

На правах рукописи

ФОМИН

Кирилл Николаевич

**ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД
К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ТРОМБОЗОМ
ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЕГО ИСХОДОВ**

14.01.26 — сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург — 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Сорока Владимир Васильевич — доктор медицинских наук профессор.

Официальные оппоненты:

Вавилова Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра лабораторной медицины и генетики, заведующая кафедрой.

Мельников Михаил Викторович — доктор медицинских наук профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии, профессор кафедры.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

Защита состоится «20» января 2020 г. в 14 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 215.002.14 на базе ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ по адресу: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ.

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук доцент



И. И. Дзидзава

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО), к которым относят тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз подкожных вен (ТПВ) и тромбозэмболию легочных артерий (ТЭЛА), на протяжении многих десятилетий остаются важнейшей клинической проблемой, затрагивающей профессиональную сферу врачей многих специальностей (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозэмболических осложнений, 2014). Частота возникновения ТГВ нижних конечностей варьирует от 50 до 300 случаев на 100 000 населения в год (White R. H. et al., 2003). Связанное с ТГВ и ТПВ осложнение — ТЭЛА — обуславливает высокую летальность больных, достигающую 11–23% (Hölper P. et al., 2010). Крайне неблагоприятным исходом перенесенного ТГВ у 20–60% больных становится посттромботическая болезнь (ПТБ). В 5–15% случаев это осложнение имеет тяжелое течение с развитием трофических язв, резистентных к консервативной терапии, что часто заканчивается инвалидизацией больных (Hölper P., Kotelis D., Attigah N. et al., 2010).

Учитывая фенотипические особенности больных с ВТЭО, многообразие механизмов действия используемых антикоагулянтов, отличия в терапии и тактике консервативного и оперативного лечения, возможность одинакового лечения всех больных с ВТЭО ставится под сомнение (Шайдаков Е. В., 2014).

Суммируя изложенное, можно заключить, что, несмотря на широкий арсенал современных методов диагностики и лечения поражений венозного русла, количество тяжелых общих и местных осложнений остается высоким. Разработка индивидуальной тактики лечения больных с тромбозом глубоких вен может стать важным направлением улучшения исходов их лечения и профилактики посттромботической болезни.

Степень разработанности темы исследования

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей — сложная медико-социальная проблема. С одной стороны, схемы лечения этих пациентов однотипны, с другой, стандартный подход часто не позволяет достичь оптимальных результатов.

Долгое время считалось, что главная проблема лечения больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей — тромбозэмболия легочной артерии. Современные схемы консервативного и оперативного лечения, передовые технологии хирургической профилактики этого осложнения минимизируют риски ее возникновения. Не менее грозным и часто встречающимся осложнением течения тромбоза глубоких вен является посттромботическая болезнь нижних конечностей, снижающая качество жизни таких больных и даже их инвалидизируя.

Проблемы лечения пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, а также профилактики развития посттромботической болезни изучены во многих многоцентровых исследованиях, однако их результаты часто противоречивы. Это может свидетельствовать о недооценке таких факторов, как индивидуальность каждого больного, лежащая в основе особенностей и неповторимости течения патологических процессов в каждом конкретном случае (фенотипические особенности, семейный анамнез, генетические отличия, разнообразная реактивность в ответ на текущее заболевание и т. д.).

В настоящее время недостаточно стандартизированы новые диагностические подходы, кроме банальных и общеизвестных. В лечебной тактике экономические принципы часто превалируют над патогенетическими. Учитывая серьезность последствий потенциально возможной ТЭЛА при тромбозе глубоких вен, посттромботической болезни нижних конечностей часто не оказывается должного внимания ни в прово-

димых исследованиях, ни в реальной врачебной практике. Все это свидетельствует о необходимости поиска ответа на главные вопросы — создание оптимальной лечебно-диагностической программы с учетом индивидуальных особенностей заболевания и предупреждения одного из наиболее тяжелых осложнений — посттромботической болезни нижней конечности.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей путем разработки алгоритма персонифицированного подхода к лечебно-диагностическим мероприятиям, направленным на профилактику развития посттромботической болезни.

Задачи исследования

1. Оценить влияние фенотипических особенностей больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, а также клинико-анатомических особенностей заболевания на отдаленные результаты лечения.
2. Изучить эффективность хирургических методов лечения больных с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей в сравнении с методами консервативного лечения для снижения тяжести посттромботической болезни в отдаленном периоде.
3. Провести сравнительный анализ эффективности лечения больных с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей антикоагулянтными препаратами с разным механизмом действия.
4. Сравнить выраженность реканализации тромбированных вен в отдаленном периоде заболевания у больных, получавших консервативное и хирургическое лечение, и изучить связь степени реканализации глубоких вен с выраженностью посттромботической болезни в отдаленном периоде.
5. Создать модель прогноза вероятности развития посттромботической болезни и ее тяжести в отдаленном периоде консервативного лечения тромбоза глубоких вен. Исходя из особенностей заболевания, а также фенотипических характеристик больных, разработать прогностические критерии неблагоприятного течения тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Научная новизна исследования

Впервые проведены прямые сравнения антикоагулянтов разного механизма действия с точки зрения их влияния на формирование посттромботической болезни в отдаленном периоде тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Установлены ранние критерии высокого риска формирования посттромботической болезни у таких больных. Создана модель прогнозирования неблагоприятного исхода консервативного лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Выявлено, что наиболее тяжелое течение заболевания наблюдается у больных моложе 46 лет и пациентов с индексом массы тела более 30 кг/м^2 , а также у пациентов с сохранением интенсивности венозной недостаточности при проведении консервативной терапии, измеряемой по шкале Villalta на 7-й день от начала лечения суммой более 2 баллов.

Определена эффективность хирургических методов лечения больных с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей в сравнении с методами консервативного лечения для предотвращения формирования посттромботической болезни.

Проведены прямые сравнения антикоагулянтов разных механизмов действия. Изучена динамика изменений интенсивности венозной недостаточности у пациентов, принимающих различные антикоагулянты.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана и научно обоснована персонифицированная тактика лечения больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Создана математическая модель, позволяющая прогнозировать исходы консервативного лечения пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Изучена методика малоинвазивного хирургического лечения (катетер-направленного тромболизиса) данного заболевания, проведены ее прямые сравнения с консервативной терапией.

Определена связь реканализации венозного просвета и тяжести посттромботической болезни в отдаленном периоде. Доказано, что чем больше степень реканализации венозного просвета, тем меньшая выраженность посттромботической болезни через 1 год после перенесенного тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Выявлено, что катетер-направленный тромболизис приводит к более быстрому уменьшению интенсивности венозной недостаточности в сравнении с консервативной терапией, однако разницы в частоте посттромботической болезни через 1 год после перенесенного тромбоза глубоких вен нижних конечностей у больных, лечившихся хирургическими и консервативными методами, не обнаруживается.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Теоретической основой послужили данные литературы отечественных и зарубежных авторов. Объектом научного исследования были пациенты с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей, поступившие в Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт им. И. И. Джанелидзе», проходившие как амбулаторное, так и стационарное консервативное лечение, а также госпитализированные на отделение сосудистой хирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница» ОАО «РЖД», где им проводился катетер-направленный тромболизис.

Предметом исследования являлась оценка факторов, влияющих на тяжесть посттромботической болезни в отдаленном периоде у пациентов с перенесенным тромбозом глубоких вен.

Работа выполнена в дизайне сравнительных открытых ретроспективного и проспективного исследований результатов лечения пациентов с острым тромбозом глубоких вен с применением клинических, эпидемиологических, лабораторных, инструментальных методов и статистического анализа в соответствии с принципами доказательной медицины. На основании анализа полученных данных были сформулированы практические рекомендации, способствующие повышению эффективности лечения больных с острым венозным тромбозом.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Катетер-направленный тромболизис приводит к ускоренному снижению интенсивности венозной недостаточности в сравнении с консервативной терапией.

2. Пациенты с острым венозным тромбозом глубоких вен нижних конечностей, принимающие варфарин, дабигатран или ривароксабан, через 1 год после перенесенного заболевания имеют одинаковую выраженность посттромботической болезни, несмотря на различную динамику изменений венозной недостаточности в течение указанного срока.

3. При сравнении результатов консервативного и хирургического методов лечения наибольшая степень реканализации тромбированных вен достигается после катетер-направленного тромболизиса. Чем выше степень реканализации глубоких вен, тем меньше риск возникновения посттромботической болезни через 1 год лечения и наблюдения.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования доложены и обсуждены на заседании Ученого совета Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт им. И. И. Джанелидзе», Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. ак. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные теоретические положения и практические рекомендации представлены в докладах и демонстрациях на научных конференциях: на Всероссийском съезде сосудистых хирургов и ангиологов в 2015 году, г. Сочи; на 3-м съезде Ассоциации врачей скорой помощи в 2015 году, г. Ташкент (Узбекистан); на 11-й научно-практической конференции Ассоциации флебологов России в 2016 году, г. Новосибирск; на 66-м международном съезде Европейского общества сердечно-сосудистых и эндоваскулярных хирургов (European Society of cardio-vascular and endovascular surgery) в 2017 году, г. Салоники (Греция); на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы патологии гемостаза» в 2018 году, Санкт-Петербург; на 32-м европейском съезде по сосудистой хирургии (European Society of Vascular Surgery) в 2018 году, г. Валенсия (Испания).

На основании результатов исследования опубликовано методическое пособие: «Диагностика и лечение венозных тромбозов в многопрофильных стационарах» (Санкт-Петербург, 2016). Основные положения диссертации внедрены в лечебную, научно-исследовательскую работу Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт им. И. И. Джанелидзе».

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ, 3 из которых — в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных исследований.

Личное участие автора в получении результатов

Автором лично разработаны цель, задачи и методы исследования, отобраны пациенты с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей, проведено их лечение и динамическое наблюдение, собраны отдаленные результаты. Автор лично участвовал в проведении ультразвукового исследования сосудов нижних конечностей, оценке состояния венозного русла, характера тромботического процесса, а также был участником проведенных оперативных вмешательств катетер-направленного тромболитика. Полученные результаты автором обобщены, статистически проанализированы, обсуждены и сопоставлены с данными литературы, что позволило обоснованно сформулировать выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, пяти глав, из которых три — результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 167 работ, в том числе 44 отечественных и 123 иностранных авторов. Текст содержит 29 таблиц и 32 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В дизайн исследования включены пациенты с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, получавшие только антикоагулянтную терапию или прошедшие малоинвазивное хирургическое вмешательство — катетер-направленный тромболизис с последующим проведением антикоагуляции. Пациенты с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей, перенесшие открытую тромбэктомию из глубоких вен, в исследование не включены.

В проспективное клиническое исследование включены 128 больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Работа проводилась на базе отделения сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт им. И. И. Джанелидзе» (приносим свою благодарность заведующему отделением сосудистой хирургии д. м. н. С. П. Нохрину), где получали консервативное лечение 102 больных с помощью различных вариантов антикоагулянтной терапии, и на отделении сосудистой хирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница, ОАО «РЖД» (благодарность заведующему отделением сосудистой хирургии к. м. н. И. Н. Соськину), где 26 пациентам был выполнен катетер-направленный тромболизис с 2014 по 2017 год.

Пациенты группы консервативного лечения были распределены на 3 подгруппы. В первую подгруппу ($n = 23$) вошли больные, которые получали нефракционированный гепарин (дозировка 500 ед/кг массы тела, кратность приема 3 раза в день подкожно, под контролем АЧТВ, значения которого поддерживались в 1,5–2 раза выше нормы и измерялись 4 раза в день) и варфарин в дозировке 5 мг однократно 1 раз в день с первого дня. Через 5 дней проводилось измерение значений МНО. В случае достижения значений этого лабораторного показателя до 2,0–3,0 гепарин отменяли. Через 2 дня выполнялся контроль МНО. Если и в эти сроки значения МНО входили в референсные значения, дозировка варфарина не изменялась, а контроль МНО выполнялся один раз в месяц. В случае недостаточных значений МНО гепарин не отменяли, а дозировку варфарина увеличивали на 1,25 мг. Далее измерение МНО проводилось через 2 дня. Если значение МНО достигало 3,0–4,0, суточная дозировка варфарина уменьшалась на 0,625 мг с последующим контролем МНО через 2 дня. Если МНО составляло более 4,0, один прием препарата пропускался, далее суточная доза уменьшалась на 1,25 мг с контролем МНО через 2 дня для определения тактики дальнейшего назначения препарата по вышеуказанной схеме.

Во вторую подгруппу ($n = 40$) вошли пациенты, получавшие в качестве консервативной терапии ривароксабан на протяжении всего периода лечения, а именно 15 мг 2 раза в день на протяжении 21 суток. Далее курс лечения продолжался приемом препарата по 20 мг 1 раз в день 6 месяцев.

Третью подгруппу ($n = 39$) составляли больные, получавшие с первого дня нефракционированный гепарин в течение 5 суток. С 6-го дня пациенты начинали получать терапию препаратом дабигатран (150 мг 2 раза в день) в течение 6 месяцев.

В группу хирургического лечения вошли 26 больных (из общей выборки 128), которым была осуществлена процедура катетер-направленного тромболизиса с последующей терапией препаратом ривароксабан в течение 6 месяцев по указанной выше схеме консервативного лечения.

Оперативное пособие проводилось по следующей схеме. После выполненных стандартных обследований (клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи, УЗДС сосудов нижних конечностей, рентгенография

легких, по показаниям — фиброгастродуоденоскопия и/или фиброколоноскопия, КТ-ангиопульмонография при подозрении на ТЭЛА) больной направлялся в операционную для проведения оперативного вмешательства. Выполняли пункцию и катетеризацию подколенной вены (интродьюсер 6F) и производилась флебография. Во время исследования определялось распространение контраста по глубоким венам, наличие дефектов их заполнения, а также наличие и выраженность венозного коллатерального кровообращения. Это позволяло определить локализацию тромботической окклюзии и положение вершины тромботических масс. После определения локализации и протяженности тромбов выполнялось проведение проводника через тромботические массы, устанавливалась инфузионная система Fountain infusion systems (4–5 F). Выбор вводимой внутривенно длины инфузионной части катетера определялся на основании результатов флебографии. Проксимальный конец инфузионной системы подводился к вершине тромба, дистальный — к его дистальной части. Катетер смещался в дистальном направлении, выполнялась серия снимков. В катетер вводился торцевой окклюдер и после удаления газа из катетера подсоединялось устройство для введения тромболитика. После этого пациент переводился в реанимационное отделение для проведения катетер-направленного тромболитика.

Лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии включало:

1. Введение гепарина подкожно в дозировке 500 ед/кг массы тела кратностью введения 3 раза под контролем АЧТВ (целевое значение АЧТВ 1,5–2,5 выше нормы), измеряемым 2 раза в сутки.

2. Введение тромболитика (урокиназа) через катетер fountain infusion systems по схеме: введение 30 мл получившегося раствора через пульсатор в течение 30 мин с режимом пульсации каждые 2,5 минуты, всего 10 введений. В одном пульсовом введении 1 мл раствора содержался 1 мг урокиназы. Далее производилось разведение 30 мг урокиназы в 2500 мл физиологического раствора с последующим внутривенным введением через инфузомат со скоростью 104 мл в час. В общей сложности скорость введения урокиназы составляла 1,25 мг в час.

3. Компрессионную терапию нижней конечности компрессионным трикотажем 2 класса компрессии или эластическим бинтом средней степени растяжимости.

В период катетер-направленного тромболитика проводились:

1. Мониторирование пульса и артериального давления.
2. Контроль АЧТВ, фибриногена, гемоглобина, антитромбина и тромбоцитов каждые 12 часов.
3. Контроль уровня Д-димера каждые 24 часа.
4. Контроль симптомов ТЭЛА.
5. Контроль симптомов кровотечения (больших кровотечений, малых кровотечений из места пункции).

Оценка результата тромболитика проводилась с помощью многопроекционных флебограмм 1 раз в день на протяжении всей процедуры, которая обычно продолжалась 2–3 суток (Рисунок 1).

Процедура катетер-направленного тромболитика прекращалась в следующих случаях:

1. Снижение концентрации фибриногена ниже референсного значения.
2. Снижение концентрации Д-димера ниже референсного значения.
3. Открытие просвета вены на всем протяжении более 50% (градация лизиса II или III по Protack C).
4. Появление признаков краниального или желудочно-кишечного кровотечения (большие кровотечения).

После выполненной процедуры катетер-направленного тромболитика все больные получали препарат ривароксабан в лечебной дозировке в течение 6 месяцев.

Вне зависимости от выбора метода лечения все больные получали венотоники (по 1 таб. детралекс 500 мг два раза в день на протяжении 2 месяцев два курса в год). Все пациенты носили компрессионный трикотаж 2-го класса компрессии (первые 72 часа постоянное ношение, далее постоянное дневное ношение) на протяжении всего периода лечения и наблюдения.

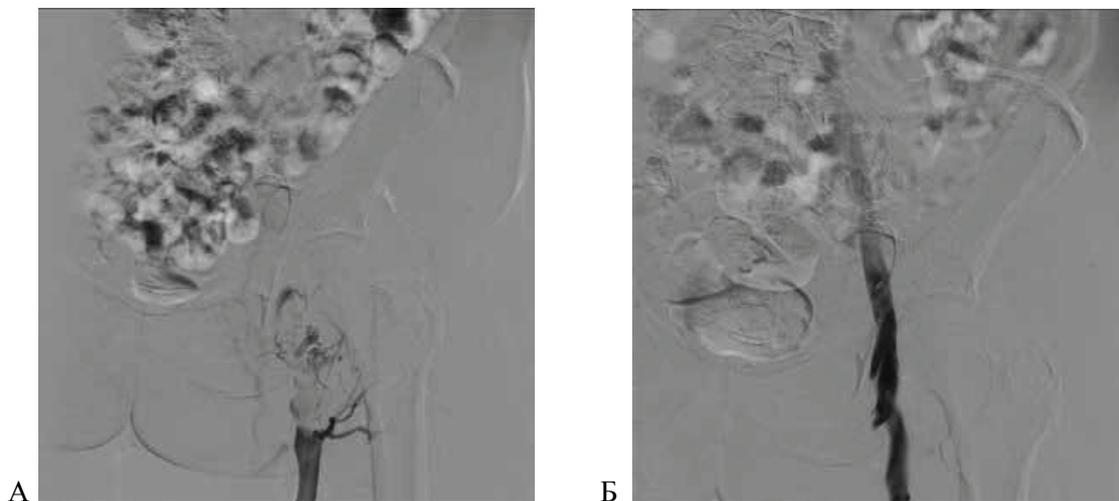


Рисунок 1 — Флебограммы пациентки В., 60 лет (история болезни № 12378/673098) с илеофemorальным флеботромбозом левой нижней конечности. А — флебограмма в 1-й день лечения. Б — флебограмма на 4-й день лечения

Для проведения комплексного исследования и оценки его результатов все пациенты были распределены по группам методом случайной выборки.

Критериями включения больных в исследование являлись: тромбоз в системе нижней полой вены, возраст больного ≥ 18 лет, давность венозного тромбоза не более 30 дней, ожидаемая продолжительность жизни более 1 года, возможность регулярного посещения контрольных осмотров. Не включались в исследование пациенты с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей, с нарушенной функцией почек, с аллергической реакцией на ношение компрессионного трикотажа, онкологические больные.

Все исследуемые больные проходили обследование в определенные дни: в 1-й, 4-й, 7-й дни, через 1, 6 и 12 месяцев после начала заболевания. Обследование включало различные направления и методики. Оценивались признаки, исследуемые в 1-й день (рост, вес, цвет волос, цвет глаз, давность тромбоза, врожденные тромбофилии, семейный анамнез венозного тромбоза, рецидивирующий характер, проксимальная граница тромботического поражения, протяженность тромбоза, вовлеченность поверхностных вен в тромботический процесс, сопутствующая патология). Некоторые признаки исследовались в динамике в 1-й, 4-й, 7-й дни, через 1, 6 и 12 месяцев (напряженность системной воспалительной реакции, интенсивность венозной недостаточности по шкале Виллалта, экзогенность тромботических масс, степень реканализации просвета вены, флотация проксимального участка тромба, уровень лейкоцитов и тромбоцитов крови, МНО, АЧТВ, ПТИ, ПТВ, С-реактивного белка, фибриногена).

Для обработки результатов исследования применяли язык статистического программирования R (R Core Team, 2017). Так как при анализе статистических показателей выявлены множественные отклонения распределений от нормального ряда (для проверки нормальности распределения использовался тест Шапиро–Уилка), в работе

использовались методы непараметрической статистики: тест Краскела–Уоллиса при сравнении нескольких групп, тест Манна–Уитни–Уилкоксона для сравнения двух групп (с корректировкой Беньямини–Йекутили в случае множественных сравнений). Для анализа изменений показателей в динамике по видам терапии применяли тест Фридмана, для анализа таблиц сопряженности — тест Фишера. В качестве дополнительных методов анализа использовали так называемые «деревья решений», а также кластерный анализ и алгоритм fuzzy C-Means (Maechler M., Rousseeuw P., Struyf A., Hubert M., Hornik K., 2017).

Результаты исследований

Сроки поступления больных составляли от нескольких часов с момента возникновения тромбоза до 28 дней. В среднем это значение составило $5,6 \pm 2,8$ дня и было без статистически значимых различий между разными группами (Kruskal–Wallis rank chi-squared = 2,7809, df = 3, p-value = 0,4266). Распределение больных по возрасту в обеих группах было также без статистически значимой разницы между группами (Kruskal–Wallis rank chi-squared = 4,9025, df = 3, p-value = 0,1791). Все больные исследовались и сравнивались по наличию сопутствующих заболеваний. Статистически значимых различий по этому показателю среди пациентов всех групп и подгрупп получено не было.

Эффективность и безопасность лечения больных с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей изучалась путем сравнительной оценки следующих видов клинических исходов в разных группах больных (Таблица 1).

Наиболее существенным неблагоприятным клиническим исходом лечения больных с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей, патогенетически связанным с основным заболеванием, была посттромботическая болезнь пораженной нижней конечности (Таблица 2).

Таблица 1 — Клинические исходы и их частота у пациентов при разных видах и схемах лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей

Виды клинических исходов	1-я группа						2-я группа		p
	«Варфарин» n = 23		«Ривароксабан» n = 40		«Дабигатран» n = 39		«Катетер-направленный тромболизис» n = 26		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Симптомная ТЭЛА во время лечения	0	0	0	0	0	0	0	0	—
Рецидив венозного тромбоза	0	0	1	3	0	0	1	4	0,8
Большие и малые кровотечения	2	9	1	3	0	0	1	4	0,28
Посттромботическая болезнь через 1 год лечения	8	50	10	38	16	52	8	31	0,5
Летальный исход, связанный прогрессированием венозного тромбоза	0	0	0	0	0	0	0	0	—
Летальный исход, не связанный с прогрессированием венозного тромбоза	0	0	3	8	2	5	0	0	0,5

Таблица 2 — Тяжесть посттромботической болезни у пациентов различных групп через 1 год

Степень тяжести ПТБ	1-я группа						2-я группа	
	«Варфарин» n = 16		«Ривароксабан» n = 25		«Дабигатран» n = 31		«Катетер-направленный тромболизис» n = 26	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ПТБ нет	8	50	16	62	15	48	18	69
ПТБ легкой степени	6	38	10	38	15	48	8	31
ПТБ средней степени	2	13	0	0	1	4	0	0
ПТБ тяжелой степени	0	0	0	0	0	0	0	0

Среди подгрупп пациентов, получавших консервативную терапию, относительно наименьшее количество больных с развившейся посттромботической болезнью наблюдалось в группе пациентов, принимавших препарат ривароксабан (у 62% пациентов отсутствовали признаки ПТБ через 1 год наблюдения). В подгруппе «Варфарин» половина больных имели признаки ПТБ (50%), а в подгруппе «Дабигатран» 52%. При этом наибольшая степень ПТБ, а именно — средняя ее степень, у большего числа больных наблюдалась при приеме препарата варфарин (2 пациента с ПТБ средней степени тяжести). В группе больных, которым выполнялся катетер-направленный тромболизис, через 1 год наблюдения посттромботическая болезнь была отмечена у 31% наблюдаемых (8 пациентов). Однако статистически значимой разницы между группами пациентов, получавших разные варианты лечения, выявлено не было (ОШ = 0,51, 95% ДИ [0,17; 1,43], p-value = 0,18).

Учитывая распространенность такого клинического исхода как посттромботическая болезнь, основной акцент в дальнейшем исследовании был сделан на детальное изучение закономерностей развития данного осложнения.

Для оценки влияния различных факторов на риск возникновения посттромботической болезни у больных с тромбозом глубоких вен были исследованы следующие факторы:

- 1) время от начала заболевания и до начала лечения;
- 2) возраст больных;
- 3) индекс массы тела;
- 4) вид препарата при проведении антикоагулянтной терапии;
- 5) разновидность тактики лечения (консервативная терапия или тромболизис);
- 6) степень реканализации венозного просвета;
- 7) уровень проксимальной границы тромботического поражения;
- 8) протяженность тромботического поражения;
- 9) факт вовлечения в тромботический процесс не только глубоких, но и поверхностных вен.

*Влияние времени от начала заболевания до начала лечения на тяжесть
посттромботической болезни*

С помощью теста Краскела–Уоллиса были сопоставлены исходы консервативного лечения больных с тромбозом глубоких вен через 1 год в зависимости от времени от начала заболевания до начала лечения. Пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от давности заболевания (0–5 дней, 6–10 дней, более 11 дней). Каждая группа, в свою очередь, была распределена на 3 подгруппы в зависимости от вида принимаемого антикоагулянта. Для проверки данных на соответствие распределения был применен тест Краскела–Уоллиса, который показал отсутствие статистически значимых различий между временем от начала заболевания и степенью ПТБ через

1 год лечения (Kruskal–Wallis chi-squared = 4,6324, df = 6, p-value = 0,5917). Это прослеживалось как в целом между группами, так и между пациентами, вошедшими в разные подгруппы.

Влияние возраста больного на тяжесть посттромботической болезни

С помощью алгоритма RPART (Recursive Partitioning and Regression Trees) была построена математическая модель, посредством которой было доказано, что больные моложе 46 лет и пациенты 46 лет и старше имеют различные исходы консервативного лечения. Для сравнительного анализа все пациенты были распределены на 2 группы: моложе 46, а также 46 лет и старше. Все данные были проанализированы с помощью теста Манна–Уитни–Уилкоксона. Результаты консервативного лечения пациентов моложе 46 лет (медиана тяжести посттромботической болезни в группе больных моложе 46 лет составляла 5,0, ДИ = 2–5) оказались незначительно лучше, чем в группе больных 46 лет и старше (медиана тяжести посттромботической болезни в группе 46 лет и старше составляла 2,0, ДИ = 0–5). Однако статистически значимой разницы в сравнительном математическом тесте выявлено не было ($W = 611$, p-value = 0,4452).

Таблица 3 — Тяжесть посттромботической болезни у пациентов моложе 46 лет, принимающих различные антикоагулянты

Вид принимаемого антикоагулянта	Число больных	Медиана тяжести посттромботической болезни, баллы	Доверительный интервал 95%	Интерквартильный размах
Варфарин	4	1	0–5	0–2,75
Ривароксабан	12	5	2–5	2–5
Дабигатран	6	5,5	2,5–6	5–6

Таблица 4 — Тяжесть посттромботической болезни через 1 год у пациентов 46 лет и старше, принимающих различные антикоагулянты

Вид принимаемого антикоагулянта	Число больных	Медиана тяжести посттромботической болезни, баллы	Доверительный интервал 95%	Интерквартильный размах
Варфарин	11	5	0–6	1–6
Ривароксабан	14	0	0–2	0–1,5
Дабигатран	25	2	2–5	2–6

Также пациенты были разделены на 3 подгруппы в зависимости от вида принимаемого антикоагулянта (всего 6 подгрупп). Для математической обработки данных был применен тест Краскела–Уоллиса (Таблицы 3, 4).

У больных с тромбозом глубоких вен моложе 46 лет наилучшие результаты консервативного лечения наблюдались у пациентов, принимавших варфарин (Таблица 3). Наибольшая сумма баллов по шкале Villalta (наибольшая степень выраженности посттромботической болезни) наблюдалась у больных, принимавших дабигатран (Kruskal–Wallis chi-squared = 4,6846, df = 2, p-value = 0,04611).

В группе больных 46 лет и старше наилучшие результаты лечения наблюдались у пациентов, принимавших ривароксабан (Kruskal–Wallis chi-squared = 7,7917, df = 2, p-value = 0,02033) (Таблица 4).

Таким образом, через год после начала лечения пациенты моложе 46 лет имели лучшие результаты лечения при приеме варфарина, а больные 46 лет и старше — при приеме ривароксабана.

Влияние индекса массы тела больного на тяжесть посттромботической болезни

Для изучения связи индекса массы тела с тяжестью ПТБ через 1 год после перенесенного тромбоза глубоких вен нижних конечностей все больные были поделены на 2 группы: с индексом массы тела менее 30 кг/м² (1-я группа, 47 больных) и больше или равным 30 кг/м² (2-я группа, 25 больных). Это пороговое значение было использовано также при обобщении результатов многофакторного анализа. Для сравнения результатов лечения между 1-й и 2-й группами больных был использован тест Манна–Уитни–Уилкоксона.

Проведенный анализ данных свидетельствует о том, что результаты консервативного лечения были наилучшими у больных с ИМТ менее 30 кг/м² (медиана тяжести посттромботической болезни 2 балла, ДИ (95%) 0–5). У таких пациентов наблюдалась меньшая тяжесть ПТБ по сравнению с группой больных с ИМТ, равным или более 30 кг/м² (медиана тяжести посттромботической болезни 5 баллов, ДИ (95%) 2–6). Установленные различия оказались статистически значимыми ($W = 325$, $p\text{-value} = 0,001379$) (Рисунок 2).

По приведенной выше схеме пациенты были распределены не только по ИМТ, но и по виду получаемых антикоагулянтов. Для этого все данные были обработаны с помощью теста Краскела–Уоллиса (Рисунок 3). Выявленные особенности течения посттромботической болезни при приеме разных антикоагулянтов в отдаленном периоде больными с разным индексом массы тела отражены графически (Рисунок 3).

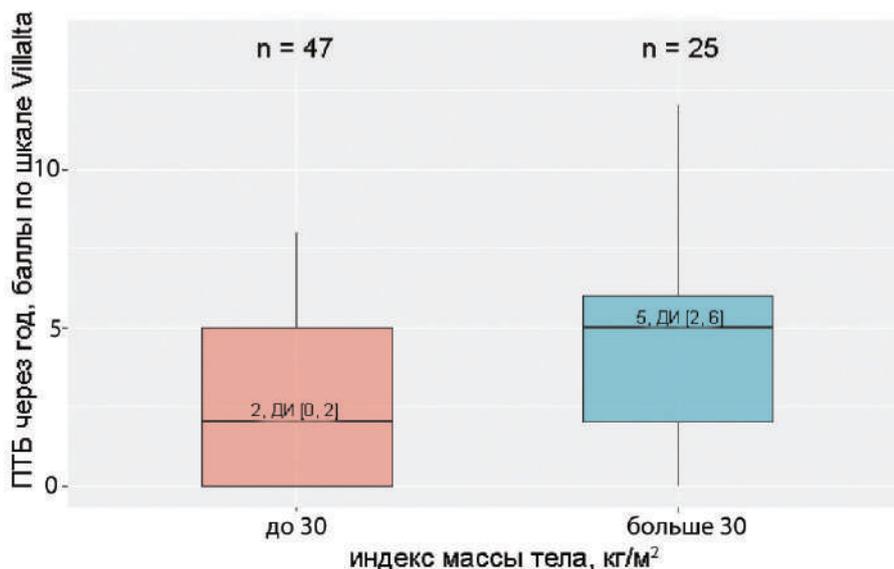


Рисунок 2 — Тяжесть посттромботической болезни через 1 год после начала лечения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей у больных с разным индексом массы тела

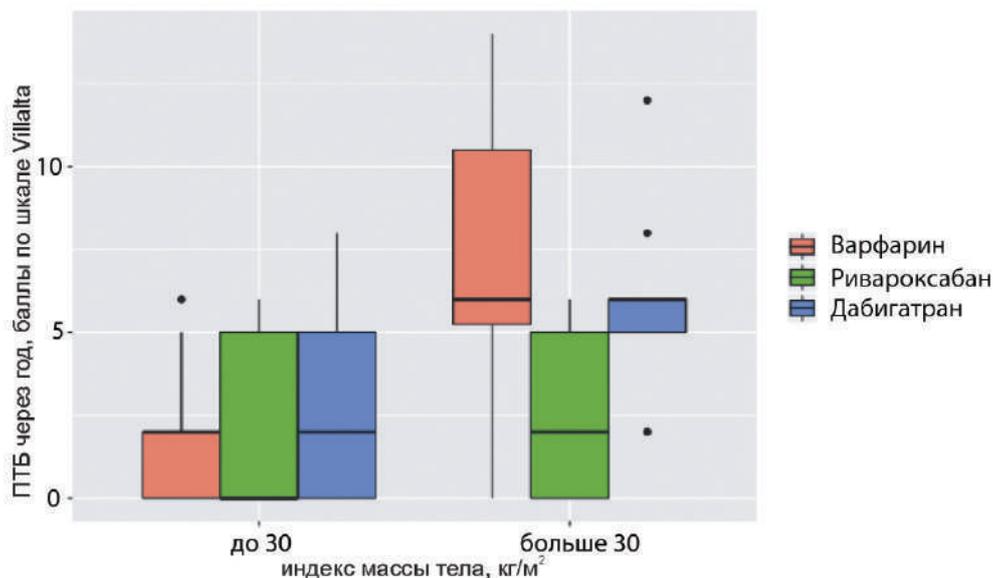


Рисунок 3 — Тяжесть посттромботической болезни у больных с разным индексом массы тела через год после приема разных антикоагулянтов

Статистически значимой разницы между тяжестью ПТБ через 1 год у больных с ИМТ менее 30 кг/м², принимавших разные антикоагулянты, выявлено не было (Kruskal–Wallis chi-squared = 1,3018, df = 2, p-value = 0,5216). В группе пациентов с ожирением (имеющих ИМТ равный или выше 30 кг/м²) разница в тяжести ПТБ через 1 год в зависимости от принимаемого антикоагулянта имела статистически значимые различия: пациенты с признаками ожирения, получавшие варфарин, имели наихудшие результаты консервативного лечения. Прием ривароксабана в группе больных уменьшал тяжесть ПТБ через год после перенесенного тромбоза глубоких вен (Kruskal–Wallis chi-squared = 6,5668, df = 2, p-value = 0,0375).

Полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с ИМТ менее 30 кг/м² имеют достоверно меньшую тяжесть ПТБ в отдаленном периоде перенесенного ТГВ. Что касается вида антикоагулянта для проведения консервативного лечения ТГВ у больных с ожирением, наихудшие результаты отмечались у пациентов, принимавших варфарин. Меньшая тяжесть ПТБ в той же категории больных (с ИМТ более 30 кг/м²) наблюдалась у пациентов, принимающих ривароксабан.

Влияние вида лечения, а также разновидностей принимаемых антикоагулянтов на тяжесть посттромботической болезни

В представленном исследовании были сопоставлены отдаленные результаты лечения больных с ТГВ в зависимости от вида лечения (консервативного или оперативного), а также вида препаратов для проведения антикоагулянтной терапии. Для этого у пациентов обеих групп (консервативного и оперативного лечения), а также всех подгрупп в выборке больных, которым проводилось консервативное лечение разными антикоагулянтами, была оценена степень венозной недостаточности по шкале Villalta в день поступления, а также через 4, 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев от начала лечения. Показатель оценивался как средняя величина венозной недостаточности пациентов всех групп. Создавалась возможность сравнения средних величин тяжести венозной недостаточности при различных видах лечения разными препаратами для проведения консервативной терапии (варфарином, ривароксабаном, дабигатраном) и посредством проведенного тромболитика. Учитывая ограниченность числа наблю-

дений при ретроспективном анализе, при обработке результатов лечения больных с помощью катетер-направленного тромболитика степень венозной недостаточности пациентов групп оперативного и консервативного лечения сравнивалась только в 1-й и на 4-й дни, а также через год после хирургического лечения. Пациенты подгрупп консервативного лечения имели большее число осмотров. Их результаты сравнивались в 1-й, 4-й и 7-й дни от начала лечения, а также через 1, 6 и 12 месяцев.

В первый день (день поступления больного в стационар) по результатам проведенного теста Краскела–Уоллиса статистически значимой разницы в степени венозной недостаточности у больных в группах сравнения не было (Kruskal–Wallis chi-squared = 4,345, df = 3, p-value = 0,2265). Такой анализ исходных данных дал основание сделать вывод об однородности клинического материала на исходном этапе наблюдений и исследований, а также возможность дальнейшего сравнительного анализа исходов лечения больных разных групп, лечившихся разными технологиями и лекарственными препаратами.

Далее были рассмотрены результаты лечения больных через 4 дня после начала консервативного лечения, а также у пациентов сразу после выполненного оперативного лечения (продолжительность процедуры катетер-направленного тромболитика не превышала 4 дня). На 4-й день интенсивность венозной недостаточности у больных, получавших консервативное лечение, была выше, чем у больных, которым был выполнен катетер-направленный тромболитик ($W = 0,91873$, p-value = 0,008999). После оперативного вмешательства больные отмечали значительное улучшение самочувствия (Рисунок 4). Уменьшался болевой синдром, отек пораженной конечности, что наглядно отражают числовые значения в балльной шкале Villalta, представленной на Рисунке 5.



Рисунок 4 — Вид левой нижней конечности пациента Б., 67 лет, с левосторонним илеофemorальным флеботромбозом (история болезни № 46573/879354) до (фото слева) и после выполненного катетер-направленного тромболитика (фото справа) на 4-й день лечения

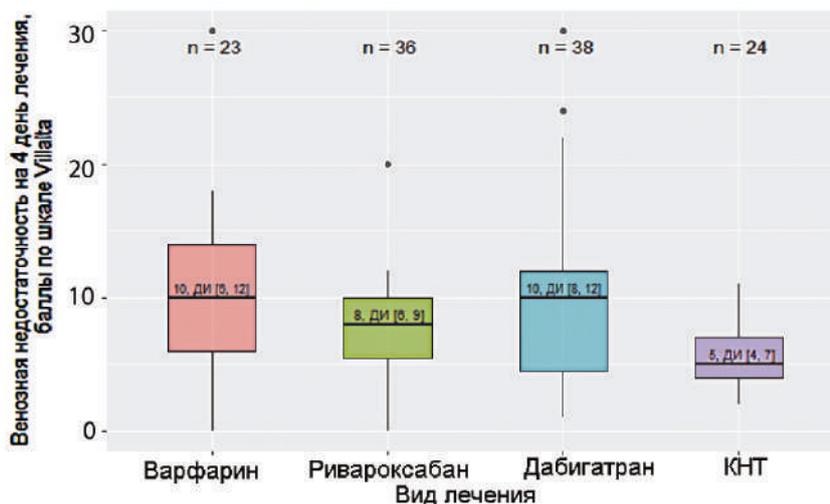


Рисунок 5 — Интенсивность венозной недостаточности у больных различных групп на 4-й день от начала консервативного лечения и после катетер-направленного тромболитика

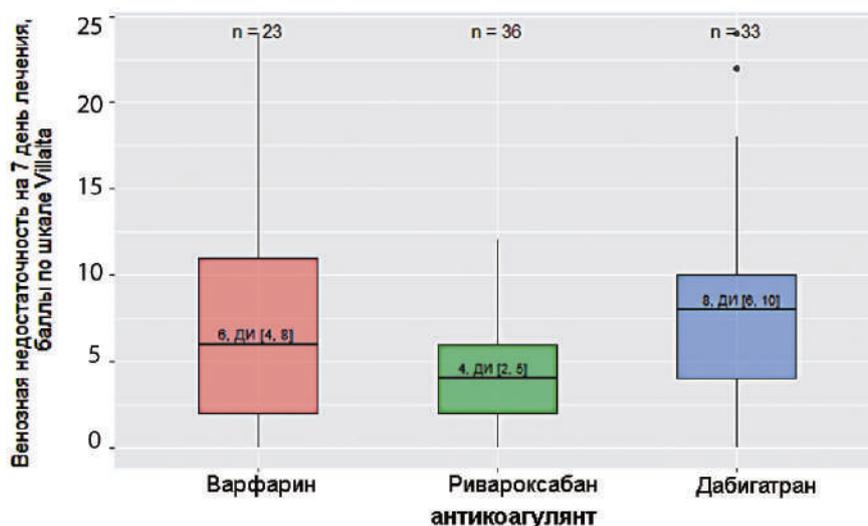


Рисунок 6 — Интенсивность венозной недостаточности у больных, получавших различные антикоагулянты, на 7-й день терапии

Были оценены результаты лечения больных, получавших только антикоагулянтную терапию на протяжении 7 дней от начала терапии. Наиболее значительно интенсивность венозной недостаточности (по шкале Villalta) на 7-й день лечения снижалась в подгруппе пациентов, принимавших ривароксабан (Рисунок 6). Тяжесть венозной недостаточности в подгруппах «Варфарин» и «Дабигатран» была выше, чем в подгруппе «Ривароксабан» (Kruskal–Wallis chi-squared = 10,294, df = 2, p-value = 0,005816).

При сравнении динамики изменений венозной недостаточности у пациентов внутри группы консервативной терапии через 30 дней (Kruskal–Wallis chi-squared = 1,1123, df = 2, p-value = 0,5734) и 6 месяцев (Kruskal–Wallis chi-squared = 0,3067, df = 2, p-value = 0,8578) с помощью теста Краскела–Уоллиса статистической разницы между подгруппами больных, принимавших антикоагулянты разных поколений, обнаружено не было. Были оценены результаты лечения больных через 1 год. Исходя из полученных результатов наименьшее количество случаев развития посттромботической болезни среди пациентов групп консервативного и хирургического лечения наблюдалось у пациентов, которым был выполнен катетер-направленный тромболитика (8 случаев из 26, или 31%). При анализе результатов лечения пациентов, вошедших в подгруппы кон-

сервативного лечения, наименьшее число больных с посттромботической болезнью наблюдалось у больных, принимавших ривароксабан (10 случаев, 39%). Вместе с тем, статистически значимой разницы в формировании посттромботической болезни у пациентов с разными методиками лечения (консервативная или оперативная), ни с разными схемами антикоагулянтной терапии (варфарин, дабигатран или ривароксабан) через 1 год отмечено не было (тест Фишера, p -value = 0,18, ОШ = 0,51, 95% ДИ 0,17–1,43).

Таблица 5 — Тяжесть венозной недостаточности по шкале Villalta через 1 год после перенесенного тромбоза глубоких вен у пациентов групп консервативного и хирургического лечения

Вид лечения/вид антикоагулянта	Число больных	Медиана венозной недостаточности (баллы по шкале Villalta)	Доверительный интервал 95%	Интерквартильный размах
Варфарин	16	3,5	0–6	0–6
Ривароксабан	26	2	0–5	0–5
Дабигатран	31	5	2–5	2–6
Тромболизис	26	3	2–4,5	1,25–5

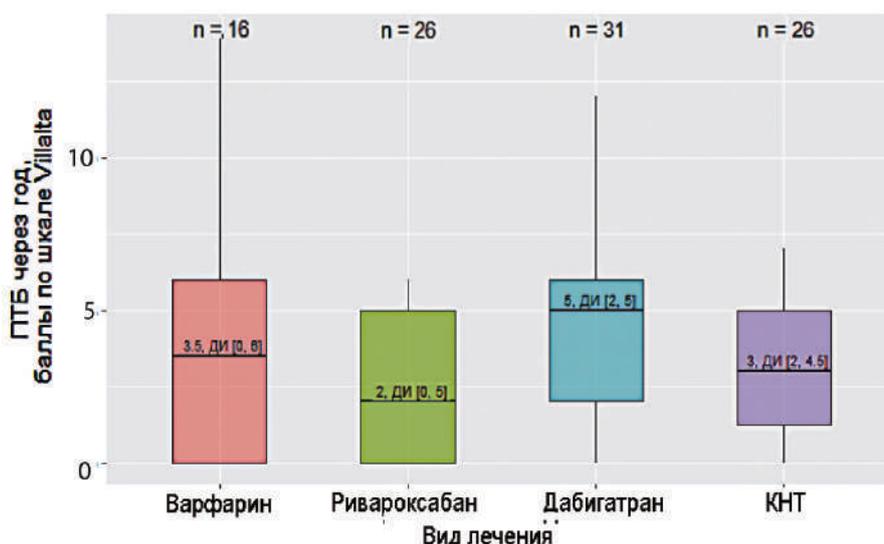


Рисунок 7 — Интенсивность венозной недостаточности у больных групп консервативного и оперативного лечения через 1 год после перенесенного тромбоза глубоких вен

Для оценки статистической достоверности результатов проведенного сравнения тяжести венозной недостаточности в разных группах и между подгруппами консервативного лечения был проведен теста Краскела-Уоллиса и получены следующие результаты (Таблица 5, Рисунок 7).

При анализе полученных данных наименьшее значение медианы статистических показателей венозной недостаточности среди пациентов всех групп и подгрупп наблюдалось также у пациентов, получавших лечение препаратом ривароксабан. Но статистически значимой разницы в выраженности венозной недостаточности у пациентов обеих групп и в подгруппах группы консервативного лечения выявлено не было ($Kruskal-Wallis$ -test = 4,7438, $df = 3$, p -value = 0,1915).

Для более наглядного представления полученных результатов динамика изменений интенсивности венозной недостаточности у больных разных групп в течение 1 года представлена графически (Рисунок 8).

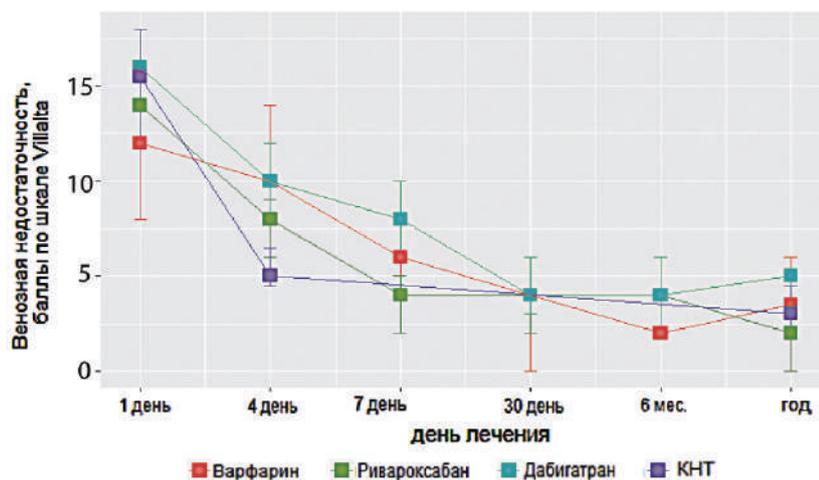


Рисунок 8 — Интенсивность венозной недостаточности по шкале Villalta в течение 1 года после перенесенного тромбоза глубоких вен у пациентов, получавших разные виды консервативного лечения или катетер-направленный тромболизис

Таблица 6 — Влияние процессов венозной реканализации на развитие посттромботической болезни через 1 год после возникновения тромбоза глубоких вен нижних конечностей

Степень реканализации	Число больных	Медиана тяжести посттромботической болезни	Доверительный интервал 95%	Интерквартильный размах
Отсутствует	2	*	*	*
Слабая	1	*	*	*
Средняя	14	5	5–6	5–6
Хорошая	35	4	2–5	2–6
Полная	32	1	0–3	0–4,25

*Не учитывалось в связи с малой группой больных.

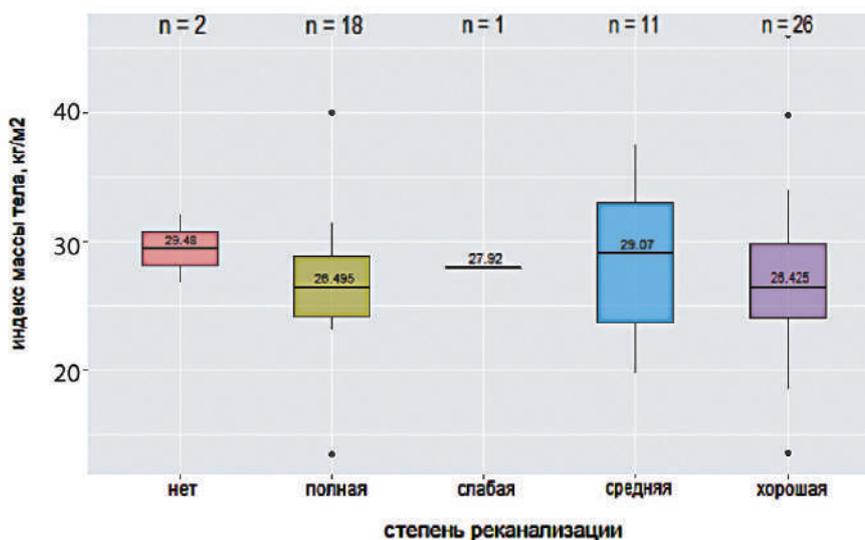


Рисунок 9 — Соотношение степени венозной реканализации и тяжести посттромботической болезни через 1 год после возникновения тромбоза глубоких вен нижних конечностей

Значение реканализации глубоких вен в формировании посттромботической болезни

Были рассмотрены показатели, характеризующие степень реканализации вен исследуемых больных с помощью теста Краскела–Уоллиса (Таблица 6, Рисунок 9).

Сопоставление результатов лечения больных с ТГВ показало статистически значимую математическую связь, указывающую на прямую связь степени реканализации с тяжестью посттромботической болезни в отдаленном периоде после перенесенного тромбоза глубоких вен (Kruskal–Wallis chi-squared = 18,969, df = 4, p-value = 0,0007969). Полная реканализация реже всего сопровождала посттромботическую болезнь. Несколько чаще посттромботическая болезнь наблюдалась у пациентов со средней и хорошей степенью реканализации. Учитывая, что пациенты со слабой реканализацией, а также с ее отсутствием были редкостью (1 пациент со слабой, 2 пациента с отсутствием реканализации), в математический подсчет данная категория больных не вошла.

Влияние уровня проксимальной границы тромботического поражения глубоких вен на тяжесть посттромботической болезни

В исследовании была изучена связь уровня проксимальной границы тромботического поражения глубоких вен нижних конечностей с тяжестью посттромботической болезни. Все больные были разделены на две группы: 49 пациентов с венозным тромбозом выше паховой связки и 23 пациента с тромботическим поражением вен ниже ее.

Медиана тяжести посттромботической болезни у пациентов с венозным тромбозом выше и ниже паховой связки была 2,0, однако ДИ для пациентов с поражением глубоких вен ниже паховой связки был 0–5, а для больных с поражением выше 2–5. При сравнительном статистическом исследовании с помощью теста Краскела–Уоллиса было определено: через 1 год после консервативного лечения не существует статистически значимой связи между проксимальным уровнем тромботического поражения глубоких вен и тяжестью развития посттромботической болезни (Kruskal–Wallis chi-squared = 1,273, df = 1, p-value = 0,2592).

Влияние протяженности тромботического поражения на тяжесть посттромботической болезни

Была рассмотрена связь протяженности поражения венозного русла нижней конечности с тяжестью посттромботической болезни. Для этого все пациенты, получавшие консервативную терапию, были распределены в разные подгруппы в зависимости от количества пораженных венозных сегментов. Для математического анализа вся система нижней полой вены была разделена на уровни: подвздошный, бедренный, подколенный и глубоких вен голени. Однако в результате проведенных статистических исследований с помощью теста Краскела–Уоллиса установлено, что через год после перенесенного тромбоза глубоких вен нижних конечностей протяженность тромботического поражения, зарегистрированная в острой фазе тромбоза, в дальнейшем не сказывалась на тяжести развития посттромботической болезни (Kruskal–Wallis chi-squared = 5,6011, df = 3, p-value = 0,1327).

Оценка влияния вовлеченности в тромботический процесс поверхностных вен на тяжесть посттромботической болезни через 1 год после перенесенного тромбоза глубоких вен

У каждого 4-го больного, получавшего консервативное лечение при остром тромбозе глубоких вен нижних конечностей, имелось сочетанное тромботическое поражение как глубоких, так и поверхностных вен. Учитывая этот факт, представлялось существенным выяснение разницы в клиническом течении заболевания у пациентов с сочетанным тромботическим поражением глубоких и поверхностных вен, с

одной стороны, и больных с изолированным поражением глубоких вен, с другой. Для сравнительного анализа был применен тест Краскела–Уоллиса. Проведенный сравнительный анализ не подтвердил предположение о развитии более тяжелой степени венозной недостаточности в отдаленном периоде заболевания при сочетанном поражении глубоких и поверхностных вен по сравнению с изолированным поражением глубоких вен.

Разница в величине венозной недостаточности, оцененная по шкале Villalta, у больных, перенесших острый тромбоз глубоких вен с разной вовлеченностью поверхностных вен, оказалась статистически незначительна ($Kruskal-Wallis\ chi-squared = 3,1659, df = 1, p\text{-value} = 0,07519$).

Подробный индивидуальный анализ клинического течения и результатов комплексных лабораторно-инструментальных исследований, а также обобщение отдаленных результатов лечения на протяжении года дали основание для создания алгоритма прогнозирования исходов консервативного лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Для этого были использованы следующие параметры: пол, возраст, сторона поражения, давность заболевания, значения показателя Villalta через 1, 4 и 7 дней от начала консервативного лечения, уровень поражения венозных сегментов выше или ниже паховой связки, индекс массы тела, информация о наличии у ближайших родственников венозных тромбоэмболических осложнений в анамнезе и другие признаки. Для построения модели использовался алгоритм RPART (Recursive Partitioning and Regression Trees). Полученный алгоритм представлен на Рисунке 10.

В целом по результатам выполненного исследования можно сделать заключение, что наиболее важными признаками, определяющими прогноз исходов консервативного лечения острого тромбоза глубоких вен, являются:



Рисунок 10 — Модель прогнозирования исходов консервативного лечения тромбоза глубоких вен

- 1) положительный ответ на проводимую консервативную терапию в течение 7 дней или незначительная интенсивность венозной недостаточности;
- 2) возраст;

- 3) выбор препарата для проведения антикоагулянтной терапии;
- 4) индекс массы тела.

Важным является тот факт, что больные, которые имеют быструю динамику регресса интенсивности венозной недостаточности в течение 1 недели либо изначально незначительную степень венозной недостаточности (2 балла по шкале Villalta и меньше), с вероятностью 70% не будут иметь посттромботическую болезнь через 1 год лечения и наблюдения. Все остальные признаки, из числа представленных выше, являются значимыми только при относительно высокой степени венозной недостаточности, зарегистрированной на 7-й день консервативного лечения.

Разработанный алгоритм принятия решений позволяет корректировать подходы к лечению больных с тромбозом глубоких вен с учетом индивидуальных особенностей больных и выбора тактики лечения, что в конечном итоге будет направлено на улучшение результатов их лечения, снижая вероятность развития посттромботической болезни.

ВЫВОДЫ

1. Сроки от начала заболевания, индивидуальные анатомические особенности поражений венозного русла, вид использованного лечения у большей части больных не влияют на тяжесть посттромботической болезни. Однако через 1 год после начала заболевания у больных моложе 46 лет и пациентов с индексом массы тела более 30 кг/м^2 , независимо от схемы лечения, выявляются сравнительно более тяжелые признаки посттромботической болезни.
2. Катетер-направленный тромболизис — эффективный метод лечения пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, приводящий к более быстрому уменьшению интенсивности венозной недостаточности в сравнении с консервативной терапией, однако разницы в частоте посттромботической болезни через 1 год после перенесенного тромбоза глубоких вен нижних конечностей у больных, лечившихся хирургическими и консервативными методами, не выявляется.
3. Пациенты с острым венозным тромбозом глубоких вен нижних конечностей, принимающие варфарин, дабигатран или ривароксабан, через 1 год после перенесенного заболевания имеют одинаковую выраженность посттромботической болезни, несмотря на различную динамику изменений венозной недостаточности в течение указанного срока (уменьшение интенсивности венозной недостаточности происходит быстрее у больных, принимающих ривароксабан).
4. Чем больше степень реканализации венозного просвета, тем меньшая выраженность посттромботической болезни через 1 год после перенесенного тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Процессы реканализации венозного тромба в глубоких венах происходят интенсивнее после перенесенной процедуры катетер-направленного тромболизиса. Реканализация тромбированных вен при консервативной терапии происходит интенсивнее у больных, принимающих ривароксабан и варфарин, и менее интенсивно — при лечении дабигатраном.
5. В основе созданной модели прогноза тяжести посттромботической болезни у больных с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей положен принцип учета неблагоприятных признаков, увеличивающих риск формирования посттромботической болезни, а именно: сохранение интенсивности венозной недостаточности, измеряемой по шкале Villalta на 7-й день от начала лечения суммой более 2 баллов, возраст менее 46 лет, индекс массы тела более 30 кг/м^2 , а также использование варфарина в качестве основного средства для проведения антикоагулянтной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больные с тромбозом глубоких вен подвержены развитию большей тяжести посттромботической болезни нижней конечности при сохранении интенсивности венозной недостаточности, измеряемой по шкале Villalta на 7-й день от начала лечения суммой более 2 баллов, возрасте моложе 46 лет, индексе массы тела более 30 кг/м². В программу лечебных мероприятий таким больным должен быть включен катетер-направленный тромболизис, позволяющий до минимума снизить тяжесть хронической венозной недостаточности за счет более интенсивных процессов реканализации венозного просвета.

2. Пациентам с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей с сохраняющимися признаками венозной недостаточности (в сумме более 2 баллов по шкале Villalta к 7-му дню после проведенного консервативного лечения) в раннем периоде целесообразно назначать прием новых пероральных антикоагулянтов — дабигатрана или ривароксабана, обеспечивающих более благоприятное течение заболевания.

3. При консервативном лечении пациентов с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей и ожирением предпочтительно назначение ривароксабана.

4. Тактика лечения больных с острым венозным тромбозом нижних конечностей моложе 46 лет должна исходить из целесообразности назначения варфарина, а с 46 лет и старше — ривароксабана.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сорока, В. В. Динамика показателей системной воспалительной реакции у пациентов с тромбофлебитом глубоких вен нижних конечностей, принимающих различные антикоагулянты / В. В. Сорока, С. П. Нохрин, К. Н. Фомин, Е. Ю. Белоусов // Материалы XXXI Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. — Сочи, 2015. — С. 569–571.

2. Белоусов, Е. Ю. Клинический опыт лечения острого илеофemorального флеботромбоза с формированием синей флегмазии, осложненного массивной ТЭЛА, кишечным кровотечением / Е. Ю. Белоусов, В. В. Сорока, С. П. Нохрин, А. Н. Рязанов, К. Н. Фомин // Материалы XXXIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. — Сочи, 2017. — С. 43–44.

3. Фомин, К. Н. Прогнозирование отдаленных результатов консервативного лечения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей / К. Н. Фомин, В. В. Сорока, С. П. Нохрин, А. Б. Курилов, Е. Ю. Белоусов, К. А. Егорина // Материалы XXXIV Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. — Ярославль, 2018. — С. 490–491.

4. Фомин, К. Н. Прямое сравнение антикоагулянтов старого и нового поколений при оценке динамики венозной недостаточности и системной воспалительной реакции у пациентов с тромбофлебитом глубоких вен нижних конечностей / К. Н. Фомин, А. И. Макарова, С. П. Нохрин, В. В. Сорока // Материалы XXXII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. — Калининград, 2016. — С. 370–371.

5. Макарова, А. И. Оценка системной воспалительной реакции у пациентов пожилого и старческого возраста с тромбофлебитом нижних конечностей / А. И. Макарова, К. Н. Фомин, С. П. Нохрин, В. В. Сорока // Материалы XXXII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. — Калининград, 2016. — С. 219–220.

6. Сорока, В. В. Диагностика и лечение венозных тромбозов в многопрофильных стационарах: методическое пособие / В. В. Сорока, С. П. Нохрин, К. Н. Фомин, А. В. Чечулова, П. В. Чечулов, А. И. Макарова. — СПб., 2016. — 34 с.

7. Белоусов, Е. Ю. Лечение больной с синей флегмазией, осложненной массивной тромбозом легочной артерии и кишечным кровотечением / Е. Ю. Белоусов, В. В. Сорока, К. Н. Фомин // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2017. — Т. 23. — № 4. — С. 141–146.

8. Сорока, В. В. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей: современный взгляд на консервативное лечение / В. В. Сорока, К. Н. Фомин, С. П. Нохрин, Е. Ю. Белоусов // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2017. — Т. 23. — № 3. — С. 185–191.

9. Фомин, К. Н. Особенности процессов реканализации венозного русла при тромбозе глубоких вен нижних конечностей и разных схемах антикоагулянтной терапии или катетер-направленного тромболитика / К. Н. Фомин, В. В. Сорока, С. П. Нохрин, И. Н. Сонькин, Ю. А. Безлепкин, А. Б. Курилов, Е. Ю. Белоусов // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2019. — Т. 25. — № 2 (Приложение: тезисы докладов XXXV Международной конференции «Внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию». 21–23 июня 2019 года, Санкт-Петербург). — С. 447–448.

10. Фомин, К. Н. Роль венозной реканализации у пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен нижних конечностей, в формировании посттромботической болезни в отдаленном периоде / К. Н. Фомин, В. В. Сорока, С. П. Нохрин, И. Н. Сонькин, Ю. А. Безлепкин, А. Б. Курилов, Е. Ю. Белоусов // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2019. — Т. 25. — № 2 (Приложение: тезисы докладов XXXV Международной конференции «Внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию». 21–23 июня 2019 года, Санкт-Петербург). — С. 449–450.

11. Фомин, К. Н. Антикоагулянтная терапия и катетер-направленный тромболитик: влияние на тяжесть посттромботической болезни в отдаленном периоде у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей / К. Н. Фомин, В. В. Сорока, С. П. Нохрин, И. Н. Сонькин, Ю. А. Безлепкин, А. Б. Курилов, Е. Ю. Белоусов, А. А. Дитмар // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2019. — Т. 25. — № 2 (Приложение: тезисы докладов XXXV Международной конференции «Внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию». 21–23 июня 2019 года, Санкт-Петербург). — С. 450–452.

12. Булатов, В. Л. Ранние результаты катетерного тромболитика при тромбозе глубоких вен нижних конечностей: пилотное исследование / В. Л. Булатов, Е. А. Илюхин, К. Н. Фомин, М. И. Гальченко, Д. А. Росуховский, О. Я. Порембская, А. Г. Григорян, Р. С. Калышев // *Флебология*. — 2019. — Т. 13, № 3. — С. 211–219. [https:// doi.org/10.17116/flebo201913031211](https://doi.org/10.17116/flebo201913031211)

Список сокращений и условных обозначений

АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
БПВ	— большая подкожная вена
ВТЭО	— венозные тромбоэмболические осложнения
ДИ	— доверительный интервал
КНТ	— катетер-направленный тромболитик
МНО	— международное нормализованное отношение
НПВ	— нижняя полая вена
ПТФС	— посттромбофлебитический синдром
ПТБ	— посттромботическая болезнь
ТГВ	— тромбоз глубоких вен
ТПВ	— тромбофлебит поверхностных вен
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
УЗДГ	— ультразвуковое дуплексное сканирование