) в зависимости от поражения подвздошно-бедренного сегмента.

ПТБ через 1 и 3 месяца наступает у пациентов без поражения подвздошно-бедренного сегмента. С наличием этого признака ПТБ не наступает в течение года.

При отсутствии поражения подвздошно-бедренного сегмента выживаемость (EFS) составила: 1 месяц – 0.89 [0.43, 0.98], 3 месяца – 0.78 [0.36, 0.94], 6 месяцев – 0.78 [0.36, 0.94], 9 месяцев – 0.78 [0.36, 0.94].

В случае поражения этого сегмента выживаемость составила: 1 месяц – 1.0 [1.0, 1.0], 3 месяца – 1.0 [1.0, 1.0], 6 месяцев – 1.0 [1.0, 1.0], 9 месяцев – 1.0 [1.0, 1.0].

Однако проведенный однофакторный анализ Кокса не подтвердил результаты, полученные с помощью критерия Лог-Ранк (таблица №37).

Таблица 37 – Однофакторная регрессия Кокса

Факторы	B [95% CI]	HR [95% CI]	p
Пол	0.237 [-2.535; 3.01]	1.268 [0.079; 20.279]	p=0.867
Сторона поражения	0.101 [-2.671; 2.873]	1.106 [0.069; 17.693]	p=0.943
Срок заболевания (длительность), сут.	-0.267 [-0.918; 0.384]	0.766 [0.399; 1.468]	p=0.422
Длительность тромбоза более 10 суток	-16.977 [-7098.379; 7064.425]	0.0 [0.0; inf]	p=0.996
Степень достигнутого лизиса тромба, %	-0.195 [-0.432; 0.042]	0.823 [0.649; 1.043]	p=0.107
Поражение бедренно-подколенного сегмента	15.129 [-6731.88; 6762.138]	3719145.837 [0.0; inf]	p=0.996
Поражение подвздошно-бедренного сегмента	-17.389 [-5273.167; 5238.388]	0.0 [0.0; inf]	p=0.995
Локализация стента ниже пупартовой связки	17.104 [-7033.76; 7067.968]	26807630.351 [0.0; inf]	p=0.996
Протяженность стентированного сегмента, см	0.05 [-0.029; 0.129]	1.051 [0.971; 1.138]	p=0.217
Применение НМГ	15.756 [-4399.148; 4430.66]	6964246.67 [0.0; inf]	p=0.994

Не было выявлено статистически значимого влияния каждого фактора по отдельности на исход.

При проведении многофакторной регрессии Кокса была предпринята попытка создать прогностическую модель развития ПТБ. В результате были получены следующие данные (таблица №38).

Таблица 38 – Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ
Кокса в зависимости от различных факторов

Факторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	В [95% CI]	HR [95% CI]	p	В [95% CI]	HR [95% CI]	p
Пол	0.237 [-2.535; 3.01]	1.268 [0.079; 20.279]	p=0.867			
Сторона поражения	0.101 [-2.671; 2.873]	1.106 [0.069; 17.693]	p=0.943			
Срок заболевания (длительность), сут.	-0.267 [-0.918; 0.384]	0.766 [0.399; 1.468]	p=0.422	-2.229 [-5.95; 1.492]	0.108 [0.003; 4.448]	p=0.240
Длительность тромбоза более 10 суток	-16.977 [-7098.379; 7064.425]	0.0 [0.0; inf]	p=0.996			
Степень достигнутого лизиса тромба, %	-0.195 [-0.432; 0.042]	0.823 [0.649; 1.043]	p=0.107	-0.805 [-2.093; 0.483]	0.447 [0.123; 1.622]	p=0.221
Поражение бедренно-подколенного сегмента	15.129 [-6731.88; 6762.138]	3719145.837 [0.0; inf]	p=0.996			
Поражение подвздошно-бедренного сегмента	-17.389 [-5273.167; 5238.388]	0.0 [0.0; inf]	p=0.995			
Локализация стента ниже пупартовой связки	17.104 [-7033.76; 7067.968]	26807630.351 [0.0; inf]	p=0.996			
Протяженность стентированного сегмента, см	0.05 [-0.029; 0.129]	1.051 [0.971; 1.138]	p=0.217			
Применение НМГ	15.756 [-4399.148; 4430.66]	6964246.67 [0.0; inf]	p=0.994			

Переменные, выявленные в ходе многофакторного анализа, включают длительность заболевания и степень достигнутого лизиса тромба (рисунок 25).

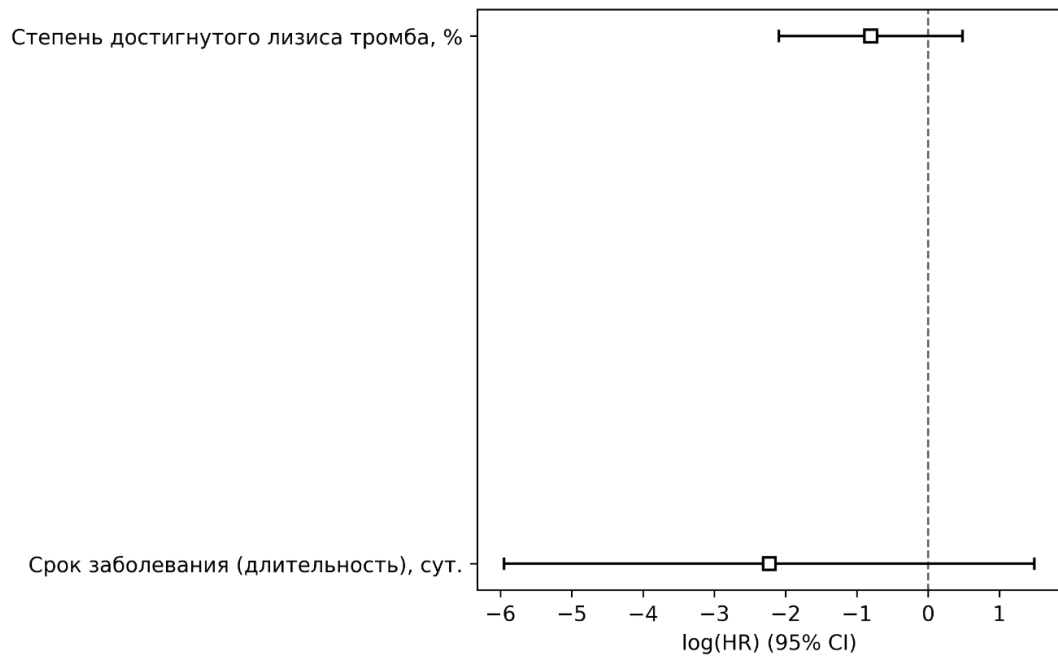


Рисунок 25 – Анализ выживаемости (EFS) в зависимости от признака

На графике указаны коэффициенты В с 95% доверительным интервалом факторов риска в многофакторной регрессионной модели Кокса.

Затем была проведена оценка качества прогностической модели с помощью метрик: C-index, Time-dependent ROC-AUC (таблица 39). График Time-dependent ROC-AUC представлен на рисунке 26.

Таблица 39 – Оценка качества прогностической модели

Мера оценки	Значение
C-index	0.956
Time-dependent ROC-AUC	0.978

Критерии оценки качества модели говорят о ее отличном качестве, так как обе метрики превышают показатель 0,9.

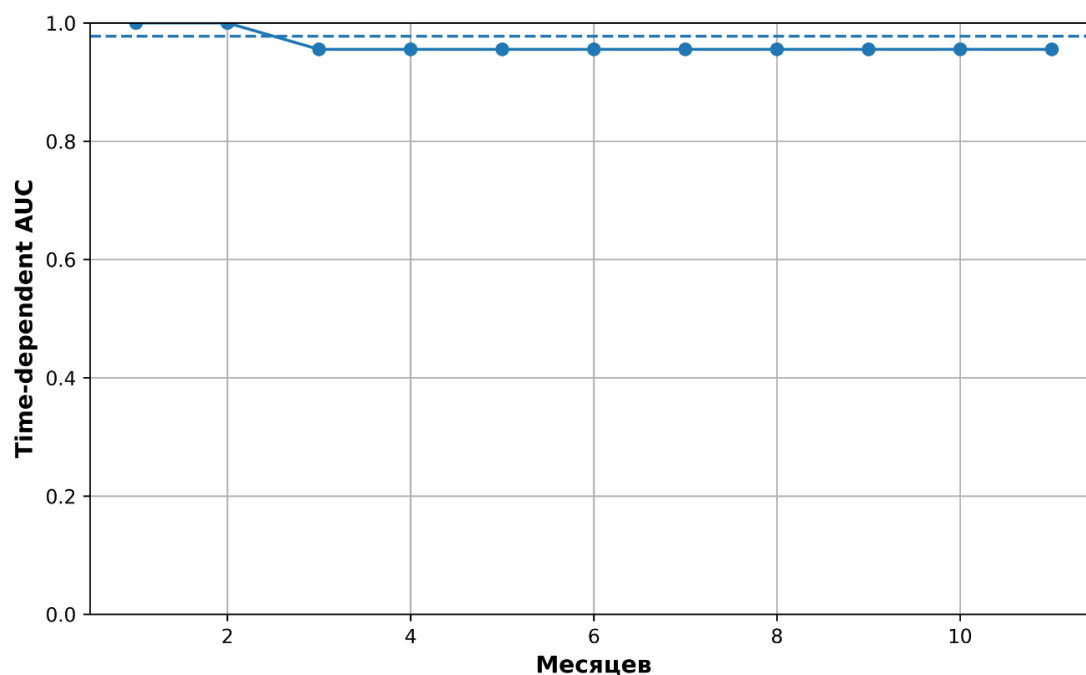


Рисунок 26 – Зависимая от времени (Time-dependent) ROC-AUC

Однако важно заметить, что не удалось построить "стабильную" модель, которая четко демонстрировала бы влияние фактора на исход – возникновение ПТБ и время его появления.

Вывод основан на том, что 95% доверительные интервалы для коэффициентов В в модели пересекают нулевое значение. Это указывает на неопределенность в том, оказывает ли фактор постоянное положительное или отрицательное влияние на исход.

Например, значения коэффициента для фактора "степень достигнутого лизиса тромба" находятся как в отрицательной, так и в положительной области. Хотя в основном они располагаются в отрицательной области, что означает, что с увеличением этого показателя вероятность возникновения ПТБ уменьшается. Аналогичная зависимость наблюдается и для предиктора "срок заболевания": чем он больше, тем ниже вероятность ПТБ. Это свидетельствует о том, что модель, основанная на таком небольшом количестве пациентов, не смогла выявить верные закономерности.

Таким образом, исходя из полученных нами данных, единственным фактором, влияющим на возникновение симптомов ПТБ, является лизис

тромба $<50\%$. Именно этот показатель определяет наличие признаков ПТБ с точностью ROC-AUC = 0.857. С учетом вычисленного значения точки отсечения (cut-off), можно говорить что: если степень достигнутого лизиса тромба $\leq 42.6\%$, то симптомы ПТБ будут, если степень достигнутого лизиса тромба более этого значения, то ПТБ не разовьется. ОШ=7,61[0.33;173.42], $p=0.094$.

В результате исследования была получена устойчивая прогностическая модель проявления признаков ПТБ после эндоваскулярного лечения. Модель прогнозирует с точностью 96.7% [90.0; 100.0]%, чувствительностью 100.0% [100.0; 100.0]%, специфичностью 96.4% [89.3; 100.0]%, ROC-AUC = 98.2% [94.6; 100.0]%).

В ходе проведения многофакторной регрессии Кокса была предпринята попытка создания прогностическую модель развития ПТБ, выявлены факторы: степень достигнутого лизиса тромба и длительность заболевания. К сожалению, модель не получилась стабильной и способной прогнозировать развитие ПТБ, вероятно из-за небольшого количества наблюдений.

5.3 Клиническое наблюдение №3

Пациент К. 62 лет, поступил в сосудистое отделение Орловской областной клинической больницы 21.09.2017 с жалобами на резкие боли и отек правой нижней конечности. Заболел 10 дней назад, когда появились боли в правой нижней конечности и умеренный отек стопы и голени. За медицинской помощью не обратился, лечился самостоятельно приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Через 5 дней состояние ухудшилось: боли приняли разрывной характер, отек правой конечности распространился до паховой складки, появился цианоз кожных покровов, повысилась температура тела. Несмотря на ухудшение состояния, больной оставался дома и проводил самостоятельное симптоматическое лечение жаропонижающими и противовоспалительными средствами. На 9 день от начала заболевания появились пузыри, наполненные серозно-геморрагической жидкостью, на стопе и нижней трети голени, гипертермия, озноб, снижение диуреза. На 10 день заболевания пациент машиной скорой помощи доставлен в областную больницу.

При поступлении состояние больного тяжелое. Температура тела 38,7⁰С. Пульс 110 ударов в минуту, АД-90/40 мм рт. ст., олигоурия. Правая нижняя конечность резко увеличена в объеме от кончиков пальцев до пупартовой связки, пульсация артерий резко ослаблена. Выраженный цианоз кожных покровов правой ноги. На стопе и голени многочисленные пузыри, наполненные серозно-геморрагической жидкостью. Больному проведено ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей, на котором выявлен тромбоз задних большеберцовых, подколенной, бедренной и подвздошных вен справа. Пациенту в течение 2 суток в отделении интенсивной терапии проводилось консервативное лечение: инфузия коллоидов и кристаллоидов, для устранения гиповолемии, антикоагулянты (клексан) в лечебных дозировках, дезагреганты (аспирин), средства,

улучшающие микроциркуляцию (реополиглюкин, пентоксифилин), анальгетики.

Через 6 часов лечения общее состояние улучшилось: гемодинамика стабилизировалась, восстановился диурез. Решено продолжить консервативное лечение в течение 2 суток. Однако изменения локального статуса не произошло. Принято решение применить эндоваскулярные способы лечения.

23.09.2017 в условиях рентгенооперационной под ультразвуковым контролем проведена пункция подколенной вены и установлен интродьюсер диаметром 5F. При флебографии подтвержден тромбоз подколенной, бедренной и подвздошной вен справа (рис.27).

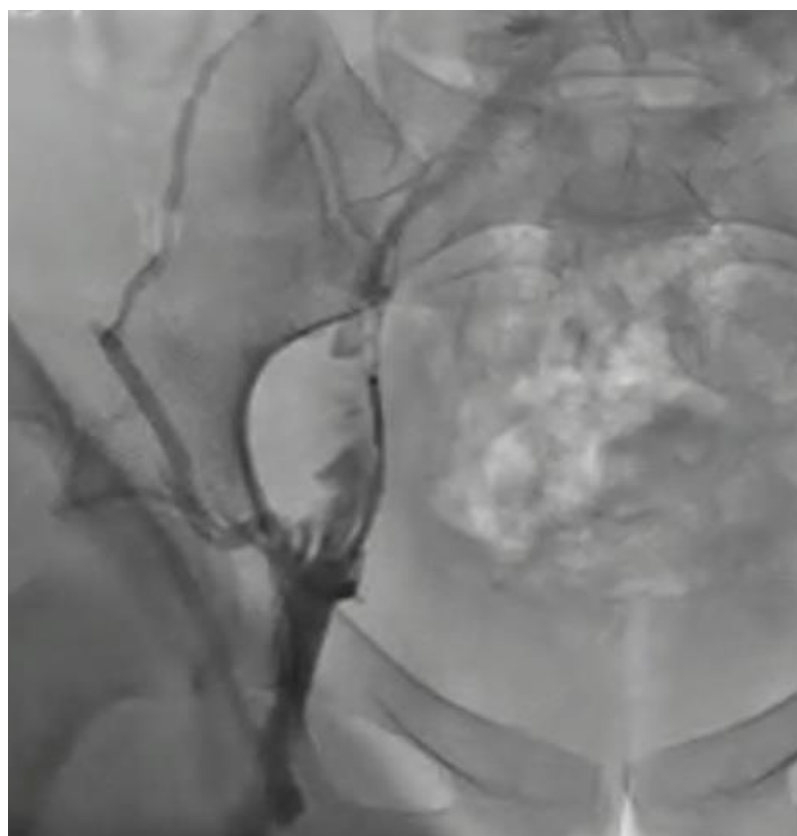


Рисунок 27 – Флебограмма больного К. до начала лечения. Тромбоз наружной подвздошной вены справа (положение пациента лежа на животе).

Через всю длину тромба проведен катетер Cragg-McNamara 5F с микроперфорационными отверстиями по всей длине катетера. Болюсно

введено 500 тысяч единиц Урокиназы. В течении 24 часов продолжена постоянная инфузия Урокиназы со скоростью 100 тысяч единиц в час.

При контрольном флебографическом исследовании обнаружено минимальное восстановление просвета вены. Регионарный тромболизис продолжен еще на 24 часа. 25.09.2017 при флебографии установлено, что в наружной подвздошной вене остается минимальная проходимость за счет наличия тромботических масс, общая бедренная вена проходима в полном объеме (рис.28).



Рисунок 28 – Флебограмма больного К. после тромболизиса в течение 2-х суток (в положении пациента лежа на животе). Сохраняется минимальная проходимость наружной подвздошной вены, внутрипросветные образования.

Решено произвести тромбоаспирацию эндоваскулярным катетером-тромбоэкстрактором ротационного типа AspirexStraub диаметром 8F. Интродьюссер диаметром 5F заменен на интродьюссер диаметром 8F. По нему в просвет вены введен ротор AspirexStraub 8F. Проведена тромбоаспирация. На контрольной флебограмме восстановлен антеградный кровоток, но имеет

место пристеночный стеноз наружной подвздошной вены до 50% диаметра (рис.29).

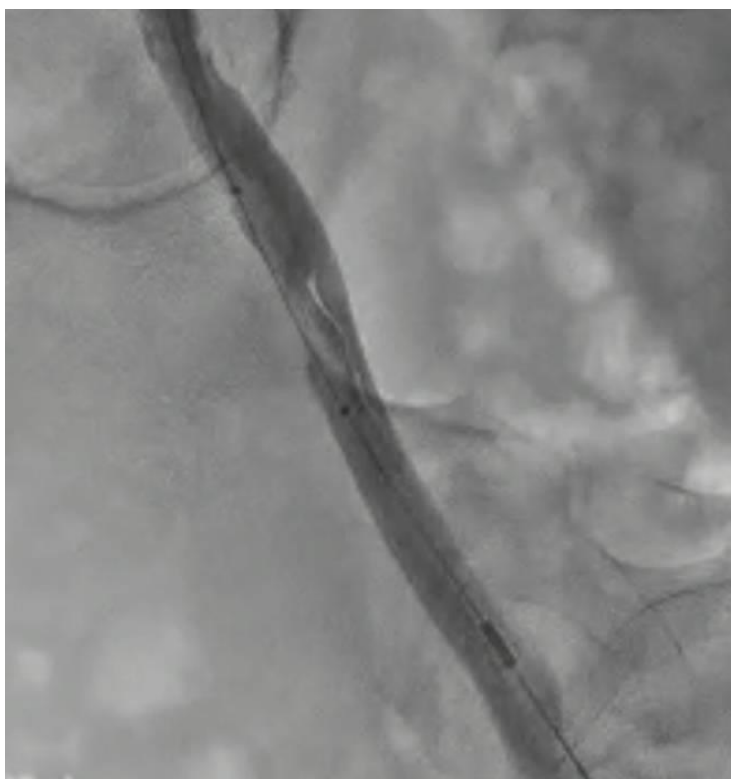


Рисунок 29 – Флебограмма больного К. (в положении пациента лежа на животе). В просвете вены тромбозэкстрактор, 50% стеноз наружной подвздошной вены справа с диссекцией интимы.

В тот же день проведено стентирование подвздошной вены самораскрывающимся венозным стентом диаметром 16 мм длиной 60 мм с последующей аппозицией краев стента с помощью баллонного катетера диаметром 20 мм и длиной 40мм. На контрольной флебограмме определяется антеградный кровоток, стеноза наружной подвздошной вены нет (рис.30).

Больному продолжена дезинтоксикационная, антикоагулянтная, дезагрегационная, антибактериальная терапия. Динамика клинической картины заболевания была следующей. Через 24 часа после начала тромболизиса существенных изменений в картине заболевания не произошло. После 2-суточного тромболизиса получен минимальный клинический эффект: снижение интенсивности болевого и отеочного синдромов с очень интенсивных до сильно интенсивных по визуальной аналоговой шкале.



Рисунок 30 – Флебограмма больного К. В просвете наружной подвздошной вены установлен нитиновый стент. Стеноз подвздошной вены ликвидирован.

Только после комбинированного применения регионарного тромболизиса, тромбоаспирации и венозного стентирования начался регресс клинической картины заболевания. В течении 10 дней уменьшалась интенсивность болевого и отеочного синдромов. Полное исчезновение пузырей, наполненных серозно-геморрагической жидкостью, произошло на 18 день. Выписан из стационара через 4 недели с момента поступления. На амбулаторном этапе лечения рекомендовано принимать ривароксабан 20 мг в сутки.

Больной осмотрен через 6, 12 и 24 месяца после выписки из стационара. Через 6 месяцев при ультразвуковом исследовании определяется окклюзия вен голени и стопы. Подколенная, бедренная и подвздошные вены проходимы. Трудоспособность больного снижена из-за развития болевого и отеочного синдромов к концу рабочего дня. Трофических расстройств нет. Постоянно

принимает ривароксабан, детралекс, носит эластические чулки. Через один год после окончания стационарного лечения отмечена положительная динамика течения заболевания: снижение уровня болевого и отечного синдромов до легко интенсивных, восстановление трудоспособности. Прием лекарственных средств прекратил. При контрольном ультразвуковом исследовании отмечена реканализация всех глубоких вен пораженной конечности. Через 2 года отмечает появление минимального отека на стопе к концу дня, считает себя здоровым человеком.

Как показал приведенный пример, причиной развития венозной гангрены было позднее обращение пациента за медицинской помощью. Но результат лечения пациента можно считать хорошим. Через год количество баллов по шкале Villalta составило 5, что свидетельствует о легкой степени нарушения венозного оттока. Этого удалось достичь двухсуточным регионарным введением тромболитического препарата, применением механической чрескожной тромбэктомии и венозным стентированием. Анализ результатов лечения этого пациента показал, что длительная консервативная терапия не всегда является эффективной у больного с венозной гангреной, вопреки мнению некоторых авторы.

В нашем случае стабилизация гемодинамики произошла через 6 часов и было очевидно, что улучшения венозного оттока из пораженной конечности не происходит.

Предметом дискуссии является выбор сосудистого доступа для проведения эндоваскулярных технологий. При синей флегмазии с тотальным поражением глубоких вен нижних конечностей без развития некротических изменений целесообразно использовать для проведения эндоваскулярного лечения задние большеберцовые вены в качестве сосудистого доступа. Это обеспечивает максимальное удаление тромботических масс, а не только в подколенной, бедренной и подвздошной венах. Однако, берцовые вены для сосудистого доступа в области влажных некротических изменений опасны вследствие возможного развития септического состояния. Кроме того, при

необходимости стентирования требуется установка интродьюссера большого диаметра, не менее 10 F (3,3 мм), что может не соответствовать диаметру берцовой вены. Поэтому подколенный доступ для стентирования магистральной вены в данном случае был оптимальным.

Вторым обсуждаемым вопросом является последовательность применения эндоваскулярных технологий. Азиатские хирурги предпочитают начинать эндоваскулярное лечение с ЧМТ, а затем производить РКТ [190]. Выбранная нами последовательность применения эндоваскулярных технологий оказалась эффективной. Первичное проведение регионарного тромболизиса позволило начать восстановление антеградного кровотока в магистральных венах и самое главное улучшить микроциркуляцию в пораженной конечности чего нельзя добиться другими способами. На фоне разрыхления тромботических масс повысилась эффективность чрескожной механической тромбэктомии. Выполнение на заключительном этапе лечения венозного стентирования позволило ликвидировать остаточный стеноз подвздошной вены и уменьшить риск рецидива заболевания.

При распространенном тромбозе глубоких вен нижних конечностей, осложненным тяжелой венозной недостаточностью – венозной гангреной, традиционная консервативная терапия неэффективна. Целесообразно применять эндоваскулярное лечение как можно раньше, сразу после стабилизации гемодинамики и выведения больного из гиповолемического шока. Лечение больных необходимо проводить в 3 этапа. На первом этапе в течении 24-48 часов провести регионарный тромболизис равномерно по всей длине тромбированного участка глубоких вен, используя в качестве сосудистого доступа подколенную вену. При сохранении минимальной проходимости вен на втором этапе выполнить чрескожную механическую тромбэктомию. При наличии остаточного стеноза в подвздошной или бедренной венах на третьем этапе произвести венозное стентирование с последующим длительным приемом ПОАК.

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ ГЛУБОКИХ ВЕН ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

В настоящее время отмечен рост тромбозов бассейна верхней полой вены из-за большого количества осложнений при катетеризации подключичной и внутренней яремной вен, проведения электродов по ним в полость сердца при кардиостимуляции, давлении вен опухольями или другими мягкотканными структурами этой зоны. На первом месте по частоте встречаемости тромбоза находятся вены нижних конечностей (92-94%), на втором – верхних конечностей (4,4 - 10%), на третьем - правых отделах сердца (2-3%) [334]. Лечение вторичного тромбоза заключается в устранении причины его вызвавшей и проведении антикоагулянтной терапии [300].

Научный и практический интерес представляет первичный тромбоз подключичной вены, носящий название болезни Педжета-Шреттера. Первичный тромбоз развивается у 2-5 человек на 100 000 населения в год. При этом наиболее часто он возникает у лиц мужского пола, занимающихся тяжёлым физическим трудом или спортсменов [173,300].

Для развития заболевания необходимо взаимодействие двух факторов: анатомических особенностей, ограничивающих подвижность подключичной вены и физической нагрузки на верхние конечности. Подвижность вены ограничивают: высокое расположение первого ребра с уменьшением пространства между ключицей и первым ребром, гипертрофия сухожилий лестничных и малой грудной мышц, добавочные шейные ребра. Во время физической нагрузки развивается хроническая травматизация стенки вены между лестничными мышцами (скаленус синдром), между первым ребром и ключицей (рёберно-ключичный синдром), сдавление вены малой грудной мышцы при резком отведении руки (гиперабдукционный синдром). В паравазальной клетчатке и стенке вены развивается соединительная ткань в ответ на воспаление. Вена становится малоподвижной и во время физического

напряжения происходит повреждения эндотелия с развитием процесса тромбообразования [56,267].

Клиническая картина заболевания достаточно яркая и позволяет без трудностей поставить диагноз. Ультразвуковое исследование уточняет характер поражения вен бассейна верхней поллой вены после чего определяется тактика лечения больного.

Предметом дискуссии является выбор способа лечения первичного тромбоза подключичной вены. В России в подавляющем большинстве случаев проводится консервативное лечение, основой которой является антикоагулянтная терапия. Результаты консервативного лечения оставляют желать лучшего. У большинства больных развиваются симптомы хронической венозной недостаточности верхних конечностей, ограничивающих трудоспособность [56,294, 315].

В начале второго десятилетия 21 века, как американское, так европейское общество сосудистых хирургов рекомендовали в качестве основного способа лечения тромбозов глубоких вен применять регионарный катетерный тромболизис [160,176].

Последний нашёл широкое применение при лечении тромбозов глубоких вен нижних конечностей и проведенные исследования показали его преимущества перед традиционной антикоагулянтной терапией [176].

В отечественной литературе описываются единичные клинические наблюдения, посвященные применению катетерного тромболизиса при лечении болезни Педжета-Шреттера [56].

Результаты лечения в выделенных нами группах были следующие.

У большинства пациентов 1-й группы после введения гепарина натрия в параумбиликальную область живота отмечалось развитие подкожных кровоизлияний, которые не требовали специального лечения и исчезали через 3-5 дней после прекращения инъекций. У одного больного второй группы после проведенного регионарного катетерного тромболизиса развилась

гематома мягких тканей в области локтевого сгиба, которую удалось купировать консервативно.

Системная кровоточивость на фоне приёма апиксабана развилась у 2-х (8,3%) больных по одному в каждой группе. В 1-м случае она проявлялась повышенной кровоточивостью дёсен, а во 2-м случае – кожными геморрагиями. Больные были переведены на половину начальной дозы апиксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки. Геморрагический синдром не рецидивировал.

Степень проходимости глубоких вен через 12 месяцев после лечения представлена в таблице №40.

Таблица 40 – Степени восстановления просвета глубоких вен

Степень восстановления просвета	Все (n=24)	1 группа (n=12)	2 группа (n=12)	P
				p=0.009
Полная	13 (54.0%)	3 (25.0%)	10 (83.0%)	
Частичная	6 (25.0%)	4 (33.0%)	2 (17.0%)	
Минимальная	5 (21.0%)	5 (42.0%)	0 (0%)	

После проведенного лечения просвет вен удалось восстановить в той или иной степени у всех 24 (100%) больных. Случаев окклюзии вен не было. В обеих группах эффективная реканализация (полная + частичная) произошла у 19 (79%) пациентов, а малоэффективная (минимальная) у 5 (21%), при этом только у больных 1-ой группы. Частичное восстановление просвета вены произошло у больных 1-й группы в 33% случаев, у пациентов 2-ой группы – в 17%. В 1-ой группе эффективная реканализация произошла у 7 (58%), а во 2-ой группе – у 12 (100%) пациентов. Частота эффективной реканализации глубоких вен во второй группе увеличилась на 42%, а не эффективную удалось избежать (p=0,009).

Распределение пациентов обеих групп по степени тяжести посттромботического синдрома через 12 месяцев после окончания лечения представлено в таблице №41.

Таблица 41 – Распределение больных по степени тяжести ПТБ

Степень тяжести	Все (n=24)	1 группа (n=12)	2 группа (n=12)	Р
				p=0.019
Отсутствует	13 (54.0%)	3 (25.0%)	10 (83.0%)	
Легкая	5 (21.0%)	3 (25.0%)	2 (17.0%)	
Средняя	1 (4.0%)	1 (8.0%)	0 (0%)	
Тяжелая	5 (21.0%)	5 (42.0%)	0 (0%)	

Выделенные группы статистически значимо различаются по степени тяжести ПТБ (p=0.019).

В обеих группах хорошие клинические результаты лечения (отсутствие или слабая степень нарушения венозного оттока) обнаружены у 18 (75%), удовлетворительные (при средней степени нарушений) – у 1 (4,0%), не удовлетворительные (при тяжелой степени) - у 5 (21%) больных. Клинические проявления нарушения венозного оттока зарегистрированы у 75% в первой и - у 17% больных во второй группе. В 1-й группе стандартное лечение оказалось эффективным у 50%, а во 2-й эндоваскулярное лечение плюс антикоагулянты у 100% больных.

Показатели качества жизни больных представлены в таблице №42.

Таблица 42 – Показатели качества жизни больных

Шкала SF-36	Группа 1 (n=12)	Группа 2 (n=12)	Р
Физическое функционирование (PF)	67,7± 4,6	77,7± 7,6*	<0,001*
Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием (RP)	40,3 ± 7,2	65,3 ±10,1*	<0,001*
Интенсивность боли (BP)	68,4 ± 3,6	56,8 ± 4,9	<0,001*
Общее состояние здоровья (GH)	42,9 ± 2,4	59,2 ± 5,9*	<0,001*
Жизненная активность (VT)	54,7 ± 3,2	64,7 ± 9,7*	<0,001*
Социальное функционирование (SF)	73,8 ± 3,8	52,7 ±7,6	<0,001*
Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	55,6 ± 3,3	54,6 ± 12,4	>0,100
Психическое здоровье (MH)	68,8 ± 7,6	66,2 ± 7,3	>0,100
Физический компонент здоровья (PH)	44,2 ± 1,7	69,3 ± 5,7*	<0,001*
Психологический компонент (MeH)	49,3 ± 2,3	71,3 ± 5,4*	<0,001*

Примечание* - $p < 0,05$ в сравнении с показателями в первой группе.

Изучение качества жизни больных показало удовлетворенность своим физическим, социальным и психологическим состояниями у большинства больных, как в первой, так и во второй группах. Однако, интегральные показатели качества жизни больных во 2-й группе по физическому компоненту здоровья (PH) превышают показатель в 1-й группе на 36%, а по психологическому компоненту здоровья (MeH) – на 30%.

Показатели качества жизни больных 2 группы статистически значимо ($p < 0,001$) выше по показателям: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, общее состояние здоровья, жизненная активность, физический компонент здоровья и психологический компонент здоровья. По показателям: психическое здоровье (MH) и ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) – имеют тенденцию к различию ($p > 0,100$). Обращает внимание, что показатель интенсивность боли (BP) статистически значимо ниже на 17% у пациентов 2-ой группы с эндоваскулярным лечением ($p < 0,001$).

Проведенное исследование убедительно продемонстрировало преимущества применения эндоваскулярных технологий в сочетании с антикоагулянтной терапией перед традиционным консервативным лечением тромбозов глубоких вен верхних конечностей. Два предмета исследования подлежат обсуждению. Во-первых, как уменьшить количество геморрагических осложнений после введения тромболитических препаратов. Известно, что при лечении тромбозов глубоких вен нижних конечностей оптимальной дозой алтеплазы вводимой в тромбированные вены во время регионарного катетерного тромболизиса является 2 мг /час. Общая доза составляет 90-100 мг. При этом частота геморрагических осложнений может достигать 26% [176]. Глубокие вены верхних конечностей по объёму и протяженности в 2 раза меньше, чем нижние. Поэтому мы снизили дозу тромболитического препарата в 2 раза.

В нашем исследовании алтеплаза вводилась в тромбированные вены в дозе 1мг/час, а общая доза препарата не превышала 50 мг. Снижение дозы препарата в 2 раза не сказалось на эффективности реканализации тромбированных вен и позволило избежать большого количества геморрагических осложнений.

Вторым предметом обсуждения является необходимость хирургической декомпрессии подключичной вены путем резекции первого ребра. Основным доводом сторонников хирургического вмешательства является полное устранение возможной травматизации подключичной вены во время физической нагрузки у лиц, занимающихся тяжелым физическим трудом и спортсменов [300].

Вместе с тем ряд проведенных исследований показал, что зачастую нет необходимости в хирургической декомпрессии и качество жизни пациентов после проведенного тромболизиса и антикоагулянтной терапии позволяет им вести полноценный образ жизни [267,274].

В нашем исследовании у пациентов в основной группе качество жизни было восстановлено. Поэтому мы считаем, что резекцию первого ребра необходимо проводить лишь в случаях, когда имеется не сужение ключично-реберного промежутка, а компрессия подключичной вены первым или добавочным шейным ребром. В нашей практике ни у одного больного, как в первой, так и во второй группах показаний для хирургического вмешательства не было. В качестве иллюстрации приводим следующий пример.

6.1 Клиническое наблюдение №4

Пациент Т., 68 лет поступил в отделение сосудистой хирургии Орловской областной клинической больницы с жалобами на резкие боли и выраженный отек всей левой верхней конечности. Заболел около 7 дней назад, когда появились боли в области левого плечевого сустава и умеренный отек кисти. Заболевание связал с обострением существующего у него артроза плечевого сустава, ранее периодически появлялись похожие симптомы. За медицинской помощью не обратился, лечился самостоятельно приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и применением местно мазей и компрессов. Двое суток назад состояние ухудшилось: боли стали постоянными и приняли разрывной характер, отек прогрессивно увеличивался и распространился на всю верхнюю конечность, развился цианоз кожных покровов. Появилось чувство онемения в пальцах кисти и снижение пульсации периферических артерий. Больной самостоятельно обратился в экстренный приемный покой областной больницы. Выполнено ультразвуковое ангиосканирование артерий и вен левой верхней конечности. Артериальной патологии не выявлено. Обнаружен окклюзивный изоэхогенный тромбоз подмышечной и подключичных вен слева, без четкого определения границы тромбированного сегмента. В зонах доступных компрессии, вена датчиком не сжималась. Учитывая полученные данные, после определения клинического минимума анализов, пациент был подан в рентгенооперационную для выполнения каваграфии и дистальной флебографии левой верхней конечности. Противопоказаний для выполнения тромболизиса у пациента не было. В условиях рентгенооперационной проведена под ультразвуковым контролем пункция медиальной подкожной вены руки и установлен интродьюссер 5F. При ангиографии подтвержден тромбоз подмышечной и подключичной вен левой верхней конечности. Отток крови происходит по поперечной лопаточной вене и системе коллатералей в бассейн наружной яремной вены (рис.31). Принято интраоперационным консилиумом

решение выполнить катетеруправляемый тромболизис. Под рентгенконтролем через всю длину тромба проведен катетер Cragg-McNamara 5F с микроперфорационными отверстиями и рабочей поверхностью 30 см. Болюсно введено 5000 ЕД нефракционированного гепарина. Дистальная метка спозиционирована на уровне впадения внутренней яремной вены. Болюсное введение 5 мг раствора Алтеплазы. В течении 23 часов продолжена постоянная инфузия Алтеплазы со скоростью 1 мг в час. При контрольном флебографическом исследовании обнаружено частичное восстановление просвета подключичной вены, просвет подмышечной вены полностью реканализован (рис.32). Принято решение продолжить селективный тромболизис в течение следующих суток с той же скоростью введения препарата. Контрольные анализы коагулограммы были в пределах нормы. На 2 сутки от начала тромболизиса по данным флебографии установлено, что свежие тромботические массы в подключичной вене полностью лизировались, клапанный аппарат сохранен, однако имеется остаточный стеноз до 85% на уровне слияния с устьем внутренней яремной вены (рис.33). Решено произвести стентирование данного участка плетеным нитиноловым стентом. По методу Сельдингера был осуществлен трансвенозный бедренный доступ справа и через интродьюссер 11 F спозиционирован баллонный катетер 16x60 мм в месте стеноза. Выполнена баллонная ангиопластика (рис.34). Наличие периферического венозного доступа в левой верхней конечности позволило контролировать правильность установки стента путем контрастирования суженного участка вены. В место сужения имплантирован Wallstent-Uni размерами 16x60 мм с последующей дилатацией баллоном 18x40 мм под давлением 10 атм. На контрольной флебограмме регистрируется антеградный кровоток, просвет вены полностью восстановлен (рис.35). При последующей ЭХО-кардиографии, рентгенографии легких патологических изменений не выявлено. По данным МРТ сужения ключично-реберного промежутка и добавочных шейных ребер не определяется. Больному продолжена антикоагулянтная терапия. Пациент начал отмечать положительную динамику

на следующие сутки после выполнения катетеруправляемого тромболизиса: регресс болевого и отеочного синдромов, нормализацию цвета кожных покровов конечности. При ангиосканировании венозной системы, сегменты подвергшиеся дезоблитерации проходимы. Период стационарного лечения пациента составил 6 суток. Пациент осмотрен через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара. При ультразвуковом исследовании определяется фазный кровоток в подключичной и подмышечной венах, стентированный сегмент проходим, клапанный аппарат вен сохранен. Постоянно принимает апиксабан в дозировке 5 мг в сутки и венарус по схеме назначения. Компрессионный трикотаж не требуется.

В случае оставления остаточного стеноза после тромболизиса без агрессивного вмешательства – стентирования, однозначно привело бы к рецидиву заболевания. Поэтому считаем обоснованным применение баллонной пластики или стентирования в остром периоде заболевания при наличии остаточного гемодинамически значимого стеноза. Накопленный мировой опыт в настоящее время не располагает достаточным объемом наблюдений при данной патологии, чтобы сформировать единое мнение хирургов.

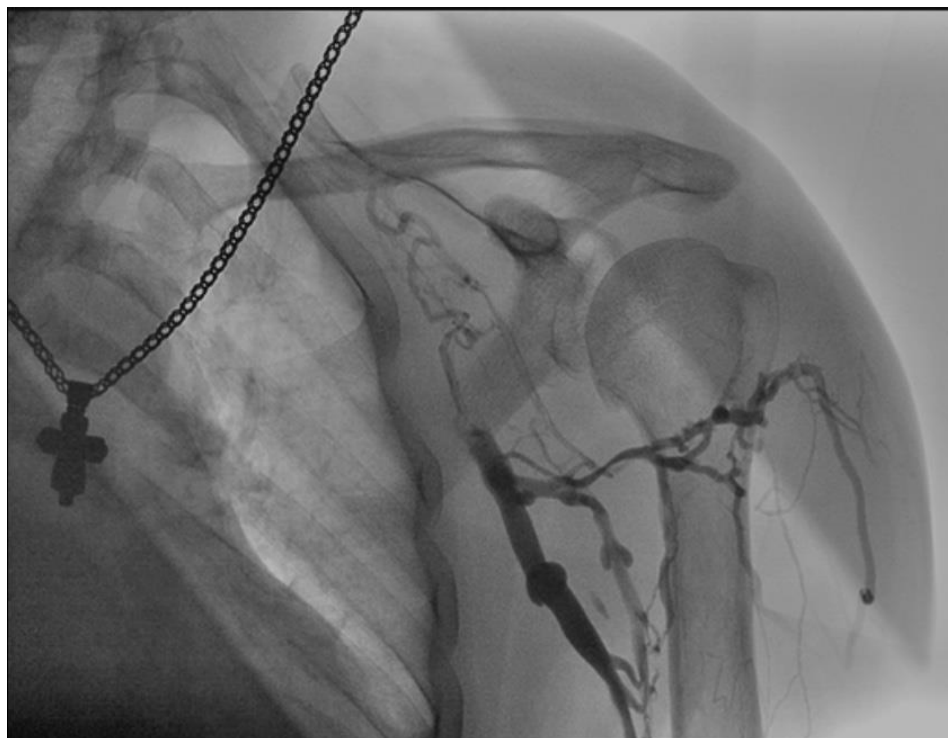


Рисунок 31 – Флебограмма больного Т. Окклюзивный тромбоз подмышечной и подключичных вен слева.

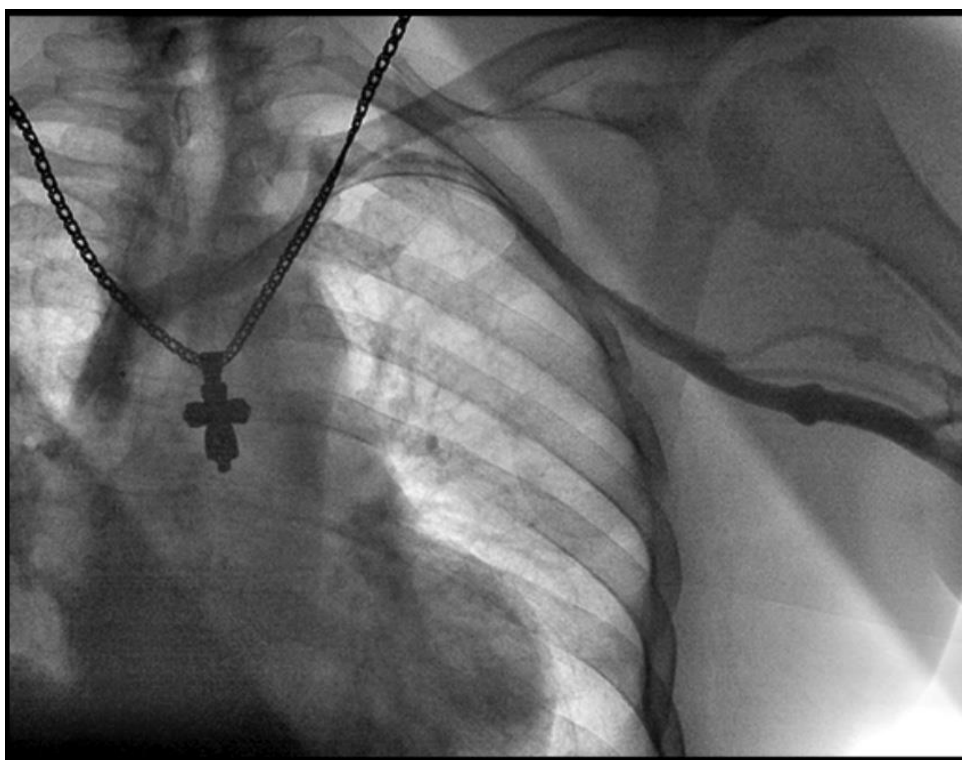


Рисунок 32 – Флебограмма больного Т. через 1 сутки после начала тромболизиса, признаки реканализации подключичной и подмышечной вен слева.



Рисунок 33 – Флебограмма больного Т. через 2 суток после начала тромболизиса, полная реканализация подмышечной вены, субтотальный остаточный стеноз подключичной вены слева.

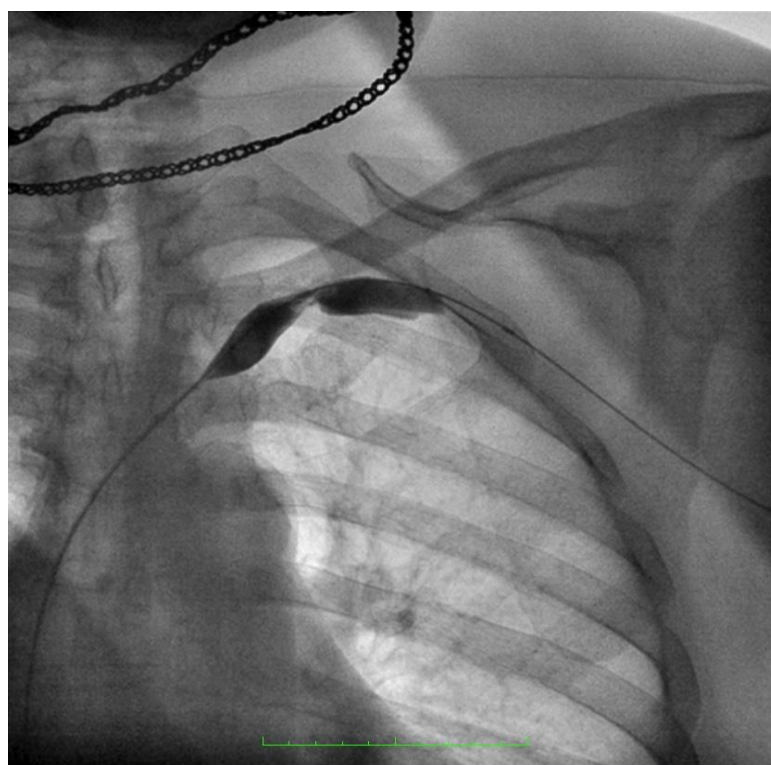


Рисунок 34 – Флебограмма больного Т. Баллонная ангиопластика стенозированного сегмента подключичной вены.

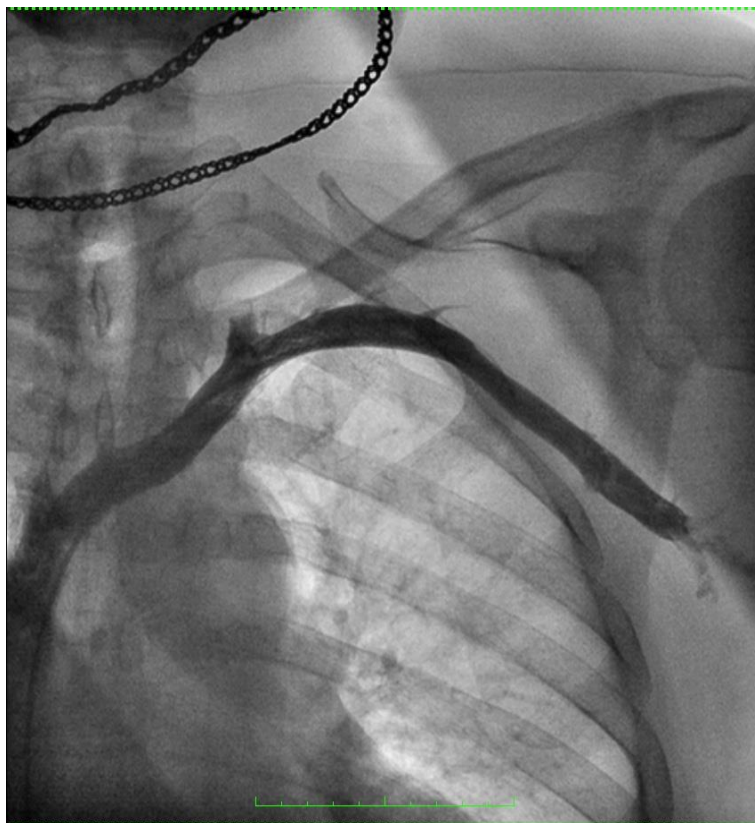


Рисунок 35 – Флебограмма больного Т. Окончательный результат после стентирования.

Эндоваскулярные методики лечения при острых тромбозах вен нижних конечностей постепенно завоевывают свою нишу применения. Включение методики катетеруправляемого тромболизиса в Российские клинические рекомендации по лечению венозных тромбоэмболических осложнений значительно этому способствует. Однако до настоящего времени остается ряд открытых для обсуждения вопросов, требующих подтверждения рандомизированными исследованиями. Весьма обнадеживающие данные приведены в исследовании «The CaVenT study», где выявлены преимущества катетерного тромболизиса над традиционной схемой назначения низкомолекулярных гепаринов с переходом на антагонисты витамина К [41,193,273].

В реальной клинической практике приходится сталкиваться с нестандартными ситуациями и принимать окончательные решения по тактике ведения пациента, позволяющие максимально улучшить качество его жизни.

Основным фактором, влияющим на успех селективного тромболизиса является временной, так как быстрая дезоблитерация просвета позволяет убрать субстрат воспаления и исключить авальвуляцию вены. Оснащение медицинского учреждения современным оборудованием в значительной мере расширяет спектр инвазивного лечения при острой венозной патологии, позволяет комбинированно применять интраоперационно ультразвуковые и рентгенологические методы визуализации. Остается проблемой выполнения эндоваскулярных операций у пациентов с аллергией на йодсодержащие препараты. По всей вероятности, возможно использование нейодсодержащих контрастных препаратов, но одномоментный объем применения их не регламентирован. В пятом клиническом наблюдении, приведенном далее, удалось добиться хорошего клинического результата, пациент был позитивно настроен на лечение и дальнейшее наблюдение.

6.2 Клиническое наблюдение №5

Пациент Н., 32 лет госпитализирован в отделение сосудистой хирургии Орловской областной клинической больницы 06.07.2020 года. Жалобы на выраженный отек и распирающие боли правой верхней конечности. Из анамнеза заболевания удалось выяснить, что накануне после физической нагрузки (подтягивался на турнике) появился отек правой верхней конечности. За медицинской помощью пациент не обращался, растирал руку троксевазином. Постепенно отек увеличился, появилось чувство распирания в правой верхней конечности, синюшность кожных покровов. Родители вызвали скорую медицинскую помощь, которая доставила пациента в приемное отделение областной больницы. Из анамнеза жизни удалось установить, что в возрасте 19 лет больному выполнено удаление левой почки по поводу ее недоразвития. При выполнении контрастного исследования мочевыводящей системы был анафилактический шок, в последующем аллергия на йодсодержащие препараты подтверждена. Работа пациента связана с тяжелыми физическими нагрузками, длительным пребыванием на ногах, контактами с людьми. Не курит, алкоголем не злоупотребляет. При поступлении состояние больного средней степени тяжести. Температура тела 36,8 градусов Цельсия. Пульс 100 ударов в минуту, АД-130/80 мм рт ст. Правая верхняя конечность резко увеличена в объеме от кончиков пальцев до плечевого сустава, пульсация артерий ослаблена. Выраженный цианоз кожных покровов правой верхней конечности, трофических расстройств нет. Чувствительность и движения сохранены в полном объеме. Окружность правого плеча на 10 см, предплечья на 8см больше, чем левых. Отек плотный, умеренно напряженный. Больному проведено ультразвуковое ангиосканирование венозной системы, обнаружен окклюзивный тромбоз с гипоехогенными включениями плечевой, подмышечной и подключичных вен справа, признаков флотации верхушки не выявлено, дистальная граница тромба находится на уровне слияния с яремной веной. В зонах доступных

компрессии, вена датчиком не сжималась (рис. 36). При выполнении рентгенологического исследования органов грудной клетки сужения ключично-реберного угла, дополнительных шейных ребер с обеих сторон, очагово-инфильтративных теней не выявлено. Последующее МРТ исследование подтвердило отсутствие костной патологии.



Рисунок 36 – Вид правой верхней конечности пациента Н. при поступлении.
Выполняется ультразвуковое ангиосканирование.

Венозная система левой верхней конечности не изменена по данным ультразвукового исследования. На рисунке 37 представлен внешний вид левой верхней конечности пациента (для сравнения).



Рисунок 37 – Вид левой верхней конечности пациента Н. при поступлении.

Пациенту начато консервативное лечение: пероральные антикоагулянты (апиксабан 20 мг в сутки), дезагреганты (аспирин 50 мг в сутки), средства, улучшающие микроциркуляцию (реополиглюкин 200 мл в сутки), флеботоники (венарус 1г в сутки), анальгетики. При проведении компьютерной томографии и ультразвукового исследования органов средостения, патологии не обнаружено. Дважды получены данные коагулограммы, позволяющие проведение селективного катетеруправляемого тромболиза. На фоне начатых консервативных мероприятий улучшения состояния конечности не было в течение 3 суток.

Принято решение контроль пункции и проведения инфузионного катетера в толщу тромба осуществлять комбинированно с использованием ультразвуковой диагностики и рентгеноскопии без использования контрастных препаратов. В рентгенооперационной пациента уложили на операционный стол и под ультразвуковым контролем произвели пункцию головной вены, диаметром более 2,0 мм (рис.38).



Рисунок 38 – Пункция и установка интродьюссера 4 F в вену под УЗИ-контролем.

В просвет вены введен гидрофильный проводник, уровень нахождения его кончика и этапность продвижения в плечевую вену контролировали с помощью УЗИ и рентгеноскопии, ориентируясь по скелетотопическим признакам. Для минимизации кровопотери установлен интродьюссер 4 F. По

нему через толщу тромба по гидрофильному проводнику проведен катетер Fontain 4 F с микроперфорационными отверстиями из набора терапевтической инфузионной системы, длиной доставки 135 см и рабочей поверхностью 30 см. Длина рабочей части катетера подобрана заранее для максимального воздействия на всем протяжении тромбированного сегмента. Под контролем ультразвука дистальный кончик катетера установлен в головке тромба в подключичной вене (рис. 39).

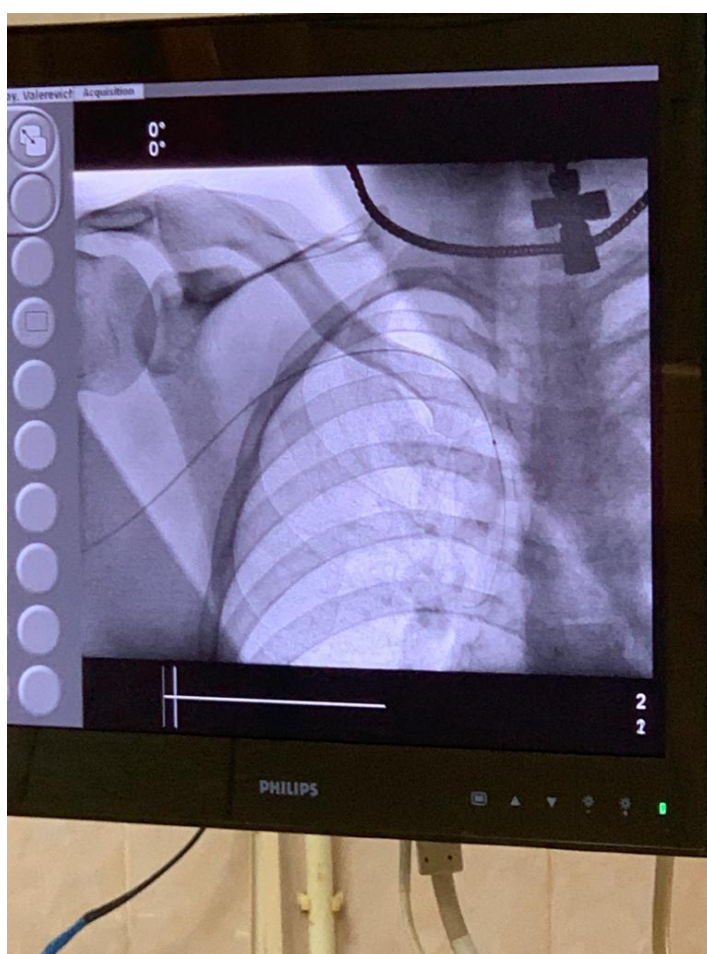


Рисунок 39 – Позиционирование инфузионного катетера в толще тромба без использования ангиографии, под контролем ультразвука и рентгеноскопии.

В интродьюссер введено 5000 ЕД нефракционированного гепарина. В инфузионный катетер болюсно введено 5 мг ранее приготовленного раствора альтеплазы с последующей постоянной инфузией фибринолитика через инфузомат со скоростью 1 мг в час.

Интродьюссер с катетером фиксированы к коже после контроля уровня положения кончика катетера. Проведен контроль показателей коагулограммы-критического снижения нет. На следующие сутки от момента начала тромболизиса при ультразвуковом ангиосканировании определяется полная реканализация плечевой и подмышечных вен, остаточный пристеночный стеноз до 30% в подключичной вене справа. Отрицательной динамики при эхокардиографии и ультразвуковом исследовании венозной системы контрлатеральной конечности не выявлено. Принято решение о прекращении катетеруправляемого тромболизиса, продолжении консервативных мероприятий и контроле показателей свертывающей системы крови. Инструменты удалены из венозного русла. Выполнен гемостаз прижатием с применением эластического бинта средней растяжимости. Пациент отметил значительную положительную динамику: снижение интенсивности болевого синдрома, восстановление обычного цвета кожных покровов. Через сутки после начала регионарного тромболизиса отек уменьшился на 5 см на плече, на предплечье – на 4см (рис. 40). Общая длительность пребывания пациента в стационаре составила 7 суток. После окончания госпитального лечения болевой синдром полностью купировался. Сохранился умеренный отек верхней трети предплечья, не более чем на 2 см. Конечность приобрела обычную окраску. Больному назначена антикоагулянтная терапия апиксабаном в суточной дозе 10мг и вентонизирующий препарат (венарус 1г в сутки). Лечение продолжено на амбулаторном этапе с ежемесячным контролем у сосудистого хирурга. Через 3,6 и 12 месяцев проведено контрольное ультразвуковое обследование. При ультразвуковом ангиосканировании признаков тромбоза в венозном бассейне правой верхней конечности не выявлено.



Рисунок 40 – Вид правой верхней конечности пациента Н. после проведения тромболиза в течение 24 часов.

Глубокие вены плеча, предплечья и кисти проходимы в полном объеме, гемодинамически значимых стенозов в венах, подвергшихся эндоваскулярному лечению нет, клапанный аппарат сохранен на всех уровнях. Результат лечения можно считать хорошим.

В данном случае было достаточно однодневного проведения регионарного тромболиза в плечевой, подмышечной и подключичной венах. На раннем сроке развития заболевания регионарный тромболиз оказался эффективным.

Данные клинические примеры показывают, что РКТ является эффективным, безопасным и быстрым методом лечения острых венозных тромбозов верхних конечностей. В случае отсутствия гемодинамически значимого остаточного стеноза, обусловленного внутрисосудистыми

посттромботическими изменениями венозной стенки, регионарный тромболизис может быть применен как монотехнология. Его сочетание с экстренным стентированием или баллонной ангиопластикой позволяет полностью восстановить просвет вены при наличии вышеуказанной причины. Костную декомпрессию следует проводить в тех случаях, когда имеется сдавление подключичной вены первым или добавочным шейным ребром.

Рентгенэндоваскулярные хирургические технологии должны чаще применяться в отечественной клинической практике и стать золотым стандартом в лечении тромбозов в системе верхней и нижней полых вен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ежегодно в мире у 0,1% жителей Земли развиваются ВТЭО. При этом надо учитывать, что в промышленно развитых странах выявляемость ВТЭО возрастает в 2-3 раза в связи с увеличением числа лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей, имеющих большое количество соматических заболеваний [33,35,94,107,176,202].

С внедрением в начале XXI века новой генерации пероральных антикоагулянтов в широкую клиническую практику отмечена положительная динамика результатов лечения больных с ВТЭО. Снизилась частота развития тяжелых форм посттромботической болезни с 75-80% до 45-50%, при соблюдении режима дозирования антикоагулянтов на протяжении всего срока лечения. После отмены АКТ рецидив тромботического процесса уменьшился с 30 до 15% [356]. Но на сегодняшний день можно констатировать, что новые пероральные антикоагулянты достигли пика своих лечебных возможностей и уже не позволяют добиться дополнительных позитивных результатов лечения венозного тромбоза. В связи с этим в последние годы для лечения ВТЭО начали активно применять эндоваскулярные методы лечения: системный и регионарный тромболизис, тромболизис, усиленный ультразвуком, чрескожную фармакомеханическую и механическую тромбэктомию, венозное стентирование. Рентгенэндоваскулярные методики входят в стратегию раннего удаления тромба и получают более широкое одобрение к применению в отечественных клинических рекомендациях и руководствах зарубежных стран. Однако до сих пор остаются нерешенными ряд вопросов. Первым является очередность использования эндоваскулярных технологий: задействовать ли их сразу или начать с консервативного лечения? Второй вопрос – какова последовательность применения различных эндоваскулярных способов дезобструкции венозного русла, есть ли в этом необходимость или достаточно одного метода? Третьим вопросом является

необходимость адыювантного стентирования после восстановления венозного просвета при тромбозах глубоких вен. Четвертый вопрос – это адекватная антикоагулянтная терапия при применении эндоваскулярных методик лечения, в том числе и после стентирования.

В своем исследовании хотелось определить в первую очередь возможности применения эндоваскулярных технологий лечения тромбоза глубоких вен, их комбинацию, последовательность использования в различных клинических ситуациях.

В первом блоке исследования проведена оценка разработанного оригинального способа регионарного катетерного тромболизиса. Он имеет две особенности. Общепринятым сосудистым доступом для регионарного катетерного тромболизиса при тромбозах глубоких вен нижних конечностей является подколенная вена.

Однако при наличии распространенного поражения глубоких вен, тромбированные задние большеберцовые и частично подколенная вены, остаются недоступными для прямого воздействия фибринолитического препарата. Реканализация их наступает позднее проксимальных вен, что ухудшает динамику заболевания. Мы предлагаем проводить тромболизис через задние большеберцовые вены под УЗИ-навигацией (патент РФ на изобретение №2729435). Для лучшей визуализации создается пневмокомпрессия поверхностных и глубоких вен проксимальнее места пункции задних большеберцовых вен в медиальной подлодыжечной ямке. Наложение манжеты аппарата Рива-Роччи повышает давление в венозной системе, что облегчает пункцию и катетеризацию даже тромбированных задних большеберцовых вен. Вторым отличием от общепринятой методики является введение катетера с микроперфорационными отверстиями по всей длине тромба, а не стандартного ангиографического катетера. Выполнение тромболизиса на фоне антикоагулянтной терапии ингибиторами Ха фактора свертывания крови позволяет повысить эффективность лечения, избежать рецидивов и нарастания геморрагических осложнений [106,200].

Результативность катетерного тромболизиса прямо пропорциональна срокам его проведения от начала заболевания и эффективности фибринолитического препарата. Поэтому от выбора препарата во многом зависят результаты лечения больных.

Существует 2 группы тромболитических препаратов: прямые, непосредственно расщепляющие фибрин и непрямые, механизм действия которых основан в переводе плазминогена в плазмин. К сожалению, прямые фибринолитики (фибринолизин) обладают слабой эффективностью и для лечения ТГВ не применяются. Непрямые препараты для проведения тромболитической терапии делятся на два класса: фибриннеспецифичные (ФНС) - стрептокиназа и урокиназа и фибринспецифичные (ФС) - тканевые активаторы плазминогена (tPA)-алтеплаза и ретеплаза. Стрептокиназа и урокиназа имеют фибриннеспецифичный механизм действия и активируют не только плазминоген, находящийся на поверхности тромба, но и плазминоген свободно циркулирующий в крови. Фибринспецифические тромболитики алтеплаза и ретеплаза активируют плазминоген, находящийся на нитях фибрина [106,117]. Нами применялись препараты обеих группы, по эффективности алтеплаза превосходит урокиназу, вероятно, вследствие различий в механизме действия. В отличие от урокиназы, избирательное воздействие алтеплазы на плазминоген позволяет запускать механизм лизиса только в тех местах, где имеются тромботические массы и не проводить бесполезную активизацию плазминогена циркулирующего в крови. В результате чего количество геморрагических осложнений не увеличивается. В течение продолжительной инфузии фибринспецифических агентов их литический эффект пролонгируется, даже несмотря на короткий период полувыведения [251]. Наше исследование выявило увеличение на треть полного и частичного восстановления проходимости венозного русла при использовании алтеплазы. Это отразилось и на динамике отека голени и бедра у пациентов была статистически значимой ($p < 0.001$). Общая оценка качества жизни больных второй группы (с

использованием алтеплазы) была выше в 2 раза, чем у пациентов первой группы ($p=0.003$). При этом по степени тяжести ПТБ спустя 12 месяцев после лечения статистически значимых отличий выявлено не было.

В третьем блоке проведено сравнительное изучение эффективности различных способов эндоваскулярного лечения тромбозов глубоких вен на поздних сроках развития заболевания. Ранние сроки поступления пациентов в европейских странах позволяют эффективно применять монотехнологию: регионарный тромболизис или тромбэкстракцию эндоваскулярными устройствами.

В мировой флебологической практике для лечения проксимальных ТГВ на первом месте по частоте применения находится регионарный катетеруправляемый тромболизис. Технология тромболизиса хорошо разработана. Многочисленные публикации, посвященные его эффективности и безопасности, свидетельствуют о хороших результатах лечения [145,190,225,364]. Значительно менее изучены эффективность и безопасность другого метода эндоваскулярной хирургии – чрескожной механической тромбэктомии. Ряд авторов указывают на хорошие результаты его применения на ранних сроках развития заболевания [169,179]. Другие применяют комбинацию регионарного катетерного тромболизиса и ЧМТ в случаях неэффективности изолированного применения той или иной технологии [189,220].

Реалии нашей действительности требуют сочетанного применения этих методик. Сравнению подвергнуты чрескожная механическая тромбэкстракция, регионарный катетерный тромболизис и их комбинированное применение. Наихудшие клинические результаты при большой давности тромбоза показала чрескожная механическая тромбэктомия, как монотехнология. При введении в тромбированную вену тромбоспиратора ротационного типа в просвете вены формируется туннель. Плотные фиксированные к воспаленной стенке вены сгустки не удаляются, в последующем именно они служат субстратом для формирования

внутрипросветных синехий. Это является основной причиной для рецидива тромботического процесса и формирования ПТБ. Регионарный тромболизис превосходил по эффективности чрескожную механическую тромбэктомию, но почти у 20% больных оставался остаточный стеноз, который в дальнейшем приводил к развитию нарушений венозного оттока и хронической венозной недостаточности. Оптимальным методом эндоваскулярной терапии является сочетание регионарного тромболизиса и чрескожной механической тромбэктомии. Проведение регионарного тромболизиса позволяет разрыхлить тромботические массы, что создаёт условия для успешной и более полной последующей экстракции [271]. Это особенно важно при тромбозах с давностью возникновения более 7 суток, диаметр тромбированной вены значительно превосходит диаметр катетера для тромбэктомии, а силы аспирации недостаточно для эвакуации всей массы тромба. Поэтому при изолированном проведении ЧМТ в просвете организованного тромба высверливается туннель, пристеночные массы не удаляются. Повысить эффективность эндоваскулярного лечения в этих случаях позволяет предварительное регионарное введение тромболитика. Именно в такой последовательности мы получили хорошие результаты.

Следует подчеркнуть, что и сочетанное применение обоих способов в 13,3% случаев не позволяет добиться полного восстановления просвета тромбированных вен.

Самым малоизученным вопросом в лечении тромбозов глубоких вен эндоваскулярными технологиями является применение венозного стентирования в остром периоде заболевания [299,359]. Именно роли венозного стентирования при тромбозах глубоких вен мы отвели наибольшее значение.

Эффективность изолированного использования эндоваскулярных методов лечения ТГВ при протяженном поражении венозной системы колеблется в пределах 60% [356]. Пытаясь улучшить эти результаты, ряд авторов предлагают сочетанное применение этих способов: сначала

выполняют ЧМТ, а затем – РКТ, что повышает эффективность лечения до 70-80% [189,271]. Достичь более высоких показателей не позволяет развитие остаточного гемодинамически значимого стеноза в проксимальных венах. Не ранее чем через 1 год при возникновении симптомов посттромботической болезни для ликвидации стеноза применяют венозное стентирование [30,31]. В остром периоде тромбоза (до 14 суток с момента начала заболевания) абсолютное большинство эндоваскулярных хирургов предпочитают не проводить такую операцию. В настоящее время венозное стентирование выполняется при наличии стеноза более 50% диаметра вены [246,269,299,373]. Раннее венозное стентирование считают неоправданным из-за двух обстоятельств. Во-первых, введение стента в тромбированную вену с низкими скоростными характеристиками венозного потока крови может повторно активизировать тромботический процесс. Во-вторых, энергичная консервативная терапия позволяет надеяться на более полную реканализацию тромбированных вен.

Результаты нашего исследования показали, что ни в одном случае после введения стента не возник тромбоз в месте его имплантации, что свидетельствует об отсутствии негативной реакции организма на его введение. После устранения остаточного стеноза тромбированной венозной магистрали процессы реканализации глубоких вен ускоряются. После стентирования не зарегистрировано ни одного случая развития окклюзии тромбированной вены, а полная реканализация наступила у подавляющего числа больных. Результативность лечения превысила 90%. Это свидетельствует о несомненной пользе применения данной технологии лечения.

Что касается развития ПТБ, то проведенный нами корреляционный анализ предикторов его возникновения, выявил единственный фактор – неполную дезоблитерацию (лизис или эндоваскулярная тромбэктомия) $\leq 42.6\%$. Полученные данные совпадают с результатами зарубежных исследователей [314]. Так же следует согласиться с их мнением о том, что

оценка по шкале Villalta через 1 месяц после эндоваскулярного лечения является надежным инструментом прогнозирования развития ПТБ [373,369].

До настоящего времени предметом дискуссии остается выбор способа лечения первичного тромбоза подключичной вены. В подавляющем большинстве случаев проводится консервативное лечение, основой которой является антикоагулянтная терапия, регламентированная современными клиническими рекомендациями [97]. В некоторых случаях результаты консервативного лечения оставляют желать лучшего. У большинства больных развиваются симптомы хронической венозной недостаточности верхних конечностей, ограничивающих трудоспособность [56,294]. Регионарный катетерный тромболизис нашёл широкое применение при лечении тромбозов глубоких вен нижних конечностей и проведенные исследования показали его преимущества перед традиционной антикоагулянтной терапией при проксимальных тромбозах [176].

Учитывая то, что глубокие вены верхних конечностей по объёму и протяженности в 2 раза меньше, чем нижние, мы снизили дозу тромболитического препарата в 2 раза. Снижение дозы препарата не сказалось на эффективности реканализации тромбированных вен и позволило избежать большого количества геморрагических осложнений. Данное исследование убедительно продемонстрировало преимущества применения эндоваскулярных технологий в сочетании с антикоагулянтной терапией перед консервативным лечением тромбозов глубоких вен верхних конечностей.

На сегодняшний день, вопрос рутинной имплантации кава-фильтра при выполнении эндоваскулярных операций не рассматривается даже при наличии флотирующего тромбоза [97]. Установка кава-фильтра при проведении эндоваскулярного лечения необходима только при прогрессировании проксимального тромбоза с развитием ТЭЛА. В нашем исследовании ни в одном случае не потребовалось данное вмешательство.

Залогом хороших отдаленных результатов лечения ТГВ с применением эндоваскулярных методик дезобструкции является адекватная

антитромботическая терапия. Существует большое разнообразие в выборе терапии после эндоваскулярного лечения, но до сих пор не существует единого мнения [7,176]. Опираясь на опубликованные исследования, собственный опыт, считаем, что наиболее целесообразно применение ингибиторов Ха фактора свертывания крови у пациентов с ТГВ после эндоваскулярного лечения без или в сочетании со стентированием на протяжении не менее чем 6 месяцев. Препараты данной группы назначались нами при поступлении пациента без предварительной гепаринотерапии. Геморрагические осложнения встречались не часто, проявлялись малыми кровотечениями, не требовали прекращения лечения и корригировались снижением в 2 раза дозы антикоагулянта в течение 3-4 дней. Следует отметить, что массивных наружных и внутренних кровотечений зарегистрировано не было. При выполнении РКТ и стентирования всегда пользовались гепаринизированным физиологическим раствором, что является обязательным во время эндоваскулярных операций. Применение в лечебных дозах гепарина во время выполнения РКТ противопоказано, но возможно после его завершения [145].

Таким образом, проведенное исследование показало преимущество разработанных подходов и способов лечения тромбозов глубоких вен перед традиционными технологиями их лечения.

ВЫВОДЫ

1. Равномерное введение фибринолитического препарата по всей длине тромбированного сегмента, начиная от берцовых вен до нижней полой вены, позволяет улучшить результаты лечения больных с проксимальными тромбозами глубоких вен: повысить отличные на 25%, хорошие – на 10%, снизить удовлетворительные на 20%, неудовлетворительные – на 15% по сравнению с традиционной методикой регионарного катетерного тромболизиса ($p=0,091$).

2. Проведение регионарного катетерного тромболизиса алтеплазой по сравнению с урокиназой позволяет повысить эффективное восстановление просвета глубоких вен (полное и частичное) на 31% ($p=0,110$), тем самым снижает вероятность развития посттромботической болезни, при этом не оказывает влияния на частоту геморрагических осложнений ($p=0,887$).

3. Показатели качества жизни пациентов, которым проведен тромболизис при помощи алтеплазы, достоверно превышают показатели качества жизни больных пролеченных урокиназой ($p<0.011$).

4. По эффективности лечения проксимальных тромбозов глубоких вен рентгенэндоваскулярными технологиями наилучший результат получен при комбинированном применении регионарного катетерного тромболизиса и чрескожной механической тромбэктомии (80%), на втором месте – регионарный катетерный тромболизис (53%), на третьем – чрескожная механическая тромбэктомия (27%) ($p=0,031$).

5. Стентирование вен у пациентов с ТГВ позволяет ликвидировать гемодинамически значимый стеноз, предупредить распространение тромботического процесса на микроциркуляторное русло, довести частоту полного восстановления просвета тромбированных вен до 93%, избежать в последующем развития посттромботической болезни ($p<0,001$).

6. Рентгенэндоваскулярное хирургическое лечение позволяет повысить эффективность реканализации глубоких вен верхних конечностей на 41,7%, снизить клинические проявления нарушения венозного оттока на 58,3% ($p=0,009$), что значительно улучшает показатели качества жизни – позволяет увеличить физический компонент здоровья пациентов на 36%, а психологический на 30% ($p<0,001$).

7. На ранних сроках развития тромбоза глубоких вен регионарный катетерный тромболизис эффективно восстанавливает просвет вены. На сроках более 7 суток от развития заболевания изолированное применение этой методики малоэффективно, необходимо применять рентгенэндоваскулярные технологии комплексно – регионарный катетерный тромболизис и чрескожную механическую тромбэктомию, при сохранении гемодинамически значимого стеноза – стентирование в остром периоде.

8. Степень достигнутого лизиса тромба $\leq 42.6\%$ является предиктором развития ПТБ: шанс развития ПТБ в 7,6 раза выше у тех пациентов, у которых степень достигнутого лизиса тромба $\leq 42.6\%$, ОШ= 7,61 [0,33;173,42]; $p=0.094$. Этот фактор определяет наличие признаков ПТБ с точностью ROC-AUC = 0.857.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При тромбозах глубоких вен с вовлечением подвздошно-бедренного, бедренно-подколенного и подколенно-берцового сегментов регионарный катетерный тромболизис следует проводить через одну из большеберцовых вен, с установкой катетера с микроперфорационными отверстиями по всей длине тромбированного сегмента до проксимальной границы тромба. При использовании инфузионного насоса урокиназу следует вводить со скоростью 82000 – 84000 МЕ /час, в течение не менее 24 часов.

2. Для временного прекращения венозного оттока и расширения просвета тромбированной берцовой вены, используемой как место доступа для проведения катетерного тромболизиса, следует обеспечить циркулярную компрессию выше места пункции путем наложения манжеты аппарата Рива-Роччи.

3. При проведении регионарного катетерного тромболизиса препарат алтеплаза при проксимальном тромбозе глубоких вен нижних конечностей препарат следует вводить в дозировке 2мг/час не менее 24 часов.

4. При неэффективности консервативного лечения у пациентов с тромбозами глубоких вен верхних конечностей следует проводить регионарный катетерный тромболизис фибринспецифичными тромболитиками в дозировке 1 мг/час не менее чем 24 часа под контролем коагулограммы.

5. Рентгенэндоваскулярные хирургические технологии следует применять в зависимости от результативности методики, оцененной с помощью флебографии с учетом давности возникновения тромбоза. При поступлении в стационар в первые 7 суток от начала развития симптомов, следует выполнять регионарный катетерный тромболизис 24 часа, в случае сохраняющегося остаточного стеноза более 50% - продолжить тромболизис в течение 24 часов. При сроке тромбоза более 7 суток – последовательно:

катетерный тромболизис в течение 24-72 часов, при наличии остаточного стеноза более 70% - чрескожную механическую тромбэктомию, в случае сохраняющегося остаточного стеноза более 50% – венозное стентирование в остром периоде заболевания.

6. При выполнении регионарного катетерного тромболизиса следует добиваться наиболее полного удаления тромботических масс, используя дистальный доступ. При недостаточном лизисе тромба ($<42,6\%$), прибегать к подколенному доступу для применения чрескожной тромбэктомии и стентирования.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ – нуклеотид аденозиндифосфат

АКТ – антикоагулянтная терапия

АТ III - антитромбин III

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения

ИБС - ишемическая болезнь сердца

КТ-венография – компьютерно-томографическая ангиография сосудов нижних конечностей

МНО - международное нормализованное отношение

МР-венография (МР-флебография) – магнитно-резонансная венография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НМГ – низкомолекулярный гепарин

ПВ - протромбиновое время

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

ПТБ – посттромботическая болезнь

ПТИ - протромбиновый индекс

РКТ - регионарный катетер-управляемый тромболизис

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ - С реактивный белок

ТВ - тромбиновое время

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТФПВ - тромбофлебит поверхностных вен

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ - ультразвукового исследования

ФГ – фибриноген

ФНС/ФС – фибриннеспецифичные/ фибринспецифичные

ЧМТ - чрескожная механическая тромбэктомия

D-димер-Е (DDE) – продукт деградации фибрина вследствие лизиса

NETs - нейтрофильные внеклеточные ловушки

tPA - тканевой активатор плазминогена

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные рекомендации по длительности антикоагулянтной терапии венозных тромбоэмболических осложнений (обзор литературы) / Е. А. Илюхин, М. Ю. Демехова, О. А. Шонов, И. А. Золотухин // Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2014. – № 1-2. – С. 31–39.
2. Алгоритм ведения больных с острым венозным тромбозом / А. И. Кириенко, С. Г. Леонтьев, И. С. Лебедев [и др.] // Флебология. – 2008. – Т. 2, № 1. – С. 58–62.
3. Алекперова, Т. В. Ультразвуковая флебография – опыт применения в современной флебологической практике / Т. В. Алекперова // Ангиология сегодня. – 1999. – № 9. – С. 2–9.
4. Амбулаторное лечение тромбоза глубоких вен нижних конечностей / В. Ю. Богачев, Б. В. Болдин, С. В. Родионов, О. В. Дженина // Амбулаторная хирургия. – 2017. – № 1-2. – С. 35–39.
5. Анализ фармакотерапии тромбоза глубоких вен нижних конечностей (фармако-эпидемиологическое исследование) / В. И. Петров, О. В. Шаталова, А. С. Маслаков, В. С. Горбатенко // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 32–36.
6. Антикоагулянтная терапия при тромбозе глубоких вен / под ред. Р.Е. Калинина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 52 с.
7. Антитромботическая терапия при стентировании вен в России: Дельфийский консенсус / Д. Г. Гительзон, А. Г. Файбушевич, Е. А. Гительзон [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2021. – Т. 16, № 2. – С. 77–79.
8. Белова, А. Д. Оценка эффективности амбулаторного и стационарного лечения пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей / А. Д.

Белова, Е. П. Бурлева, С. М. Беленцов // Амбулаторная хирургия: стационарозамещающие технологии. – 2011. – № 3/4. – С. 1718.

9. Бойко, В. В. Катетер-управляемый тромболизис в лечении острого илиофemorального венозного тромбоза / В. В. Бойко, В. А. Прасол, Е. В. Мишенина // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28–29 мая 2015 г.). – Витебск: ВГМУ, 2015. – С. 91–92.

10. Варианты профилактических и лечебных действий при остром тромбозе глубоких вен нижних конечностей у онкологических больных / А. А. Фокин, Д. Г. Сощенко, В. В. Владимирский [и др.] // Актуальные вопросы флебологии: 8-й Санкт-Петербургский Венозный Форум (4 декабря 2015 г.) : сборник тезисов / под общ. ред. Е. В. Шайдакова. – Санкт-Петербург: Альта Астра, 2015. – С. 59–61.

11. Варикозное расширение вен / А. А. Камаев, В. Л. Булатов, П. Е. Вахрамьев [и др.] // Флебология. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 41–108.

12. Возможна ли трансформация стабильных тромбов в бедренных венах во флотирующие? / В. А. Сафонов, С. В. Ненарочнов, Д. Ф. Громацкий, Р. З. Шеров // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 550–552.

13. Возможности тромболитической терапии массивной эмболии легочных артерий: урокиназа vs альтеплаза / А. И. Кириенко, С. Г. Леонтьев, А. В. Каралкин [и др.] // Флебология. – 2013. – Т. 7, № 3. – С. 27–32.

14. Гипергомоцистеинемия и венозные тромбоэмболические осложнения / А. С. Петриков, Я. Н. Шойхет, В. И. Белых [и др.] // Флебология. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 14–18.

15. Гольдина, И. М. Особенности реканализации венозных тромбов в системе нижней полой вены / И. М. Гольдина, Е. Ю. Трофимова, Е. В. Кургунцев // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – № 3 (Прил.). – С. 90–91.

16. Гольдина, И. М. Ультразвуковая структура флотирующих тромбов в оценке риска эмбологенного венозного тромбоза / И. М. Гольдина,

Е. Ю. Трофимова, Е. В. Кунгурцев // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2008. – № 6. – С. 38–45.

17. Гольдина, И. М. Ультразвуковые критерии оценки эффективности антикоагулянтной терапии пациентов с острым венозным тромбозом / И. М. Гольдина, Е. Ю. Трофимова, И. П. Михайлов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 4. – С. 97.

18. Д-димер – маркер диагностики, мониторингирования и прогнозирования тромбозов / Е. Б. Орел, В. Л. Виноградов, А. С. Андреева, С. А. Васильев // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 4. – С. 33–40.

19. Диагностика и лечение тромбофлебита поверхностных вен конечностей. Рекомендации Ассоциации флебологов России / Ю. М. Стойко, А. И. Кириенко, Е. А. Илюхин [и др.] // Флебология. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 78–97.

20. Диагностическая ценность D-димера у больных с венозными тромбозами нижних конечностей / В. В. Кургунцев, Ю. Г. Тихонов, Л. С. Зверева [и др.] // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2, вып. 2. – С. т89.

21. Динамика показателей системной воспалительной реакции у пациентов с тромбофлебитом глубоких вен нижних конечностей, принимающих различные антикоагулянты / В. В. Сорока, С. П. Нохрин, А. Н. Рязанов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 569–571.

22. Затевахин, И. И. Тромболитическая терапия у больных с тромбоэмболией легочной артерии и тромбозом глубоких вен / И. И. Затевахин, В. Н. Золкин, Ю. В. Кривцов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 13–17.

23. Затейщиков, Д. А. Дабигатран: перспективы клинического применения / Д. А. Затейщиков, И. В. Зотова // Фарматека. – 2011. – № 15. – С. 30–34.

24. Значение теста «тромбодинамика» в оценке эффективности терапии нефракционированными и низкомолекулярными гепаринами у пациентов с

тромбозом глубоких вен нижних конечностей / А. В. Черняков, А. Н. Баландина, Д. М. Варданын, В. А. Ступин [и др.] // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2, вып. 2. – С. т.102.

25.Значение ультразвукового дуплексного сканирования для выбора тактики хирургического лечения при тромбозах вен нижних конечностей / В. А. Борисов, Л. В. Лукьянова, О. В. Карпова, А. А. Фролов // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2, вып. 2. – С. т83.

26.Зубаирова, Л. Д. Патогенетические подходы к исследованию венозного тромбоза / Л. Д. Зубаирова, И. Г. Мустафин, Р. М. Набиуллина // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 5. – С. 685–691.

27.Зубарев, А. Р. Ультразвуковая диагностика заболеваний вен нижних конечностей / А. Р. Зубарев, В. Ю. Богачев, В. В. Митьков. – Москва: Видар, 1999. – 256 с.

28.Иванов, Е. В. Венозные тромбозы как фактор риска развития варикозной экземы / Е. В. Иванов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 206–207.

29.Игнатьев, И. М. Метод ультразвуковой диагностики венозных тромбозов / И. М. Игнатьев, Е. Е. Фомина, Р. А. Бредихин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 141–142.

30.Игнатьев, И. М. Реконструктивная хирургия глубоких вен при посттромботической болезни: возможности и перспективы / И. М. Игнатьев// Ангиология и сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 197–200.

31.Игнатьев, И. М. Реконструктивная хирургия посттромботической болезни / И. М. Игнатьев. – Казань: Медицина, 2017. – 172 с.

32.Игнатьев, И. М. Антитромботическая терапия после венозного стентирования / И. М. Игнатьев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 183–187.

33.Идентификация группы крайне высокого риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений методом учёта суммарного количества индивидуальных предрасполагающих к

тромбозу состояний / В. Е. Баринов, К. В. Лобастов, В. В. Бояринцев [и др.] // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2, вып. 2. – С. т70.

34. Исследование фармакогенетики варфарина и клопидогрела для антитромботической терапии / Е. С. Кропачева, А. Л. Комаров, А. Е. Донников [и др.]. – Москва, 2014. – 73 с.

35. Калинин, Р. Е. Диспансеризация больных с венозными тромбозами / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, М. В. Наризный // Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. – 2011. – № 3. – С. 104–109.

36. Кириенко, А. И. Острый тромбофлебит / А. И. Кириенко, А. А. Матюшенко, В. В. Андрияшкин. – Москва: Медицинское информационное агенство, 2019. – 120 с.

37. Кириенко, А. И. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга / А. И. Кириенко, Е. П. Панченко, В. В. Андрияшкин. – Москва: Планида, 2012. – 336 с.

38. Кириенко, А. И. Зависимость продолжительности антикоагулянтной профилактики рецидива флеботромбоза в послеоперационном периоде от особенностей тромботического анамнеза / А. И. Кириенко, С. Г. Леонтьев, О. В. Дженина // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2, вып. 2. – С. т87.

39. Клиническая ангиология: руководство для врачей. В 2 т. Т. 1 / под ред. А. В. Покровского. – Москва: Медицина, 2004. – 888 с.

40. Клиническая флебология / под ред. Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко. – Москва: ДПК Пресс, 2016. – 256 с.

41. Клиническая эффективность и безопасность катетер-управляемого тромболизиса при тромбозе глубоких вен нижних конечностей / Р. А. Бредихин, З. М. Кулов, Р. В. Ахметзянов, М. Ю. Володюхин // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2019. – № 3. – С. 192–198.

42. Консервативное лечение больных с острым венозным тромбозом / А. И. Кириенко, С. Г. Леонтьев, Л. Л. Гусев [и др.] // Флебология. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 40–44.

43. Кривошеков, Е. П. Ривароксабан в альтернативной терапии острого тромбоза глубоких вен / Е. П. Кривошеков, И. А. Мигунов, И. А. Дмитриева // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 339–340.

44. Критерии эффективности антикоагулянтной терапии у больных тромбозами глубоких вен нижних конечностей / А. Ю. Крылов, А. М. Шулутко, И. И. Серебрянский [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 36–43.

45. Куликов, В. П. Цветное дуплексное сканирование в диагностике сосудистых заболеваний / В. П. Куликов. – Барнаул, 2001. – 121 с.

46. Кургинян, Х. М. Клинические случаи эффективного использования ривароксана в качестве лечения тромботических осложнений у пациентов с онкологическими и системными заболеваниями / Х. М. Кургинян, К. С. Суворов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 351–352.

47. Кургинян, Х. М. Эндоваскулярное лечение острого тромбофлебита вен нижних конечностей у пациентов с варикозной болезнью / Х. М. Кургинян, В. В. Раскин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2019. – № 10. – С. 50–54.

48. Лабораторная диагностика системы гемостаза / А. А. Козлов, Л. В. Натрус, П. А. Черновал, А. Л. Мелкумян. – Москва: Литтерра, 2011. – 136 с.

49. Лагута, П. С. Венозные тромбозы: современное лечение / П. С. Лагута // Атеротромбоз. – 2015. – № 2. – С. 7–16.

50. Лебедев, Н. Н. Оценка факторов плазменного и тромбоцитарного звена в эффективности терапии тромбозов / Н. Н. Лебедев, А. Н. Шихметов, С. А. Алексахин // Материалы научно-практической конференции «Амбулаторная флебология: Надежды и реалии»: тезисы докладов. – Москва: Лика, 2015. – С. 70–71.

51.Левшин, Н. Ю. Эффективность применения низкомолекулярного гепарина второго поколения бемипарина натрия в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов многопрофильного стационара / Н. Ю. Левшин, А. В. Аршинов // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2, вып. 2. – С. т77.

52.Лемешевский, А. И. Качество жизни пациентов с тромбозом глубоких вен / А. И. Лемешевский // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28–29 мая 2015 г.). – Витебск: ВГМУ, 2015. – С. 121–122.

53.Леонтьев, С. Г. Тромболитическая терапия массивной легочной эмболии – какой тромболитик следует предпочесть? / С. Г. Леонтьев, А. В. Миронов, Н. А. Бабакова // Материалы V конгресса московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь». – Москва, 2013. – С. 15.

54.Лечение осложненных форм флеботромбоза в системе нижней поллой вены / В.А. Янушко, Д. В. Турлюк, И. П. Климчук [и др.] // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28–29 мая 2015 г.). – Витебск: ВГМУ, 2015. – С. 166.

55.Лобастов, К. В. Современные представления об этиологии и патогенезе венозного тромбоза: переосмысление триады Вирхова / К. В. Лобастов, Г. И. Дементьева, Л. А. Лаберко // Флебология. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 227–235.

56.Мазайшвили К.В., Дарвин В.В., Климова Н.В., Кабанов А.А., Лобанов Д.С., Можанова Г.А. Клинический случай успешного селективного катетерного тромболизиса при синдроме Педжета - Шреттера. Вестник СурГУ. Медицина. 2018;(4 (38)):28-32.

57.Макарова, Н. П. Выбор метода лечения эмбологенного венозного тромбоза / Н. П. Макарова, С. В. Корелин // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2, вып. 2. – С. т91.

58. Место новых пероральных антикоагулянтов в профилактике и лечении венозных тромбозов / В. И. Петров, О. В. Шаталова, А. С. Маслаков, А. А. Шаталов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 3. – С. 89–93.

59. Моисеев, С. В. Новые пероральные антикоагулянты в лечении венозных тромбозов / С. В. Моисеев // Флебология. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 32–36.

60. Моисеев, С. В. Приверженность к антикоагулянтной терапии: проблемы и пути решения / С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – Т. 23, № 4. – С. 23–28.

61. Наш первый опыт применения ривароксабана в лечении больных с идиопатическим тромбозом глубоких вен / А. В. Варданян, А. Л. Баданян, Р. Б. Мумладзе [и др.] // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2, вып. 2. – С. 85.

62. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова ; под ред. Ю. Л. Шевченко. – 2-е изд. – Москва: ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 320 с.

63. Носинов, Э. М. К вопросу о методике ультразвукового исследования при заболеваниях вен нижних конечностей / Э. М. Носинов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 443–444.

64. Онучин, П. Г. Тромболизис урокиназой и новые пероральные антикоагулянты в лечении больных с острыми венозными тромбозами / П. Г. Онучин, С. В. Наговицын, М. А. Мотовилов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 452–453.

65. Операции на сосудах: учебное пособие / под ред. Р. Е. Калинина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 120 с.

66. Оптимальная тактика тромбэктомии из глубоких вен нижних конечностей при флотирующих флеботромбозах / Г. Г. Хубулава, Е. К. Гаврилов, В. А. Тарасов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 659–660.

67. Оптимизация антикоагулянтной терапии венозного тромбоза / Б. С. Суковатых, В. П. Михин, Л. Н. Беликов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 3. – С. 95–100.

68. Оптимизация хирургического лечения острого поверхностного варикотромбофлебита / Б. С. Суковатых, Л. Н. Беликов, А. Н. Щербаков [и др.] // Вестник хирургии. – 2003. – Т. 162, № 4. – С. 87–89.

69. Опыт лечения флотирующих тромбов в системе нижней полой вены / И. М. Игнатьев, Р. В. Ахметзянов, А. В. Заночкин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 230–232.

70. Опыт лечения эмбогенных тромбов бассейна нижней полой вены / Е. С. Тарасюк, А. П. Сахарюк, А. Н. Вереветинов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 590–592.

71. Опыт применения перорального прямого антикоагулянта ривароксабана в лечении острого венозного тромбоза / И. В. Счастливцев, К. В. Лобастов, В. Е. Баринов, В. В. Бояринцев // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2014. – № 6. – С. 61–66.

72. Оральные антикоагулянты в пролонгированной терапии венозного тромбоза / И. В. Счастливцев, К. В. Лобастов, В. Е. Баринов [и др.] // Актуальные вопросы флебологии : 8-й Санкт-Петербургский Венозный форум (4 декабря 2015 г.) : сборник тезисов / под общ. ред. Е. В. Шайдакова. – Санкт-Петербург : Альта Астра, 2015. – С. 54–56.

73. Орел, М. Г. Частота выявления тромбоза глубоких вен нижних конечностей при тромботическом поражении подкожных вен / М. Г. Орел // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 1. – С. 63–69.

74. Осложнения при имплантации кава-фильтра «Рэптэла» / Е. Л. Шевелев, М. А. Нетяга, В. А. Лазаренко [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2000. – Т. 159, № 1. – С. 55–56.

75. Основные принципы профилактики и лечения тромбозов: в таблицах и схемах / под ред. О. Н. Ткачёвой. – Москва: Медицина, 2013. – 208 с.

76. Особенности флебогемодинамики при бедренно-подколенно-берцовом тромбозе глубоких вен / Л.Э. Шульгина, В. П. Куликов, А. А. Карпенко, Ю. Г. Субботин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 63–68.

77. Отдалённые результаты имплантации кава-фильтра / Е. П. Кохан, И. К. Заварина, К. Ю. Токарев, Е. В. Кохан // Флебология. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 36–38.

78. Отдаленные результаты лечения пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен нижних конечностей / И. А. Золотухин, С. М. Юмин, С. Г. Леонтьев [и др.] // Флебология. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 27–33.

79. Отдалённые результаты лечения тромбоза глубоких вен голени и бедренно-подколенного сегмента (обзор литературы) / Е. Ю. Солдатский, С. М. Юмин, К. Р. Хабазова, А. В. Андрияшкин // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 40–48.

80. Открытая тромбэктомия в лечении острых тромбозов глубоких вен нижних конечностей / Е. В. Шайдаков, О. Я. Порембская, О. И. Царев, С. М. Хмельникер // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 183–187.

81. Открытая тромбэктомия при остром подвздошно-бедренном венозном тромбозе / А. В. Покровский, И. М. Игнатьев, Е. Г. Градусов, Р. А. Бредихин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 177–184.

82. Оценка адекватности антикоагулянтной терапии при профилактике и лечении тромбоза глубоких вен / И. И. Серебрянский, Н. П. Сошитова, Ф. Ю. Верховоломова [и др.] // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2, вып. 2. – С. т79–т80.

83. Оценка обоснованности показаний к имплантации кава-фильтров при венозных тромбозомболических осложнениях / И. А. Золотухин, М. М. Арсланбеков, О. И. Ефремова [и др.] // Флебология. – 2021. – Т. 15, № 2. – С. 80–86.

84. Оценка эффективности гепаринов различной молекулярной массы и длительности их применения в лечении больных с острым венозным тромбозом / А. И. Кириенко, С. Г. Леонтьев, Е. Б. Петухов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 18–28.

85. Оценка эффективности реолитической тромбэктомии в зависимости от сроков тромбоза в системе нижней полой вены / С. В. Волков, А. О. Коробков, А. Л. Соколов [и др.] // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2, вып. 2. – С. т. 85.

86. Пасечник, И. Н. Использование новых оральных антикоагулянтов в хирургии / И. Н. Пасечник // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2016. – № 2. – С. 72–75.

87. Пашанов, Е. Д. Роль антикоагулянтов в терапии онкологических больных / Е. Д. Пашанов, А. Г. Румянцев // Лечебное дело. – 2007. – № 3. – С. 87–91.

88. Показатели эффективности и неэффективности антикоагулянтной терапии у больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей / А. Ю. Крылов, А. М. Шулутко, С. Е. Хмырова [и др.] // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2, вып. 2. – С. т. 89.

89. Покровский, А. В. Реконструктивные и эндоваскулярные операции на глубоких венах при посттромботической болезни : учебное пособие для врачей / А. В. Покровский, И. М. Игнатьев, Е. Г. Градусов. – Москва : ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2016 – 80 с.

90. Посттромботическая болезнь в клинической практике. Реалии и перспективы / В. В. Андрияшкин, В. Ю. Богачев, С. В. Сапелкин [и др.]. – Москва: Ремдер, 2017. – 52 с.

91. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных / О. В. Сомонова, Э. А. Антух, Б. И. Долгушин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9, № 3, прил. 2. – С. 668–677.

92. Применение пероральных антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозмболических осложнений при тотальном эндопротезировании тазобедренных и коленных суставов / А. Л. Соколов, М. М. Луценко, М. А. Овсяницкая, К. В. Лядов // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2, вып. 2. – С. т80.

93. Проблемы реабилитации и восстановительной терапии больных, перенесших тромбоз глубоких вен нижних конечностей / Б. Н. Жуков, Е. В. Костяева, В. Е. Костяев, С. Е. Каторкин // Вестник восстановительной медицины. – 2009. – № 4 (32). – С. 54–59.

94. Проспективное обсервационное исследование СПЕКТР: регистр пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей / В. С. Савельев, А. И. Кириенко, И. А. Золотухин, Е. И. Селиверстов // Флебология. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 4–9.

95. Противоземболический кава-фильтр «Песочные часы» / В. И. Прокубовский, Е. Г. Яблоков, И. В. Ступин [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1995. – № 2. – С. 21–25.

96. Профилактика рецидива тромбоза глубоких вен нижних конечностей промежуточными дозами низкомолекулярных гепаринов / С. Г. Леонтьев, А. В. Миронов, Л. Л. Гусев [и др.] // Флебология. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 17–24.

97. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов / Е. И. Селиверстов, К. В. Лобастов, Е. А. Илюхин [и др.] // Флебология. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 152–296.

98. Распространенность хронических заболеваний вен: результаты популяционного эпидемиологического исследования / И. А. Золотухин, Е. И. Селиверстов, Ю. Н. Швецов [и др.] // Флебология. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 119–125.

99. Реальная эмбологенность тромбозов вен нижних конечностей / П. Г. Швальб, Р. Е. Калинин, А. А. Егоров, А. Е. Качинский // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – № 2. – С. 81–83.

100. Результаты системной профилактики венозных тромбозмболических осложнений в масштабах Российской Федерации / А. И. Кириенко, В. Н. Шиповский, В. Н. Золкин [и др.] // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2, вып. 2. – С. т74.

101. Рентгенэндоваскулярная хирургия. Национальное руководство: в 7 томах / под ред. академика Б. Г. Алеяна. – Москва: Литтерра, 2017-2024. – 2250 с.

102. Реолитическая катетерная тромбэктомия при гигантском флотирующем тромбозе / И. И. Затевахин, В. Н. Шиповский, В. Н. Золкин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 41–44.

103. Роль ультразвуковых показателей активности тромбообразования в диагностике и тактике лечения при острых флеботромбозах / А. О. Ивченко, И. А. Соловцова, И. О. Савельев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 220–221.

104. Российские данные международного регистра ENDORSE, посвященного выявлению больных с риском тромбоза глубоких вен в стационарах, располагающих возможностями оказания экстренной медицинской помощи / В. А. Сулимов, С. М. Головина, Н. П. Дубровная [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 3. – С. 6–18.

105. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 146–240.

106. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 4, вып. 2. – 52 с.

107. Савельев, В. С. Флебология : руководство для врачей / В. С. Савельев, В. А. Гологорский, А. И. Кириенко ; под ред. В.С. Савельева. – Москва: Медицина, 2001. – 641 с.

108. Савельев, В. С. Илиокавография при острых тромбозах в системе нижней поллой вены : (методические рекомендации) / В. С. Савельев, В. И. Прокубовский, Е. Г. Яблоков. – Москва, 1978. – 53 с.

109. Сапелкин, С. В. Хронические заболевания вен: функция клапанов и лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие, возможности фармакотерапии / С. В. Сапелкин, И. Е. Тимина, А. С. Дударева // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 88–97.
110. Сафиуллина, С. И. Состояние тромботической готовности в клинической практике. Часть 1 : учебное пособие для врачей / С. И. Сафиуллина, Л. И. Фейсханова. – Казань : КГМУ, 2017. – 35 с.
111. Современные возможности лечения больных с тромбозом глубоких вен ривароксабаном / А. В. Варданян, Р. Б. Мумладзе, А. В. Баданян [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 95–97.
112. Солдатский, Е. Ю. Лечение тромбоза глубоких вен с использованием перорального ингибитора тромбина / Е. Ю. Солдатский, И. С. Лебедев, И. А. Золотухин // *Флебология*. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 26–29.
113. Сорока, В. В. Клинические рекомендации (протокол) по оказанию скорой медицинской помощи при острых венозных тромбозах / В. В. Сорока, К. А. Андрейчук // *Скорая медицинская помощь. Клинические рекомендации / под ред. С. Ф. Багненко*. – Москва : Гэотар-Медиа, 2019. – С. 126–131.
114. Сощенко, Д. Г. Оценка качества жизни больных с окклюзионным поражением сосудов системы нижней полой вены и опыт применения нового лекарственного препарата тромбовазим / Д. Г. Сощенко, А. А. Фокин // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2011. – № 2. – С. 59–64.
115. Способ профилактики ТЭЛА при флотирующем тромбе бедренной вены / О. А. Алуханян, Р. А. Соловьев, Х. Г. Мартиросян, Д. С. Аристов // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 14–15.
116. Сравнение отдалённых последствий тромбоза глубоких вен голени и бедренно-подколенного сегмента / Е. Ю. Солдатский, С. М. Юмин, А. В. Андрияшкин [и др.] // *Новости хирургии*. – 2015. – Т. 23, № 2. – С. 176–181.

117. Сравнение отдаленных результатов регионарного катетерного тромболизиса и стандартного консервативного лечения при проксимальных тромбозах глубоких вен нижних конечностей / Ю. А. Безлепкин, И. Н. Сонькин, А. В. Гусинский [и др.] // Флебология. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 10–16.

118. Сравнение отдаленных результатов регионарного катетерного тромболизиса и стандартного консервативного лечения при проксимальных тромбозах глубоких вен нижних конечностей / Ю. А. Безлепкин, И. Н. Сонькин, А. В. Гусинский [и др.] // Флебология. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 10–16.

119. Стуров, Н. В. Лечение острых венозных тромбозов с помощью бемипарина в амбулаторных условиях / Н. В. Стуров // Трудный пациент. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 26–29.

120. Суковатых, Б. С. Результаты лечения тромбозов глубоких вен нижних конечностей оральными антикоагулянтами / Б. С. Суковатых, М. Б. Суковатых, С. О. Перьков // Анналы хирургии. – 2017. – № 5. – С. 278–283.

121. Сушков, С. А. Коррекция дисфункции эндотелия при остром тромбозе в системе нижней полой вены / С. А. Сушков, Ю. С. Небылицин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 2 (прил.). – С. 336–337.

122. Съёмный кава-фильтр «зонтик» – новые возможности эндоваскулярной профилактики тромбоэмболии легочной артерии / В.С. Савельев, В. И. Прокубовский, С. А. Капранов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2000. – № 3. – С. 17–24.

123. Тактика ведения пациентов с флотирующими тромбозами глубоких вен нижних конечностей / С. А. Сушков, Ю. С. Небылицин, А. И. Киселев, И. П. Климчук // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2, вып. 2. – С. 100.

124. Тактика профилактики ТЭЛА у пациентов с флотирующими тромбами в системе НПВ / Р. Н. Ларьков, А. В. Ващенко, П. Г. Сотников [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 362–363.

125. Тромбоэмболия лёгочной артерии. Классическая диагностика, новейшие методы профилактики и лечения: руководство для врачей / под общей ред. Л.С. Кокова. М.: РАН, 2022. – с. 378.

126. Ультразвуковая диагностика венозных тромбозов системы нижней полой вены в многопрофильной больнице / Э. М. Носинов, А. С. Жанбаев, А. Маталиев, К.Аширов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 444–446.

127. Ультразвуковое ангиосканирование и уровень D-димера в диагностике тромбозов глубоких вен у больных с центральными парезами и параличами / Л. Э. Шульгина, Т. В. Лядгина, А. Р. Эйрих, С. А.Федянин // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2, вып. 2. – С. т104.

128. Ультразвуковое исследование в диагностике первичного острого тромбоза нижней полой вены / И. М. Гольдина, Е. Ю. Трофимова, Е. В. Кунгурцев [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 3. – С. 39–47.

129. Ультразвуковое исследование в оценке ранних тромбозов кава-фильтра и нижней полой вены / М. Ш. Хубутия, И. М. Гольдина, Е. Ю. Трофимова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 4. – С. 35–45.

130. Фармакоэкономический анализ применения дабигатрана этексилат (Прадакса®) в сравнении с другими непрямыми антикоагулянтами при терапии тромбоэмболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен / А. С. Колбин, А. А. Курылев, М. А. Проскурин, Ю. Е. Балыкина // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – Т. 23, № 5. – С. 91–96.

131. Флебит и тромбофлебит поверхностных сосудов / Е.А. Илюхин, Т.В. Апханова, В.О. Бицадзе, [и др.] // Флебология. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 211–244.

132. Флеботромбоз и врожденная тромбофилия / А. И. Шевела, В. А. Егоров, К. С. Севостьянова [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 95–99.

133. Флотирующие тромбозы: результаты лечения / А. П. Сахарюк, В. В. Шимко, М. А. Зельцер [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 552–553.

134. Фокин, А. А. Исследование качества жизни после имплантации противэмболического кава-фильтра при остром илиофemorальном флеботромбозе / А. А. Фокин, Д. Г. Сощенко // Флебология. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 32–35.

135. Фокин, А. А. Сравнительный анализ качества жизни больных в раннем и отдалённом периодах илиофemorального флеботромбоза / А. А. Фокин, Д. Г. Сощенко // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 102–107.

136. Хамдамов, У. Р. Методы диагностики и консервативное лечение неэмболизованной формы острого илеофemorального венозного тромбоза / У. Р. Хамдамов, М. Д. Муминов, Ф. Халиков // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 638–639.

137. Хирургическая коррекция поздних осложнений имплантации противэмболических кава-фильтров / А. И. Кириенко, В. В. Андрияшкин, И. С. Лебедев, М. С. Багирян // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28–29 мая 2015 г.). – Витебск : ВГМУ, 2015. – С. 113–114.

138. Хирургическая профилактика рецидивирующей ТЭЛА при неокклюзивных флотирующих флеботромбозах феморопоплитеального сегмента / Г. Р. Аскерханов, М. А. Казакмурзаев, Г. М. Махатилов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 39–40.

139. Хруслов, М. В. Проблемы контроля эффективности профилактики рецидива венозных тромбоэмболических осложнений / М. В. Хруслов // Флебология. – 2014. – № 4. – С. 37–41.

140. Хруслов, М. В. Продлённая антитромботическая терапия у пожилых больных тромбозом глубоких вен / М. В. Хруслов // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 41–46.

141. Цуканов, Ю. Т. Дуплексное сканирование в оценке состояния проксимальной части тромба при варикофлебите большой подкожной вены / Ю. Т. Цуканов, А. Ю. Цуканов, А. И. Николайчук // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2, вып. 2. – С. 101.
142. Цуканов, Ю. Т. Качество жизни больных при хирургическом лечении варикозного расширения вен нижних конечностей / Ю. Т. Цуканов, А. Ю. Цуканов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2003. – № 11. – С. 11–16.
143. Цуканов, Ю. Т. Оценка факторов, влияющих на регресс тромба подкожных вен нижних конечностей при антикоагулянтной терапии / Ю. Т. Цуканов, А. И. Николайчук // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 1. – С. 57–62.
144. Чуриков, Д. А. Ультразвуковая диагностика болезней вен / Д. А. Чуриков, А. И. Кириенко. – Москва : Литерра, 2008. – 96 с.
145. Шайдаков, Е. В. Тромболизис в лечении острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей / Е. В. Шайдаков, О. И. Царев // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 128–137.
146. Шайдаков, Е. В. Качество жизни, связанное с хроническими заболеваниями вен / Е. В. Шайдаков, А. В. Петухов, Е. А. Илюхин // Флебология. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 64–68.
147. Шаповалов, А. С. Практические аспекты эндоваскулярных оперативных вмешательств при поражении илеофemorального сегмента глубоких вен нижних конечностей / А. С. Шаповалов, Л. Э. Ишпулаева, А. В. Светликов // Клиническая больница. – 2018. – № 3. – С. 69–76.
148. Шаталова, О. В. Клинико-экономический анализ консервативного лечения окклюзионного венозного тромбоза / О. В. Шаталова, О. Н. Смусева, А. А. Шаталов // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28–29 мая 2015 г.). – Витебск : ВГМУ, 2015. – С. 161–162.

149. Швальб, П. Г. Патология венозного возврата из нижних конечностей / П. Г. Швальб, Ю. И. Ухов. – Рязань, 2009. – 152 с.

150. Шевченко, Ю. Л. Дисфункция и повреждение эндотелия (патофизиология, диагностика, клинические проявления и лечение) / Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, В. Г. Гудымович. – Москва : Лика, 2015. – 166 с.

151. Шилов, А. М. Антикоагулянты непрямого действия в терапевтической практике лечения и профилактики венозного тромбоза / А. М. Шилов, М. В. Мельник, И. С. Святков // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 10. – С. 747–752.

152. Электромиостимуляция в лечении тромбоза глубоких вен бедренно-подколенно-берцового сегментов / А. Г. Бебуришвили, А. В. Шаталов, А. А. Шабанов, А. А. Шаталов // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28–29 мая 2015 г.). – Витебск : ВГМУ, 2015. – С. 90.

153. Эндоваскулярная хирургия – технологии и практика / А. Н. Александров, А. Р. Арушанян, Г. Г. Борщев [и др.] ; ред.: Л. С. Коков, Н. В. Болوماتов. – Москва : РАН, 2021. – 340 с.

154. Эффективность и безопасность индивидуально подобранных доз нефракционированного гепарина в профилактике послеоперационных венозных тромбозов у пациентов с крайне высоким риском их развития / В. Е. Баринков, К. В. Лобастов, Л. А. Лаберко [и др.] // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2, вып. 2. – С. 70.

155. Эффективность и безопасность новых оральных антикоагулянтов в профилактике венозного тромбоза после ортопедических операций и их влияние на последующее качество жизни больных / Б. С. Суковатых, С. В. Иванов, М. Б. Суковатых [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 403–406.

156. Эффективность и безопасность орального антикоагулянта «ривароксабан» у пациентов после имплантации кава-фильтра / И. В.

Счастливец, К. В. Лобастов, В. Е. Баринов, В. В. Бояринцев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 3. – С. 29–34.

157. Эффективность лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей различной протяженности современными оральными антикоагулянтами / Б. С. Суковатых, М. Б. Суковатых, В. Ф. Мурадян [и др.] // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 3. – С. 31–35.

158. Эффективность различных видов антикоагулянтной терапии при остром тромбозе глубоких вен нижних конечностей у неврологических больных / М. Р. Кузнецов, А. И. Федин, А. О. Вирганский [и др.] // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 2, вып. 2. – С. 76.

159. Эффективность системы централизованного мониторинга МНО у пациентов, принимающих варфарин по поводу перенесённого венозного тромбоза / М. В. Хруслов, В. И. Лобачев, И. Ю. Уханова, Ю. С. Егорчева // Флебология. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 52–56.

160. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) / S. V. Konstantinides, G. Meyer, C. Becattini [et al.] ; ESC Scientific Document Group // European heart journal. – 2020. – Vol. 41, Iss. 4. – P. 543–603.

161. A nomogram for predicting the 4-year risk of chronic kidney disease among Chinese elderly adults / L. Zhang, L. Tang, S. Chen [et al.]. – DOI 10.1007/s11255-023-03470-y // International urology and nephrology. – 2023. – Vol. 55, Iss. 6. – P. 1609–1617.

162. A Pharmacogenetic versus a Clinical Algorithm for Warfarin Dosing / S. E. Kimmel, B. French, S. E. Kasner [et al.] // The New England journal of medicine. – 2013. – Vol. 369, No. 24. – P. 2283–2293.

163. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran / S. Glund, V. Moschetti, S. Norris [et al.] // Thrombosis and haemostasis. – 2015. – Vol. 113, Iss. 5. – P. 943–951.

164. A Randomized Trial of Genotype-Guided Dosing of Warfarin / M. Pirmohamed, G. Burnside, N. Eriksson [et al.] // The New England journal of medicine. – 2013. – Vol. 369, No. 24. – P. 2294–2303.
165. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization / F. Schiele, J. van Ryn, K. Canada [et al.] // Blood. – 2013. – Vol. 121, Iss. 18. – P. 3554–3562.
166. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa / G. Lu, F. R. DeGuzman, S. J. Hollenbach [et al.] // Nature medicine. – 2013. – Vol. 19, Iss. 4. – P. 446–451.
167. A systematic review of health-related quality of life instruments used for people with venous ulcers: an assessment of their suitability and psychometric properties / S. J. Palfreyman, A. M. Tod, J. E. Brazier [et al.] // Journal of clinical nursing. – 2010. – Vol. 19, Iss. 19-20. – P. 2673–2703.
168. Aaronson, N. K. Quality of Life assessment in clinical trials: methodological issues / N. K. Aaronson // Controlled clinical trials. – 1989. – Vol. 10, Iss. 4, Suppl. 1. – P. 195–208.
169. Adjunctive percutaneous mechanical thrombectomy for lower-extremity deep vein thrombosis: clinical and economic outcomes / H. S. Kim, A. Patra, B. E. Paxton [et al.] // Journal of vascular and interventional radiology. – 2006. – Vol. 17, Iss. 7. – P. 1099–1104.
170. Al Dieri, R. Monitoring new oral antithrombotics: what we should know before we can decide / R. Al Dieri, H. C. Hemker // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2010. – Vol. 8, Iss. 12. – P. 2833–2835.
171. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism / T. L. Ortel, I. Neumann, W. Ageno [et al.] // Blood advances. – 2020. – Vol. 4, Iss. 19. – P. 4693–4738.
172. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity / D. M. Siegal, J. T. Curnutte, S. J. Connolly [et al.] // The New England journal of medicine. – 2015. – Vol. 373, No. 25. – P. 2413–2424.

173. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / G. H. Guyatt, E. A. Akl, M. Crowther [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 141, № 2, Suppl. – P. 7S–47S.
174. Antithrombotic Therapy Following Venous Stenting: International Delphi Consensus / K. Milinis, A. Thapar, J. Shalhoub, A. H. Davies // *European journal of vascular and endovascular surgery*. – 2018. – Vol. 55, Iss. 4. – P. 537–544.
175. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chrest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines / C. Kearon [et al.] // *Crest*. – 2012. – Vol. 141, № 2 (Suppl.). – P. 419S-494S.
176. Antithrombotic therapy for VTE disease: Second update of the CHEST guideline and expert panel report / S. M. Stevens, S. C. Woller, L. B. Kreuziger [et al.] // *CHEST journal*. – 2021. – Vol 160, Iss. 6. – P. 2247–2259.
177. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism / G. Agnelli, H. R. Buller, A. Cohen [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2013. – Vol. 368, Iss. 8. – P. 699–708.
178. Arcasoy, S. M. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism / S. M. Arcasoy, A. Vachani // *Clinics in chest medicine*. – 2003. – Vol. 24, Iss. 1. – P. 73–79.
179. Aspiration thrombectomy using a large-size catheter for acute lower extremity deep vein thrombosis / Z. Jia, J. Tu, J. Zhao [et al.] // *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*. – 2016. – Vol. 4, Iss. 2. – P. 167–171.
180. Baglin, T. The role of the laboratory in treatment with new oral anticoagulants / T. Baglin // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2013. – Vol. 11, Suppl. 1. – P. 122–128.
181. Barrios, V. Edoxaban in the prevention and treatment of thromboembolic complications from a clinical point of view / V. Barrios, C. Escobar // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2015. – Vol. 13, Iss. 7. – P. 811–824.

182. Bauer, K. A. Targeted Anti-Anticoagulants / K. A. Bauer // The New England journal of medicine. – 2015. – Vol. 373, Iss. 6. – P. 569–571.
183. Bleeding Risk, Management and Outcome in Patients Receiving Non-VKA Oral Anticoagulants (NOACs) / S. Werth, T. Breslin, F. NiAinle, J. Beyer-Westendorf // American Journal of Cardiovascular Drugs August. – 2015. – Vol. 15, Iss. 4. – P. 235–242.
184. Blommel, M. L. Dabigatran etexilate: a novel oral direct thrombin inhibitor / M. L. Blommel, A. L. Blommel // American journal of health-system pharmacy. – 2011. – Vol. 68, Iss. 16. – P. 1506–1519.
185. Breen, K. Role of venous stenting for venous thromboembolism / K. Breen // Hematology. American Society of Hematology. Education Program. – 2020. – Vol. 2020, Iss. 1. – P. 606–611.
186. Brekelmans, M. P. A. Direct factor Xa inhibitor edoxaban: from bench to clinical practice / M. P. A. Brekelmans, S. Middeldorp, M. Coppens // Expert review of hematology. – 2015. – Vol. 8, Iss. 6. – P. 707–725.
187. Camporese, G. Use of rivaroxaban for treatment of venous thromboembolism / G. Camporese, G. Avruscio // Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2015. – Vol. 22, Iss. 2. – P. 97–107.
188. Can Thrombelastography Predict Venous Thromboembolic Events in Patients With Severe Extremity Trauma? / J. L. Gary, P. S. Schneider, M. Galpi [et al.] // Journal of orthopaedic trauma. – 2016. – Vol. 30, Iss. 6. – P. 294–298.
189. Catheter-direct thrombolysis versus pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis / P. H. Lin, W. Zhou, A. Dardik [et al.] // American journal of surgery. – 2006. – Vol. 192, Iss. 6. – P. 782–788.
190. Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis improves health-related quality of life / A. J. Comerota, R. C. Thom, S. D. Mathias [et al.] // Journal of vascular surgery. – 2000. – Vol. 32, Iss. 1. – P. 130–137.
191. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short-

term patency / T. Enden, N. E. Klow, L. Sandvik [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2009. – Vol. 7, Iss. 8. – P. 1268–1275.

192. Circulating contact-pathwayactivating microparticles together with factors IXa and XIainduces pontaneous clottingin plasmaofhematology and cardiologic patients / E. Lipets, O. Vlasova, E. Urnova [et al.] // PLoSOne. – 2014. – Vol. 9, Iss. 1. – e87692. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087692>.

193. CIRSE Standards of Practice Guidelines on Iliocaval Stenting / A. H. Mahnken, K. Thomson, M. de Haan, G. J. O’Sullivan // Cardiovascular and interventional radiology. – 2014. – Vol. 37, Iss. 4. – P.889–897.

194. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia / T. Baglin, E. Gray, M. Greaves [et al.] ; British Committee for Standards in Haematology // British journal of haematology. – 2010. – Vol. 149, Iss. 2. – P. 209–220.

195. Cohen, A. T. The use of rivaroxaban for short-and long-term treatment of venous thromboembolism / A. T. Cohen, M. Dobromirski // Thrombosis and haemostasis. – 2012. – Vol. 107, Iss. 6. – P. 1035–1043.

196. Combination of factor Xa inhibition and antiplatelet therapy after stenting in patients with iliofemoral postthrombotic venous obstruction / N. Langwieser, I. Bernlochner, I. Wustrow [et al.] // Phlebology. – 2016. – Vol. 31, Iss. 6. – P. 430–437.

197. Combined catheter-directed thrombolysis and iliac vein recanalization for iliac vein compression syndrome with secondary acute deep vein thrombosis: effectiveness and long-term outcome / Y. F. Cui, Y. F. Fu, H. T. Liu, X. Hao // International angiology. – 2016. – Vol. 35, Iss. 1. – P. 40–46.

198. Comerota, A. J. Iliofemoral venous thrombosis / A. J. Comerota, M. H. Gravett // Journal of vascular surgery. – 2007. – Vol. 46, Iss. 5. – P. 1065–1076.

199. Comparative efficacy and safety of anticoagulants and aspirin for extended treatment of venous thromboembolism: A network meta-analysis / D. M. Sobieraj, C. I. Coleman, V. Pasupuleti [et al.] // Thrombosis research. – 2015. – Vol. 135, Iss. 5. – P. 888–896.

200. Comparative results of thrombolysis treatment with rt-PA and urokinase: a pilot study / J. Schweizer, H. Elix, E. Altmann [et al.] // *Vasa*. – 1998. – Vol. 27, Iss. 3. – P. 167–171.
201. Complications of the nitinol vena caval filter / T. McCowan, E. J. Ferris, D. K. Carver, W. M. Molpus // *Journal of vascular and interventional radiology*. – 1992. – Vol. 3, Iss. 2. – P. 401–408.
202. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial / S. R. Kahn, S. Shapiro, P. S. Wells [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, Iss. 9920. – P. 880–888.
203. Connors, J. M. Antidote for Factor Xa Anticoagulants / J. M. Connors // *The New England journal of medicine*. – 2015. – Vol. 373, Iss. 25. – P. 2471–2472.
204. Contemporary outcomes after venography-guided treatment of patients with May-Thurner syndrome / J. C. Rollo, S. M. Farley, A. Z. Oskowitz [et al.] // *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*. – 2017. – Vol. 5, Iss. 5. – P. 667–676.e1.
205. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice / M. V. Huisman, G. Y. H. Lip, H.-C. Diener [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2012. – Vol. 107, Iss. 5. – P. 838–847.
206. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban for extended venous thromboembolism treatment: network meta-analysis International / G. Alotaibi, K. Alsaleh, C. Wu, M. S. Mcmurtry // *International angiology*. – 2014. – Vol. 33, Iss. 4. – P. 301–308.
207. Deep vein thrombosis of lower extremity: direct intraclot injection of alteplase once daily with systemic anticoagulation--results of pilot study / R. Chang, C. C. Chen, A. Kam [et al.] // *Radiology*. – 2008. – Vol. 246, Iss. 2. – P. 619–629.
208. Deep venous thrombosis associated with caval extension of iliac stents / E. H. Murphy, B. Johns, E. Varney [et al.] // *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*. – 2017. – Vol. 5, Iss. 1. – P. 8–17.

209. Deep venous thrombosis during pregnancy and after delivery: indications for and results of thrombectomy / M. Pillny, W. Sandmann, B. Luther [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 2003. – Vol. 37, Iss. 3. – P. 528–532.

210. Di Nisio M. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg / M. Di Nisio, I. M. Wichers, S. Middeldorp // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2018. – Iss. 2. – Atr. No. CD004982.

211. Direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban) versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: A meta-analysis of 6 randomized clinical trials / G. Ma, R. Zhang, X. Wu [et al.] // *Thrombosis research*. – 2015. – Vol. 135, Iss. 5. – P. 816–822.

212. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: an evidence-based review / A. Gomez-Outes, M. L. Suárez-Gea, R. Lecumberri [et al.] // *Vascular health and risk management*. – 2014. – Vol. 10. – P. 627–639.

213. Duffett, L. Inferior vena cava filters / L. Duffett, M. Carrier // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2017. – Vol. 15, Iss. 1. – P. 3–12.

214. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolism or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the iSTH / T. Baglin, K. Bauer, J. Douketis [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2012. – Vol. 10, Iss. 4. – P. 698–702.

215. Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism / R. Lecumberri, A. Alfonso, D. Jiménez [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2013. – Vol. 110, Iss. 4. – P. 834–843.

216. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: Clinical Practice Guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum / M. H. Meissner, P. Gloviczki, A. J. Comerota [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 2012. – Vol. 55, Iss. 5. – P. 1449–1462.

217. Edoxaban for the long-term treatment of venous thromboembolism: rationale and design of the Hokusai-VTE study - methodological implications for

clinical trials / G. Raskob, H. Büller, M. Prins [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2013. – Vol. 11, Iss. 7. – P. 1287–1294.

218. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis / L. Castellucci, C. Cameron, G. Le Gal [et al.] // BMJ. – 2013. – Vol. 347. – Art. f5133. – URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.f5133>.

219. Effect of a retrievable inferior vena cava filter 1940 plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a 1941 randomized clinical trial / P. Mismetti, S. Laporte, O. Pellerin [et al.] // JAMA. – 2015. – Vol. 313, Iss. 16. – P. 1627–1635.

220. Effects of thrombolysis and venous thrombectomy on valvular competence, thrombogenicity, venous wall morphology, and function / J. S. Cho, E. Martelli, G. Mozes [et al.] // Journal of vascular surgery. – 1998. – Vol. 28, Iss. 5. – P. 787–799.

221. Efficacy, safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis / L. A. Castellucci [et al.] // BMJ. – 2013. – Vol. 347. – Art. 5133.

222. Eklof, B. How to predict evolution to postthrombotic syndrome / B. Eklof // Controversies and updates in vascular surgery / eds. J. P. Becquemin. – Torino: Edizione Minerva Medica, 2011. – P. 545–547.

223. Eklof, B. Is there a role for thrombectomy in iliofemoral venous thrombosis? / B. Eklof, R. L. Kistner // Seminars in vascular surgery. – 1996. – Vol. 9, Iss. 1. – P. 34–45.

224. Endovascular management of the deep venous thrombosis: A new challenging role for the endovascular specialist in 2020 / M. Midulla, O. Chevallier P. O. Comby [et al.] // Catheterization and cardiovascular interventions. – 2021. – Vol. 98, Iss. 4. – P. 748–755.

225. Endovascular Thrombus Removal for Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis / A. J. Comerota, C. Kearon, C. S. Gu [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, Iss. 9. – P. 1162–1173.

226. Endovascular treatments of acute pulmonary embolism in the post-fibrinolytic era: an up-to-date review / N. Ubaldi, M. Krokidis, M. Rossi [et al.] // *Insights into imaging*. – 2024. – Vol. 15, Iss. 1. – Art. 122.

227. England R. A. Benign external compression of the inferior vena cava associated with thrombus formation / R. A. England, I. P. Wells, C. M. Gutteridge // *The British journal of radiology*. – 2005. – Vol. 78, No. 930. – P. 553–557.

228. Enoxaparin versus dabigatran or rivaroxaban for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty results of separate pooled analyses of phase III multicenter randomized trials / M. V. Huisman, D. J. Quinlan, O. E. Dahl, S. Schulman // *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*. – 2010. – Vol. 3, Iss. 6. – P. 652–660.

229. Esmon, C. T. What did we learn from new oral antocoagulant treatment? / C. T. Esmon // *Thrombosis research*. – 2012. – Vol. 130, Suppl. 1. – P. S41–S43.

230. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis / S. K. Kakkos, M. Gohel, N. Baekgaard [et al.] // *European journal of vascular and endovascular surgery*. – 2020. – Vol. 61, Iss. 1. – P. 9–82.

231. Evaluation of a Bioabsorbable Self-Expandable Vein Stent-Base Made of Poly(L-lactide) In Vitro and In Vivo / A. L. Lovdal, S. Calve, S. Yang [et al.] // *Cardiovascular and interventional radiology*. – 2017. – Vol. 40, Iss. 1. – P. 112–119.

232. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / G. H. Guyatt, E. A. Akl, M. Crowther [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 141, Iss. 2, Suppl. – P. 7S–47S.

233. Experimental post thrombosis vein wall re-endothelialization is modulated by low molecular weight heparin / D. K. Moaveni, E. M. Lynch, C. Luke [et al.] // Journal of vascular surgery. – 2008. – Vol. 47, Iss. 3. – P. 616–624.

234. Extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis / K. L. Wang, N. Van Es, C. Cameron [et al.] // Heart. – 2019. – Vol. 105, Iss. 7. – P. 545–552.

235. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism / S. Schulman, C. Kearon, A. K. Kakkar [et al.] // The New England journal of medicine. – 2013. – Vol. 368, Iss. 8. – P. 709–718.

236. Fareed, J. Antithrombotic therapy in 2014: Making headway in anticoagulant and antiplatelet therapy / J. Fareed // Nature Reviews Cardiology. – 2015. – Vol. 12, Iss. 2. – P. 70–71.

237. Fawcett, T. An Introduction to ROC Analysis / T. Fawcett. – DOI 10.1016/j.patrec.2005.10.010 // Pattern Recognition Letters. – 2006. – Vol. 27, Iss. 8. – P. 861–874.

238. Feasibility of low-dose infusion of alteplase for unsuccessful thrombolysis with urokinase in deep venous thrombosis / M. Gong, B. Zhao, X. He [et al.] // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2019. – Vol. 18, Iss. 5. – P. 3667–3674.

239. Galanaud, J. P. Postthrombotic syndrome: a 2014 update / J. P. Galanaud, S. R. Kahn // Current opinion in cardiology. – 2014. – Vol. 29, Iss. 6. – P. 514–519.

240. Garcia, M. J. A treatment Algorithm for DVT. Determining therapeutic protocol in acute and chronic DVT / M. J. Garcia // Endovascular today. – 2014 July. – P. 38–40.

241. Goldhaber, S. Z. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem / S. Z. Goldhaber // Best practice & research. Clinical haematology. – 2012. – Vol. 25, Iss. 3. – P. 235–242.

242. Goldhaber, S. Z. Optimal duration of anticoagulation after venous thromboembolism / S. Z. Goldhaber, G. Piazza // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123, Iss. 6. – P. 664–667.
243. Gomaa, M. Catheter direct thrombolysis: Role of actilyse in treatment of acute deep venous thrombosis / M. Gomaa, H. Fahmy, A. Farouk // *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. – 2013. – Vol. 44, Iss. 1. – P. 57–62.
244. Greinacher, A. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments / A. Greinacher, T. Thiele, K. Selleng // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Vol. 113, Iss. 5. – P. 931–942.
245. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia // S. M. Stevens, S. C. Woller, K. A. Bauer [et al.] // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. – 2016. – Vol. 41, Iss. 1. – P. 154–164.
246. Guidance of Venous Stent Implantation after Catheter-directed Thrombolysis in Patients with Acute Left Lower Extremity Deep Venous Thrombosis based on Pressure Gradient Differences between the Iliac Vein and Inferior Vena Cava: A Single-center Retrospective Study / H. Che, G. Liu, Y. Yu [et al.] // *Annals of vascular surgery*. – 2019. – Vol. 59. – P. 217–224.
247. Handbook of venous and lymphatic disorders: guidelines of the American Venous Forum / ed. P. Gloviczki [et al.]. – 4th ed. – CRC Press, 2017. – 48 p.
248. Hann, C. L. The role of vena cava filters in the management of venous thromboembolism / C. L. Hann, M. B. Streiff // *Blood reviews*. – 2005. – Vol. 19, Iss. 4. – P. 179–202.
249. Harbrecht, U. Old and new anticoagulants / U. Harbrecht // *Hamostaseologie*. – 2011. – Vol. 31, Iss. 1. – P. 21–27.
250. Harper, B. E. Pathophysiological mechanisms in antiphospholipid syndrome / B. E. Harper, R. Wills, S. S. Pierangeli // *International journal of clinical rheumatology*. – 2011. – Vol. 6, Iss. 2. – P. 157–171.
251. Hathi, V. A Comparative Study of In-Hospital Outcome of Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction with and Without Diabetes

Mellitus, after Thrombolytic Therapy; In Government Hospital of Rajkot, Gujarat, India / V. Hathi, M. Anadkat // The Journal of the Association of Physicians of India. – 2017. – Vol. 65, Iss. 11. – P. 22–25.

252. Heit, J. A. Epidemiology of venous thromboembolism / J. A. Heit // Nature reviews. Cardiology. – 2015. – Vol. 12, Iss. 8. – P. 464–474.

253. Hillis, C. Acute phase treatment of VTE: Anticoagulation, including nonvitamin K antagonist oral anticoagulants / C. Hillis, M. A. Crowther // Thrombosis and haemostasis. – 2015. – Vol. 113, Iss. 6. – P. 1193–1202.

254. Hirmerová, J. Homocysteine and venous thromboembolism – Isthereanylink? / J. Hirmerová // Cor et Vasa. – 2013. – Vol. 55, Iss. 3. – e248-e258.

255. Howard, L. S. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing / L. S. Howard, R. J. Hughes // Thorax. – 2013. – Vol. 68, Iss. 4. – P. 391–393.

256. Hull, R. D. The current landscape of treatment options for venous thromboembolism: a focus on novel oral anticoagulants / R. D. Hull, M. H. Gersh // Current medical research and opinion. – 2015. – Vol. 31, Iss. 2. – P. 197–210.

257. Idarucizumab for Dabigatran Reversal / C. V. Pollack, P. A. Reilly, J. Eikelboom [et al.] // The New England journal of medicine. – 2015. – Vol. 373, Iss. 6. – P. 511–520.

258. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects / S. Glund, J. Stangier, M. Schmohl [et al.] // Blood. – 2014. – Vol. 124, Iss. 21. – P. 344.

259. Inferior vena cava filter - comprehensive overview of current indications, techniques, complications and retrieval rates / X. Li, I. Haddadin, G. McLennan [et al.] // VASA. – 2020. – Vol. 49, Iss. 6. – P. 449–462.

260. Inferior Vena Cava Thrombosis / M. Alkhouli, M. Morad, C. R. Narins [et al.] // JACC: Cardiovascular Interventions. – 2016. – Vol. 9, Iss. 7. – P. 629–643.

261. Inferior vena cava filter retrieval after dwell time of 180 days / R. Shields, J. J. McBride, C. G. Fleming, A. W. Stanson // *International angiology*. – 2008. – Vol. 27, Suppl. 1. – P. 15–16.

262. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials / F. Bouitrie, L. Pinede, S. Schulman [et al.] // *BMJ*. – 2011. – Vol. 342. – Art. d3036.

263. Kaplan, R. M. Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis / R. M. Kaplan, J. W. Bush // *Health Psychology*. – 1982. – Vol. 1, Iss. 1. – P. 61–80.

264. Kasirajan, K. Percutaneous AngioJet thrombectomy in the management of extensive deep venous thrombosis / K. Kasirajan, B. Gray, K. Ouriel // *Journal of vascular and interventional radiology*. – 2001. – Vol. 12, Iss. 2. – P. 179–185.

265. Kearon, C. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism / C. Kearon, E. Akl // *Blood*. – 2014. – Vol. 123, Iss. 12. – P. 1794–1801.

266. Kearon, C. Natural history of venous thromboembolism / C. Kearon // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, (23 Suppl 1). – P. I22–130.

267. Landry GJ, Liem TK. Endovascular management of Paget-Schroetter syndrome. *Vascular*. 2007;15(5):290-296.

268. Late results of endovascular methods of deep vein thrombosis treatment / A. Seredickiy, B. Sukovatykh, V. Muradian [et al.] // Abstract book of the 26th annual meeting of asian society of cardiovascular and thoracic surgery (ASCVTS-2018). 24–27 may 2018, Moscow, Russia. – P. 287.

269. Late results of surgical venous thrombectomy with ilio caval stenting / O. Hartung, F. Benmiloud, P. Barthelemy [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 2008. – Vol. 47, Iss. 2. – P. 381–387.

270. Launois, R. Linguistic validation of the 20 item-chronic venous disease quality-of-life questionnaire (CIVIQ-20) / R. Launois, A. Mansilha, F. Lozano // *Phlebology*. – 2014. – Vol. 29, Iss. 7. – P. 484–487.

271. Lichtenberg, Michael K. W. Thrombectomy procedures – mechanical, surgical, pharmaceutical / Michael K. W. Lichtenberg. – 1st ed. – Bremen: Uni-Med, 2014.

272. Lim, C. S. Mechanical characteristics of venous stents to overcome challenges of venous outflow obstruction / C. S. Lim, S. A. Black // *International Angiology*. – 2022. – Feb 09. – URL: <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.22.04773-3>. – Online ahead of print.

273. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial / T. Enden, Y. Haig, N. E. Kløw [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379, Iss. 9810. – P. 31–38.

274. Long-term outcome after nonsurgical management of Paget-Schroetter syndrome / D. Silverberg, M. Fish, A. Lubetsky [et al.] // *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*. – 2021. – Vol. 9, Iss. 1. – P. 170–177.

275. Longterm Results After Surgical Thrombectomy and Simultaneous Stenting for Symptomatic Iliofemoral Venous Thrombosis / P. Hölper, D. Kotelis, N. Attigah [et al.] // *European journal of vascular and endovascular surgery*. – 2010. – Vol. 39, Iss. 3. – P. 349–355.

276. Low incidence of post-thrombotic syndrome in patients treated with new oral anticoagulants and percutaneous endovenous intervention for lower extremity deep venous thrombosis / M. Sharifi, W. Freeman, C. Bay [et al.] // *Vascular medicine*. – 2015. – Vol. 20, Iss. 2. – P. 112–116.

277. Low-dose, once-daily, intraclot injections of alteplase for treatment of acute deep venous thrombosis / R. Chang, M. K. Horne, T. H. Shawker [et al.] // *Journal of vascular and interventional radiology*. – 2011. – Vol. 22, Iss. 8. – P. 1107–1116.

278. Magnetic resonance venography for the detection of deep venous thrombosis: comparison with contrast venography and duplex Doppler ultrasonography / J. Carpenter, G. Holland, R. Baum [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 1993. – Vol. 18, Iss. 5. – P. 734–741.

279. Mahan, C. Improving prevention and treatment of venous thromboembolism: clinical trial results / C. Mahan, A.C. Spyropoulos // *Journal of medical economics*. – 2012. – Vol. 15, Iss. 4. – P. 611–622.

280. Malignancy Does not Affect Outcomes of Pharmacomechanical Thrombolysis in Acute Symptomatic Iliofemoral Deep Vein Thrombosis / W. J. Yoon, P. Halandras, B. Aulivola, P. Crisostomo // *Annals of vascular surgery*. – 2018. – Vol. 51. – P. 234–238.

281. Management of acute and chronic iliofemoral venous outflow obstruction: a multidisciplinary team consensus / S. A. Black, A. Alvi, S. J. Baker [et al.] // *International angiology*. – 2020. – Vol. 39, Iss. 1. – P. 3–16.

282. Mandrekar, J. N. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment / J. N. Mandrekar. – DOI 10.1007/s11255-023-03470-y // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2010. – Vol. 5, Iss. 9. – P. 1315–1316.

283. Mandrekar, J. N. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment / J. N. Mandrekar. – DOI 10.1097/JTO.0b013e3181ec173d // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2010. – Vol. 5, Iss. 9. – P. 1315–1316.

284. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis / T. Baglin, A. Hillarp, A. Tripodi [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2013. – Vol. 11, Iss. 4. – P. 756–760.

285. Mechanical thrombectomy with Treterotola compared with catheter-directed thrombolysis for treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis / K. M. Park, I. S. Moon, J. I. Kim [et al.] // *Annals of vascular surgery*. – 2014. – Vol. 28, Iss. 8. – P. 1853–1861.

286. Mechanism of venous valve closure and role of the valve in circulation / F. Lurie, R. L. Kisner, B. Eklof, D. Kessler // *Journal of vascular surgery*. – 2003. – Vol. 38, Iss. 5. – P. 955–961.

287. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation / W. W. Nelson, X.

Song, C. I. Coleman [et al.] // Current medical research and opinion. – 2014. – Vol. 30, Iss. 12. – P. 2461–2169.

288. Midterm outcome of pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis combined with stenting for treatment of iliac vein compression syndrome with acute iliofemoral deep venous thrombosis / C. Jiang, Y. Zhao, X. Wang [et al.] // Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders. – 2020. – Vol. 8, Iss. 1. – P. 24–30.

289. Modern endovascular methods of deep vein thrombosis therapy / A. Seredickiy, B. Sukovatykh, V. Muradian [et al.] // Abstract book of the 27th Congress of the world society of cardiovascular and thoracic surgeons (WSCTS-2017) «Bridging the GAPS». 1–3 September 2017, Astana, Kazakhstan. – P. 14.

290. Mortality in vitamin K antagonist-related intra cerebral bleeding treated with plasma or 4-factor prothrombin complex concentrate / A. Majeed, K. Meijer, R. Larrazabal [et al.] // Thrombosis and haemostasis. – 2014. – Vol. 111, Iss. 2. – P. 233–239.

291. Nine-year experience with insertion of vena cava filters in the intensive care unit / B. L. Paton, D. G. Jacobs, B. T. Heniford [et al.] // American journal of surgery. – 2006. – Vol. 192, Iss. 6. – P. 795–800.

292. Olaf, M. Deep Venous Thrombosis / M. Olaf, R. Cooney // Emergency Medicine Clinics of North America. – 2017. – Vol. 35, Iss. 4. – P. 743–770.

293. Optimal treatment duration of venous thrombosis / W. Ageno, F. Dentali, M. P. Donaoini, A. Squizzato // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2013. – Vol. 11, Suppl. 1. – P. 151–160.

294. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis / W. Ageno, A. S. Gallus, A. Wittkowsky [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 141, Iss. 2, Suppl. – P. e44S–e88S.

295. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism / G. Agnelli, H. R. Buller, A. Cohen [et al.] // The New England journal of medicine. – 2013. – Vol. 369, Iss. 9. – P. 799–808.

296. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism / R. Bauersachs, S. D. Berkowitz, B. Brenner [et al.] // The New England journal of medicine. – 2010. – Vol. 363, Iss. 26. – P. 2499–2510.

297. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies / M. H. Prins, A. W. A. Lensing, R. Bauersachs [et al.] // Thrombosis journal. – 2013. – Vol. 11, Iss. 1. – Art. 21.

298. Our short-term results with percutaneous mechanical thrombectomy for treatment of acute deep vein thrombosis / B. Ozpak, G. Ilhan, B. Ozcem, H. Kara // The Thoracic and cardiovascular surgeon. – 2016. – Vol. 64, Iss. 4. – P. 316–322.

299. Outcome of venous stenting following catheter directed thrombolysis for acute proximal lower limb venous thrombosis: a prospective study with venous Doppler follow-up 6at 1-year / B. C. Srinivas, S. Patra, B. Reddy [et al.] // Cardiovascular intervention and therapeutics. – 2015. – Vol. 30, Iss. 4. – P. 320–326.

300. Outcomes and predictors of failure of iliac vein stenting after catheter-directed thrombolysis for acute iliofemoral thrombosis / E. D. Avgerinos, Z. Saadeddin, A. N. Abou Ali [et al.]. – DOI 10.1016/j.jvsv.2018.08.014 // Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders. – 2019. – Vol. 7, Iss. 2. – P. 153–161.

301. Paget-Schroetter syndrome: A review and Algorithm (WASPS-IR) / M. Naeem, G. Soares, S. Ahn, T. P. Murphy // Phlebology. – 2015. – Vol. 30, Iss. 10. – P. 675–686.

302. Patel, S. H. Inferior Vena Cava Filtres for Recurrent Thrombosis Current Evidence / S. H. Patel, R. Patel // Texas Heart Institute journal. – 2007. – Vol. 34, Iss. 2. – P. 187–194.

303. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism / J. Douketis, A. Tosetto, M. Marcucci [et al.] // Annals of internal medicine. – 2010. – Vol. 153, Iss. 8. – P. 523–531.

304. Patterns of venous reflux and obstruction in patients with skin damage due to chronic venous disease / N. Labropoulos, P. J. Patel, J. E. Tiongson [et al.] // *Vascular and endovascular surgery*. – 2007. – Vol. 41, Iss. 1. – P. 33–40.

305. Percutaneous aspiration thrombectomy for the treatment of acute lower extremity deep vein thrombosis: is thrombolysis needed? / S. H. Kwon, J. H. Oh, T.-S. Seo [et al.] // *Clinical radiology*. – 2009. – Vol. 64, Iss. 5. – P. 484–490.

306. Percutaneous mechanical thrombectomy in the treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis: a systematic review / P. C. Wong, Y. C. Chan, Y. Law, S. W. K. Cheng // *Hong Kong medical journal*. – 2019. – Vol. 25, Iss. 1. – P. 48–57.

307. Percutaneous pharmacomechanical thrombectomy offers lower risk of post-thrombotic syndrome than catheter-directed thrombolysis in patients with acute deep vein thrombosis of the lower limb / C.-Y. Huang, H.-L. Hsu, T.-T. Kuo [et al.] // *Annals of vascular surgery*. – 2015. – Vol. 29, Iss. 5. – P. 995–1002.

308. Perrin, M. History of venous surgery // *Phlebology*. – 2012. – Vol. 19, Iss. 2. – P. 59–67.

309. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for acute Deep Vein Thrombosis: our case series / P. Rabuffi, S. Vagnarelli, A. Bruni [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2019. – Vol. 377, Iss. 233. – P. 2244–2252.

310. Pharmacomechanical thrombectomy in the management of deep vein thrombosis using the cleaner device: an initial single-center experience / A. Bozkurt, İ. Kırbaş, D. Kösehan [et al.] // *Annals of vascular surgery*. – 2015. – Vol. 29, Iss. 4. – P. 670–674.

311. Pharmacomechanical thrombectomy of acute deep vein thrombosis with the Trellis-8 isolated thrombolysis catheter / G. J. O'Sullivan, D. G. Lohan, N. Gough [et al.] // *Journal of vascular and interventional radiology*. – 2007. – Vol. 18, Iss. 6. – P. 715–724.

312. Pharmacomechanical thrombolysis with a rotator thrombolysis device in iliofemoral deep venous thrombosis / O. Karahan, H. B. Kutas, O. Gurbuz [et al.] // *Vascular*. – 2016. – Vol. 24, Iss. 5. – P. 481–486.

313. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism / J. Kelly, A. Rudd, R. R. Lewis, B. J. Hunt // Archives of internal medicine. – 2002. – Vol. 162, Iss. 7. – P. 747–756.
314. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial / Y. Haig, T. Enden, O. Grøtta [et al.] // Lancet Haematology. – 2016. – Vol. 3, Iss. 2. – P. e64–71.
315. Post-thrombotic syndrome: a clinical review / M. J. Baldwin, H. M. Moore, N. Rudarakanchana [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2013. – Vol. 11, Iss. 5. – P. 795–805.
316. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts / R. A. Douma, G. Le Gal, M. Söhne [et al.] // BMJ. – 2010. – Vol. 340. – Art. c1475. – URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.c1475>.
317. Prandoni, P. Treatment of patients with acute deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants in selected populations / P. Prandoni // Thrombosis research. – 2014. – Vol. 134, Iss. 2. – P. 227–233.
318. Predictive factors of effectiveness of streptokinase in deep venous thrombosis / C. Thery, J. J. Bauchart, M. Lesenne [et al.] // The American journal of cardiology. – 1992. – Vol. 69, Iss. 1. – P. 117–122.
319. Predictors of in-hospital mortality in elderly patients with acute venous thrombo-embolism: the SWiss Venous ThromboEmbolic Registry (SWIVTER) / D. Spirk, M. Husmann, D. Hayoz [et al.] // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33, Iss. 7. – P. 921–926.
320. Predictors of venous thromboembolism recurrence, adjusted for treatments and interim exposures: a population-based case-cohort study / J. A. Heit, B. D. Lahr, A. A. Ashrani [et al.] // Thrombosis research. – 2015. – Vol. 136, Iss. 2. – P. 298–307.

321. Predikting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH) / A. Tosoetto, A. Iorio, M. Marcucci [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2012. – Vol. 10, Iss. 6. – P. 1019–1025.

322. Prevention and management of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence / A. N. Nicolaides, J. Fareed, A. C. Spyropoulos [et al.] // *International angiology*. – 2024. – Vol. 43, Iss. 1. – 1–222.

323. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited / A. S. Wolberg, M. M. Aleman, K. Leiderman, K. R. Machlus // *Anesthesia and analgesia*. – 2012. – Vol. 114, Iss. 2. – P. 275–285.

324. Prophylactic inferior vena cava filters in trauma patients at high risk: follow-up examination and risk/benefit assessment / E. M. Langan, R. S. Miller, W. J. Casey [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 1999. – Vol. 30, Iss. 3. – P. 484–488.

325. Purposeful selection of variables in logistic regression / Z. Bursac, C. H. Gauss, D. K. Williams, D. W. Hosmer. – DOI 10.1186/1751-0473-3-17 // *Source Code for Biology and Medicine*. – 2008. – Vol. 3. – Art. 17.

326. Quality Improvement Guidelines for the Treatment of Lower Extremity Deep Vein Thrombolysis with Use of Endovascular thrombus Removal / S. Vedantham, P. E. Thorpe, J. F. Cardella [et al.] // *Journal of vascular and interventional radiology*. – 2014. – Vol. 25, Iss. 9. – P. 1317–1325.

327. Radaideh, Q. Iliac vein compression: epidemiology, diagnosis and treatment / Q. Radaideh, N. M. Patel, N. W. Shammash // *Vascular health and risk management*. – 2019. – Vol. 15. – P. 115–122.

328. Recommendations from the EGAPP Working Group: routine testing for Factor V Leiden (R506Q) and prothrombin (20210G>A) mutations in adults with a history of idiopathic VTE and their adult family members // *Genetics in medicine*. – 2011. – Vol. 13, Iss. 1. – P. 67–76.

329. Recurrent deep vein thrombosis: long-term incidence and natural history / N. Labropoulos, J. Jen, H. Jen [et al.] // *Annals of surgery*. – 2010. – Vol. 251, Iss. 4. – P. 749–753.

330. Rekanalisation einer Thrombose der V. cava superior mittels Aspirex-Katheter [Text] / P. Minko, A. Massmann, K. Obst-Gleditsch [et al.] // *Der Radiologe*.-2013.- №12.- S. 1115-1117.

331. Relation of thromboelastography parameters to conventional coagulation tests used to evaluate the hypercoagulable state of aged fracture patients / C. Liu, Z. Guan, Q. Xu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, Iss. 24. – Art. e3934.

332. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism / P. Prandoni, A. W. Lensing, M. H. Prins [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 2002. – Vol. 137, Iss. 12. – P. 955–960.

333. Results, after five months, of bilateral thrombectomy in the legs for altering venous thrombosis of a type called blue phlebitis (phlebitis with arteriospasm) / R. Fontaine, B. Briot, B. Vujadinovic, B. Winisdoerffer // *Strasbourg medical*. – 1955. – Vol. 6, Iss. 3. – P. 172–178.

334. RIETE Investigators. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry / F. J. Muñoz, P. Mismetti, R. Poggio [et al.] // *Chest*. – 2008. – Vol. 133, Iss. 1. – P. 143–148.

335. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely III Medical Patients / A. T. Cohen, T. E. Spiro, H. R. Büller [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2013. – Vol. 368, Iss. 6. – P. 513–523.

336. Rivaroxaban in the Treatment of Venous Thromboembolism and the Prevention of Recurrences: a practical approach / J. I. Arcelus, P. Domènech, M. Del C. Fernández-Capitan [et al.] // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. – 2015. – Vol. 21, Iss. 4. – P. 297–308.

337. Rivaroxaban versus Enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4): a randomized trial / A. G. G. Turpie, M. R. Lassen, B. L. Davidson [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373, Iss. 9676. – P. 1673–1680.

338. Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M. R. Patel, K. W. Mahaffey, J. Garg [et al.] // The New England journal of medicine. – 2011. – Vol. 365, Iss. 10. – P. 883–891.

339. Samama, M. M. Do new anticoagulants require laboratory monitoring? The clinician point of view / M. M. Samama, C. Guinet, L. Le Flem // Thrombosis research. – 2012. – Vol. 130, Suppl. 1. – P. S88–S89.

340. Schulman, S. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch / S. Schulman, M. A. Crowther // Blood. – 2012. – Vol. 119, Iss. 13. – P. 3016–3023.

341. Semba, C. P. Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis / C. P. Semba, M. D. Dake // Radiology. – 1994. – Vol. 191, Iss. 2. – P. 487–494.

342. Sibbing, D. Direct oral anticoagulants and antiplatelet agents. Clinical relevance and options for laboratory testing / D. Sibbing, M. Spannagl // Hämostaseologie. – 2014. – Vol. 34, Iss. 1. – P. 78–84.

343. Single-Session Percutaneous Mechanical Thrombectomy Using the AspirexS Device Plus Stenting for Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis: Safety, Efficacy, and Mid-Term Outcomes / R. Loffroy, N. Falvo, K. Guillen [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2020. – Vol. 10, Iss. 8. – Art. 544. – 11 p.

344. Spiral CT venography of the lower extremities by injection via an arm vein in patients with leg swelling / S. Yoshida, H. Akiba, M. Tamakawa [et al.] // The British journal of radiology. – 2001. – Vol. 74, No. 887. – P. 1013–1016.

345. Stenting of iliac vein obstruction following catheter-directed thrombolysis in lower extremity deep vein thrombosis / Q.-Y. Meng, X.-Q. Li, K. Jiang [et al.] // Chinese medical journal. – 2013. – Vol. 126, Iss. 18. – P. 3519–3522.

346. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result / P. Neglen, K. C. Hollis, J. Olivier, S. Raju // Journal of vascular surgery. – 2007. – Vol. 46, Iss. 5. – P. 979–990.

347. Strijkers, R. H. Risk factors of postthrombotic syndrome before and after deep venous thrombosis treatment / R. H. Strijkers, M. A. de Wolf, C. H. Wittens // *Phlebology*. – 2017. – Vol. 32, Iss. 6. – P. 384–389.

348. Surgical venous thrombectomy / C. Juhan, Y. Alimi, P. Di Mauro, O. Hartung // *Cardiovascular surgery*. – 1999. – Vol. 7, Iss. 6. – P. 586–590.

349. Technical success and short-term outcomes after treatment of lower extremity deep vein thrombosis with the ClotTriever system: A preliminary experience / J. Benarroch-Gampel, A. Pujari, M. Aizpuru[et al.] // *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*. – 2020. – Vol. 8, Iss. 2. – P. 174–181.

350. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards / F. Lurie, M. Passman, M. Meisner [et al.] // *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*. – 2020. – Vol. 8, Iss. 3. – P. 342–352.

351. The effect of dabigatran on select specialty coagulation assays / D. M. Adcock, R. Gosselin, S. Kitchen, D. M. Dwyre // *American journal of clinical pathology*. – 2013. – Vol. 139, Iss. 1. – P. 102–109.

352. The impact of a three-factor prothrombin complex concentrate on the anticoagulatory effects of the factor Xa inhibitor edoxaban / K. S. Brown, P. Wickremasingha, D. A. Parasrampur [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2015. – Vol. 136, Iss. 4. – P. 825–831.

353. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis / C. Chai-Adisaksopha, M. Crowther, T. Isayama, W. Lim // *Blood*. – 2014. – Vol. 124, Iss. 15. – P. 2450–2458.

354. The management and outcome of acute venous thromboembolism: a prospective registry including 4011 patients / J. I. Arcelus, J. A. Caprini, M. Monreal [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 2003. – Vol. 38, Iss. 5. – P. 916–922.

355. The origin of deep vein thrombosis: a venographic study / A. N. Nicolaides, V. V. Kakkar, E. S. Field, J. T. Renney // *The British journal of radiology*. – 1971. – Vol. 44, Iss. 525. – P. 653–663.

356. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association / S. R. Kahn, A. J. Comerota, M. Cushman [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130, Iss. 18. – P. 1636–1661.

357. The quantitative benefit of isolated, segmental, pharmacomechanical thrombolysis (ISPMT) for iliofemoral venous thrombosis / J. L. Martinez Trabal, A. J. Comerota, F. B. LaPorte [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 2008. – Vol. 48, Iss. 6. – P. 1532–1537.

358. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients / P. Prandoni, F. Noventa, A. Ghirarduzzi [et al.] // *Haematologica*. – 2007. – Vol. 92, Iss. 2. – P. 199–205.

359. The role and principles of stenting in acute iliofemoral venous thrombosis / E. D. Avgerinos, S. Black, M. J. van Rijn, H. Jalaie. – DOI 10.1016/j.jvsv.2024.101868 // *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*. – 2024. – Vol. 12, Iss. 5. – Art. 101868.

360. *The Vein Book* / ed. J. J. Bergan. – Elsevier Academic Press, 2008. – 617 p.

361. Thrombus embolization into IVC filters during catheter-directed thrombolysis for proximal deep venous thrombosis / T. Kolbel, A. Alhadad, S. Acosta [et al.] // *Journal of endovascular therapy*. – 2008. – Vol. 15, Iss. 5. – P. 605–613.

362. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials / B. L. Limone, A. V. Hernandez, D. Michalak [et al.] // *Thrombosis research*. – 2013. – Vol. 132, Iss. 4. – P. 420–426.

363. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis / S. Schulman, A. K. Kakkar, S. Z. Goldhaber [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, Iss. 7. – P. 764–772.

364. Treatment of high-risk venous thrombosis patients using low-dose intraclot injections of recombinant tissue plasminogen activator and regional anticoagulation / R. Chang, J. A. Butman, R. R. Lonser [et al.] // *Journal of vascular and interventional radiology*. – 2013. – Vol. 24, Iss. 1. – P. 27–34.

365. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study / G. Agnelli, A. Gallus, S. Z. Goldhaber [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116, Iss. 2. – P. 180–187.

366. Ultrasound Imaging of Superficial Venous Thrombosis in the Upper and Lower Extremities: Closing the Gap Between Clinical Management Guidelines and Ultrasound Practice Parameters / Z. T. Smith, A. R. Bagley, D. Guy [et al.] // *Journal of ultrasound in medicine*. – 2021. – Vol. 41, Iss. 3. – P. 535–542.

URL: <https://doi.org/10.2310/6670.2007.00064>.

367. Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department / D. R. Anderson, M. J. Kovacs, C. Dennie [et al.] // *The Journal of emergency medicine*. – 2005. – Vol. 29, Iss. 4. – P. 399–404.

368. Utility of thrombiningeneration assay in the screening of factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A mutations and protein S deficiency / N. Hezard, L. Bouaziz-Borgi, M. G. Remy, P. Nguyen // *Clinical chemistry*. – 2006. – Vol. 52, Iss. 4. – P. 665–670.

369. Validation of the Villalta scale in assessing post-thrombotic syndrome using clinical, duplex, and hemodynamic comparators / R. L. Christopher, E. Kalodiki, A. Mustapha, G. Geroulakos // *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*. – 2014. – Vol. 2, Iss. 1. – P. 8–14.

370. Valves of the deep venous system: an overlooked risk factor / E. G. Brooks, W. Trotman, M. P. Wadsworth [et al.] // *Blood*. – 2009. – Vol. 114, Iss. 6. – P. 1276–1279.

371. Vandy, F. C. Acute Deep Venous Thrombosis: Pathophysiology and Natural History / F. C. Vandy, T. W. Wakefield // *Rutherford's Vascular Surgery*. – 7th ed. – Saunders, 2010. – Vol. 1. – P. 736–754.

372. Vasquez, M. A. Venous Clinical Severity Score and quality-of-life assessment tools: application to vein practice / M. A. Vasquez, C. E. Munschauer // *Phlebology*. – 2008. – Vol. 23, Iss. 6. – P. 259–275.

373. Vedantham, S. Reporting standards for endovascular treatment of lower extremity deep vein thrombosis / S. Vedantham // *J. Vasc Interv Radiol*. – 2006. – Vol. 2017. – P. 417–434.

374. Vein wall re-endothelialization after deep vein thrombosis is improved with low-molecular-weight heparin / D. K. Moaveni, E. M. Lynch, C. Luke [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 2008. – Vol. 47, Iss. 3. – P. 616–624.

375. Venous Thromboembolism. A Public Health Concern / M. G. Beckman, W. C. Hooper, S. E. Critchley, T. L. Ortel // *American journal of preventive medicine*. – 2010. – Vol. 38, №4S. – P. 495–501.

376. Virchow, R. Metastatical dyscrasiae / R. Virchow // *Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology*. – New York, 1858. – P. 230–254.

377. Wu, M. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis / M. Wu, M. Thiagarajan // *Annual review of medicine*. – 1996. – Vol. 47. – P. 315–331.

378. Yamashita, Y. Venous thromboembolism: Recent advancement and future perspective / Y. Yamashita, T. Morimoto, T. Kimura // *Journal of cardiology*. – 2022. – Vol. 79, Iss. 1. – P. 79–89.

379. Yeh, C. H. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism / C. H. Yeh, P. L. Gross, J. I. Weitz // *Blood*. – 2014. – Vol. 124, Iss. 7. – P. 1020–1028.