

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

БЕЛОВА АЛЛА ДМИТРИЕВНА

**КЛИНИКО-УЛЬТРАЗВУКОВАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ
ГЛУБОКИХ ВЕН
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

14.01.17 - хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Е.П.Бурлева
Консультант:
кандидат медицинских наук
В.А.Суханов

Екатеринбург - 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ТРОМБОЗЫ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ. КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Эпидемиологические, медико-социальные и экономические аспекты проблемы тромбозов глубоких вен.....	12
1.2. Спорные вопросы лечения тромбозов глубоких вен в остром периоде заболевания.....	16
1.3. Стартовое амбулаторное лечение тромбозов глубоких вен.....	20
1.4. Дискуссионные аспекты антикоагулянтной терапии.....	23
1.5. Среднесрочные и отдалённые результаты тромбозов глубоких вен нижних конечностей.....	31
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Общие положения.....	39
2.2. Краткая клиническая характеристика основных групп исследуемых пациентов, вариантов дизайна и методов исследования.....	40
2.2.1. Клиническая характеристика пациентов с ТГВ, получивших стартовое стационарное или амбулаторное лечение. Дизайн, методы исследования и протокол лечения.....	40
2.2.2. Клиническая характеристика пациентов с ТГВ, которым проведён клинико-ультразвуковой и лабораторный мониторинг на старте лечения. Дизайн и методы исследования.....	46

2.2.3. Клиническая характеристика пациентов, изученных в среднесрочном периоде после стартовой консервативной терапии. Дизайн и методы исследования.....	48
2.3. Методы статистической обработки.....	52
Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СТАРТОВОГО АМБУЛАТОРНОГО И СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗАМИ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.....	54
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-УЛЬТРАЗВУКОВОГО И ЛАБОРАТОРНОГО МОНИТОРИНГА ГОСПИТАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗАМИ ГЛУБОКИХ ВЕН В ПЕРИОД СТАРТОВОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	69
4.1. Динамика показателей коагулограммы.....	70
4.2. Эволюция ультразвукового изображения венозного русла конечностей, сопоставление с данными коагулограммы.....	77
Глава 5. СРЕДНЕСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.....	82
5.1. Характеристика пациентов в остром периоде тромбоза глубоких вен.....	82
5.2. Анализ среднесрочных результатов лечения ТГВ.....	84
5.2.1. Динамика клинической картины в среднесрочном периоде.....	85
5.2.2. Эволюция данных УЗАС венозного русла конечностей в среднесрочном периоде.....	91
5.2.3. Клинико-ультразвуковые сопоставления.....	94
5.2.4. Параметры коагулограммы в сопоставлении с данными УЗАС в среднесрочном периоде.....	96
5.2.5. Оценка качества жизни пациентов с перенесенными тромбозами глубоких вен в среднесрочном периоде.....	104

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ	
ИССЛЕДОВАНИЙ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	109
ВЫВОДЫ.....	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	127
ПРИЛОЖЕНИЯ	

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АДФ - аденозиндифосфат

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БПВ - большая подкожная вена

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ИМТ – индекс массы тела

КГ - коагулограмма

КЖ – качество жизни

МНО – международное нормализованное отношение

МПВ – малая подкожная вена

НАК, ОАК – непрямые (оральные) антикоагулянты

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НПВ – нижняя полая вена

НПодВ – наружная подвздошная вена

НФГ – нефракционированный гепарин

ОБВ – общая бедренная вена

ПБВ – поверхностная бедренная вена

ПКВ – подколенная вена

ПТБ – посттромботическая болезнь

ПТС – посттромботический синдром

РФМК – растворимые фибринмономерные комплексы

ТВ – тромбиновое время

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТЯ – трофические язвы

УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование

ХВН – хроническая венозная недостаточность

ХЗВ – хронические заболевания вен

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Тромбозы глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей считаются одним из самых драматических аспектов хирургической практики.

Постоянный интерес клиницистов к проблеме ТГВ поддерживается, прежде всего, угрозой возникновения при этом заболевании смертельных и инвалидизирующих осложнений. Поэтому ни один Всероссийский и Международный хирургический форум не обходится без подробного обсуждения вопросов диагностики, лечения и профилактики ТГВ.

Взгляды на лечение ТГВ нижних конечностей менялись по мере накопления клинического опыта и внедрения новых лечебных технологий. От периода активной хирургической тактики для тромбозов любой локализации [22, 25, 48, 68] с течением времени хирурги перешли к более взвешенному дифференцированному подходу с выделением чётких показаний для оперативного и медикаментозного лечения [61]. После появления на фармацевтическом рынке низкомолекулярных гепаринов (НМГ) «чаша весов» склонилась в пользу приоритетного консервативного ведения данной категории пациентов.

Диагноз ТГВ традиционно относил больного к госпитальной группе. Изменения, произошедшие в последние годы в сложившейся клинической практике (внедрение ультразвукового ангиосканирования, применение НМГ и эластического трикотажа, требования современного пациента) привели к постепенному смещению акцентов в сторону возможного лечения таких больных в амбулаторных условиях. Значительный опыт, обобщённый зарубежными флебологами, показал, что стартовое амбулаторное лечение ТГВ является безопасным и эффективным [27, 81, 98, 135]. Однако, в нашей стране такой опыт внедряется с большой осторожностью. Этому вопросу посвящено лишь одно научное исследование [5].

Несомненно, адекватная антикоагулянтная терапия играет главную роль в комплексном лечении ТГВ [1, 6, 12, 46, 69, 73, 75]. Тем не менее,

несмотря на наличие современных рекомендаций по стандартному ведению ТГВ [46, 47, 75, 112], именно вопрос адекватности антикоагулянтной терапии является основным предметом современной дискуссии специалистов. Практически не освещены темы, связанные с эффективной реканализацией венозного русла или его дезобструкцией и уменьшением количества окклюзированных венозных сегментов при лечении ТГВ антикоагулянтами [20, 65], неясны вопросы оптимизации схем лечения непрямыми оральными антикоагулянтами (НАК) в сочетании с гепаринами [14, 21, 29]. Немаловажным является уточнение реакции системы гемостаза, эффективности лабораторного контроля и диагностической ценности стандартной коагулограммы (КГ) при применении антикоагулянтной терапии [2, 21, 29, 69].

Единичны исследования, посвящённые изучению эффективности и адекватности антикоагулянтной терапии с оценкой не только лабораторной, но и клинико-ультразвуковой эволюции со стороны конечностей [14, 21].

В течение последних десятилетий и по настоящее время отечественная флебология обобщает лишь ближайшие (в основном, госпитальные) результаты лечения пациентов с ТГВ [39, 45]. Редкие работы, освещающие отдалённое наблюдение и реабилитацию пациентов с ТГВ, либо не дают подробной клинико-ультразвуковой характеристики этих пациентов, изменений показателей гемостаза, частоту и спектр развития классов хронических заболеваний вен (ХЗВ) и качество жизни (КЖ) пациентов [38]; либо характеризуют по этим параметрам только пациентов с ТГВ проксимальных локализаций, перенесших хирургические вмешательства [40], либо выполнены в доультразвуковой период флебологии [25].

Зарубежные исследования, фиксируя развитие посттромботического синдрома (ПТС) в 30% случаев, после перенесенных острых ТГВ, не демонстрируют эволюцию тромботического процесса по клинико-ультразвуковым параметрам [158].

Таким образом, проведение настоящего исследования обусловлено наличием целого ряда нерешенных проблем, касающихся, прежде всего, оценки результатов стартовой консервативной терапии ТГВ и дальнейшего лечения и наблюдения пациентов в амбулаторных условиях с анализом клинических, лабораторных и ультразвуковых параметров.

Цель исследования – оптимизация тактики ведения пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей путём клинико-ультразвуковой и лабораторной оценки эффективности их консервативного лечения в ближайшем и среднесрочном периодах.

Задачи исследования:

1. Изучить в сравнении эффективность и безопасность стартового госпитального и амбулаторного консервативного лечения пациентов с острыми тромбозами глубоких вен нижних конечностей.

2. Углублённо проанализировать клинико-ультразвуковые и лабораторные данные в процессе стартового консервативного лечения с использованием «короткой» антикоагулянтной схемы у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей.

3. Оценить среднесрочные результаты (1 - 5 лет) консервативного лечения пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей на основании анализа клинико-ультразвуковых и лабораторных данных, а также изучения качества жизни.

Научная новизна работы состоит в том, что:

- расширены и дополнены единственные в России данные об эффективности и безопасности стартового амбулаторного лечения пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей;

- впервые выявлено, что показатели стандартной коагулограммы не характеризуют эволюцию тромботического процесса в остром периоде

тромбозов глубоких вен и не являются адекватным отражением изменений системы гемостаза при применении сочетания «НМГ + варфарин»;

- впервые получены сведения о спектре классов хронических заболеваний вен и ультразвуковых изменениях венозного русла конечностей, формирующихся в среднесрочном периоде (1 – 5 лет) консервативного лечения тромбозов глубоких вен нижних конечностей.

Практическая значимость связана с тем, что полученные данные позволяют:

- считать возможным проведение стартового амбулаторного лечения острых тромбозов глубоких вен нижних конечностей любой локализации, в следующих случаях:

- при отсутствии флотации проксимальной головки тромба в процессе обязательного для всех пациентов ультразвукового ангиосканирования венозного русла нижних конечностей;

- высокой приверженности пациента (или его родственников) и правильного выполнения ими регламента антикоагулянтной и компрессионной терапии;

- динамического наблюдения флеболога;

- признать, что показатели стандартной коагулограммы в остром периоде тромбозов глубоких вен не могут полноценно отражать эволюцию тромботического процесса, которую максимально полно характеризуют клинико-ультразвуковые данные;

- констатировать, что процессы реканализации зависят от распространенности поражения венозного русла и уровня верхней границы исходного тромба;

- утверждать, что все пациенты, перенесшие тромбозы глубоких вен нижних конечностей требуют динамического ежегодного амбулаторного наблюдения, т.к. через 1 год у них начинает формироваться хроническая венозная недостаточность нижних конечностей, которая к 5 году наблюдения

характеризуется таким спектром классов ХЗВ: C_1 – 3,9%, $C_{1,2}$ – 23,1%, $C_{1,2,3}$ – 34,6%, C_{2-4} – 23,1%, $C_{2-4,6}$ – 3,9%;

- считать необходимым применение у этих пациентов оценки КЖ, как одного из значимых критериев характеристики тяжести посттромботической болезни.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Стартовое амбулаторное лечение неэмболоопасных тромбозов глубоких вен нижних конечностей любой локализации при соблюдении современного клиничко-диагностического протокола не уступает по эффективности и безопасности стартовому госпитальному лечению ТГВ.

2. Эволюцию тромботического процесса в глубоких венах нижних конечностях в ближайшем и среднесрочном периодах наиболее полно отражают клиничко–ультразвуковые данные в отличие от методов стандартного исследования системы гемостаза.

3. Процессы реканализации зависят от распространенности поражения венозного русла и уровня верхней границы исходного тромба.

4. Несмотря на высокий процент хорошей реканализации глубокого венозного русла нижних конечностей к 5 году наблюдения (80,8%) в 27,0% случаев у пациентов формируются тяжёлые классы ХЗВ ($C_{2-4,6}$).

5. Качество жизни пациентов является значимым критерием оценки тяжести течения посттромботической болезни.

Апробация результатов исследования

Результаты настоящей работы доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы флебологии. Распространенный перитонит» (Барнаул, 2007); II съезде амбулаторных хирургов РФ (Санкт - Петербург, 2007); городской научно-практической конференции амбулаторных хирургов (Екатеринбург, 2009); 21(XXV) международной конференции Российского общества ангиологов и

сосудистых хирургов «Роль сосудистой хирургии в снижении смертности в России» (Самара, 2009); Международном конгрессе Всемирного общества флебологов (Монако, 2009); VIII конференции Ассоциации Флебологов России с международным участием (Москва, 2010); 66-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (УГМА) (Екатеринбург, 2011); IV съезде амбулаторных хирургов РФ (Москва, 2011).

Публикации и внедрение результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 4 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения сосудистой хирургии МАУ ГKB № 40, амбулаторно–поликлинического отделения МБУ ЦГБ № 2, Центра косметологии и пластической хирургии, используются в учебном процессе на кафедре общей хирургии ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России (г. Екатеринбург). Результаты работы изложены в методических рекомендациях МЗ Свердловской области и ГБОУ ВПО УГМА «Венозные тромбоземболические осложнения: современные принципы профилактики и лечения» г. Екатеринбург, 2011.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 145 страницах машинописного текста. Текст оформлен в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 5 собственных глав, выводов, практических рекомендаций и 2 приложений. Список литературы насчитывает 167 источников (из них 97 иностранных). Работа содержит 35 таблиц и 19 рисунков, приведено 4 клинических примера.

Работа выполнена по плану НИР ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, ВНТИЦ № 01201156208.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ТРОМБОЗЫ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ. КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологические, медико-социальные и экономические аспекты проблемы тромбозов глубоких вен

Очевидно, что в настоящее время не существует абсолютно достоверных эпидемиологических данных, характеризующих распространенность ТГВ [46, 75, 112]. Тем не менее, знания об эпидемиологии ТГВ настолько важны для реализации программ профилактики и проведения качественного лечения пациентов, что во многих странах мира созданы национальные регистры пациентов с ТГВ, этим вопросом постоянно занимаются межнациональные медицинские ассоциации врачей [97, 150].

К сожалению, в нашей стране пока ещё не существует общероссийского регистра ТГВ, однако реализация проекта Ассоциации Флебологов России «Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений» в 60 городах России является серьёзным шагом к осуществлению задачи его формирования [24].

Известно, что по далеко неполной статистике 1999 года в Российской Федерации венозный тромбоз возник у 240 000 человек (т.е. 163/100 000 населения), а лёгочная эмболия, в том числе фатальная, развилась, по крайней мере, у 100 000 из них [70]. Причём, В.С. Савельев и соавт. (2005) считают, что реальная частота венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), в силу несовершенства диагностики, как минимум в 3-4 раза больше, чем приводит официальная статистика [60].

Более точные данные дают исследования аутопсийного материала. Так, массивная фатальная ТЭЛА была выявлена при аутопсиях в 7,1% случаев среди умерших пациентов урологического профиля, в 8,3% - у хирургических и 11,2% - у гинекологических пациентов [70].

Ретроспективный анализ патологоанатомических вскрытий в крупнейших прозектурах при многопрофильных клиниках г. Екатеринбурга в 2003 году показал, что частота ТЭЛА высока и составляет от 6,2 до 27,9%. В 53,7% случаев причиной ТЭЛА были ТГВ нижних конечностей и вен таза. При этом, ТЭЛА прижизненно была распознана всего в 48,4% случаев [16].

С этой точки зрения интересно также исследование Н.И. Полянко и соавт. (2007), в котором проведен анализ 146 521 протокола патологоанатомических вскрытий во взрослой сети ЛПУ г. Москвы за 2001 – 2005 гг. Оказалось, что ТЭЛА являлась непосредственной причиной смерти пациентов в 3,8 – 7% случаев, за 5 лет эти цифры не имели тенденции к снижению. ТЭЛА не была диагностирована при жизни у 20-28% умерших в стационаре и у 68 - 72% умерших амбулаторно. В 21% случаев зарегистрированы признаки повторной ТЭЛА. Источниками тромбоэмболии были ТГВ нижних конечностей в 93,2% случаев [26]. Аналогично по дизайну и выводам исследование П.В. Кузык (2009) [32].

Приведенные исследования в целом согласуются с данными Российского консенсуса по профилактике ВТЭО [44].

Европейские сведения, приводимые А.-А. Ramelet et al. (2008) указывают, что ежегодные случаи ТГВ нижних конечностей составляют 1 - 2/1000 в год в общей популяции населения. Число ТГВ нарастает с увеличением возраста, причем наиболее резкий рост регистрируется у лиц старше 60 лет. Средний возраст развития этого заболевания составляет для мужчин 65 лет, а для женщин 70 лет, риск рецидива ТГВ в 3 раза выше у лиц мужского пола [137].

Определено, что среди госпитализированных пациентов в Европе частота ТЭЛА достигает 0,4% в год, уточнить число нефатальных тромбоэмболий не представляется возможным. Диагностика ТЭЛА у умерших пациентов в госпиталях составляет примерно 12-15% по данным аутопсий, и этот показатель остается стабильным на протяжении, по крайней мере, последних четырех десятилетий [112, 130, 147].

Распространённость ТГВ в США за 25-летний период (1966 – 1990) составляла 117 случаев на 100 000 населения в год и за последующие 17 лет эта статистика практически не изменилась [158].

J.M. Heit (2007) также указывает, что ТГВ и ТЭЛА - это заболевания, связанные с возрастом пациентов. Значительный рост заболевания начинается с 59-60 лет [158]. С другой стороны в указаниях Американского венозного форума [113] приводится ссылка на данные MASTER-регистра [104] о том, что обычная статистика США может быть не совсем точной, т.к. существуют сведения о регистрации в стране 900 000 случаев ТГВ/год и 300 000 случаев фатальной ТЭЛА/год.

Значимость проблемы ТГВ для здоровья населения любой страны определяется несколькими важными факторами: развитием ТЭЛА, формированием хронической лёгочной гипертензии, рецидивами ТГВ, формированием посттромботической болезни (ПТБ) и тяжёлых классов хронических заболеваний вен (ХЗВ) с развитием упорных к лечению трофических язв (ТЯ).

ТЭЛА рассматривается в тесной связи с ТГВ нижних конечностей. Эти два заболевания в настоящее время все чаще расцениваются как проявления единого патологического процесса, который принято называть синдромом венозного тромбоэмболизма. Это связано с тем, что в 70-90% случаев причиной ТЭЛА является ТГВ, и, наоборот – у половины пациентов с ТГВ нижних конечностей имеются тромбоэмболические поражения легочных сосудов (чаще асимптомные) [66, 130, 147].

Массивная ТЭЛА, которая развивается у 32-45% больных с острым ТГВ, занимает третье место в общей структуре внезапной смертности [61].

Риск ранней смерти при развитии симптомной ТЭЛА 18 раз чаще, чем риск при неосложнённых тромбоэмболиями ТГВ. Так, выживаемость через 1 год после перенесенного ТГВ без ТЭЛА составляет 85,4%, а при ТГВ, осложнённом ТЭЛА – 57,4%. [158].

25% - 53% случаев ТГВ и ТЭЛА непосредственно связаны с хирургическими и ортопедо-травматологическими вмешательствами [42, 54]. Очень непростой для решения ситуацией является развитие ТГВ при беременности и в раннем послеродовом периоде [43, 161].

Проблему эффективности лечения составляют рецидивы ТГВ, которые в течение 10 лет наблюдения после первого эпизода тромбоза регистрируются в 30,4% случаев. Рецидивы ТГВ непосредственно связаны с утяжелением проявлений хронической венозной недостаточности конечностей (ХВН) [40, 115, 158].

Тромбозы в системе нижней полой вены, в конечном итоге, приводят к формированию отдалённых крайне сложных клинических последствий, приносящих не только дополнительные страдания пациентам, но и приводящих их к инвалидности [154].

По данным Ю.М. Стойко, Н.А. Ермакова (2004) в долгосрочной перспективе тромбоз проксимальных отделов вен нижних конечностей без лечения через 4 года в 35-70%, а через 5 лет в 49-100% случаев ведёт к развитию ПТБ, и у большинства пациентов к потере трудоспособности [55].

Статистику 25-летнего наблюдения за пациентами с ТГВ проанализировали J.A. Heit et al. (2001). Они показали, что общее число пациентов со сформированным посттромбофлебитическим синдромом (ПТФС) составляет 76,1 /100 000, а венозных язв – 18,0 /100 000 в год [160]. Наиболее часто ПТФС формируется при локализации острого ТГВ в подвздошно-бедренном сегменте – до 40% пациентов. Риск развития трофических венозных язв нарастает по 30% в каждую декаду возраста. В 12% случаев на фоне ПТФС развиваются эпизоды ТЭЛА.

Это исследование совпадает с данными других авторов [40, 105, 123, 140].

Итак, эпидемиологические данные о ТГВ за последние десятилетия рисуют не слишком оптимистическую картину. Они демонстрируют отсутствие какого-либо снижения числа ВТЭО (в том числе фатальных) и их

отдалённых последствий, несмотря на значительные усилия, предпринимаемые врачебными сообществами разных стран по профилактике и эффективному лечению ТГВ. По мнению большинства исследователей данная ситуация обусловлена увеличением продолжительности жизни населения, ростом онкологических болезней, практически тотальным охватом гормональными препаратами женщин различного возраста, учащением случаев возникновения генетических и приобретенных тромбофилий, ростом травматизма и числа ортопедических вмешательств [18, 23, 31, 37, 60, 61, 62, 94, 101, 116, 118, 131] .

Не менее важен и экономический аспект проблемы медицинской помощи больным с ТГВ. Суммарные потери бюджета здравоохранения, связанные с ВТЭО, достигают 3,2 млрд долларов в год в США и 2,6 млрд евро в год в странах Евросоюза [120]. В США прямые расходы на пациентов с ТГВ составляют 9 000 долларов, при развитии ТЭЛА эта сумма увеличивается до 12 000. Большие бюджетные вложения при ВТЭО часто связаны не только с затратами на госпитализацию, но и с издержками в связи с долгосрочными осложнениями. В странах Европейского сообщества закрытие одной венозной трофической язвы в амбулаторных условиях обходится в 800-1500 евро, а поддерживающая противорецидивная терапия – 100-150 евро в месяц [10].

Экономический ущерб от утраты трудоспособности и полученной инвалидности, затраты социальной сферы и борьба за качество жизни – это составляющие большой проблемы, требующей значительных государственных субсидий.

1.2. Спорные вопросы лечения тромбозов глубоких вен в остром периоде заболевания

За последние 50 лет взгляды на лечение ТГВ нижних конечностей в остром периоде заболевания менялись достаточно радикально по мере накопления клинического опыта и внедрения новых лечебных технологий.

60-80 годы прошлого столетия характеризовались периодом активной хирургической тактики для тромбозов любой локализации. Так, в решении Всероссийской научной конференции хирургов по флебологии (Саратов, 1966г.) было отмечено, что антикоагулянтная терапия острых флеботромбозов не излечивает больных радикально и приводит лишь к частичной реканализации тромбов, что является причиной развития ПТБ с тяжёлыми степенями ХВН. Проведение тромбэктомии из глубоких вен в остром периоде ТГВ было названо основным методом профилактики формирования ПТБ [22].

В классической монографии «Болезни магистральных вен» В.С. Савельев с соавт. (1972) указывают на единственно правильное решение для хирурга - проведение радикальной операции в остром периоде ТГВ [48].

Свои данные авторы подкрепляют ссылкой на работы Fontaine, Tuchmann (1963), которые отметили разницу непосредственных результатов лечения ТГВ при применении тромбэктомии или антикоагулянтов при острых ТГВ. В раннем периоде наблюдения хорошие результаты были достигнуты при применении антикоагулянтов только 25,5% случаев, а при радикальной операции – в 57,5%. К этому же периоду относится работа В.Н. Климова и соавт. (1978), где по результатам лечения 415 больных с острым подвздошно-бедренным венозным тромбозом доказаны преимущества тромбэктомии [25].

С течением времени ангиохирурги переходят к более взвешенному дифференцированному подходу с выделением чётких показаний для оперативного и медикаментозного лечения [61]. После появления на фармацевтическом рынке низкомолекулярных гепаринов (НМГ) «чаша весов» склонилась в пользу приоритетного консервативного ведения данной категории пациентов.

Тактика ведения пациента с ТГВ определяется в каждом конкретном случае исходя из локализации и распространенности тромботического поражения, длительности заболевания, опасности развития ТЭЛА [30],

наличия сопутствующей патологии и тяжести состояния больного. В 1998 году были впервые чётко сформулированы задачи лечения ТГВ [113], которые в настоящее время в несколько измененном виде изложены для России в работах, вышедших из клиники В.С. Савельева [61]. При решении этих задач предусматривается использование как хирургических, так и терапевтических методов лечения.

Анализ литературы показывает, что парадигмой современной флебологии является консервативная терапия ТГВ [1, 7, 8, 14, 19, 21, 41, 75]. Это связано с двумя важными обстоятельствами. Во-первых, антикоагулянтная терапия позволяет в кратчайшее время оборвать коагуляционный каскад и предупредить формирование свежего тромба, его продвижение в проксимальном направлении и угрозу развития фатальной ТЭЛА [1]. С другой стороны, традиционная модель направления для лечения пациентов с ТГВ в ангиохирургический стационар часто не срабатывает, значительная часть пациентов продолжает наблюдаться в неспециализированных стационарах по месту их первичной госпитализации [19]. Так, по данным г. Екатеринбурга в 2007 г. из 461 госпитализированного пациента с ТГВ 284 (61,6%) лечились в специализированных стационарах и 177 (38,4%) в стационарах общего профиля [13].

Однако дискуссии об алгоритме лечения ТГВ на старте до сих пор носят острый, многоплановый и противоречивый характер. Основными нерешёнными вопросами практически всех работ, которые посвящены антикоагулянтной терапии в остром периоде лечения ТГВ, можно признать отсутствие анализа процессов реканализации в венозном русле конечностей, темпов освобождения венозных сосудов от тромботических масс, сохранение функции клапанного аппарата вен, в общем, всего того, что влияет впоследствии на развитие ХВН. Поэтому, сторонники активной хирургической тактики в остром периоде ТГВ отмечают неясность вопроса: в какой степени современная консервативная терапия в остром периоде

может способствовать профилактике развития ПТБ и тяжёлых классов ХЗВ [63, 67].

В связи с тем, что в последнее 10-летие отмечается рост случаев верифицированной ПТБ нижних конечностей [105, 123, 140], а многие хирургические отделения прибегают только к консервативной терапии ТГВ; ряд отечественных и зарубежных хирургов достаточно остро ставят вопрос об активизации тактики при ТГВ с выполнением хирургической или чрезкожной фармакомеханической тромбэктомии, а также применения регионарного или общего тромболизиса, особенно для проксимальных обструкций [20, 63, 64, 67, 86]. Активная тактика опирается на впечатляющие по результатам работы последних лет, посвящённые тромболизису [125] и тромбэктомиям [9, 17, 20, 64, 65] с частотой освобождения венозного русла конечностей до 82%.

Тем не менее, необходимо констатировать, что возможность применения методов хирургической и фармакологической дезобструкции венозного русла ограничены. Согласно рекомендациям 8-ой согласительной конференции по антитромботической и тромболитической терапии (АССР, 2008), предлагается использовать регионарный катетерный тромболизис только пациентам с обширным острым проксимальным ТГВ (с симптоматикой < 14 дней) и с низким риском кровотечения [77].

Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО (2010) признают эффективность метода регионарного тромболизиса в сроке заболевания не более 5 суток при распространенности поражения не более двух соседних сегментов [46]. В то время как, по статистике крупного города только половина пациентов (53,4%) поступают в стационар в первые 7 суток от момента появления симптомов заболевания, в сроки от 7 до 14 - 22,8% пациентов, более 14 дней — 23,8% [13].

Итак, эффективность хирургической и лекарственной дезобструкции вен по данным определённого количества исследований, довольно высока. Однако, учитывая показания к их применению [46, 63, 67, 77],

необходимость наличия специалистов, адекватного оснащения и соответствующего опыта персонала, применение этих методов в широкой практике ограничено. В связи с этим, для превалирующей группы пациентов с ТГВ единственным выходом из ситуации остается консервативная терапия с применением антикоагулянтов.

1.3. Стартовое амбулаторное лечение тромбозов глубоких вен

Установленный диагноз ТГВ в системе нижней полой вены в связи с угрозой ТЭЛА традиционно служил поводом для госпитализации пациентов в стационар. Однако, после широкого внедрения в клиническую практику методов ультразвукового ангиосканирования (УЗАС), применения НМГ и эластической компрессии конечностей градуированным трикотажем, данная тактика подверглась революционному пересмотру.

Зарубежный опыт стартового амбулаторного лечения ТГВ географически широк и статистически весьма значим [71, 80, 98, 135, 166]. Ещё в 1999 году S.M. Schellong et al. при сравнительном исследовании 638 пациентов, пролеченных амбулаторно, и 126 стационарных больных с использованием постельного режима не нашли статистической разницы количества ВТЭО при сцинтиграфическом исследовании лёгких в двух избранных группах. Авторы рекомендовали отказаться от использования постельного режима при лечении ТГВ [80].

В работе Н. Voccalon et al. (2000) было проведено сравнение амбулаторного и стационарного применения НМГ при лечении 201 пациента с проксимальным ТГВ. Результаты исследования сопоставимы: один рецидив ТГВ и два случая кровотечений - в стационарной группе, два повторных ТГВ и два случая кровотечения - в амбулаторной группе [84].

D. Weismantel (2001) указывает, что в рамках типичной семейной практики врач сталкивается в развитием ТГВ у своих пациентов в среднем 2 раза в год. Автором изложены основные принципы амбулаторного ведения этих пациентов: стартовая терапия прямыми антикоагулянтами, продолжение

терапии оральными антикоагулянтами (ОАК), отмена постельного режима, эластическая компрессия конечностей лечебным трикотажем [166].

По данным Н. Parth et al. (2000) у амбулаторно леченных 1289 пациентов с ТГВ в 5,9% случаев были зарегистрированы свежие эпизоды ТЭЛА и только у 0,4% имелись клинические симптомы ТЭЛА [135]. Причем, данное обстоятельство не было поводом для госпитализации пациентов.

Ph.S. Wells et al. (2005) публикуют данные о 505 пациентах с ТГВ различной локализации, успешно пролеченных в амбулаторных условиях в течение 90 дней низкомолекулярными гепаринами (НМГ). При этом, 18,6% имели предварительные эпизоды ТЭЛА, 22,4% - активный опухолевый процесс, 12,3% - оперированы или подверглись иммобилизации. 19 (3,8%) больных – повторные тромбоэмболические эпизоды, 7 (1,4%) – большие кровотечения, 26 (5,1%) умерло от прогрессирования ракового процесса. Авторы делают вывод об эффективности и безопасности применения НМГ в амбулаторных условиях у этой категории пациентов [71].

W. Blattler, H.E. Gerlach (2005), продолжая ведение регистра TULIPA пациентов с ТГВ в Германии выявили в течение 2 лет увеличение числа амбулаторно пролеченных с 76 до 92% с регистрацией прогрессирования ТГВ только у 1 пациента из 1124. Отмечено снижение негативного отношения врачей к лечению пациентов вне стационара с 89 до 56% [81].

Исследования немецких учёных показали, что при амбулаторном ведении пациентов с ТГВ целесообразно для обеспечения наибольшей безопасности использовать двухуровневый диагностический процесс (УЗАС + D-димеры). Это позволило в 326 амбулаторных центрах Германии (около 5 000 пациентов) при выполнении УЗАС у 96% пациентов и определении D-димера - у 6% установить диагноз ТГВ в 28% случаев, исключить в 68% случаев и оставить сомнительным только у 4% [97, 117].

Результаты исследования P. Collin et al. (2001) подтвердили, что амбулаторное лечение ТГВ не только безопасно, но и экономически эффективно [85]. Указывается, что амбулаторное ведение пациентов с ТГВ

позволяет снизить затраты на лечение более чем на 60% [128]. Применение НМГ дало возможность проведения амбулаторного лечения в 80% случаев [71]. Немаловажным фактором такого подхода к лечению ТГВ является и экономическая эффективность [5, 85, 128].

Проблема стартового амбулаторного лечения ТГВ в последние годы активно обсуждается на российских флебологических форумах. Многие вопросы, поставленные в рамках этой проблемы, уже изложены в согласительных и методических документах [3, 46].

Тем не менее, отечественная литература до сих пор отражает опыт лечения данной категории пациентов, обобщенный только одной клиникой. С.Г. Леонтьев и соавт., 2009 [5] приводят данные о 123 пациентах с окклюзивными (89) или неокклюзивными пристеночными (34) неэмболоопасными тромбозами бедренно–подколенно–берцовой локализации, успешно пролеченных вне стационара. При этом, бессимптомно протекающая ТЭЛА была зарегистрирована при сцинтиграфическом исследовании лёгких в 32,1% случаев. Значимых осложнений амбулаторного лечения ТГВ не отмечено. По данным авторов затраты из бюджета здравоохранения на ведение 1 больного в амбулаторных условиях составили 2189 руб. против 10680 руб., затраченных на лечение пациентов в стационаре. В диссертационных работах из этой же клиники на том же материале подчёркнута возможность проведения лечения вне стационара у определенных групп пациентов с ТГВ [6, 51].

Однако, целесообразность стартового амбулаторного лечения пациентов с ТГВ нижних конечностей ещё не поддерживается многими отечественными клиниками, поэтому является актуальной проблемой, которая требует дополнительного изучения.

1.4. Дискуссионные аспекты антикоагулянтной терапии

Адекватная антикоагулянтная терапия играет главную роль в комплексном лечении ТГВ [1, 6, 12, 46, 58, 69, 73, 75], что доказано ещё в трудах Б.П. Кушелевского [33].

Тем не менее, несмотря на наличие современных рекомендаций по стандартному ведению ТГВ и ТЭЛА [46, 47, 75, 112] именно вопрос адекватности антикоагулянтной терапии является основным предметом современной дискуссии специалистов.

Причин для такой дискуссии несколько. Во-первых, в основной массе научных исследований, посвящённых эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии, запланированными конечными точками являются рецидив ТГВ, рецидив ТЭЛА, смерть вследствие ТЭЛА, геморрагические осложнения. Как ни важны выше перечисленные позиции, всё-таки хирургов и флебологов интересуют также вопросы, связанные с эффективной реканализацией венозного русла или его дезобструкцией, сохранением клапанного аппарата при применении антикоагулянтной терапии, уменьшением количества окклюзированных венозных сегментов [20, 65]. Во-вторых, до сих пор неясны вопросы длительности применения прямых антикоагулянтов и оптимальных схем лечения непрямыми и другими оральными антикоагулянтами (НАК, ОАК) больных, перенесших эпизод ТГВ/ТЭЛА [14, 21, 29]. В-третьих, на фармацевтическом рынке появляются всё новые антикоагулянты, не только существенно дополняющие лекарственный арсенал, но и требующие дополнительного изучения их эффективности в сравнении с лекарственными средствами предыдущих поколений [41, 69].

Кроме того, немаловажными вопросами являются изучение фармакогенетики непрямых антикоагулянтов [2, 59, 69, 157] и эффективности лабораторного контроля стандартными тестами при применении для лечения ТГВ как традиционных, так и новых лекарственных средств [21, 29, 69].

В соответствии с современными рекомендациями стандартное лечение ТГВ/ТЭЛА предполагает использование нефракционированного гепарина (НФГ) и низкомолекулярного гепарина (НМГ) либо фондапаринукса курсом не менее 5 дней с последующим переходом на антикоагулянты непрямого действия [46, 69, 75].

Адекватность проведения терапии НФГ зависит от скорости достижения терапевтического уровня активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), что доказано проведенными исследованиями [141, 143]. В частности, P. Prandoni et al. (2004) показали, что достижение терапевтических значений АЧТВ в течение первых 24 часов ассоциируется с трёхкратным уменьшением рецидива ТГВ [141].

В связи с появлением в 80-е годы прошлого века НМГ, обладающих рядом преимуществ, применение НФГ, в основном, отошло на второй план.

Исследования, проведенные с целью сравнения действия НФГ и НМГ (общее количество пациентов 1428) [90, 141], изучение кратности применения НМГ (одно - или двукратное) [89, 151] не выявили различий в числе повторных венозных тромбозов, геморрагических осложнений и смертельных исходах.

В руководстве под редакцией J. Bergan (2007) обобщены данные об эффективном применении НМГ в терапевтических дозах для стартового лечения ВТЭО с возможной продолжительностью этой терапии до 3 - 6 месяцев, особенно у пациентов с онкологической патологией. Было показано снижение процента кровотечений и летальности при применении НМГ по сравнению с группами, пролеченными НФГ, а также доказана экономическая эффективность применения НМГ в связи с исключением лабораторного контроля [158].

Однако, отсутствие необходимости лабораторного контроля при применении НМГ, позиционированное как преимущество, в сравнении с НФГ, имеет также обратную сторону. Невозможность оценить эффективность антикоагулянтной терапии по стандартным лабораторным

показателям исключает учёт индивидуальной чувствительности в каждой конкретной ситуации. Встает вопрос о введении в широкую практику иных специфических лабораторных тестов контроля.

В настоящее время практически отсутствуют данные о том, как меняются показатели типичной коагулограммы (КГ) в период стартового антикоагулянтного лечения пациентов. Некоторые специалисты изучают только динамику D-димера в периферической венозной крови. Так, Н.М. Воробьева и соавт. (2008) исследовали уровень D-димера у 26 пациентов с ТГВ в среднем через 22 суток от начала антикоагулянтной терапии. Было показано, что у 18 (69,2%) уровень данного показателя превышал норму и составлял 0,94 (0,41 – 1,69) мкг/мл. Только дальнейшая терапия варфарином привела к достоверному снижению D-димера до 0,23 (0,12 - 0,26) мкг/мл через 1 месяц и до 0,12 (0,09 – 0,22) мкг/мл через 3 месяца лечения [21].

Сравнительное исследование этой же группы авторов в 2009 году эффективности эноксапарина или варфарина на протяжении 1 месяца терапии ТГВ у 60 пациентов показало исходное повышение уровня D-димера в обеих группах. При снижении количества пациентов с повышенным уровнем D-димера к концу 1 месяца лечения всё-таки его увеличение сохранялось в группе эноксапарина в 25% случаев и 30% случаев в группе варфарина [14]. Другое исследование этой клиники [58] показало, что повышенный уровень D-димера в течение 1 месяца является предиктором рецидива ТГВ и сохранения венозных окклюзий в течение 6 месяцев.

Подробное изучение системы гемостаза с использованием стандартной КГ приведено лишь в работе В.В. Андрияшкина (2011) [6], где до начала лечения было обследовано 243 пациента с ТГВ. Выявлены разнонаправленные изменения системы гемостаза: снижение уровня АТ-III - у 38,7% больных; увеличение активности Ха-фактора - у 37,9%; комбинация повышенных показателей вязкости крови, плазмы и высокого гематокрита - у 41,9% больных, снижение активности фибринолиза - у 78,2%. Повышение уровня D-димера обнаружено у 96,7% больных с ТГВ с

увеличением его концентрации пропорционально распространённости тромботического процесса. Исследование РФМК позволило установить, что 44,0% пациентов поступают в стационар в период активно продолжающегося тромбообразования.

Динамика показателей в процессе лечения изучена у 120 пациентов, которые были разделены на 4 группы в зависимости от применения НФГ или НМГ в различных дозах. Разнонаправленный характер изменения показателей КГ при применении НФГ привёл автора к выводу, что доза НФГ должна тщательно ежедневно корректироваться с проведением лабораторного мониторинга. Применение эноксапарина не влияло на АЧТВ и тромбиновое время (ТВ). Концентрация РФМК достигла нормы к 7 суткам у 94,2% пациентов независимо от применяемого антикоагулянта. Уровень D-димера уменьшался до нормы к 7 суткам только у пациентов с ТГВ в подколенно-берцовом сегменте, при более проксимальных окклюзиях в эти сроки он оставался выше уровня нормы, достигая референтных значений при всех локализациях только к 90 суткам [6].

Самую оживлённую дискуссию специалистов вызывает назначение непрямых антикоагулянтов (НАК), в частности, антагониста витамина К - варфарина как препарата, имеющего наилучшую доказательную базу.

В соответствии с российскими и международными согласительными документами [46, 75, 77] одновременно с НМГ рекомендуется начать приём антагонистов витамина К. Эффективную дозу НАК подбирают таким образом, чтобы поддерживать значения МНО в пределах от 2,0 до 3,0.

Однако, сложный метаболизм варфарина, обуславливающий необходимость индивидуального подбора дозы и регулярного контроля МНО, а также боязнь возможного кровотечения, действие которого не может быть быстро прекращено – основная причина недостаточного использования препарата, даже при наличии абсолютных показаний. Так, Е.П. Панченко (2010), ссылаясь на данные исследования European Heart Survey (5333 пациента в период 2003-2004 гг.), указывает, что среди пациентов с

мерцательной аритмией доля принимавших варфарин составила лишь 58-64%. При этом, терапевтические значения МНО отмечены только у 61%, у трети пациентов (28%) МНО было ниже, а у 11% - выше стандартного диапазона [41].

Неясны схемы перевода пациентов с ТГВ с прямых антикоагулянтов на НАК. Так, В.В. Андрияшкин (2011) приводит сравнительные данные о пациентах, которым в одной группе варфарин назначали в отсроченном режиме применения на фоне НФГ/НМГ (7- 8 сутки), другим – в раннем сроке (с 3 суток). Автор отмечает, что у всех пациентов необходимые значения МНО, которые позволили прекратить использование антикоагулянтов прямого действия, были достигнуты во всех группах к 4–5 суткам лечения НАК. В результате средняя длительность применения антикоагулянтов прямого действия при раннем назначении НАК была сокращена в 1,7 – 1,8 раза. Наибольшая клиническая эффективность достигнута при применении эноксапарина в дозе 1,5 мг/кг веса и раннем назначении НАК. Сравнительная оценка эффективности различных схем антикоагулянтной терапии показала, что наиболее часто она была неуспешна при использовании НФГ с отсроченным назначением НАК [6].

Напротив, А.М. Шулутко и соавт. (2011) назначают НАК только с 7-10 суток лечения НФГ при проксимальных ТГВ [7].

Такой же схемы придерживаются Н.М. Воробьёва и соавт. (2008, 2009) [14, 21], подчёркивая, что варфарин действует не сразу, и насыщение препаратом в среднем заканчивается лишь к 8 дню применения. Это делает «длинную» схему безопасной в плане развития геморрагических осложнений, но для достижения терапевтического эффекта требуется подбор индивидуальной дозы на протяжении ещё не менее 2 недель.

В другой работе [58] авторы вообще отдают приоритет стартовой 1 месячной терапии эноксапарином, которая быстро может создать адекватную антикоагуляцию.

А.А. Сычёв и соавт. (2006) [59], Т.В. Козлова, Т.В. Таратута (2008) [28] указывают, что для достижения терапевтического эффекта необходима индивидуализация терапии НАК путём дифференцированного выбора старта и дозирования препаратов, основанная на генотипе пациентов. Это положение подтверждают и результаты зарубежных работ [109, 155, 158].

Существуют также рекомендации коротких схем антикоагулянтной терапии, т.е. назначения варфарина в дозе 5 – 7,5 мг/сут в течение первых 2-х дней применения прямых антикоагулянтов. Ежедневная доза титруется по МНО. При этом, терапия гепаринами должна продолжаться на фоне лечения варфарином ещё как минимум 4-5 дней, а при достижении целевого МНО (2 – 3) ещё как минимум 2 дня [78].

До сих пор имеются противоречия относительно стартовой дозы варфарина при проведении антикоагулянтной терапии. В двух рандомизированных клинических исследованиях предлагается начальная доза варфарина 5 мг с дальнейшим подбором дозы в соответствии с ответом МНО [72, 88].

Эффективность малых начальных доз варфарина была подтверждена в исследовании М.В. O'Connell et al. (2000), где было проведено сравнение, между двумя группами пациентов, с низкими и высокими нагрузочными дозами варфарина. Авторы заключили, что пациенты обеих групп достигли терапевтического интервала МНО за одинаковое время, независимо от первой нагрузочной дозы варфарина, а также то, что низкая нагрузочная доза варфарина была более эффективной [103]. Противоположный вывод сделан в другом клиническом исследовании М.Ж. Kovacs et al. (2003), где показано, что начальная доза варфарина 10 мг более эффективна, т.к. позволяет быстрее достигнуть терапевтического значения МНО [87].

Согласно АССР (9th Edition) (2012) начальная доза варфарина может составлять 10 мг в первые 2 дня с дальнейшим подбором дозы в соответствии

с МНО. При достижении необходимого уровня МНО, мониторинг показателя достаточно осуществлять один раз в 12 недель [75].

Оптимальная продолжительность антикоагулянтной терапии в настоящее время также чётко не определена. Необходимость долгосрочного применения антикоагулянтной терапии отражена в рандомизированном исследовании Британского торакального общества (1992) где показано, что частота повторного ТГВ нижних конечностей уменьшается с увеличением длительности антикоагулянтной терапии. Так, частота тромбозов составила 7,8% при 4-недельной терапии, но лишь 4,0% при 3-месячной терапии ($p=0,04$) [77]. Это подтверждено и в других работах [72].

Существует спор о долгосрочной дозе варфарина и уровне МНО. Так, Р.М. Ridker et al. (2003) делают вывод о том, что долгосрочная терапия варфарином с низким уровнем интенсивности является весьма эффективным методом профилактики рецидива ТГВ [127]. Н. Koertke et al. (2010) представили данные исследования 1137 пациентов кардиохирургического профиля, сделав вывод об эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии в течение первых 6 послеоперационных месяцев при достижении субтерапевтических показателей МНО [100]. Напротив, С. Kearon et al. (2003) при долгосрочном изучении 738 пациентов показали, что схема «варфарин низкой интенсивности» (МНО 1.5-1.9) удваивает риск рецидива ТГВ [91].

Необходимо отметить, что во всех указанных работах диагностический потенциал МНО подвергается определённой критике.

В исследовании Т.В. Козловой (2005), где оценивается 1 - 3 летняя терапия варфарином, приведены сведения об отсутствии рецидивов ТГВ на фоне постоянного удерживания МНО в терапевтическом диапазоне. Однако, частота геморрагических осложнений в 1 год наблюдения составила 20%, во 2 год – 6,4%, в 3 год – 3,8%. Автор делает вывод, что в большинстве случаев не представляется возможным ни установить причину кровотечений при нормальном уровне МНО, ни определить причину повышения МНО непосредственно перед возникновением геморрагических осложнений.

Указано, что, несмотря на всю ценность показателя МНО при подборе адекватного антикоагулянтного лечения, приходится констатировать, что до 42,3% всех кровотечений при применении варфарина возникает на фоне значений МНО, находящихся в терапевтическом диапазоне [29].

По мнению D.A. Fitzmaurice et al. (2002) «... варфарин оказывается полезным и безопасным, если проводить тщательный терапевтический мониторинг антикоагулянтного лечения подобно тому, как мониторируется уровень глюкозы у пациентов с диабетом...» [106].

У некоторых групп пациентов, в частности онкологического профиля, антикоагулянтная терапия имеет свои особенности [47, 74, 132].

Наличие указанных недостатков НАК явилось стимулом для поиска новых оральных антикоагулянтов, преимущество которых доказано в ряде исследований последних лет [95, 121, 134].

Необходимо подчеркнуть, что практически ни одна из выше перечисленных работ, посвящённых антикоагулянтной терапии, не приводит данных о трансформации клинической симптоматики со стороны конечностей, а также об изменениях ультразвуковой картины венозного русла.

Редким исключением являются исследования Н.М. Воробьевой и соавт. (2008) [21]. Авторы, используя «длинную» антикоагулянтную схему, оценивали динамику ТГВ по данным УЗАС конечностей, выполненного до лечения, перед выпиской из стационара и через 3 месяца от начала амбулаторного этапа. В работе показана незначительная положительная динамика к моменту выписки из стационара в виде реканализации тромбированных венозных сегментов только у 3 пациентов из 26 (1,15%). Через 1 месяц зарегистрировали статистически значимое снижение количества окклюзированных сегментов, 3 месячная терапия варфарином позволила добиться реканализации у 76,9% пациентов [21].

В работе, посвящённой сравнительной эффективности 1 месячной терапии ТГВ варфарином и эноксапарином (2009) показано, что терапия

эноксапарином была эффективнее, чем терапия варфарином в отношении уменьшения количества венозных окклюзий и увеличения реканализованных ТГВ [14].

Таким образом, несмотря на наличие разработанных в последнее десятилетие российских и международных согласительных документов [46, 75, 77, 112], содержащих рекомендации по тактике ведения пациентов с ТГВ и лечебные схемы лекарственной терапии, ряд вопросов остается нерешенным: реакция отдельных параметров гемостаза на проведение антикоагулянтной терапии НМГ, варианты изменений международного нормализованного отношения (МНО) при применении определённых доз варфарина, а также взаимоотношения изменений клиники ТГВ, эволюции ультразвуковой картины магистрального венозного русла конечности и изменений параметров системы гемостаза в процессе лечения.

1.5. Среднесрочные и отдалённые результаты тромбозов глубоких вен нижних конечностей

Патофизиология процессов, происходящих в зоне сформированного венозного тромбоза в целом ясна. Ещё в монографии А.Т. Лидского (1969) [36] указаны варианты изменений венозного русла после перенесенного ТГВ. А.Т. Лидский указал, что «...далеко не всегда образование тромбов неминуемо приводит к стойкому их сохранению в просвете вены с последующей спонтанно протекающей реканализацией, склерозу сосуда и гибели клапанного аппарата. Тромболитические способности организма достаточно велики, для того, чтобы уже на первых порах существования тромба началось его расплавление и восстановление просвета вены без превращения её в склерозированную ригидную трубку. Судьба клапанов зависит от того, в какой фазе застал их тромбоз – если они были расправлены, то структура их может сохраниться, если они были прижаты к стенке, то происходит их окончательное приклеивание к ней...».

Считается, что растворение тромба происходит по модели аналогичной заживлению раны с предсказуемой лейкоцитарной инфильтрацией, выработкой профибротических цитокинов (TGF- β , RANTES и MCP – 1), эластанаолизисом и отложением коллагена I и коллагена III. Этот процесс одновременного растворения тромба и неоваскуляризации влечёт за собой развитие фиброза венозной стенки и некомпетентности венозных клапанов с развитием ХВН [124].

Отмечено, что реканализация в глубокой вене может наступить в различные сроки (от нескольких недель до 24 месяцев). В большинстве случаев просвет вены становится неравномерным, могут формироваться несколько просветов, либо вена полностью облитерируется. Клапаны вен могут быть повреждены тромботическим процессом, но могут утрачивать свою функцию вследствие изменения просвета (расширения, сужения) близлежащего венозного сегмента [137]

Дальнейшее развитие событий в венозном русле в отечественной литературе представлено в монографии А.Н. Веденского «Посттромботическая болезнь» (1986) [15]. Кроме того, эти сведения изложены в ряде работ конца XX века, вышедших из одной и той же американской клиники [144, 163].

С клинической точки зрения до сих пор наименее ясным является вопрос, что можно считать диагностическими критериями посттромботической болезни (ПТБ) нижних конечностей. Обычно, диагноз ПТБ ассоциируется с рефлюксом в глубоких венах, который ранее считался основным диагностическим признаком этого заболевания [92]. На этом критерии основана и статистика развития ПТБ после перенесенного ТГВ – 20 – 56% от популяции пациентов с венозными тромбозами [105, 107, 139].

Однако, высказывается мнение, что сведений о частоте формирования ПТБ в мире недостаточно, а имеющиеся сведения не являются корректными [159]. Так, R.V. Rutherford et al. (2000) считают, что учёт только УЗАС изменений - это суррогатный взгляд на посттромботический синдром (ПТС),

т.к. часто наличие рефлюкса в глубоких венах не проявляется клинически. Авторы относят к ранним клиническим признакам ПТС изменение качества жизни (КЖ) [162]. М. Perrin, в комментарии к статье М.А. Vasquez et al. (2010), также считает, что классификация CEAP не совсем подходит для характеристики тяжести ПТС, лучше применять опросники КЖ [149].

Тем не менее, в работах, посвящённых ПТС, широко используется классификация CEAP для удобства понимания клинической симптоматики, характерной для этих пациентов. Вводится понятие тяжёлого ПТС, что соответствует классам C₄ – C₆ классификации CEAP (1994). Согласно данным рандомизированного исследования, проведенного S. Schulman et al. (2006), через 10 лет после перенесенного ТГВ тяжёлые формы ПТС отмечалась у 6% пациентов, а любые признаки ПТС у 56,3% [140].

Сопоставление клинических проявлений и данных УЗАС у пациентов с проксимальными ТГВ, леченных консервативно, в сроки 1 - 5 лет представлено в исследовании N. Labropoulos et al. (2009). У 64 пациентов (73 конечности) через 1 год после ТГВ были зафиксированы изменения кожи в 4% случаев, через 5 лет - в 25%. Нарастание клинического класса ХЗВ зафиксировано в 23 случаях: 5 случаев с C₀ до C₃, 15 случаев – с C₃ до C₄₋₆ и 3 случая – с C₄ до C₅₋₆. Рецидив ТГВ через 1 год отмечен в 21,9% случаев (ипсилатеральная конечность - 15,6% и контралатеральная - 6,3%), в течение 5 лет рецидив зарегистрирован в 31,3% (ипсилатеральная - 23,4% и контралатеральная - 7,8%). Авторы делают вывод, что клиническое прогрессирование класса ХЗВ в течение 5 лет происходит у трети пациентов после перенесенного ТГВ [123].

Лишь некоторые исследования посвящены изучению взаимосвязи различных характеристик пациентов с ТГВ, схем проводимой антикоагулянтной терапии и эластической компрессии в остром периоде с последующим формированием ПТБ, особенно её тяжёлых форм.

Так, исследование Т.М. Трофимовой и соавт. (2008) анализирует результаты лечения 98 пациентов (107 конечностей) через 6 месяцев после

перенесённого ТГВ. Авторы отмечают нарастание тяжести вторичной ХВН в зависимости от числа окклюзированных сегментов венозного русла. Медленнее всего наступала реканализация в бедренной, наружной и общей подвздошных венах. Двустороннее поражение приводило к большему количеству сохранных окклюзий [57].

M. Stain et al. (2005) отметили, что такие факторы как проксимальный ТГВ, мужской пол и высокий уровень D-димера связаны с развитием ПТС в последующие годы [156]. N. Labropoulos et al. (2009) после изучения 301 конечности после ТГВ на протяжении 3,8 лет (2 – 8 лет) отметили, что изолированные тромбоз подвздошной вены и бедренно-подколенный тромбоз протекают легче, чем илиофemorальный венозный тромбоз [122].

Надо отметить, что более чем за 20 лет до этих исследований такие же данные приводит А.Н. Веденский (1986), подчёркивая, что локальный тромбоз общей или наружной подвздошной вены, а также локальный тромбоз отдельных магистральных вен голени протекают значительно легче в отличие от распространённой окклюзии венозного русла конечности [15].

Современные немногочисленные работы, в основном, посвящены отдалённым результатам лечения пациентов различными схемами НМГ + НАК, или анализу отдалённых результатов тромбэктомий.

U.K. Franzeck et al. (1996) представили результаты клинических и гемодинамических (флебография, УЗИ) исследований после перенесенного ТГВ в сроки до 12 лет. Все пациенты получали НФГ (10 дней), в дальнейшем НАК. Реканализация тромбоза вен голени была обнаружена через 3 месяца. В течение 1 года 64% распространенных ТГВ были реканализированы полностью или частично, в 69% случаев выявлена клапанная несостоятельность. Через 12 лет незначительные изменения кожи были обнаружены в 28%, трофические изменения - в 5%, и только у 1 пациента имелась открытая ТЯ [108].

C. Kearon et al. (2003) [91], S.R. Kahn et al. (2005) [142] после 2,2 лет наблюдения за пациентами с проксимальными тромбозами на фоне варфарина зафиксировали ПТС в 37% случаев, а тяжёлые его формы – в 4%.

Авторы отмечают, что интенсивность антикоагулянтной терапии не влияет на риск развития посттромботического синдрома. Кроме того, было зарегистрировано снижение КЖ у пациентов с ПТС [142].

C.J. Van Dongen et al. (2005) делают противоположный вывод о том, что низкое качество лечения НАК связано с возникновением в будущем ПТС у пациентов ТГВ [145].

В исследовании К.Т. Delis et al. (2004) освещены отдалённые наблюдения за пациентами с илиофemorальным тромбозом, пролеченных консервативно, в сроки от 1 до 23 лет (медиана наблюдения 5 лет). Обследование включало оценку клинических проявлений по классификации CEAP, ультразвуковой картины, определение расстояния венозной хромоты на беговой дорожке и качество жизни (SF-36). При УЗАС сочетание поверхностного и глубокого рефлюкса отмечены в 81%, поверхностный в 19% случаев. У 43,6% пациентов с илиофemorальным тромбозом развивалась венозная хромота, требующая прерывания ходьбы в 15,4% случаев [96].

И.А. Золотухин и соавт. (2011) приводят данные об обследовании 254 пациентов через 7-80 месяцев (медиана 39 месяцев) после эпизода илиокавального ТГВ при различных лечебных мероприятиях в остром периоде. Стойкий отёк и трофические кожные изменения имели 75 % больных, перенесших имплантацию кава-фильтра, 64 % после пликаций нижней полой вены и 55% леченных консервативно [40].

Другое исследование, выполненное в этой же клинике, изучает отдалённые результаты после тромбэктомии из бедренной вены (через 1-8 лет). Ретромбозы выявлены у 16,7% больных (на оперированной конечности - у 6,9% пациентов, на контрлатеральной - у 9,8%). Структура ХВН была следующей: С₂ - 20,6%, С₃ - 28,4%, С₄ — у 9,8%, С₅ — у 3,9% [65].

Есть указания на благотворное влияние компрессионной терапии на снижение частоты развития ПТС. Так, в работе Н. Partsch (2009) выполнен мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований. Сделан вывод, что компрессионная терапия, назначенная в острый период ТГВ, в 2 раза снижает процент развития ПТС, однако не профилактирует рецидив ТГВ [136]. Эти данные соответствуют работам U.K. Franzeck et al. [108] и Н. Gerlach et al. [159].

Таким образом, исследования, посвящённые анализу среднесрочных и отдалённых результатов лечения ТГВ немногочисленны, разнообразны по задачам и дизайну, поэтому противоречивы и не дают цельной картины, характеризующей распространённость и структуру ПТБ.

Известно, что результат консервативной терапии прямо пропорционален комплаентности пациентов. Этот вопрос у пациентов с ТГВ пока изучен только И.А. Золотухиным с соавт. (2010). Было установлено, что 20,5% пациентов вообще не использовали антикоагулянты после выписки из стационара, 29,6% прекратили приём антикоагулянтов преждевременно, 29,1% - из числа использующих НАК принимали их бесконтрольно, 21,7% из этой же подгруппы осуществляли лабораторный контроль нерегулярно. Лишь 23-31% пациентов, использовавших антикоагулянты, соблюдали адекватный режим и еще 25-31% соблюдали рекомендации по оптимальному регламенту компрессионной терапии. Сделан вывод о низкой комплаентности пациентов с ТГВ и необходимости проведения среди них разъяснительной работы [4].

КЖ пациентов после перенесенного ТГВ исследуется редко. Поскольку только у трети пациентов с ПТС встречается бессимптомное течение заболевания, а остальные две трети имеют выраженную и тяжёлую симптоматику, некоторые исследователи для оценки состояния пациента используют три приёма: 1) - оценка болевого синдрома по ВАШ; 2) - измерение конечности для определения её отёчности (легометрия,

волюмометрия); 3) - оценка качества жизни и использование шкал CIVIQ и CIVIQ2 [93, 126].

Применяются и другие опросники. В настоящее время SF-36 рассматривают как «золотой стандарт» общих методик оценки КЖ у больных с поражением системы кровообращения [52]. Так, К.Т. Delis et al. (2004) , используя опросник SF-36 у пациентов с ТГВ, установили, что такие показатели КЖ как физическое функционирование, физическая роль, общее состояние здоровья, социальная функция и психическое здоровье были снижены. В это же время никакой разницы со здоровыми лицами по физической боли, жизнеспособности и эмоциональной роли зарегистрировано не было [96]. Согласно исследованию КЖ, проведенному M.I. van Korlaar et al. (2004), у пациентов с ТГВ снижение показателей отмечалось по всем шкалам опросника SF-36 [153].

Отдельные работы отмечают, что КЖ больных, перенесших хирургическое или только консервативное лечение, значимо не различалось.

Наиболее выраженные изменения КЖ наблюдаются у пациентов, перенесших парциальную окклюзию НПВ [40]. Есть также мнение, что использование различных шкал и опросников для оценки тяжести ПТС, более информативно в больших популяциях [99, 102, 162].

Обзор современной литературы показывает, что исследование ТГВ проводится очень многопланово и интенсивно в связи с клинической и социально-экономической значимостью этой проблемы. Однако в данной проблеме ещё остаётся достаточное количество не до конца решённых вопросов, которые и изложены в данном литературном обзоре.

С нашей точки зрения, в настоящее время наиболее актуальными являются вопросы эффективности и безопасности стартовой амбулаторной терапии ТГВ, эффективности «короткой» схемы антикоагулянтной терапии в остром периоде ТГВ в аспекте ликвидации клинической симптоматики и реканализации венозного русла конечностей, диагностической ценности показателей стандартной КГ при применении схемы «НМГ + варфарин»,

среднесрочные результаты лечения с определением комплаентности пациентов и их КЖ, а также оценкой освобождения венозного русла конечностей от тромботических масс, частотой развития ХВН и структурой классов ХЗВ.

Перечисленным актуальным для науки и повседневной практики вопросам лечения ТГВ посвящено данное диссертационное исследование.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общие положения

Диссертационное исследование выполнено в период с 2006 по 2012 гг. на кафедре общей хирургии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия». Основными базами, где проводился набор клинического материала, были отделения хирургии сосудов и гнойной хирургии МАУ «Городская клиническая больница № 40», амбулаторные хирургические отделения МБУ ЦГБ № 2 и МБУ ЦГБ № 7, Центр косметологии и пластической хирургии. В основу работы положен опыт стационарного и амбулаторного лечения пациентов с ТГВ, а также данные ультразвуковых и лабораторных методов исследования пациентов с ТГВ, лечившихся в эти годы на базах указанных лечебных учреждений. Мониторинг системы гемостаза осуществляли в МБУ «Клинико-диагностический центр» и МЦ «Уральский медицинский центр» г. Екатеринбурга.

Для решения вопросов, поставленных в диссертации, произведено обобщение клинического материала за последние 7 лет (2006-2012гг.): 349 пациентов (355 случаев). Общий массив пациентов в соответствии с задачами исследования был разделён на три части:

1. Сравнительный анализ эффективности стартового амбулаторного и стационарного лечения пациентов ТГВ - 190 пациентов (193 случая).
2. Клинико - ультразвуковой и лабораторный мониторинг пациентов в остром периоде ТГВ – 20 пациентов (21 случай).
3. Изучение среднесрочных (1 - 5 лет) результатов лечения и амбулаторного ведения пациентов ТГВ - 139 пациентов (141 случай).

Все пациенты в указанный период времени наблюдались одной командой подготовленных ангиохирургов–флебологов, врачей ультразвуковой и лабораторной диагностики. Личный материал диссертанта составил 166 пациентов (47,5%).

2.2. Краткая клиническая характеристика основных групп исследуемых пациентов, вариантов дизайна и методов исследования

2.2.1. Клиническая характеристика пациентов с ТГВ, получивших стартовое стационарное или амбулаторное лечение. Дизайн, методы исследования и протокол лечения

В эту часть исследования было включено 190 пациентов (193 случая) ТГВ нижних конечностей. Пациенты для сравнения разделены на две группы. В 1 группу пациентов вошли 134 человека (135 случаев), пролеченных в условиях стационара. Соотношение мужчин и женщин составило 65 (48,5%) / 69 (51,5%) в возрасте от 23 до 82 лет ($m = 51 \pm 15$). 2 группа была представлена 56 пациентами (58 случаев), которые в аналогичный период времени получали амбулаторную терапию ТГВ в связи с тем, что оформили отказ от стационарного лечения. Соотношение мужчин и женщин в этой группе составило 28 (50,0%) / 28 (50,0%) в возрасте от 19 до 87 лет ($m = 54 \pm 18$). Таким образом, поло - возрастная структура обеих групп была идентичной. При сравнении сторонности поражения разницы между группами также выявлено не было (таблица 2.1).

Таблица 2.1 - Общая характеристика стационарной и амбулаторной групп пациентов ТГВ (n=190)

Основные параметры		1 группа (n=134)	2 группа (n=56)
Возраст (лет)		51 ± 15	54 ± 18
Мужчины / Женщины		65 / 69	28 / 28
Сторона поражения	Слева	74 (55,2%)	30 (53,6%)
	Справа	59 (44%)	24 (42,8%)
	Двустороннее	1 (0,8%)	2 (3,6%)

Этиология ТГВ в изученных группах была разнообразной (таблица 2.2). В 1 группе преобладало отсутствие выявленных причин – 68 (50,7%), сердечно - сосудистые заболевания – 21 (15,7%) и перенесенные травмы + операции – 17 (12,7%). Во 2 группе преобладали пациенты в периоде после травм и операций – 20 (35,7%), с онкологической патологией – 10 (17,9%), а также с невыясненной первоначально патологией – 14 (25,0%). Однако, у последней категории пациентов в процессе амбулаторного наблюдения в 6 случаях были верифицированы различные варианты генетических тромбофилических состояний.

Таблица 2.2 - Этиология ТГВ у стационарной и амбулаторной групп пациентов

Этиологические факторы	Частота выявления			
	1 группа (n=134)		2 группа (n=56)	
	п	%	п	%
Сердечно-сосудистые заболевания	21	15,7	3	5,4
Травма конечности	10	7,5	14	25
Оперативное вмешательство	7	5,2	6	10,7
Онкологические заболевания	3	2,2	10	17,9
Поверхностный тромбофлебит	11	8,2	4	7,1
Прием оральных контрацептивов	6	4,5	2	3,5
Длительные перелеты, поездки в авто	3	2,2	-	-
Гнойно-септические заболевания	2	1,6	-	-
Физические нагрузки	3	2,2	3	5,4
Причина не выяснена	68	50,7	14	25
Всего	134	100	56	100

При анализе сроков обращения пациентов за медицинской помощью были выявлены определённые различия между стационарной и амбулаторной группами (таблица 2.3).

Таблица 2.3 - Сроки обращения пациентов за медицинской помощью

Сроки обращения	1 группа (n=134)		2 группа (n=56)	
	n	%	n	%
• 1 – 7 дней	81	60,4	19	33,9
• 7 – 14 дней	32	23,9	17	30,4
• > 14 дней	21	15,7	20	35,7

Более поздние сроки обращения к врачу пациентов амбулаторной группы (66,1% в сроки более 7 дней и 1/3 пациентов в сроки более 14 дней), безусловно, были связаны с характером их основного заболевания (последствия травмы или онкологические процессы).

Дизайн и методы исследования. Клинические исследования заключались в изучении жалоб больного, истории развития заболевания, объективном обследовании с выявлением симптомов острой венозной недостаточности. У всех пациентов на момент обращения к врачу фиксировались типичные клинические проявления глубокого венозного тромбоза: отёк конечности, болевой синдром, цианоз кожного покрова поражённой конечности, положительные симптомы Хоманса и Мозеса.

Динамику симптоматики оценивали в сравнении на старте лечения и в сроки 10-12 дней от начала консервативной терапии:

- динамику отёка: по разнице окружности (в см) поражённой и здоровой конечностей при их измерении в средней трети бедра и голени в сравнении;

- интенсивность болевого синдрома: при помощи сокращённого варианта шкалы вербальных оценок со следующими обозначениями

болевого синдрома: 0 - боли нет, 1 - «незначительная», 2 - «умеренная», 3 - «сильная»;

- явления цианоза: 0 – отсутствует, 1 – « незначительный», 2 – « умеренный».

В процессе исследования в аналогичные сроки (на старте и через 10-12 дней) выполняли ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС). УЗАС проводилось по стандартному протоколу с использованием аппаратов VOLUSON 730, LOGIQ P6, LOGIQ-5, оснащенных линейным датчиком 5—10 МГц и конвексным датчиком 2—5 МГц. Режим сканирования — В (дуплексное сканирование) с применением цветного доплеровского картирования. При первичном обследовании пациентов устанавливали распространённость тромбоза по венозным сегментам и характер проксимальной части тромба (таблица 2.4).

Таблица 2.4 - Данные УЗАС у пациентов с ТГВ стационарной и амбулаторной групп на старте лечения (n=193)

Основные параметры	1 группа (n=135)	2 группа (n=58)
Распространённость по венозным сегментам:		
• подвздошно-бедренный	27 (20%)	8 (13,8%)
• бедренно-подколенный	58 (43%)	25 (43,1%)
• подколенно-берцовый	24 (17,8%)	12 (20,7%)
• берцовый	26 (19,2%)	13 (22,4%)
Характер проксимальной части тромба:		
• неокклюзионный (пристеночный/флотирующий)	34 (25, 2%) (19/15)	19 (32, 8%) (17/2)
• окклюзионный	101 (74,8%)	39 (67,2%)

Как демонстрирует таблица основная часть пациентов (1 гр. – 60,8%; 2 гр. – 63,8%) имели бедренно–подколенно–берцовую локализацию тромботического процесса. Преобладали окклюзионные тромбозы (1гр. – 74,8%; 2 гр. – 67,2%). Количество флотирующих тромбов в стационарной группе было закономерно больше (15 случаев против 2) в соответствии со стандартным тактическим протоколом. Пациентам амбулаторной группы в 2 случаях при флотации тромба установлен кава-фильтр (койко-день – 1,2) после чего они продолжили лечение вне стационара.

Исследование системы гемостаза у пациентов в аналогичные с УЗАС сроки выполнено с использованием анализатора свертывания крови Sysmex CA 7000, агрегометра CHRONOLOG 570 и гематологического анализатора ADVIA-120. Изучены некоторые основные параметры системы гемостаза: протромбин по Квику, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), уровень фибриногена, D – димер.

Пациентам проведены также 374 дополнительных исследования (включая эзофагогастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию). Выполнены 555 общеклинических лабораторных исследований (общие анализы крови и мочи, биохимические анализы крови). Комплекс проведенных обследований был направлен на выявление онкологических заболеваний, как возможной причины венозного тромбоза, так и на выявление состояний, препятствующих проведению антикоагулянтной терапии (тромбоцитопения, язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, тяжелые нарушения функции печени и почек, фибромиомы матки и прочие). Все виды выполненных дополнительных исследований суммированы в таблице 2.5.

Таблица 2.5 - Инструментальные и лабораторные методы исследования для пациентов с ТГВ госпитальной и амбулаторной групп

Наименование исследования	Количество исследований	
	стационарная группа	амбулаторная группа
• исследование системы гемостаза	962	407
• ультразвуковое ангиосканирование	175	80
• общеклинические лабораторные исследования	423	132
• компьютерная томография лёгких	6	1
• прочие (ФГДС, УЗИ брюшной полости, ЭКГ и др.)	288	86
Всего	1854	706

Протокол лечения.

В обеих группах пациентов в качестве стартовой терапии были использованы низкомолекулярные гепарины (НМГ) в лечебных дозах. Расчет дозы препарата осуществляли в зависимости от веса больного, она составляла 1,5 мг эноксапарина натрия / 1 кг массы тела пациента.

Со 2-х суток терапии НМГ назначали варфарин в стартовой дозе - 5 мг. Контроль за проводимой антикоагулянтной терапией осуществляли путем определения международного нормализованного отношения (МНО). Целевыми значениями показателей МНО считали 2,0 - 3,0.

Эластическая компрессия нижних конечностей бинтами была обязательной и осуществлялась в 1 группе эластическими бинтами в 88,8% случаев, лечебным компрессионным трикотажем II класса - в 11,2%. Амбулаторная группа пациентов предпочитала лечебный трикотаж – 51,8%, а эластическое бинтование было у 48,2% пациентов.

Применялся активный двигательный режим пациентов в обеих группах. Он не использовался на старте лечения только в раннем периоде после операций и травм костей конечностей: 1 гр.- 14 (10,4%); 2 гр. – 6

пациента (10,7%); а также у пациентов с запущенными онкологическими процессами: 1 гр. – 2 (1,5%); 2 гр. – 1 (1,8%).

2.2.2. Клиническая характеристика пациентов с ТГВ, которым проведён клиничко-ультразвуковой и лабораторный мониторинг на старте лечения. Дизайн и методы исследования

Для решения второй задачи проведено динамическое обследование 20 пациентов с ТГВ, находившихся на лечении в отделении сосудистой хирургии МАУ ГKB № 40 в период с 2008 по 2011 гг. В изученной группе больных преобладали мужчины – 11 (55%), средний возраст $50,1 \pm 20,8$ лет. Женщин было 9 (45%), средний возраст их составил $49,2 \pm 20,3$ лет.

Большая часть пациентов обратилась за медицинской помощью в первую неделю заболевания - 16 (80%), в сроки от 7 до 14 суток - 4 пациента (20%). Наиболее частыми причинами ТГВ в этой группе были сердечно-сосудистые болезни, травмы и оперативные вмешательства (40%)

Распределение по сторонности тромботического поражения вен нижних конечностей: справа - 9 случаев (45%), слева – 10 (50%), двустороннее поражение - 1 случай (5%). Распространенность тромботического процесса по сегментам конечностей: подвздошно-бедренный венозный тромбоз - 7 случаев (33,3%), бедренно-подколенный - 10 (47,6%), подколенно-берцовый – 4 случая (19,1%). Характер проксимальной части тромба: в 15 случаях (71,4%) - окклюзионный, в 6 (25,6%) – неокклюзионный.

В исследуемую группу пациентов вошла 1 больная с флотацией головки тромба в поверхностной бедренной вене (ПБВ), которой произведено лигирование ПБВ в 1 сутки после поступления и тромбоз переведен в окклюзионный.

Дизайн, методы исследования и протокол лечения

Протокол лечения пациентов не отличался от изложенного в разделе 2.2.1, и оценка клинической симптоматики на протяжении лечения была аналогичной. Стартовая доза варфарина была стандартной (у 19 (95%) пациентов - 5мг, у 1 (5%) пациента – 2,5мг) и не менялась в течение наблюдения.

Всем пациентам в период пребывания в стационаре (с 1-х по 11-е сутки) в ежедневном режиме проводились УЗАС вен нижних конечностей и забор крови из кубитальной вены в 3 пробирки для исследования показателей коагулограммы. Все пациенты подписали протокол мотивированного согласия на проведение такого исследования. Используемая аппаратура указана в разделе 2.2.1.

Изученные лабораторные параметры поделены на показатели тромбоцитарного (тромбоциты, агрегация тромбоцитов с АДФ) и плазменного компонентов гемостаза: I фаза (АЧТВ); II фаза (протромбиновое время, протромбин по Квику); III фаза (фибриноген, тромбиновое время, ортофенантролиновый тест). Кроме того, учитывали показатели, характеризующие состояние антикоагулянтной системы (антитромбин III), фибринолитической системы (лизис эуглобулинов) и активацию свёртывания (D-димер). Для оценки реакции системы гемостаза при применении варфарина исследовали МНО.

Для удобства анализа полученных данных все показатели системы гемостаза суммированы по условно выделенным периодам. Период 1 – это 1-3 сутки лечения пациента, период 2 – 4-7 сутки, период 3 – 8-11 сутки лечения пациента. Всего проанализировано 858 показателей.

Описываемая при УЗАС динамика со стороны глубокого венозного русла нижних конечностей в процессе лечения трактовалась следующим образом:

- прогрессирующее тромботическое процесса,

- стабильный тромботический процесс с отсутствием реканализации (окклюзия);
- реканализация.

Под «реканализацией» тромба понимали обнаружение при УЗАС вновь образованного просвета (просветов) сосуда в зоне зарегистрированного окклюзионного венозного тромбоза вследствие изменений структуры тромба. Выделяли 4 степени реканализации: слабую, среднюю, хорошую и полную [56].

Проведено сравнение изменений клинической симптоматики, эволюции ультразвуковой картины и отклонений показателей системы гемостаза.

2.2.3. Клиническая характеристика пациентов, изученных в среднесрочном периоде после стартовой консервативной терапии. Дизайн и методы исследования

Ретро- и проспективный анализ среднесрочных результатов (1 – 5 лет) обследования и лечения проведен у 139 больных (141 случай) с ТГВ нижних конечностей. В исследовании участвовали 77 (55,4%) женщин и 62 (44,6%) мужчины в возрасте от 26 до 91 лет ($56,5 \pm 16,0$). По причинам тромбообразования эта группа была идентична пациентам, результаты исследования которых изложены в разделе 2.2.1.

Пациенты изучены по материалам лаборатории гемостаза МЦ «Уральский медицинский центр» г. Екатеринбурга путём анализа амбулаторных карт, данных динамического клинического осмотра пациентов с применением УЗАС и лабораторным исследованием системы гемостаза. При этом, для проведения корректного сравнения по годам произвольно отобраны сравнимые пациенты, идентичные по полу, возрасту, сторонности поражения, уровню окклюзии и характеру стартовой терапии. У 97 пациентов (69,8%) исследована «сквозная» динамика с 1 по 5 год наблюдения (таблицы 2.6 и 2.7).

Таблица 2.6 - Распределение исследованных пациентов по годам (n – число пациентов)

Показатели		через 1 год	через 2 года	через 3 года	через 4 года	через 5 лет
		n=30	n=31	n=26	n=26	n=26
Возраст		61 (40–72)	55 (44–65)	58 (47–70)	53 (38–68)	57 (49–74)
Мужчины / Женщины		15 / 15	16 / 15	15 / 11	9 / 17	7 / 19
Сторона поражения	Слева	16 (53,3%)	14 (45,2%)	16 (61,5%)	18 (69,2%)	16 (61,5%)
	Справа	14 (46,7%)	15 (48,4%)	10 (38,5%)	8 (30,8%)	10 (38,5%)
	Двустороннее	-	2 (6,4%)	-	-	-

Таблица 2.7 - Распространённость ТГВ по венозному руслу (n – число случаев)

Показатели		через 1 год n=30	через 2 года n=33	через 3 года n=26	через 4 года n=26	через 5 лет n=26
Распространённость ТГВ	подвздошно - бедренный	6 (20%)	5 (15,1%)	4 (15,4%)	5 (19,2%)	5 (19,2%)
	бедренно-подколенный	12 (40%)	12 (36,4%)	13 (50%)	11 (42,3%)	12 (46,2%)
	подколенно-берцовый	6 (20%)	9 (27,3%)	4 (15,4%)	3 (11,6%)	6 (23,1%)
	берцовый	6 (20%)	7 (21,2%)	5 (19,2%)	7 (26,9%)	3 (11,5%)
Характер проксимальной части тромба	неокклюзионный (пристеночный/ флотирующий)	12 (40%) (9/3)	10 (30,3%) (9/1)	7 (26,9%) (3/4)	8 (30,8%) (6/2)	6 (23,1%) (3/3)
	окклюзионный	18 (60%)	23 (69,7%)	19 (73,1%)	18 (69,2%)	20 (76,9%)

При клиническом исследовании у пациентов по годам изучали: выраженность болевого синдрома, изменений цвета кожного покрова конечностей, выраженность отёка на голени и бедре, наличие варикозно расширенных вен и трофических изменений кожи. После суммации клинических данных анализировали принадлежность пациентов к тому или иному классу ХЗВ в соответствии с клинической частью классификации СЕАР (1995 - 2003г.) [138, 148, 162].

Протокол УЗАС не отличался от описанного в разделе 2.2.1.

При УЗАС анализировали стартовые данные о локализации и распространенности процесса по венозному руслу, а также характере проксимальной части тромба. Для удобства анализа эти данные отражены в главе 5. Кроме того, изучали эволюцию ультразвуковой картины венозного русла по годам, с особым вниманием к выраженности процессов реканализации тромба. Характеристики реканализации идентичны разделу 2.2.2.

Параметры системы гемостаза, отобранные при исследовании в среднесрочном периоде – это протромбин по Квику, МНО, АЧТВ, фибриноген, антитромбин III.

После обобщения клинических, ультразвуковых и лабораторных данных проведен структурно-логический анализ в виде клинико-ультразвукового сопоставления, а также сопоставления данных УЗАС и показателей системы гемостаза.

Стартовая терапия изученных пациентов ТГВ, а также варианты её изменений по годам (1 – 5 лет) приведены также в главе 5 для удобства анализа и сопоставления.

Были исследованы по годам приверженность (комплаенс) пациентов к консервативной терапии (антикоагулянты, эластическая компрессия), а также качество жизни (КЖ) пациентов. Приверженность к лечению оценивали при клиническом осмотре и опросе. Инструментом для оценки КЖ являлась русскоязычная версия опросника "SF-36 Health Status Survey"

[165]. Известно, что опросник SF-36 обладает высокой чувствительностью, и валидирован для пациентов с заболеваниями периферических сосудов. Он небольшой по объёму, что делает его применение достаточно удобным. Опросник SF-36 содержит 8 шкал.

1.Физическое функционирование (Physical Functioning - PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъём по лестнице, переноска тяжестей и т.п.).

2.Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP) – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей).

3.Интенсивность боли (Bodily pain - BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.

4.Общее состояние здоровья (General Health - GH) - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.

5.Жизненная активность (Vitality - VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным.

6.Социальное функционирование (Social Functioning - SF) определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

7.Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE), предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.).

8.Психическое здоровье (Mental Health - MH) характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций.

При исследовании использованы все 8 шкал опросника, показатели каждой из которых варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье [164, 165]. Для подсчета результатов использовался шаблон опросника SF-36, предложенный Межнациональным Центром по изучению качества жизни, г. Санкт-Петербург. Вычисления, связанные с нормализацией и соотношением с нормализованной шкалой, были проведены с помощью интернет-калькулятора, находящегося на сайте <http://www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml>.

Суммарные данные о количестве методов исследования, применённых у пациентов с ТГВ в среднесрочном периоде наблюдения, представлены в таблице 2.8.

Таблица 2.8 - Данные о методах исследования в среднесрочном периоде

Методы исследования	ч/з 1 год	ч/з 2 года	ч/з 3 года	ч/з 4 года	ч/з 5 лет
• методы клинического исследования	30	31	26	26	26
• УЗАС	30	31	26	26	26
• параметры системы гемостаза	79	92	73	99	90
• изучение КЖ	30	31	26	26	26
• комплаенс пациентов	30	31	26	26	26

2.3. Методы статистической обработки

Полученные в результате исследования данные подвергнуты статистической обработке согласно общепринятым методам [167] с использованием лицензионных программ Stata 11.2 и Stata 12 (StataCorp, США) в Центре помощи научным исследованиям “Sciencefiles”.

Для оценки нормальности распределения количественных признаков применялась визуальная оценка частотного распределения (по гистограмме и графику нормальности) с последующим использованием критериев Шапиро-Уилка и Д'Агостино. Параметрические признаки описаны в виде среднего значения и стандартного отклонения (в скобках). Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы и границ межквартильного интервала (в скобках). Для бинарных признаков приведены абсолютное количество и (в скобках) доля с 95%-ым доверительным интервалом для доли. Сравнительный анализ количественных признаков (при нормальном распределении признака) выполнен с помощью критерия Стьюдента (в модификации Саттервайте в случае неоднородности дисперсии по критерию Ливене) либо критерием Манна-Уитни (для малых выборок, $n < 25$, использовался критерий Фишера-Питмана). Сравнения качественных признаков проводились точным критерием Фишера.

Для второго блока исследования, где нормального распределения признаков не наблюдалось, использовались только методы непараметрической статистики. Сравнительный анализ количественных признаков выполнен с помощью критерия Скиллинга-Мака. Сравнение качественных признаков проводилось критерием Стьюарта-Максвелла.

Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода.

ГЛАВА 3

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И
БЕЗОПАСНОСТИ СТАРТОВОГО АМБУЛАТОРНОГО И
СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗАМИ
ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

Общая сравнительная характеристика стационарной и амбулаторной групп пациентов с оценкой этиологии ТГВ, сроков обращения пациентов за медицинской помощью, распространённости тромботического процесса по венозному руслу конечности, а также протокол консервативной терапии приведены в главе 2.

При анализе клинической симптоматики в обеих группах пациентов учитывали выраженность болевого синдрома, отёка на голени и бедре, а также изменение окраски кожного покрова. Данные по болевому синдрому и характеру окраски кожного покрова приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 - Сравнительная клиническая симптоматика у двух групп пациентов с ТГВ до начала консервативного лечения (193 случая)

Клиническая симптоматика	1 группа (n=135) (n/%)	2 группа (n=58) (n/%)
Болевой синдром:		
• отсутствует	-	-
• незначительный	24 /17,8	15 / 25,9
• умеренный	108 /80,0	42 / 72,4
• сильный	3 / 2,2	1 / 1,8
Цианоз кожного покрова:		
• отсутствует	92 /68,1	49 / 84,5
• незначительный	41 /30,4	8 / 13,8
• умеренный	2 / 1,5	1 / 1,7

В целом, клиническая картина у пациентов обеих групп в период обращения была идентичной. Она характеризовалась преобладанием умеренного болевого синдрома (1 гр. – 80,0%; 2 гр. – 72,4%) и отсутствием в значительном проценте случаев изменений окраски кожного покрова (1 гр. – 68,1%; 2 гр. – 84,5%).

Средние данные по разнице окружности нижних конечностей до лечения для обеих групп в сравнении здоровых и патологически изменённых конечностей представлены в таблице 3.3. Из статистики для данной таблицы исключены двухсторонние поражения.

Разница окружности на голени до лечения в 1 группе составила 3 (2–3) см, во 2 группе – 3 (2–4) см ($p=0,304$). Разница окружности на уровне бедра до лечения в обеих группах составила 0 (0–2) см ($p=0,902$) (см. также таблицу 3.4). Полученные данные связаны с тем, что в обеих группах практически 1/5 часть пациентов (1 гр. – 19,2% и 2 гр. – 22,4%) имели тромбоз на уровне берцовых вен. Подвздошно-бедренный венозный тромбоз, характеризующийся, как правило, максимальной разницей окружностей на бедре, зарегистрирован только у 20,0% (1 группа) и 13,8% (2 группа) пациентов. Показатели выраженности отёка до лечения между группами статистически не различались.

При первичном обследовании пациентов лишь у тех, кто обратился к врачу или был госпитализирован в первые 7 дней (1 группа – 60,4%, 2 группа – 33,9%) обнаруживали патологические симптомы Хоманса и Мозеса.

Данные УЗАС на старте лечения представлены в разделе 2.2.1.

При общеклиническом исследовании и после проведения по показаниям компьютерной томографии лёгких признаки ТЭЛА были выявлены у 6 пациентов (4,5 %) 1 группы, у 1 (1,8 %) больного 2 группы.

Данные системы гемостаза, изученные к началу назначения терапии, представлены в таблице 3.5. Статистически значимых отклонений полученных значений таких показателей как фибриноген, протромбин, АЧТВ и МНО от референтных величин выявлено не было. Зафиксированы

статистически значимые различия от референтных величин уровней D – димера для всех пациентов 1 гр. - 430 (241–640) ($p < 0,05$) и 73% пациентов 2 гр. - 261 (233–389) ($p < 0,05$).

Оценка клинической симптоматики при проведении активного наблюдения за пациентами по окончании курса прямыми антикоагулянтами (10 – 12 сутки) приведена в таблице 3.2.

Таблица 3.2 - Сравнительная клиническая симптоматика у двух групп пациентов с ТГВ после окончания курса лечения НФГ и НМГ (193 случая)

Клиническая симптоматика	1 группа (n=135) (n/%)	2 группа (n=58) (n/%)
Болевой синдром		
• отсутствует	99 / 73,3	31 / 53,4
• незначительный	36,6 / 26,7	27 / 46,6
• умеренный	-	-
• сильный	-	-
Цианоз кожного покрова		
• отсутствует	135 / 100	55 / 94,8
• незначительный	-	3 / 5,2
• умеренный	-	-

Несколько лучший регресс болевого синдрома отмечен в стационарной группе, где к 10 - 12 суткам наблюдения болевой синдром отсутствовал у 73,3% и был незначительным – у 26,7%. В амбулаторной группе отсутствие болей к этому сроку отмечали 53,4% пациентов, болевой синдром оставался незначительным – у 46,6%. Очевидно, что эта разница была связана с различным двигательным режимом пациентов, у амбулаторной группы он был более активным. В амбулаторной группе, кроме того, зарегистрировано преобладание онкологических пациентов.

Динамика цианоза в обеих группах пациентов была идентичной. В 1 группе изменений окраски кожного покрова не отмечено к концу острого периода в 100% случаев, во второй – в 94,8 %.

Изменения окружности конечностей с целью определения динамики отёка в период «до лечения» и на 10-12 день после лечения представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 - Динамика выраженности отёка конечностей у двух групп пациентов с ТГВ (n=187)

Исследуемый сегмент	1 группа* (n=133)	2 группа* (n=54)	P
Голень (до лечения)	3 (2–3)	3 (2–4)	0,304
Голень (после лечения)	1 (1–2)	2 (1–2)	0,005
Голень (динамика)	-1,5 (1,0)	-1,2 (0,6)	0,024
Бедро (до лечения)	0 (0–2)	0 (0–2)	0,902
Бедро (после лечения)	0 (0–1)	0 (0–1)	0,638
Бедро (динамика)	-0,7 (1,0)	-0,6 (0,7)	0,919

Примечание. * - разница окружности по отношению к здоровой конечности в см. p – статистические различия между 1 и 2 группами (критерий Фишера-Питмана).

Статистическая обработка данных до и после лечения показала, что достоверно уменьшился отёк на уровне голени в обеих группах, в то время как отёк на уровне бедра статистически значимо не изменился. В 1 группе после лечения разница окружности на голени по отношению к здоровой конечности в среднем составила 1 (1–2) см, в то время как, во 2 группе - 2 (1–2) см. Более выраженная динамика уменьшения отёка голени наблюдалась у пациентов стационарной группы – 1,5 (1,0) см, в сравнении с амбулаторной группой – 1,2 (0,6) см (p=0,024). Эффективность лечения отёка бедра, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях была одинаковой. Менее выраженный результат динамики отёка голени, также как и несколько

меньший регресс болевого синдрома в амбулаторной группе, может быть связан с преобладанием в амбулаторной группе пациентов с онкологической патологией и после травматических повреждений, а также определенной разницей в режиме эластической компрессии.

Эволюция ультразвуковой картины венозного русла нижних конечностей через 10-12 дней от начала стартовой терапии представлена в таблице 3.4. Полной реканализации не выявлено ни в одном случае.

Таблица 3.4 - Эволюция ультразвуковой картины венозного русла нижних конечностей у двух групп пациентов с ТГВ

Степень реканализации	1 группа (n=41)	2 группа (n=41)	p*
	Пораженный сегмент венозного русла		
Наружная подвздошная вена			
	(n=11)	(n=6)	
Хорошая	0	0	
Средняя / слабая	7 (63,6%)	3 (50%)	0,644
Отсутствует	4 (36,4%)	3 (50%)	0,644
ОБВ			
	(n=8)	(n=9)	
Хорошая	0	0	
Средняя / слабая	7 (87,5%)	8 (88,9%)	1,000
Отсутствует	1 (12,5%)	1 (11,1%)	1,000
ПБВ			
	(n=25)	(n=22)	
Хорошая	2 (8%)	0	0,491
Средняя / слабая	20 (80%)	16 (72,7%)	0,732
Отсутствует	3 (12%)	6 (27,3%)	0,270
Подколенная вена			
	(n=20)	(n=25)	
Хорошая	5 (25%)	0	0,013
Средняя / слабая	15 (75%)	22 (88%)	0,435
Отсутствует	0	3 (12%)	0,242
Глубокие вены голени			
	(n=16)	(n=27)	
Хорошая	10 (62,5%)	13 (48,2%)	0,528
Средняя / слабая	6 (37,5%)	12 (44,4%)	0,755
Отсутствует	0	2 (7,4%)	0,522

*p – статистические различия между 1 и 2 группами (точный критерий Фишера).

Таким образом, лучшая реканализация наблюдалась при исходной локализации ТГВ в подколенно-берцовом сегменте:

- хорошая реканализация глубоких вен голени наблюдалась в 1 группе в 62,5%, во 2 группе – в 48,2%.

Худшая реканализация отмечена в подвздошно-бедренном сегменте:

- хорошей реканализации в наружной подвздошной вене в обеих группах не наблюдалось; средняя/слабая реканализация наблюдалась в 1 группе в 63,6%, во 2 группе – в 50%; реканализация отсутствовала в 36,4% случаев в 1 группе и в 50% случаев во второй группе.

Промежуточные значения процессов реканализации выявлены при локализации ТГВ в бедренно-подколенном сегменте.

В целом, в 1 группе контроль УЗАС у 41 человека (41 случай) показал сохранение окклюзии в 6 случаях (14,6%) или в 8 сегментах (10%); средней/слабой реканализации - в 23 (56,1%) случаях или в 55 сегментах (68,8%); хорошей реканализации – в 12 случаях (29,3%) или в 17 сегментах (21,2%). Во 2 группе контроль УЗАС выполнен у 39 человек (41 случай). При этом, окклюзия вен сохранялась в 9 случаях (22%) или в 15 сегментах – 18,9%, средняя/слабая реканализация - в 25 (60,9%) или в 51 сегменте (64,6%), хорошая реканализация отмечена в 7 случаях (17,1%) или в 13 сегментах (16,5%). Таким образом, в обеих группах процессы реканализации были практически идентичными (рис. 3.1).

Меньшее число хорошо реканализованных сегментов венозного русла во 2 группе и сохранение здесь в большем числе случаев, чем в 1 группе окклюзированных вен объясняем преобладанием во 2 группе онкологических пациентов (1 гр. - 2,2%, 2 гр. - 17,9%).

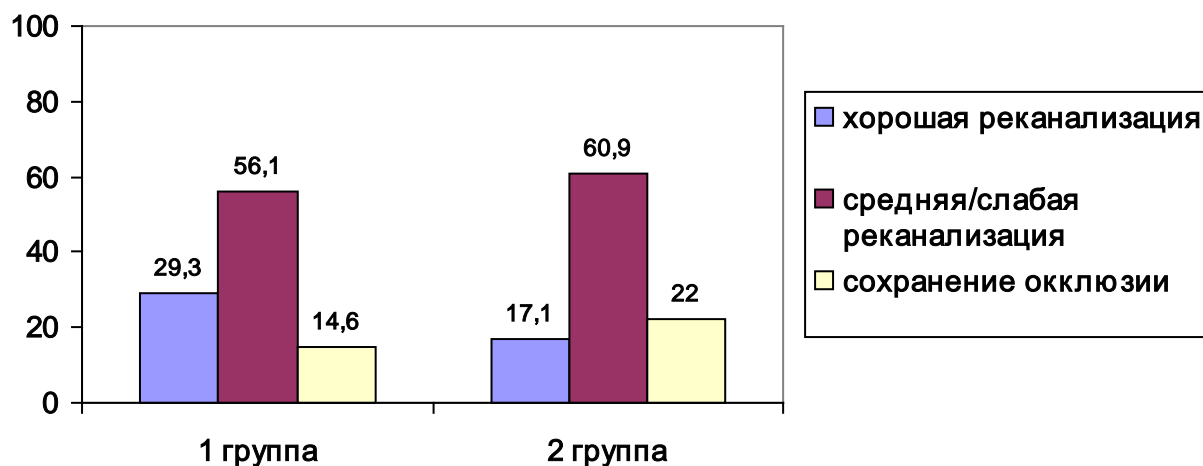


Рис. 3.1 Процессы реканализации венозного русла конечностей
(данные УЗАС).

При изучении параметров КГ в динамике выявлено, что к концу второй недели лечения, как в стационарной, так и в амбулаторной группе, происходили изменения практически всех изученных параметров системы гемостаза.

Так, показатель протромбина снижался в 1 группе с 98 (92–100) до 63 (43–82) (в 1,5 раза) ($p=0,001$); во 2 группе с 94 (91–101) до 44 (38–50) (в 2,1 раза) ($p=0,001$), что свидетельствовало об уменьшении активности протромбинового комплекса. Эти данные коррелировали с изменениями МНО: в 1 группе увеличение с 1,03 (1,00 – 1,10) до 1,67 (1,25 – 2,70) ($p=0,001$); во 2 группе – с 1,00 (0,94 – 1,01) до 2,00 (1,77 – 2,30) ($p=0,001$). При этом, у 58 (43,3%) пациентов 1 группы к концу второй недели показатель МНО достигал целевого значения, у 76 (56,7%) оставался в пределах $< 2,0$. Во 2 группе у 34 (60,7%) пациентов выходили на целевые значения МНО, у 22 (39,3%) этих значений не достигали. Таким образом, более $\frac{1}{2}$ пациентов 1 группы и более $\frac{1}{3}$ пациентов 2 группы являлись категорией пациентов, «медленно метаболизирующих» варфарин.

Изменения АЧТВ характеризовались его некоторым удлинением с 38,0 (33,0–42,0) до 43,3 (36,2–53,0) в 1 группе ($p=0,023$) и с 32,2 (28,8–34,1)

до 38,9 (33,9–44,5) во 2 группе ($p=0,004$), что указывало на достижение эффекта гипокоагуляции.

Изменений уровня фибриногена не зарегистрировали.

Более низкий исходный уровень D-димера в амбулаторной группе был связан с тем, что 1/3 пациентов этой группы начали лечение только через неделю и ещё 1/3 – через 2 недели с момента развития ТГВ. Колебания уровня D - димера с 430 (241–640) до 187 (112–386) ($p=0,214$) в 1 группе и с 261 (233–389) до 111 (109–189) ($p=0,010$) во 2 группе указывали на снижение активности тромботического процесса.

Таким образом, в основном, в обеих группах был достигнут анти тромботический и гипокоагуляционный эффект.

Таблица 3.5 - Основные параметры системы гемостаза у пациентов с ТГВ госпитальной и амбулаторной групп

Показатель	Референтные величины	Этап лечения	1 группа (n=134)	2 группа (n=56)
Протромбин по Квику	70 – 130 %	До	98 (92–100)	94 (91–101)
		После	63 (43–82)	44 (38–50)
МНО	0,8 -1 ,2	До	1,03 (1,00–1,10)	1,00 (0,94–1,01)
		После	1,67 (1,25–2,70)	2,00 (1,77–2,30)
АЧТВ	25 – 37 сек	До	38,0 (33,0–42,0) n=57	32,2 (28,8–34,1) n=12
		После	43,3 (36,2–53,0) n=10	38,9 (33,9–44,5) n=12
Фибриноген	2,0 - 4,0 г/л	До	3,76 (3,20–5,13) n=58	3,50 (2,80–4,50) n=13
		После	3,70 (2,99–5,20) n=11	3,10 (2,70–3,90) n=12
D - димер	50 – 250 мкг/л	До	430 (241–640) n=11	261 (233–389) n=11
		После	187 (112–386) n=11	111 (109–189) n=11

В процессе лечения пациентов с ТГВ были зарегистрированы геморрагические осложнения. 1 группа – в 3 случаях (2 - малые, 1 – клинически значимая макрогематурия), 2 группа – в 1 случае некоторое усиление метроррагии на фоне миомы матки. В 1 группе на фоне развившейся макрогематурии у пациента варфарин был отменен, были назначены дезагреганты.

Прогрессирование ТГВ, а также повторных ТЭЛА в процессе лечения зарегистрировано не было. Клиническая и рентгенологическая картина лёгких свидетельствовала о регрессе патологических процессов в бассейне лёгочной артерии.

Пациенты обеих групп после 10-12 суток острого периода продолжали лечение под наблюдением амбулаторного хирурга по месту жительства.

Клинические примеры.

1. Пациентка П., 42 лет, (1 группа) 17.04.07 поступила в отделение хирургии сосудов МАУ ГKB № 40 с жалобами на наличие болей и отёка левой голени. Данные симптомы заметила более 14 дней назад на фоне полного здоровья. В анамнезе жизни – постоянное применение гормональной контрацепции.

При осмотре в стационаре общее состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, индекс массы тела (ИМТ) - 27,3. Кожный покров чистый, физиологической окраски. Грудная клетка без патологии. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Аускультативно дыхание везикулярное над всеми легочными полями, проводится во всех отделах, хрипы не выслушиваются. Пульс —72 в минуту. АД 120/80 мм рт.ст. Нижние конечности тёплые на ощупь с сохранённой пульсацией на всех уровнях. Отмечается их асимметрия за счёт отёка на уровне левой голени. Разница окружностей на уровне средней трети голени + 3 см (S > D) , отёка на бедре нет. Симптом Хоманса слева положителен.

УЗАС вен нижних конечностей (17.04.07): неокклюзионный тромбоз (сужение просвета 55%) левой подколенной вены (ПКВ), берцовые вены проходимы (рис. 3.2.)

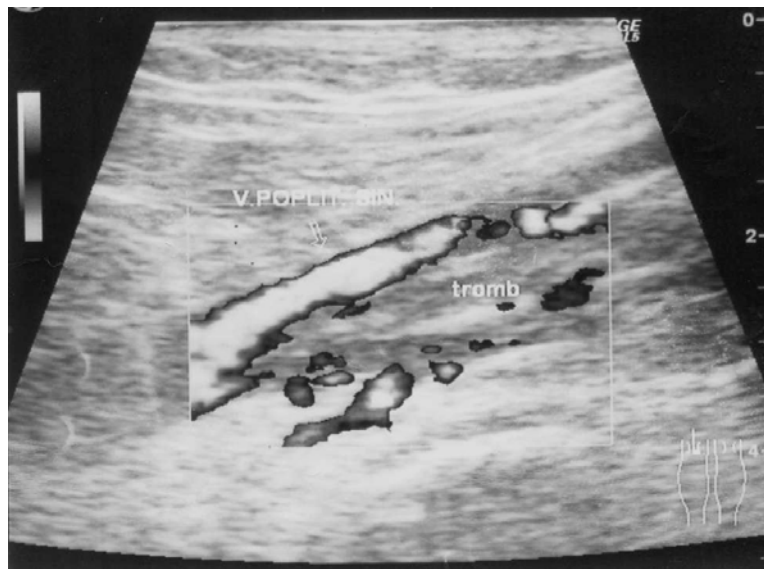


Рис. 3.2. Пациентка П., 42 лет. УЗАС подколенной вены слева. Неокклюзионный тромбоз ПКВ (1 сутки госпитализации)

КГ (17.04.07) — повышение уровня D – димера до 297 мкг/л и повышение показателя ортофенантролинового теста – до 7,5 нмоль/л без изменений других показателей. При обследовании на наличие врожденной тромбофилии была верифицирована мутация ингибитора активатора плазминогена (РАI1 гетерозигота).

Проведен курс стационарного лечения: эноксапарин натрия 80 мг/сут (в течение 7 дней), одновременно со 2-х суток варфарин 5 мг/сут (к концу 2 недели МНО 1,7), эластическая компрессия левой нижней конечности.

В результате лечения через 12 дней самочувствие пациентки улучшилось, интенсивность боли в конечности снизилась. Отёк левой нижней конечности уменьшился: разница окружностей на уровне средней трети голени + 2 см.

При УЗАС вен нижних конечностей (29.04.07) — левая ПКВ с единичными пристеночными тромботическими наложениями (сужение просвета 10%), кровоток достаточный. Берцовые вены проходимы (рис. 3.3).

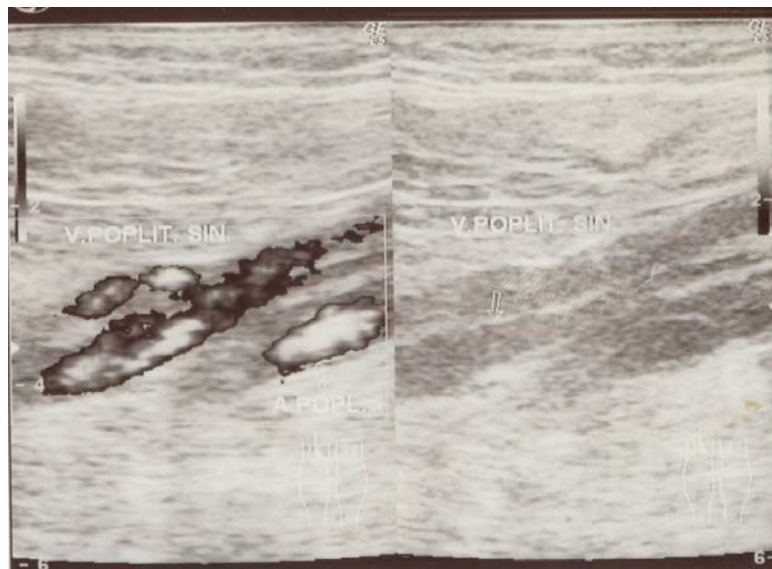


Рис. 3.3. Пациентка П., 42 лет. УЗАС подколенной вены слева. Пристеночные тромботические массы (12 сутки госпитализации)

Больная была выписана из стационара на 12 сутки, и продолжила лечение под наблюдением амбулаторного врача по месту жительства. Терапия непрямыми антикоагулянтами (варфарин в дозе 6,25–7,5 мг/сут, МНО — 1,7-1,8) и эластическая компрессия нижних конечностей трикотажем II степени компрессии в дневное время была продолжена до 6 месяцев. Повышение дозы НАК не представлялось возможным в связи с указанием пациентки на увеличение продолжительности и интенсивности менструальных кровотечений на фоне приеме варфарина.

2. Пациент З., 70 лет, (2 группа) 17.02.06 обратился на приём к ангиохирургу с жалобами на наличие болей и отёка правой нижней конечности. Симптоматика развивалась в течение последних 10 дней. Фоновые заболевания: ИБС ПИКС (1998, 2002гг.) Стенокардия II ф.кл. Имплантированный ЭКС (2002г.). Гипертоническая болезнь II, риск 4. Сахарный диабет II тип, компенсация.

При осмотре ангиохирургом общее состояние расценено как удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, ИМТ - 30,3. Кожный покров чистый, физиологической окраски. Доступные для пальпации периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка без патологии. Частота дыхательных движений - 20 в минуту. Аускультативно дыхание везикулярное над всеми легочными полями, проводится во всех отделах, хрипы и шум трения плевры не выслушиваются. Пульс —70 в минуту. АД 140/90 мм рт. ст. Нижние конечности тёплые с сохранённой пульсацией артерий на всех уровнях. Отмечается асимметрия конечностей за счёт отёка справа, разница окружностей на уровне средней трети бедра + 2см и средней трети голени + 2,5 см. Симптом Хоманса справа слабо положителен.

УЗАС вен нижних конечностей (17.02.06): окклюзионный тромбоз правых задних большеберцовых вен, правой ПКВ, поверхностной бедренной вены (ПБВ) с переходом на общую бедренную вену (ОБВ) без флотации, окклюзионный тромбоз вен медиальной головки правой икроножной мышцы, окклюзионный тромбоз приустьевого сегмента правой малой подкожной вены (МПВ) (рис. 3.4).

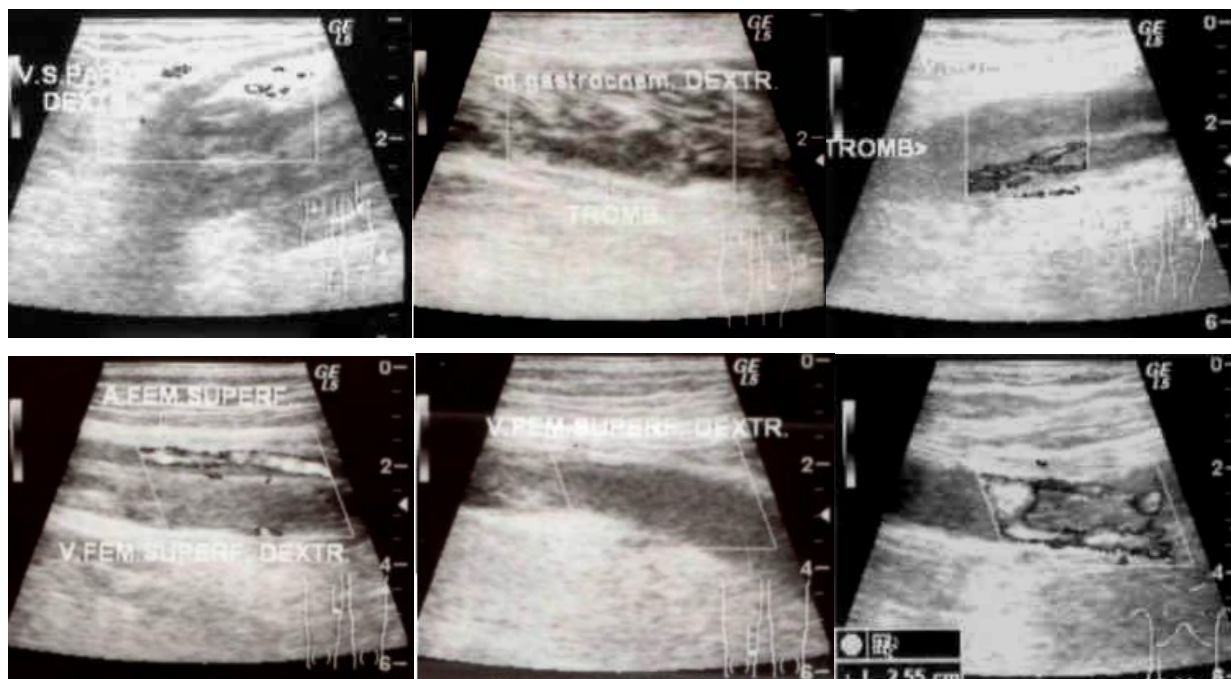


Рис. 3.4 Пациент 3,70 лет. УЗАС венозного русла правой нижней конечности до начала лечения.

Данные КГ (18.02.06) — повышение уровня D-димера до 389 мкг/л без отклонений других показателей.

Пациент после подробного разъяснения сущности его заболевания и осложнений письменно оформил отказ от стационарного лечения.

Начат курс амбулаторного лечения: ходьба не менее 1,5 ч в сутки, эластическая компрессия правой нижней конечности, эноксапарин натрия 100 мг/сут (в течение 6 дней), одновременно с 2-х суток варфарин 5 мг/сут с коррекцией дозы под контролем МНО (целевое МНО достигнуто к 6-м суткам). Динамическое клиническое наблюдение за пациентом осуществляли 2 раза в неделю.

В результате лечения через 2 недели самочувствие пациента улучшилось, боли в конечности полностью купированы. Отёк правой нижней конечности уменьшился: разница окружностей на уровне средней трети бедра + 1 см и средней трети голени + 2 см.

При УЗАС вен нижних конечностей (01.03.06) — окклюзионный тромбоз правой ПКВ, ПБВ, частичная реканализация верхушки тромба в ОБВ, реканализация тромбоза правых задних большеберцовых вен, правой МПВ (приустьевой сегмент), неокклюзионный тромбоз вен медиальной головки икроножной мышцы, клапанная недостаточность перфорантной вены правой голени (рис. 3.5).

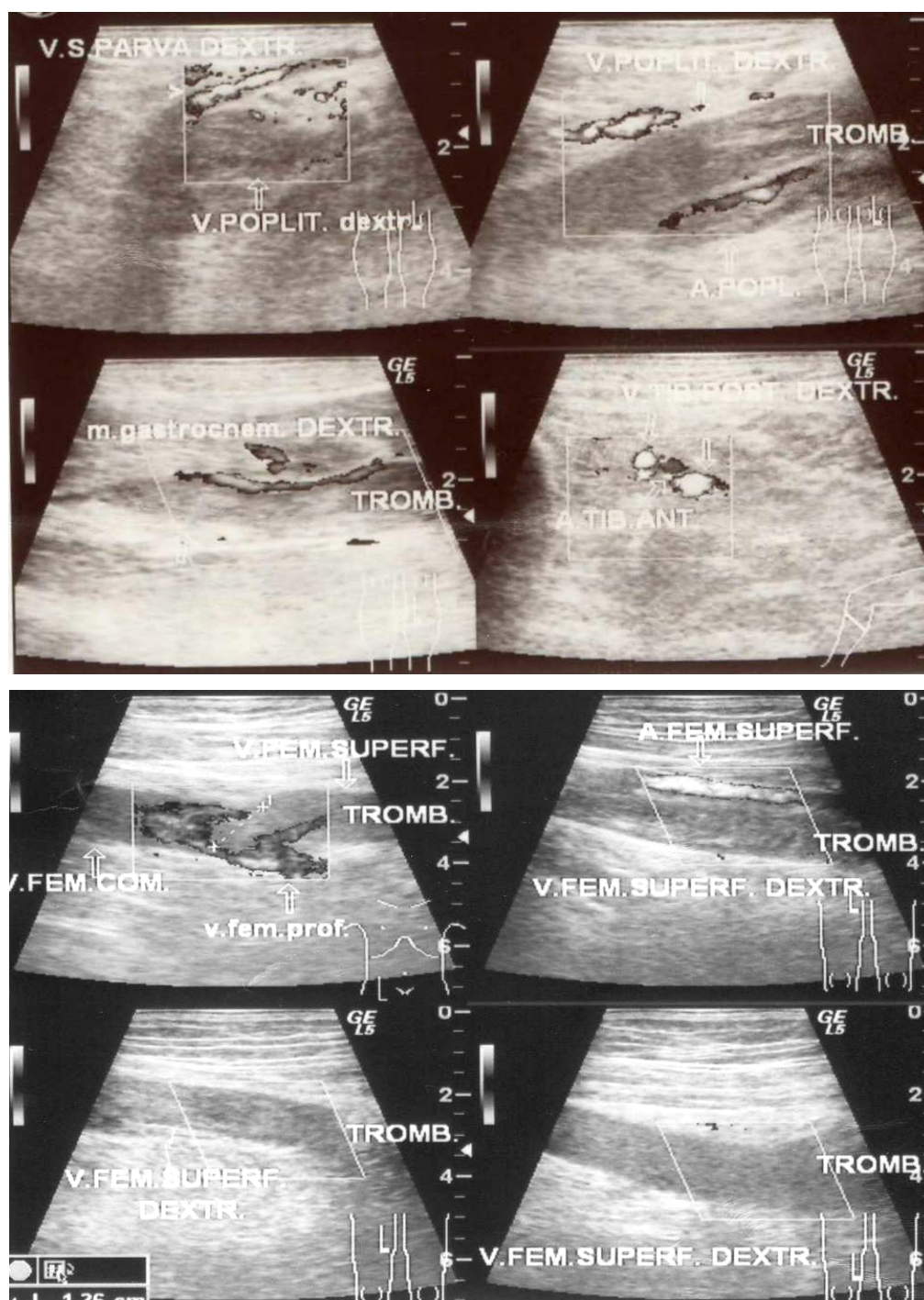


Рис. 3.5 Пациент 3,70 лет. УЗАС венозного русла правой нижней конечности (12 сутки терапии)

Больной продолжил терапию непрямыми антикоагулянтами (варфарин в дозе 6,25 мг/сут, МНО — 2,0) и эластическую компрессию правой нижней конечности в дневное время до 6 месяцев.

Таким образом, полученные в сравнении, клинико-ультразвуковые и лабораторные данные показали, что проведение стартовой консервативной терапии с применением антикоагулянтов по «короткой» схеме» (НМГ + варфарин со 2 суток лечения) и эластической компрессии нижних конечностей у стационарной и амбулаторной групп пациентов было равно эффективным, т.к. в процессе стартового лечения достаточно быстро:

- достигали клинического эффекта в виде купирования болевого синдрома и регресса отёка конечности, особенно на уровне голени;
- был прерван коагуляционный каскад, а также получены гипокоагуляционный и антитромботический эффекты;
- процессы реканализации по данным УЗАС показали достижение различной степени реканализации: в 1 группе - в 85,4% случаев, во 2 группе – в 78% случаев.

Консервативное лечение ТГВ в условиях стационара и в амбулаторных условиях было также равно безопасным, т.к.

- ни в одном случае не зарегистрировано прогрессирование тромбоза глубоких вен и рецидива тромбоза в реканализованных сегментах венозного русла;
- признаки ТЭЛА до начала лечения были выявлены в 4,5% случаев в 1 группе и в 1,8% во 2 группе и полностью регрессировали в процессе лечения;
- новых эпизодов ТЭЛА в процессе стартового лечения у пациентов обеих групп выявлено не было;
- геморрагические осложнения зарегистрированы в 1 группе в 2,2% случаев, во 2 группе – в 1,8% случаев, практически все из них были малые и управляемые;
- лечение варфарином было отменено только в 1 случае (макрогематурия у пациента 1 группы).

ГЛАВА 4

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-УЛЬТРАЗВУКОВОГО И ЛАБОРАТОРНОГО МОНИТОРИНГА ГОСПИТАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗАМИ ГЛУБОКИХ ВЕН В ПЕРИОД СТАРТОВОГО ЛЕЧЕНИЯ

В процессе лечения исследуемых 20 пациентов (21 случай) клиническую симптоматику оценивали аналогично группам, проанализированным в главе 3.

Динамика клинической симптоматики отражена в таблицах 4.1 и 4.2.

Таблица 4.1 - Клиническая симптоматика пациентов с ТГВ

	20 пациентов ТГВ (n=21)	
	до лечения n/%	11 сутки n/%
Болевой синдром:		
• отсутствует	-	14 / 66,7
• незначительный	6 / 28,6	7 / 33,3
• умеренный	15 / 71,4	-
• сильный	-	-
Цианоз кожного покрова:		
• отсутствует	10 / 47,6	20 / 95,2
• незначительный	10 / 47,6	1 / 4,8
• умеренный	1 / 4,8	-

До лечения у пациентов ТГВ умеренный болевой синдром наблюдался в 71,4% случаев. Отсутствие изменений окраски кожного покрова зафиксировано в 47,6% случаев, незначительный цианоз – в 47,6% и умеренный цианоз в 4,8%. Отёк на голени до лечения составил 3 (2–4) см, отёк на бедре до лечения - 2 (1–3) см.

Таблица 4.2 - Динамика выраженности отёка конечностей (n=19)

Исследуемый сегмент	Разница окружности *	p
Голень (до лечения)	3 (2–4)	
Голень (после лечения)	1 (1–2)	
Голень (динамика)	- 1 (1–2)	< 0,0001
Бедро (до лечения)	2 (1–3)	
Бедро (после лечения)	1 (0–2)	
Бедро (динамика)	- 1 (0–1)	< 0,0001

Примечание. * - разница окружности по отношению к здоровой конечности в см. (p – критерий Фишера-Питмана).

К 11 суткам наблюдения болевой синдром был полностью купирован у 66,7% пациентов, оставался незначительным – у 33,3%. Изменений окраски кожного покрова не отмечено к концу острого периода в 95,2%. После лечения достоверно уменьшился отёк как на голени, так и на бедре. Разница окружности по отношению к здоровой конечности на голени после лечения в среднем составила - 1 (1–2) см, на бедре - 1 (0-2) см.

В целом, клиническая картина и её динамика не отличалась от той, которая описана у пациентов с ТГВ в главе 3.

4.1. Динамика показателей коагулограммы

Динамика показателей системы гемостаза приведена в таблицах 4.3 и 4.4, а также на рис. 4.1 – 4.8. Таблица 4.3 приведена в приложении 1.

Из таблиц 4.3 и 4.4 и рис. 4.1 ясно, что на старте лечения изменений со стороны тромбоцитарного компонента гемостаза выявлено не было. В 1 сутки лечения количество тромбоцитов в среднем составило 267 (230–281) $\cdot 10^9/\text{л}$. В процессе лечения пациентов отмечено статистически незначимое нарастание уровня тромбоцитов от 261 (194 – 277) $\cdot 10^9/\text{л}$ в 1 период до 290 (232 – 336) $\cdot 10^9/\text{л}$ в 3 период. Агрегационная способность тромбоцитов

была несколько снижена во все периоды исследования системы гемостаза с наиболее низкими показателями в 1 период – 59 (55 – 67)%. К 3 периоду отмечали нарастание агрегации с АДФ до 66 (57 – 81)%.

Таблица 4.4 - Динамика показателей КГ пациентов с ТГВ по условно выделенным периодам лечения

Показатель	Период 1	Период 2	Период 3
Тромбоциты 150-450 *10 ⁹ /л	n=6 261 (194–277)	n=7 272 (220–305)	n=7 290 (232–366)
Агрегация с АДФ 68-88%	n=9 59 (55–67)	n=13 69 (67–78)	n=10 66 (57–81)
АЧТВ 25-37 сек	n=11 33,1 (31,5–48,9)	n=16 42,4 (34,8–58,5)	n=14 41,7 (35,7–65,1)
Протромбиновое время 9,4-14,0сек	n=7 12,5 (11,7–13,0)	n=9 13,3 (13,1–16,0)	n=8 13,6 (12,8–20,6)
Протромбин по Квику 70-130%	n=7 90,5 (73,1–99,8)	n=9 71,1 (56,4–84,8)	n=8 78,5 (39,9–86,7)
МНО 0,8-1,2	n=11 1,03 (0,96–1,08)	n=16 1,35 (1,07–1,49)	n=14 1,53** (1,11–1,84)
Фибриноген 2,0-4,0 г/л	n=11 4,3 (3,0–6,8)	n=16 4,1 (3,3–4,7)	n=14 4,2 (3,2–4,5)
Тромбиновое время 13-24 сек	n=10 17,7 (16,1–19,9)	n=14 17,6 (16,9–20,1)	n=14 17,9 (17,3–21,1)
Ортофенантролиновый тест 3,6-6,0 нмоль/л	n=11 8,0 (6,8–10,0)	n=16 8,0 (6,9–9,2)	n=14 8,2 (7,2–8,7)
Д-димер 50-250 мкг/л	n=11 396 (187–430)*	n=15 235 (197–344)	n=14 283 (228–329)
Антитромбин III 70-125%	n=11 97,8 (90,8-104,4)	n=16 94,2 (76,7-100,9)	n=14 91,5 (80,0-103,8)
Лизис эуглобулинов 3-10 мин	n=10 13 (11–17)	n=14 13 (11–17)	n=10 12 (9-15)

Примечание. * - значимость различий уровня Д – димера в 1 период в сравнении с референтными величинами;

** - значимость различий при сравнении показателей значения МНО в 3-м периоде по сравнению с 1-м (критерий Скиллинга-Мака - p=0,031).

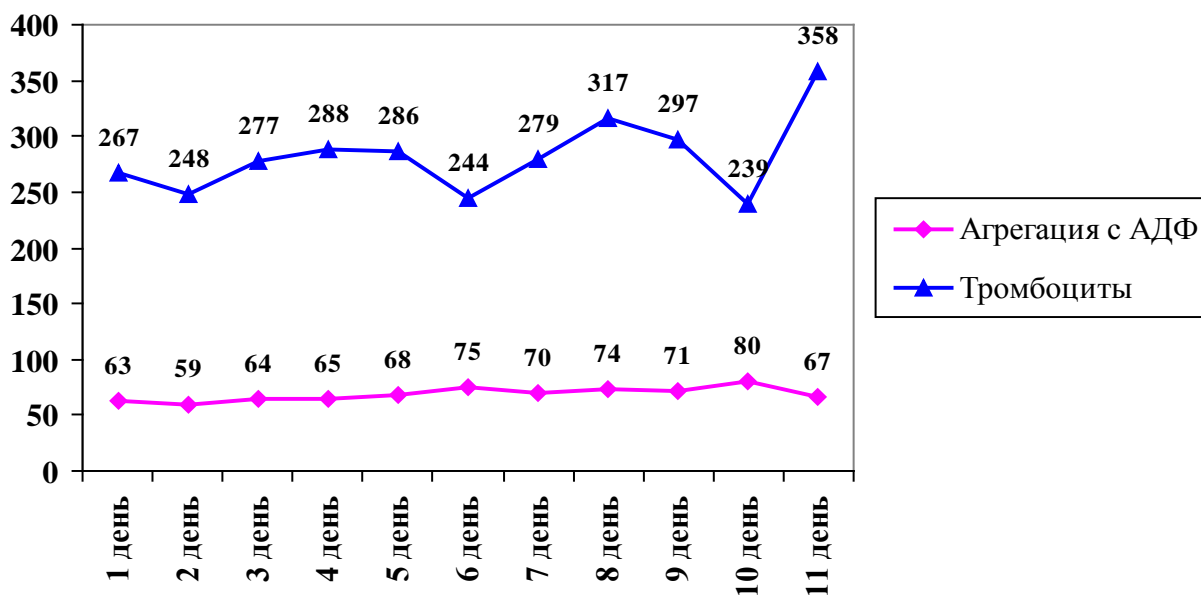


Рис. 4.1 Тромбоцитарный компонент гемостаза.

Состояние системы плазменного гемостаза было следующим. Отмечено закономерное увеличение АЧТВ с 33,1 (31,5 – 48,9) сек в 1 период до 41,7 (35,7 – 65,1) сек в 3 период (таблица 4.4, рис. 4.2). При этом, протромбиновое время также нарастало с 12,5 (11,7 – 13,0) сек до 13,6 (12,8 – 20,6) сек, а количество протромбина уменьшалось с 90,5 до 78,5% (таблица 4.4, рис. 4.3). Выявленные тенденции к гипокоагуляции были статистически незначимыми.

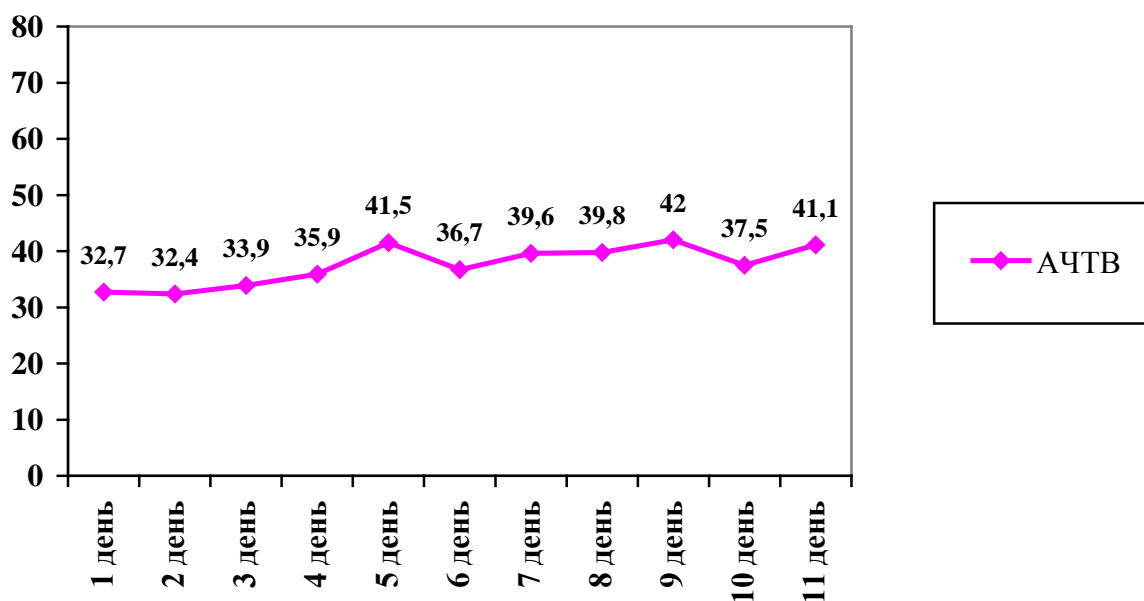


Рис. 4.2 Плазменный компонент гемостаза (1 фаза).

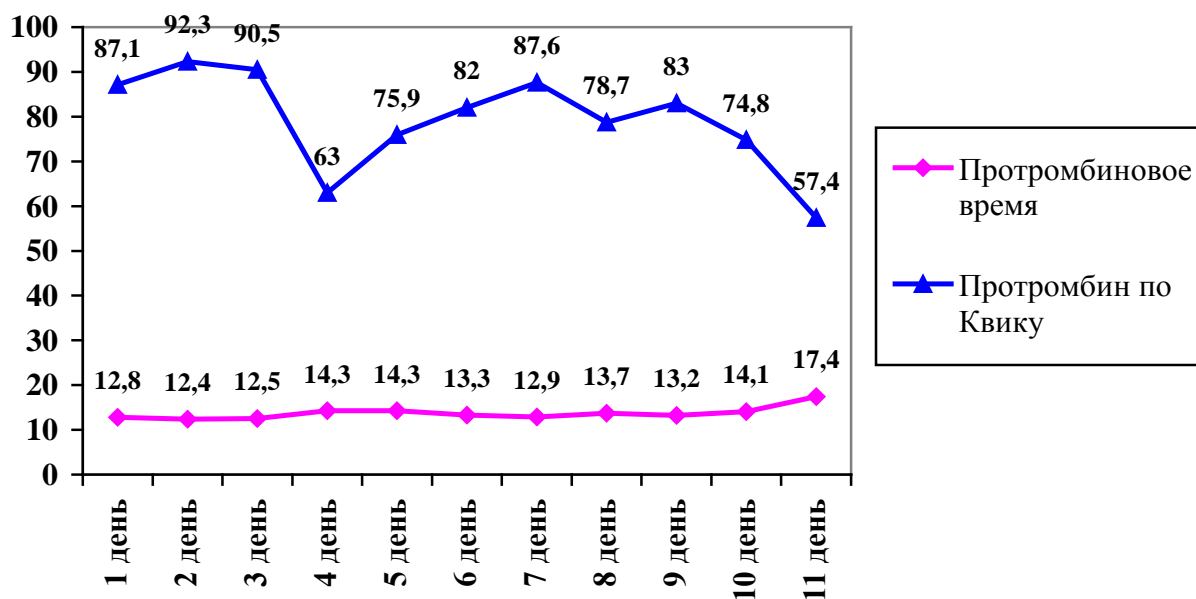


Рис. 4.3 Плазменный компонент гемостаза (2 фаза).

В 1 сутки поступления пациентов были зафиксированы такие явления гиперкоагуляции: средние показатели фибриногена – 4,5 (4,2–5,5) г/л – превышали реферативные показатели (рис. 4.4); уровень D-димера – 361 (278–430) мкг/л – был выше верхней границы нормы в 1,4 раза (рис. 4.5), ортофенантролиновый тест составил 9,0 (8,5–9,0) нмоль/л (в 1,5 раза выше верхней границы реферативных значений) (рис. 4.4). Отклонения двух последних показателей от реферативных величин были статистически значимы. Изменения этих показателей в последующие периоды лечения пациентов происходили следующим образом. Уровень фибриногена статистически не менялся и оставался выше нормы во все периоды лечения пациента. Уровень D–димера в процессе лечения имел активную, но статистически незначимую тенденцию к снижению с 396 (187 – 430) мкг/л в 1 период до 283 (228 – 329) мкг/л в 3 период.(рис. 4.5). Изменений показателей ортофенантролинового теста не наблюдали: в 1 период – 8,0 (6,8 – 10,0) нмоль/л и в 3 период – 8,2 (7,2 – 8,7) нмоль/л.

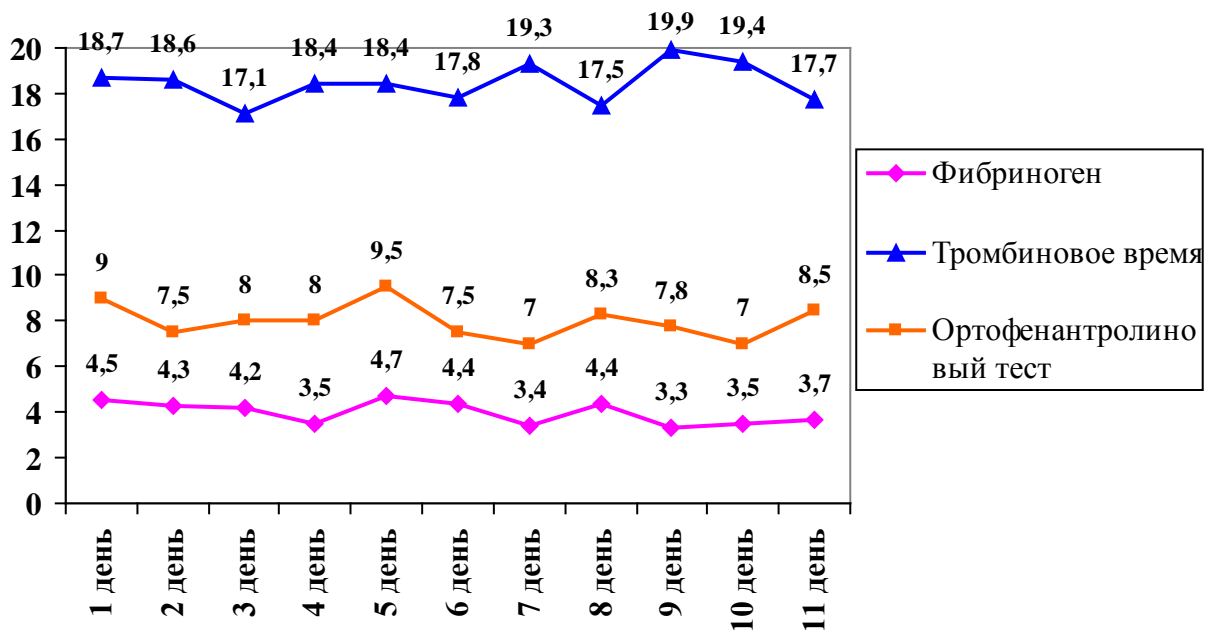


Рис. 4.4 Плазменный компонент гемостаза (3 фаза).

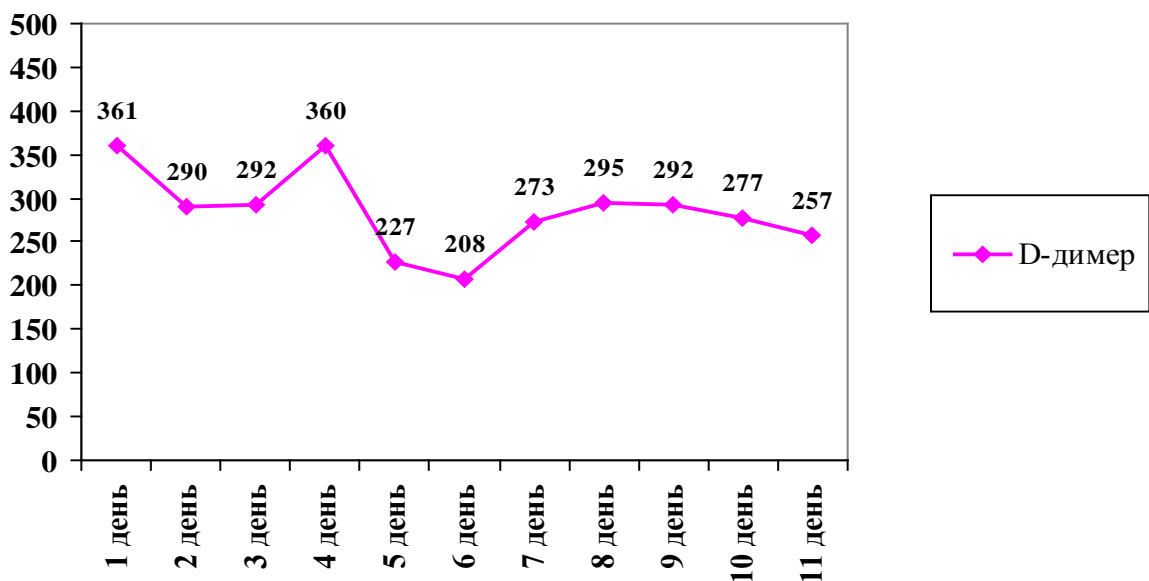


Рис. 4.5 Динамика уровня D – димера.

Количественные значения антитромбина III на старте укладывались в пределы референтных, имели тенденцию к понижению с 97,8 (90,8 – 104,4) в 1 период до 91,5 (80,0 – 103,8) в 3 период (таблица 4.4 и рис. 4.6). Показатель лизиса эуглобулинов не менялся в течение всего периода лечения (рис. 4.7).

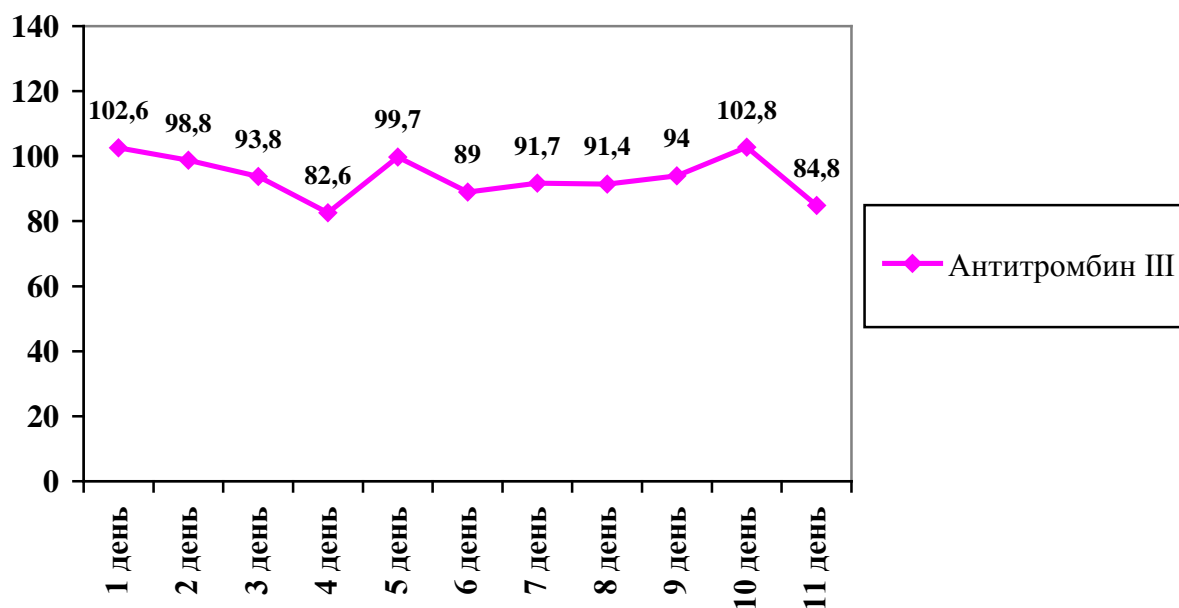


Рис. 4.6 Динамика антитромбина III.

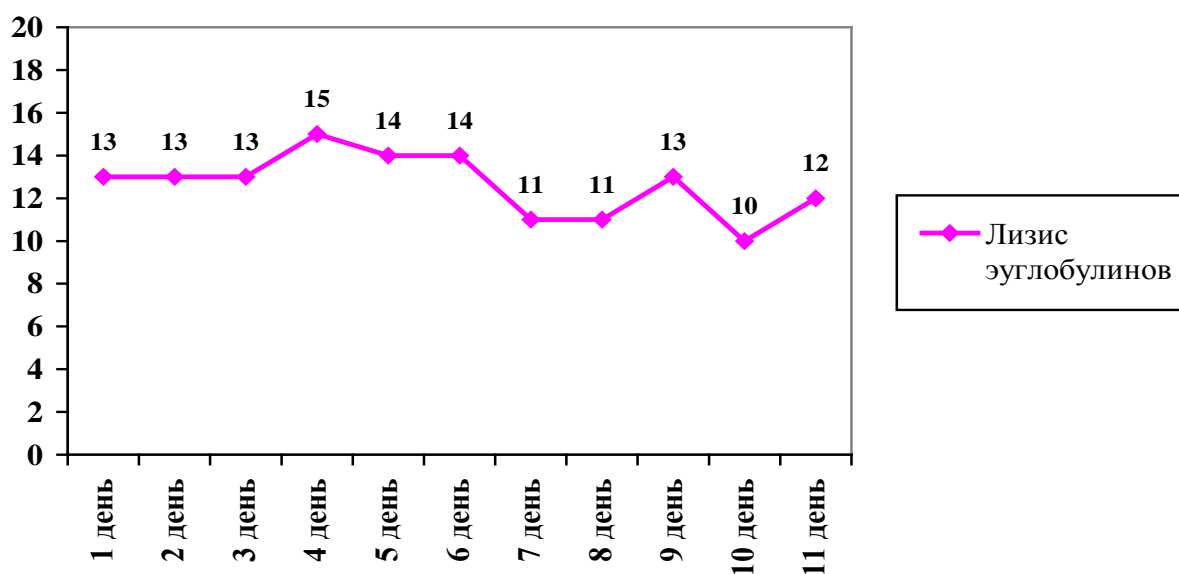


Рис. 4.7 Динамика лизиса эритроцитов.

Среднее значение МНО в 1 день пребывания пациентов в стационаре составило 0,98 (0,94–1,08), затем показатель МНО неуклонно нарастал. В итоге, это был единственный показатель КГ, который изменялся в процессе лечения статистически значимо: с 1,03 (0,96 – 1,08) в 1 период до 1,53 (1,11–1,84) в 3 период ($p=0,031$) (таблица 4.4 и рис. 4.8).

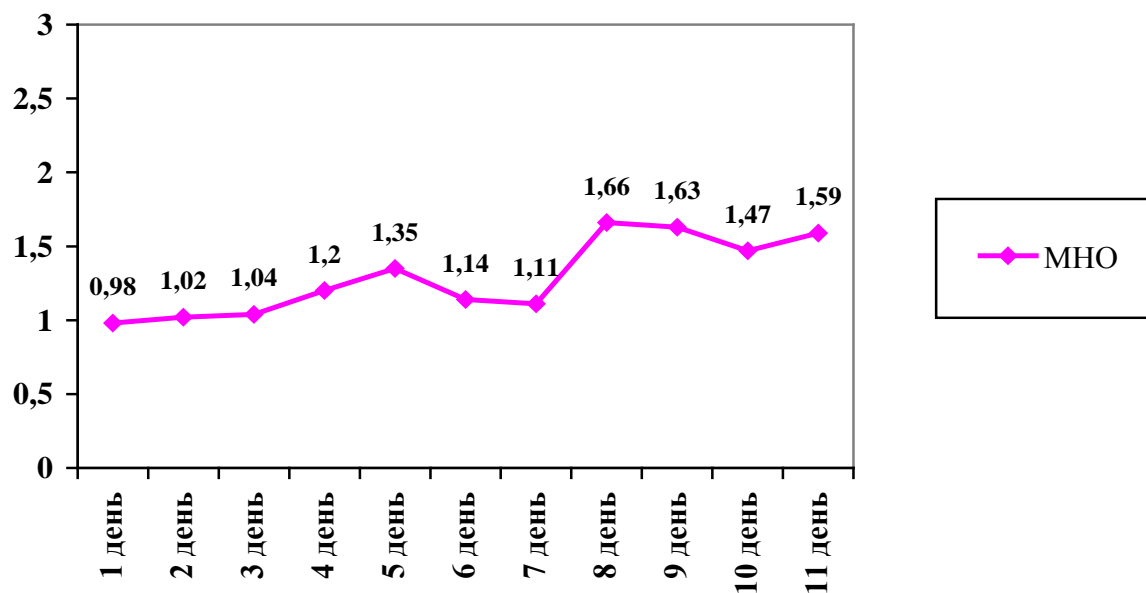


Рис. 4.8 Динамика показателя МНО.

Таким образом, зарегистрированные на старте показатели коагулограммы отражали явления гиперкоагуляции. В процессе лечения наблюдали статистически незначимую тенденцию к гипокоагуляции (кроме уровня показателя МНО, который изменялся статистически значимо). Однако, к 11 суткам явления гиперкоагуляции были ликвидированы не полностью, в частности, при снижении уровня фибриногена до 3,7 (3,0–4,2) г/л и уровня D-димера до 257 (112–393) мкг/л показатели ортофенантролинового теста оставались высокими – 8,5 (7,0–9,0) нмоль/л. Следовательно, количество растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), не уменьшалось, что свидетельствовало о сохранении активации свёртывающей системы крови. В целом, полученные изменения не давали полноценной характеристики эффективности гепаринотерапии. При этом, снижение уровня протромбина в сочетании со значимым изменением уровня МНО в сторону его увеличения, свидетельствовало о достаточном подавлении активности протромбинового комплекса плазмы пациентов.

Необходимо также отметить, что показатель МНО, единственно статистически меняющийся показатель КГ у пациентов, тем не менее, к 11 суткам пребывания в стационаре имел среднее значение = 1,59 (1,14–1,81),

т.е. он не достигал целевых значений, рекомендуемых в основных протоколах лечения пациентов с ТГВ [11, 34, 46] (рис. 4.8). Из 14 пациентов, обследованных к концу антикоагулянтной терапии в стационаре у 3 (21,4%) МНО достигал 2,0 – 3,0; у 5 (35,7%) он достигал 1,5 – 1,9 и у 6 (42,9%) колебался в пределах 1,0 – 1,5.

Итак, анализ стандартных показателей КГ, исследованных в ежедневном режиме, показал, что применение «короткой» антикоагулянтной схемы (НМГ – 10 дней + варфарин со 2 суток в дозе 2,5 – 5 мг) при ТГВ позволили добиться статистически незначимых явлений гипокоагуляции (нарастание АЧТВ и протромбинового времени, а также уменьшение количества протромбина). В этот же период статистически незначимо происходит падение активности свёртывания крови (уменьшение уровня D – димера). Активации фибринолитической системы в первые 11 суток лечения не зарегистрировано. Изменения МНО носят своеобразный характер, с одной стороны его уровень статистически значимо нарастает, с другой стороны, эта динамика укладывается лишь в доцелевые значения МНО. Регистрируется также сохранение явлений гиперкоагуляции, что подтверждено высоким уровнем РФМК к 11 суткам лечения пациентов.

4.2. Эволюция ультразвукового изображения венозного русла конечностей, сопоставление с данными коагулограммы

На первом этапе анализа полученных в ежедневном режиме УЗАС изображений были принципиально суммированы все изученные случаи с любой локализацией ТГВ, чтобы понять общие тенденции процессов, происходящих в тромботических массах. Данные представлены в таблице 4.5 и на рис. 4.9.

Таблица 4.5 - Эволюция УЗАС изображений тромбированного венозного русла нижних конечностей

Сутки пребывания в стационаре	Реканализация венозного русла (n=13)			p
	Хорошая	Средняя / слабая	Отсутствует	
2	0 (0%)	0 (0%)	13 (100,0%)	1,000
3	0 (0%)	1 (7,7%)	12 (92,3%)	0,317
4	0 (0%)	2 (15,4%)	11 (84,6%)	0,157
5	0 (0%)	2 (16,7%)	10 (83,3%)	0,223
6	1 (7,7%)	5 (38,5%)	7 (53,8%)	0,050*
7	1 (7,7%)	6 (46,2%)	6 (46,2%)	0,030*
8	2 (15,4%)	7 (53,8%)	4 (30,8%)	0,011*
9	3 (23,1%)	7 (53,8%)	3 (23,1%)	0,007*
10	4 (30,8%)	6 (46,2%)	3 (23,1%)	0,007*
11	4 (30,8%)	7 (53,8%)	2 (15,4%)	0,004*

Примечание. p - критерий Стьюарта-Максвелла.

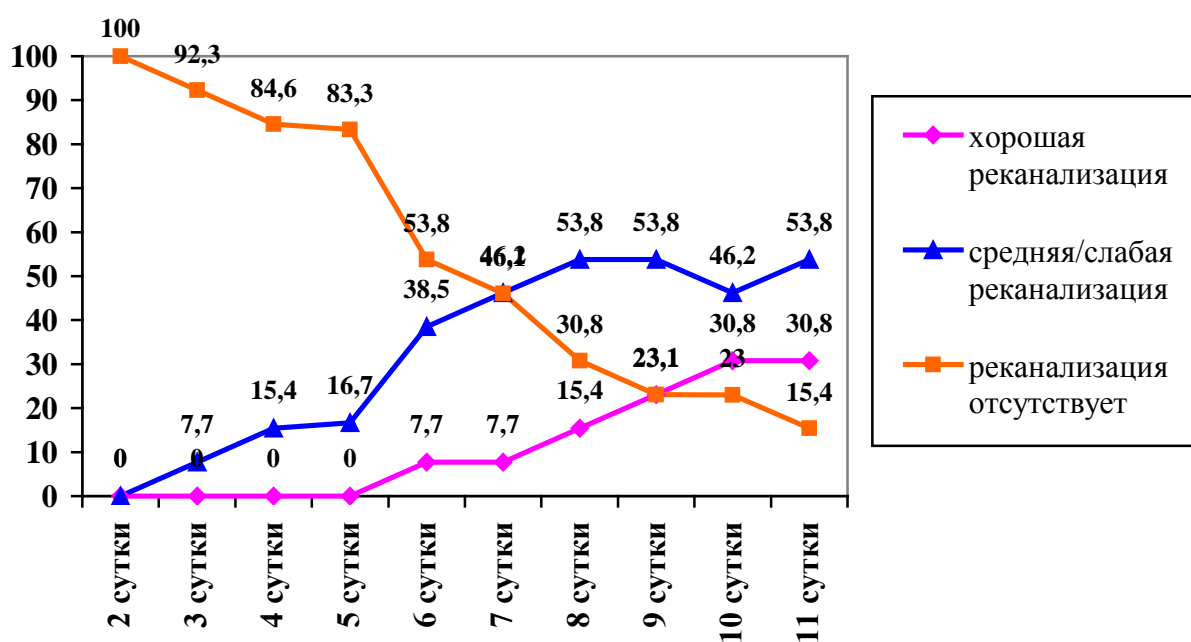


Рис. 4.9. Динамика по реканализации венозного русла.

Выявлено, что первые признаки реканализации венозного русла в зоне тромбоза зарегистрированы с 5 суток у 2 пациентов (16,7%), причём реканализация была слабой. С 6 суток регистрировали появление реканализации у 6 пациентов (46,2%). При этом, у 1 больного (7,7%) в этот период уже зарегистрировано хорошее восстановление просвета, у 5 (38,5%) – среднее. В последующие дни количество пациентов с явлениями реканализации прогрессивно нарастает: на 7 сутки реканализация (хорошая и средняя) наступила в 53,9% случаев, на 8 сутки – в 69,2%, на 9 – 76,9%, на 10 – 77,0%, на 11 – 84,6%. Хорошая реканализация просвета вены наступила к концу наблюдаемого периода в 30,8% случаев, средняя реканализация – в 53,8%, а сохранение окклюзионного поражения без явлений реканализации – всего в 2 случаях (15,4%). У 1 пациента к 5 суткам наблюдения отмечено нарастание тромбоза из поверхностной бедренной вены в просвет общей бедренной вены (на 4 см) без флотации, затем стабилизация процесса на 6-7 сутки и появление пристеночного кровотока в поверхностной бедренной вене к 8 суткам. Полной реканализации не выявлено.

В целом, статистически достоверная реканализация просвета тромбированных вен начиналась с 6 суток ($p=0,05$).

На втором этапе изучения полученных данных для уточнения взаимоотношений между эволюцией УЗАС изображений и показателей КГ были использованы принципы структурно-логического анализа. При этом, все пациенты разделены по уровню. Далее пациенты этих групп разделены на больных с явлениями хорошей реканализации, средней/слабой реканализации и с отсутствием реканализации. Процессы реканализации по УЗАС сопоставляли с показателями КГ на 6 сутки (сроки начала реканализации) и на 11 сутки – реканализация у большинства пациентов (84,6%). Из параметров КГ на этом этапе анализа исключены показатели, изменений которых на 1 этапе обработки материала обнаружено не было (тромбоциты, агрегация тромбоцитов с АДФ, антитромбин III, лизис

эуглобулинов). Все полученные результаты обобщены в таблицах 4.6 – 4.8, которые прокомментированы (см. приложение 2).

Статистическая обработка материала проведена путём сравнения средних значений показателей КГ, а также явлений реканализации венозного русла или её отсутствия. Данные приведены в таблице 4.9.

Таблица 4.9 - Средние значения показателей КГ и процессы реканализации на 6 и 11 сутки лечения антикоагулянтами, $p > 0,05$.

Показатель	Реканализация на 6 сутки		Реканализация на 11 сутки		
	+	-	Хорошая	Средняя/ слабая	Отсутствует
	n=6	n=7	n=4	n=7	n=2
Протромбин по Квику	63,3 (38,6-89,5)	62 (49,9–82,0)	55,8 (21,6-78,3)	74,8 (41,8-82,0)	31,7 (17,5-46,0)
МНО	1,31 (1,09-1,65)	1,37 (1,07–1,55)	1,52 (1,19-3,44)	1,21 (1,13–1,8)	2,4 (1,68-3,12)
АЧТВ	44,9 (32,6-69,5)	44,5 (35,0–50,7)	37,6 (32,2-78,5)	40,8 (36,2-46,7)	52,6 (37,5-67,7)
Фибриноген	3,5 (2,7–4,7)	4,2 (4,0–4,4)	3,7 (3,2–4,3)	4,0 (3,2–5,8)	3,95 (3,9–4,0)
Ортофенантролиновый тест	7,8 (6,9–8,0)	8,0 (6,0–10,0)	8,7 (8,1–9,0)	8,0 (7,0–10,0)	7,0 (5,0–9,0)
D-димер	254 (215–309)	214 (180–525)	262 (143–290)	241 (203–329)	569 (193–945)

Анализ показал, что статистических различий между средними значениями показателей КГ как для пациентов с реканализацией, так и для пациентов с отсутствием реканализации выявлено не было ни на 6, ни на 11 сутки наблюдения.

Таким образом, посуточный мониторинг пациентов в остром периоде лечения ТГВ при применении короткой антикоагулянтной схемы (НМГ + варфарин 2,5 - 5 мг) указал, что основные клинические симптомы ТГВ

существенно регрессируют к 11 суткам антикоагулянтного лечения. К этому периоду только у одной трети пациентов остаётся незначительный по выраженности болевой синдром, цианоз купируется в 95,2% случаев, статистически достоверно уменьшается отёк на бедре и голени с остаточной разницей периметров по отношению к здоровой конечности – 1 см.

Мониторинг УЗАС изображений глубоких вен выявил, что к 6 суткам наблюдения статистически достоверно начинается реканализация тромботических масс с различной степенью реканализации просвета вен к 11 суткам в 84,6% случаев.

Мониторинг показателей КГ свидетельствует о том, что к концу стартового периода лечения ТГВ наблюдаются явления гипокоагуляции и падение активности свёртывания крови, без активации фибринолиза. Уровень МНО достоверно нарастает, но остаётся в среднем в пределах «доцелевых» значений ($< 2,0$). Из 14 пациентов, обследованных к концу антикоагулянтной терапии в стационаре у 3 (21,4%) МНО достигал 2,0 – 3,0; у 5 (35,7%) он достигал 1,5 – 1,9 и у 6 (42,9%) колебался в пределах 1,0 – 1,5.

При сопоставлении данных УЗАС и КГ у пациентов с различными уровнями тромботических окклюзий обнаружено, что показатели системы гемостаза изменяются достаточно хаотично, средние значения показателей КГ не имеют различий у пациентов с реканализацией и пациентов с сохраняющейся окклюзией на 6 и 11 сутки лечения антикоагулянтами.

ГЛАВА 5

СРЕДНЕСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

5.1. Характеристика пациентов в остром периоде тромбоза глубоких вен

Стартовая характеристика локализации и распространённости поражения венозного русла у 139 амбулаторных пациентов представлена в таблице 5.1. Левосторонняя локализация тромбоза встречалась чаще, чем правосторонняя - 80 (57,6%) и 57 (41,0%) случаев соответственно. Двустороннее поражение венозной системы было зафиксировано у 2 пациентов (1,4%). Превалировало поражение бедренно-подколенного венозного сегмента - 60 (42,5%) случаев. Оклюзионные формы ТГВ зарегистрированы в 98 (69,5%) случаях, неокклюзионные - в 43 (30,5%) случаях. При общеклиническом исследовании и после проведения по показаниям компьютерной томографии лёгких на старте лечения признаки ТЭЛА были выявлены у 4 (2,9%) пациентов.

Таблица 5.1 - Стартовая характеристика локализации и распространения ТГВ (n=141)

Локализация ТГВ	n, (%)
Подвздошно-бедренный сегмент	25 (17,7%)
Бедренно-подколенный сегмент	60 (42,5%)
Подколенно-берцовый сегмент	28 (19,9%)
Берцовый сегмент	28 (19,9%)

Характеристика лечения, проводимого в остром периоде ТГВ, представлена в таблице 5.2. Антикоагулянтная терапия с назначением нефракционированного гепарина применена у 11 (7,9%) пациентов в средних суточных дозах - 30 000 ед. п/к. Антикоагулянтная терапия НМГ

(эноксапарин натрия - n=118 или надропарин кальция - n=10) включала их парентеральное применение в лечебных дозах.

Таблица 5.2 - Характеристика лечения ТГВ в остром периоде

Виды лечения	Число пациентов	
	n	%
Антикоагулянтная терапия (НФГ)	11	7,9
Антикоагулянтная терапия (НМГ)	128	92,1
в т.ч. хирургическое вмешательство:	8	5,8
- перевязка ПБВ	7	5,1
- перевязка наружной подвздошной вены	1	0,7
в т.ч. кава-фильтр	4	2,9

В остром периоде 8 (5,8%) пациентов были оперированы в объёме: лигирование ПБВ – 7 (5,1%) пациентов, перевязка НПодВ – 1 (0,7%) пациент. У 1 пациента хирургическая профилактика не проводилась в связи с протяжённостью флотирующего сегмента менее 2 см. Хирургическое вмешательство сопровождалось применением НФГ в 5 (62,5%) случаев и НМГ в 3 (37,5%) случаев. У 4 пациентов был имплантирован кава-фильтр (несъёмный) с лечением в остром периоде НФГ в 3 случаях и НМГ в 1 случае.

Средняя длительность стартовой терапии прямыми антикоагулянтами составила 10 суток, со 2 суток пациенты получали варфарин в начальной дозе 5мг. Всем пациентам назначена эластическая компрессия. Зарегистрирована следующая, назначенная на старте лечения, продолжительность терапии НАК: на 6 месяцев - 81 (58,3%), на 2 года - 44 (31,6%), пожизненно - 14 (10,1%) пациентов. Назначенная продолжительность эластической компрессии: на 6 месяцев – 81 (58,3%), на 2 года – 44 (31,6%), пожизненно – 14 (10,1%) пациентам.

5.2. Анализ среднесрочных результатов лечения ТГВ

Продолжительность применения варфарина и длительность использования пациентами эластической компрессии отражены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 - Продолжительность терапии НАК и эластической компрессии у пациентов ТГВ по годам

	1 год n=30	2 года n=31	3 года n=26	4 года n=26	5 лет n=26
Терапия НАК	12 (40%)	11 (35,5%)	9 (34,6%)	5 (19,2%)	6 (23,1%)
Применение эластической компрессии	20 (66,7%)	20 (64,5%)	10 (38,5%)	13 (50%)	13 (50%)

Через 1 год количество пациентов, принимавших НАК, уменьшилось до 40%, через 2 года - до 35,5%, что соответствовало первоначальным назначениям. В последующие периоды удельный вес пациентов, принимавших НАК, был в 2 раза выше по сравнению с назначениями на старте, что объясняется появлением в процессе лечения значимых клинических ситуаций (химиотерапия при онкопатологии - 2, мерцательная аритмия - 3, рецидив ТГВ - 4). К 5 году наблюдения терапия НАК проводилась в 23,1% случаев.

Выявлено, что в процессе лечения 85 (61,2%) пациентов отменили антикоагулянты по рекомендации врача. 2 (1,4%) пациента через 2 и 3 месяца терапии варфарином были переведены на сулодексид: в связи с развившимся кровотечением (гематурия) - 1 случай и вследствие невозможности контроля МНО из-за обездвиженности пациента - 1 случай.

11 (7,9%) пациентов отменили антикоагулянты сами. Причины самостоятельной отмены антикоагулянтов: героиновая наркомания - 2 случая, тяжёлая дисциркуляторная и токсическая энцефалопатия - 5, самостоятельное решение пациентов без объяснений причин - 4 случая. Пациенты на другие виды терапии не переведены, т.к. не обращались за

медицинской помощью. Уровень приверженности к антикоагулянтной терапии у пациентов ТГВ составил 92,1%.

Применение эластической компрессии (эластического трикотажа II класса) через 1 год зарегистрировано в 66,7%. Количество пациентов, носивших эластический трикотаж к 3 году, уменьшилось до 38,5%, а затем, в связи с появлением признаков ХЗВ эластическая компрессия назначалась чаще - к 4 году и 5 году - 50%.

При анализе приверженности к терапии эластическими изделиями выявлено, что 53 (38,1%) пациента отменили эластическую компрессию по рекомендации врача, а 8 (5,8%) пациентов отменили эластическую компрессию сами. Причины самостоятельной отмены эластической компрессии: героиновая наркомания - 2 случая, тяжёлые проявления энцефалопатии - 4, трудности при надевании чулок и эластическом бинтовании из-за ожирения - 2. Уровень приверженности к эластической компрессии у пациентов ТГВ составил 94,2%.

5.2.1. Динамика клинической картины в среднесрочном периоде

Анализ клинической симптоматики пациентов учитывал выраженность болевого синдрома, отёка на голени и бедре, изменение окраски кожного покрова, наличие признаков ХЗВ (таблицы 5.4 и 5.5).

Клиническая картина пациентов с перенесенным ТГВ характеризовалась отсутствием болевого синдрома к 1 году у 66,7%, к 3 году – у 84,6%, но к 5 году – лишь у 50% больных. Нарастание к 4 и 5 году явлений незначительного и умеренного болевого синдрома (4 год – 30,8%, 5 год – 50%) было связано с формированием участков гипоксии кожи (липодерматосклероз, трофическая язва). Кроме того, у части пациентов болевой синдром был обусловлен сопутствующей патологией (заболевания опорно-двигательного аппарата и сердечно - сосудистая патология с явлениями сердечной недостаточности).

Таблица 5.4 - Динамика основных клинических симптомов у пациентов в среднесрочном периоде

	Периоды наблюдения				
	1 год (n=30)	2 года (n=31)	3 года (n=26)	4 года (n=26)	5 лет (n=26)
Болевой синдром (n/%)					
• отсутствует	20 / 66,7	22 / 71,0	22 / 84,6	18 / 69,2	13 / 50,0
• незначительный	6 / 20,0	5 / 16,1	3 / 11,5	8 / 30,8	11 / 42,3
• умеренный	4 / 13,3	4 / 12,9	1 / 3,9	-	2 / 7,7
• сильный	-	-	-	-	-
Цианоз кожного покрова (n/%)					
• отсутствует	29 / 96,7	30 / 96,8	25 / 96,2	25 / 96,2	25 / 96,2
• незначительный	1 / 3,3	1 / 3,2	1 / 3,8	1 / 3,8	1 / 3,8
• умеренный	-	-	-	-	-
Выраженность отёка (*)					
Голень	1,0 (0,0–4,0)	0,5 (0,0–4,0)	0,0 (0,0–2,0)	0,0 (0,0–3,0)	0,0 (0,0–3,0)
Бедро	0,0 (0,0–3,0)	0,0 (0,0–2,0)	0,0 (0,0–2,0)	0,0 (0,0–2,0)	0,0 (0,0–2,0)

* - разница окружности по отношению к здоровой конечности (см) (критерий Фишера-Питмана, $p > 0,05$).

Отсутствие цианоза регистрировали по годам практически в 100% случаев (1 год – 96,7%, 5 год – 96,2%).

Через 1 год после перенесенного ТГВ разница окружности на голени по отношению к здоровой конечности в среднем составила 1 (0,0–4,0) см, через 5 лет - 0 (0,0–3,0) см. Отёк бедра практически не наблюдался во всех 5 группах.

В течение 1 года отёк нижней конечности был плотным, равномерным и тем более выраженным, чем проксимальнее расположена венозная окклюзия. В дальнейшем характер отёка менялся и зависел от времени суток:

после ночного отдыха отёк резко уменьшался (иногда сохранялась только пастозность мягких тканей), а концу дня – значительно усиливался.

Проанализировано по годам наличие явлений ХЗВ у пациентов, перенесших ТГВ, что отражено на рисунке 5.1.

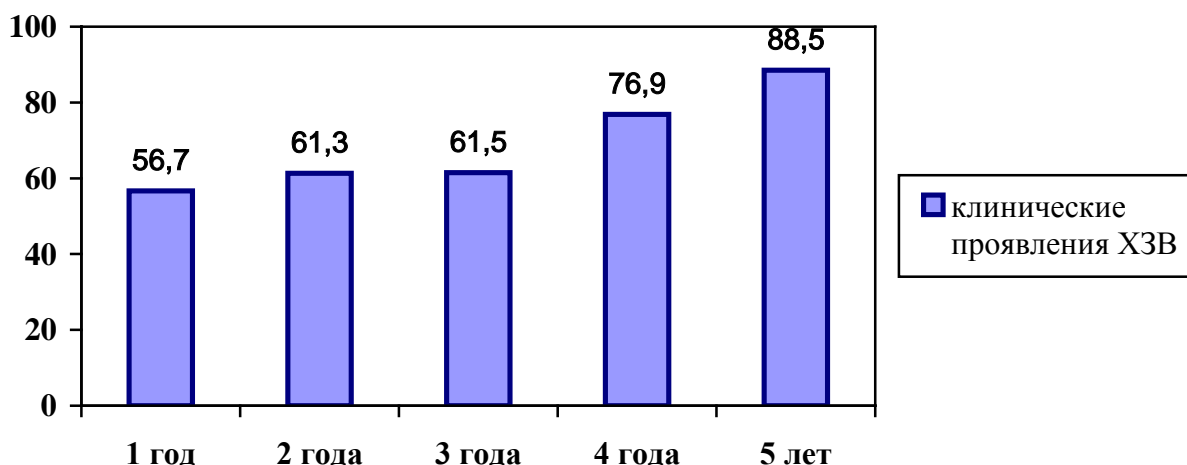


Рис. 5.1. Клинические признаки ХЗВ у пациентов по годам (в %).

Клиника хронического венозного процесса зарегистрирована в 1 год в более чем у половины пациентов (56,7%), к 5 году их число составило 88,5%.

Распределение пациентов по классам ХЗВ представлено в таблице 5.5.

В течение пятилетнего периода наблюдения количество пациентов с классом ХЗВ С₁ было крайне незначительным. Превалирующим симптомом был отёк конечности, при этом, количество пациентов с отёчным синдромом по годам снижалось с 53,4% в 1 год до 34,6% к 5 году. Наоборот, варикозный синдром (все случаи в системе БПВ), зарегистрированный со 2 года в 9,7% случаев, увеличился к 5 году до 23,1%. Удельный вес трофических расстройств кожи также нарастал: явления ХЗВ С₂₋₄ во 2 году – 12,9% , а в 5 году – 23,1%. К 5 году наблюдения у 1 пациента сформировалась трофическая язва голени (С_{2-4,6}).

Таблица 5.5 - Распределение классов ХЗВ нижних конечностей после перенесенного ТГВ в среднесрочный период наблюдения

Классы ХЗВ по СЕАР	Периоды наблюдения				
	1 год (n=30)	2 года (n=31)	3 года (n=26)	4 года (n=26)	5 лет (n=26)
ХЗВ С ₁	1 / 3,3	1 / 3,2	1 / 3,8	1 / 3,9	1 / 3,9
ХЗВ С _{1,2}	-	3 / 9,7	4 / 15,4	5 / 19,2	6 / 23,1
ХЗВ С _{2,3}	16 / 53,4	11 / 35,5	7 / 26,9	9 / 34,6	9 / 34,6
ХЗВ С ₂₋₄	-	4 / 12,9	4 / 15,4	5 / 19,2	6 / 23,1
ХЗВ С ₅	-	-	-	-	-
ХЗВ С _{2-4,6}	-	-	-	-	1 / 3,9

Таким образом, через 5 лет после перенесённого тромбоза признаки различных классов ХЗВ наблюдали у 88,5% пациентов, явления ХВН у 61,6%, причём у 27,0% были явления тяжёлой ХВН (С₄ и С₆) [129].

При анализе ТГВ по годам выявлено рецидивирование тромбоза в глубоких венах в 4 случаях (2,8%): 3 - ипсилатерально, 1 - контрлатерально. До рецидива эти пациенты были сняты с варфарина как закончившие антикоагулянтную терапию в соответствии с рекомендациями по длительности использования НАК [77, 46].

Однако, в 1 случае, у пациентки, принимавшей до рецидива варфарин на протяжении 3,5 месяцев при двустороннем поражении суральных вен, был зарегистрирован рецидив солеус-тромбоза слева через 1,3 года после отмены варфарина (клинический пример).

У 1 пациента через 2,5 года после перенесенного голенно-бедренного ТГВ зарегистрирован окклюзионный бедренно-подколенный ТГВ контрлатеральной конечности после травмы. На стороне ранее перенесенного тромбоза отмечалась частичная реканализация ПКВ и ПБВ,

вены голени свободны от тромботических масс. Антикоагулянтная терапия назначена пожизненно.

У 2 пациентов рецидив ТГВ осложнился ТЭЛА в мелкие ветви ЛА: 1) - у пациентки с перенесённым голенно-бедренным ТГВ через 1,5 года после отмены варфарина зарегистрирован рецидив ТГВ в венах голени на этой же конечности; 2) - у пациента с перенесённым ТГВ в берцово-подколенном сегменте через 4 года возник рецидив ТГВ с поражением бедренно-подколенного сегмента на этой же конечности. Оба пациента получали терапию в условиях стационара. При этом отмечена положительная клиническая симптоматика по ТГВ, а также положительная клиническая и рентгенологическая симптоматика со стороны лёгких. Возможная причина рецидива ТГВ у этих пациентов – сердечно-сосудистая патология. Антикоагулянтная терапия назначена пожизненно.

Клинический пример. Пациентка Г., 62 лет, 03.02.10 обратилась на приём к ангиохирургу с жалобами на наличие незначительной боли и отёков нижних конечностей. Заболевание развивалось в течение последних 10 дней.

При осмотре ангиохирургом 03.02.10 общее состояние расценено как удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, ИМТ = 24. Кожный покров чистый, физиологической окраски. Доступные для пальпации периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка без патологии. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Аускультативно - дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Пульс —72 в минуту. Нижние конечности симметричны, пульсация артерий на всех уровнях сохранена. Пастозность голеней, разницы окружностей на уровне с/3 бедра и с/3 голени не зафиксировано. Симптом Хоманса отрицателен. Дополнительное обследование пациентки (03.02.10): УЗАС вен нижних конечностей - окклюзионный тромбоз суральных вен справа и слева. Показатели коагулограммы (03.02.10) в пределах нормы.

Начат курс амбулаторного лечения: ходьба не менее 1,5 ч в сутки, эластическая компрессия нижних конечностей, эноксапарин натрия 80 мг/сут

(в течение 10 дней), одновременно со 2 суток варфарин в начальной дозе 5 мг/сут (в дальнейшем доза увеличена до 8,75мг) с коррекцией дозы под контролем МНО (целевое МНО достигнуто к 10-м суткам). Динамическое клиническое наблюдение за пациенткой осуществляли 1 раз в неделю.

УЗАС вен нижних конечностей контроль (08.02.10): окклюзионный тромбоз суральных вен справа и слева.

В результате лечения через 2 недели самочувствие пациентки значительно улучшилось, отёчности нижних конечностей она не отмечала, болевые ощущения и чувство тяжести в конечностях полностью прошли.

Через 3,5 месяца при УЗАС вен нижних конечностей (27.05.10) – глубокие вены полностью свободны от тромбов, несостоятельность перфорантных вен обеих голеней в нижней трети. Варфарин отменён.

16.09.11 (через 1,3 года) пациентка вновь обратился на приём к ангиохирургу с жалобами на наличие боли в левой нижней конечности (анамнез – 1 неделя). При осмотре нижние конечности симметричны, разницы окружностей на уровне с/3 бедра и с/3 голени не зафиксировано. Симптом Хоманса слабо положительн слева. При УЗАС вен нижних конечностей (19.09.11): в просвете суральной вены латеральной головки икроножной мышцы тромбоз без признаков флотации с проксимальной границей тромба на уровне в/3 левой голени. Вновь начат курс амбулаторного лечения по прежней схеме, через неделю болевой синдром полностью купирован. При контроле УЗАС вен нижних конечностей (25.01.12): - глубокие вены проходимы, данных за тромбоз не выявлено, несостоятельность перфорантных вен н/з голеней.

При обследовании на наличие генетической тромбофилии была верифицирована мутация ингибитора активатора плазминогена (РАI=675 5G/4G).

В настоящее время больная продолжает терапию непрямыми антикоагулянтами (варфарин в дозе 8,75 мг/сут, МНО —2,0) и эластическую компрессию нижних конечностей в дневное время.

5.2.2. Эволюция данных УЗАС венозного русла конечностей в среднесрочном периоде

Изменение ультразвуковых данных представлено в таблице 5.6.

Таблица 5.6 - Эволюция данных УЗАС в среднесрочном периоде для различных сегментов тромбированного венозного русла

Степень реканализации	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
	Пораженный сегмент венозного русла				
Наружная подвздошная вена					
	(n=6)	(n=5)	(n=4)	(n=5)	(n=5)
• Хорошая	1 (16,7%)	1 (20%)	1 (25%)	2 (40%)	2 (40%)
• Частичная	2 (33,3%)	4 (80%)	3 (75%)	3 (60%)	3 (60%)
• Отсутствует	3 (50%)	-	-	-	-
ПБВ					
	(n=15)	(n=15)	(n=16)	(n=15)	(n=17)
• Хорошая	3 (20%)	6 (40%)	9 (56,3%)	11 (73,3%)	12 (70,6%)
• Частичная	11 (73,3%)	8 (53,3%)	7 (43,7%)	4 (26,7%)	5 (29,4%)
• Отсутствует	1 (6,7%)	1 (6,7%)	-	-	-
Подколенная вена					
	(n=17)	(n=13)	(n=12)	(n=8)	(n=12)
• Хорошая	9 (52,9%)	9 (69,2%)	6 (50%)	5 (62,5%)	9 (75%)
• Частичная	8 (47,1%)	4 (30,8%)	6 (50%)	3 (37,5%)	3 (25%)
• Отсутствует	-	-	-	-	-
Глубокие вены голени					
	(n=18)	(n=12)	(n=12)	(n=10)	(n=11)
• Хорошая	12 (66,7%)	10 (83,3%)	11 (91,7%)	9 (90%)	11 (100%)
• Частичная	6 (33,3%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	1 (10%)	-
• Отсутствует	-	-	-	-	-

Через 1 год контроль УЗАС у 6 человек с поражением подвздошно-бедренного сегмента показал сохранение окклюзии в НПДВ в 3 случаях (50%), частичной реканализации - в 2 (33,3%), хорошей реканализации – в 1 (16,7%). Затем процессы реканализации нарастали и к 4-5 годам - частичная реканализация отмечалась в 60% случаев, хорошее восстановление просвета НПДВ у 40% пациентов. В бедренно–подколенном сегменте уже к концу 1 года наблюдалась та или иная реканализация венозного русла в 93,3% случаев, сохранение окклюзии отмечено в 6,7%. В дальнейшем темп реканализации нарастал и был более выраженным, чем при поражении подвздошно-бедренного сегмента и к 5 году хорошая реканализация ПБВ отмечена в 70,6% случаев, а частичная - в 29,4%. Подколенно-берцовый и берцовый ТГВ имел ещё более динамичную реканализацию, чем вышележащие сегменты, причём при сегментарном берцовом поражении 100% реканализация отмечалась со 2 года наблюдения. Таким образом, наиболее медленный темп реканализации отмечен у пациентов с распространенным подвздошно-бедренным венозным тромбозом.

Проведен анализ реканализации венозного русла пациентов с учётом всех его сегментов (рис. 5.2) и анализ реканализации венозного русла у пациентов без учёта сегментов (рис. 5.3). Хорошая реканализация отдельно учтённых сегментов к 5 году произошла в 75,6% случаев, частичная 24,4%. При этом, можно говорить о зарегистрированной хорошей реканализации к 5 году у 80,8% пациентов и частичной - у 19,2%. Сохранение окклюзии без явлений какой-либо реканализации было отмечено через 1 год у 4 пациентов: 3 с поражением подвздошно-бедренного сегмента, 1 - бедренно-подколенного. Через 2 года сохранение окклюзии наблюдалось у 1 пациента с перенесенным бедренно-подколенным тромбозом.

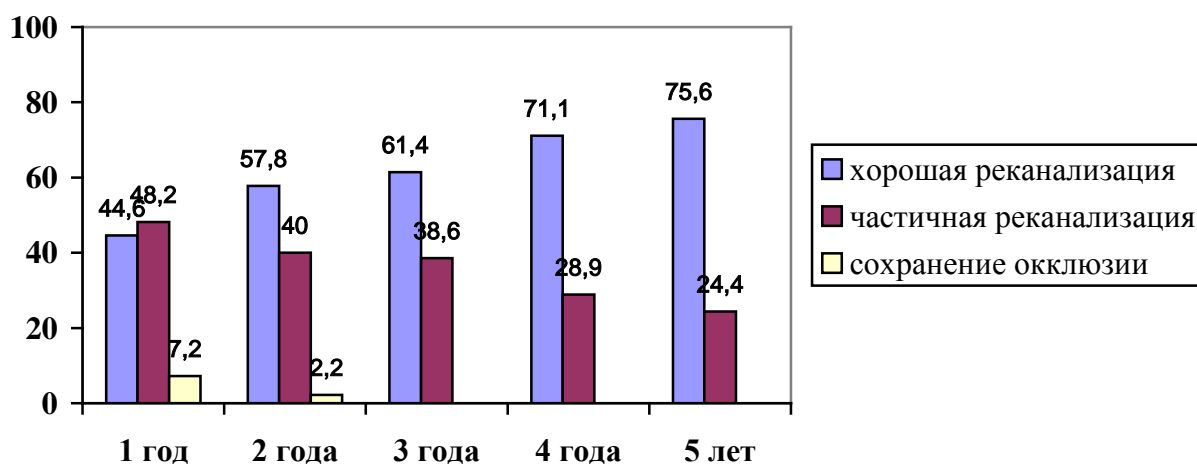


Рис. 5.2. Характер реканализации сегментов венозного русла по данным УЗАС в среднесрочном периоде (в %).

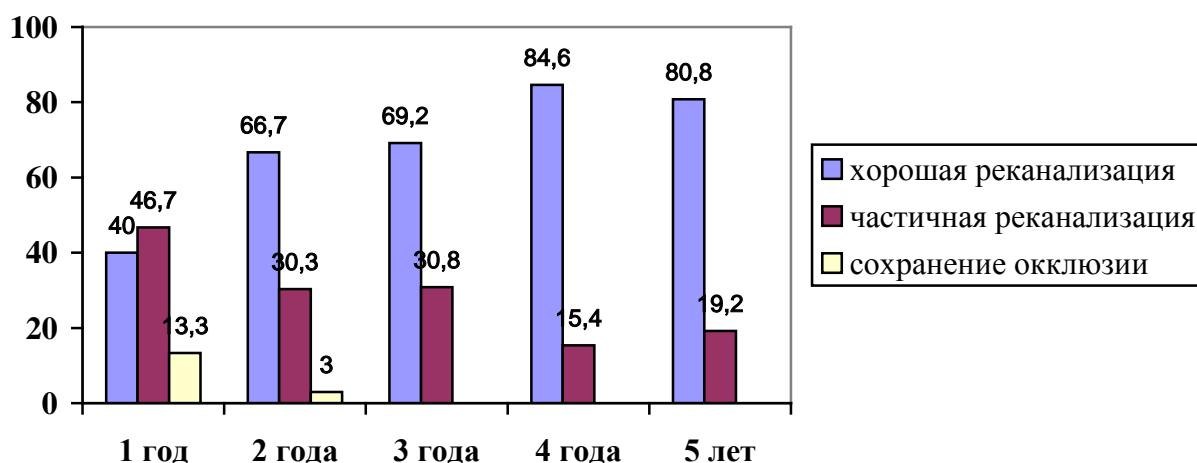


Рис. 5.3. Процессы реканализации венозного русла у пациентов в среднесрочном периоде (данные УЗАС) (в %).

Таким образом, процессы реканализации венозного русла после перенесённого ТГВ в сроки от 1 года до 5 лет по данным УЗАС зависели от распространённости поражения венозного русла и уровня верхней границы исходного тромба. К 5 году наблюдения худшая реканализация зарегистрирована в подвздошном сегменте и лучшая - в венах голени.

5.2.3 Клинико-ультразвуковые сопоставления

Анализ клинических симптомов в зависимости от характера реканализации приведен в таблице 5.7 и на рис. 5.4.

У 4 пациентов с сохранённой окклюзией (3 - с подвздошно-бедренными и 1 - с бедренно-подколенным ТГВ) через 1 год и у 1 пациента с бедренно-подколенным ТГВ через 2 года клиника характеризовалась наличием умеренного болевого синдрома в 80%, наличием незначительного цианоза в 20% случаях, отсутствием варикозно расширенных вен и трофических изменений кожи. Разница окружности по отношению к здоровой конечности на голени составила 2,5 (0,0 – 4,0) см, на бедре – 2,0 (0,0–2,0) см.

Клиническая картина частичной реканализации (41 пациент) с 1 по 5 годы характеризовалась болевым синдромом различного характера в 56,1% случаев, наличием незначительного цианоза - в 7,3%, варикозно расширенных вен - в 21,9% случаев (со 2 года) и трофических изменений кожи - в 29,3% случаев (со 2 года). Выраженность отёка на голени составила в среднем 1,5 (0,0–4,0) см, на бедре 1,0 (0,0–2,0) см.

Хорошая реканализация венозного русла в разные сроки отмечена в 95 (67,4%) случаях. Клиническая картина у этой группы отличалась болевым синдромом в 17,9% случаев, наличием незначительного цианоза - в 1,1% , варикозно расширенных вен - в 9,5% случаев и наличием трофических изменений кожи в виде гиперпигментации -лишь в 8,4% случаев. Отёк конечностей практически не наблюдался (на голени 0,0 (0,0–3,0) см, на бедре 0,0 (0,0–2,0) см.

Таблица 5.7 - Клиническая симптоматика при различных процессах реканализации (141 случай)

	Данные УЗАС		
	сохранение окклюзии (n=5)	частичная реканализация (n=41)	хорошая реканализация (n=95)
Болевой синдром (n/%)			
• отсутствует	1 / 20	18 / 43,9	78 / 82,1
• незначительный	0	18 / 43,9	15 / 15,8
• умеренный	4 / 80	5 / 12,2	2 / 2,1
• сильный	-	-	-
Цианоз кожного покрова (n/%)			
• отсутствует	4 / 80	38 / 92,7	94 / 98,9
• незначительный	1 / 20	3 / 7,3	1 / 1,1
• умеренный	-	-	-
Выраженность отёка(*)			(n=91)
Голень	2,5 (0,0-4,0)	1,5 (0,0-4,0)	0,0 (0,0-3,0)
Бедро	2,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-2,0)
Варикозно расширенные вены (n/%)	-	9 / 21,9	9 / 9,5
Трофические изменения кожи (n/%)	-	12 / 29,3	8 / 8,4

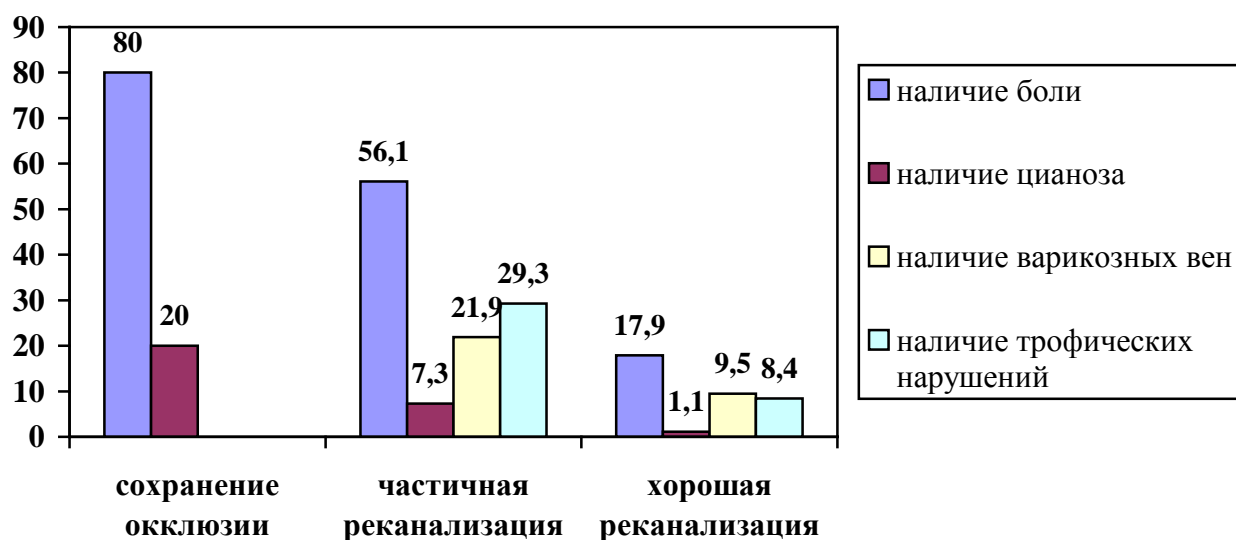


Рис. 5.4. Клиническая симптоматика при различных процессах реканализации (в %).

Таким образом, наиболее благоприятная клиническая картина ХЗВ отмечается при хорошей реканализации венозного русла: отсутствие болевого синдрома - в 82,1% случаев, отсутствие цианоза - в 98,9%, наличие варикозно расширенных вен - лишь в 9,5%, а трофических изменений кожи - в 8,4% случаев.

5.2.4. Параметры коагулограммы в сопоставлении с данными УЗАС в среднесрочном периоде

При изучении параметров КГ в среднесрочном периоде к моменту исследования 96 пациентов (69,1%) закончили приём варфарина и 43 пациента (30,9%) продолжали его принимать в соответствии с рекомендациями по длительности использования НАК [46, 77].

Характеристика (УЗАС и параметры КГ) пациентов с законченной антикоагулянтной терапией приведена в таблицах 5.8.1 и 5.8.2, а с продолжающейся терапией - в таблицах 5.9.1 и 5.9.2.

Таблица 5.8.1 - Параметры КГ пациентов с законченной антикоагулянтной терапией (n=96)

Параметры гемостаза	1 год (n=18)	2 года (n=20)	3 года (n=17)	4 года (n=21)	5 лет (n=20)
Протромбин по Квику %	98 (93,0–105,9)	98 (88,0–109,0)	100 (96,0–111,5)	95 (83,4–110,5)	104,2 (94,0–112,0)
МНО	1,0 (0,9–1,1)	1,0 (0,9–1,1)	1,0 (0,9–1,1)	1,0 (0,9–1,1)	1,0 (0,9–1,1)
АЧТВ сек	34,0 (28,7–38,5)	34,0 (31,0–41,0)	32,0 (27,5–35,0)	32,0 (28,8–40,0)	32,9 (26,9–42,0)
Фибриноген г/л	3,1 (2,7–3,5)	3,3 (2,8–5,0)	3,65 (2,8–4,4)	3,1 (2,5–4,8)	3,1 (2,7–3,5)
Антитромбин III %	99,2 (76,8–109,4)	120,0 (85,4–120,0)	108,5 (92,0–114,0)	100 (88,7–116,0)	98,1 (89,8–114,0)

Таблица 5.8.2 - Данные УЗАС пациентов с законченной антикоагулянтной терапией (n=97, конечности)

Реканализация по данным УЗАС	1 год (n=18)	2 года (n=21)	3 года (n=17)	4 года (n=21)	5 лет (n=20)
• Хорошая	11 (61,1%)	18 (85,7%)	13 (76,5%)	18 (85,7%)	16 (80%)
• Частичная	5 (27,8%)	3 (14,3%)	4 (23,5%)	3 (14,3%)	4 (20%)
• Сохранение окклюзии	2 (11,1%)	-	-	-	-

В сравнении по годам из 96 пациентов, у которых терапия антикоагулянтами была закончена к моменту исследования, окклюзия вен

сохранялась через 1 год у 2 пациентов: 1 пациент с наркотической зависимостью, который самостоятельно прекратил лечение и 1 пациент 79 лет с бедренно-подколенным ТГВ, у которого антикоагулянтная терапия была закончена в течение 6 месяцев в связи с наличием реканализации подколенно-берцового сегмента и отсутствием клинической симптоматики (при УЗАС отмечалось сохранение окклюзии ПБВ). Частичная реканализация вен наблюдалась к 5 году в 20% случаев, хорошая - в 80%. В данной группе пациентов параметры КГ относились к нормограмме.

Таблица 5.9.1 - Параметры КГ пациентов, продолжающих антикоагулянтную терапию (n=43)

Параметры гемостаза	1 год (n=12)	2 года (n=11)	3 года (n=9)	4 года (n=5)	5 лет (n=6)
Протромбин по Квику %	51 (45,0–57,0)	62,5 (51,0–90,0)	50 (46,0–63,5)	46,3 (35,6–54,9)	49 (39,0–78,0)
МНО	2,1 (1,6–2,8)	2,0 (1,4–2,6)	2,1 (1,8–2,6)	2,2 (1,6–2,2)	1,9 (1,3–2,1)
АЧТВ сек	36,7 (33,2–40,3)	42,0 (33,0–45,0)	43,6 (35,3–45,9)	42,6 (42,6–44,0)	45,0 (44,0–46,0)
Фибриноген г/л	3,4 (2,7–5,4)	5,1 (5,0–5,2)	3,8 (3,2–4,4)	3,6 (3,1–3,8)	4,0 (3,0–5,5)
Антитромбин III %	97 (95,0–101,4)	95 (92,0–98,0)	94,7 (93,8–95,6)	94,1 (90,1–101,5)	98,0 (96,6–104,0)

Таблица 5.9.2 - Данные УЗАС пациентов, продолжающих к моменту исследования антикоагулянтную терапию (n=44, конечности)

Реканализация по данным УЗАС	1 год (n=12)	2 года (n=12)	3 года (n=9)	4 года (n=5)	5 лет (n=6)
• Хорошая	1 (8,3%)	4 (33,3%)	5 (55,6%)	4 (80%)	5 (83,3%)
• Частичная	9 (75%)	7 (58,3%)	4 (44,4%)	1 (20%)	1 (16,7%)
• Сохранение окклюзии	2 (16,7%)	1 (8,4%)	-	-	-

У пациентов, продолживших прием антикоагулянтов к моменту исследования, рост процента хорошей реканализации также был отмечен к 4 - 5 году и составил 83,3%. При референтных значениях основных показателей КГ, параметры МНО находились в терапевтическом диапазоне.

Динамика хорошей реканализации по годам у пациентов, закончивших и продолжающих приём антикоагулянтной терапии представлена на рис. 5.5.

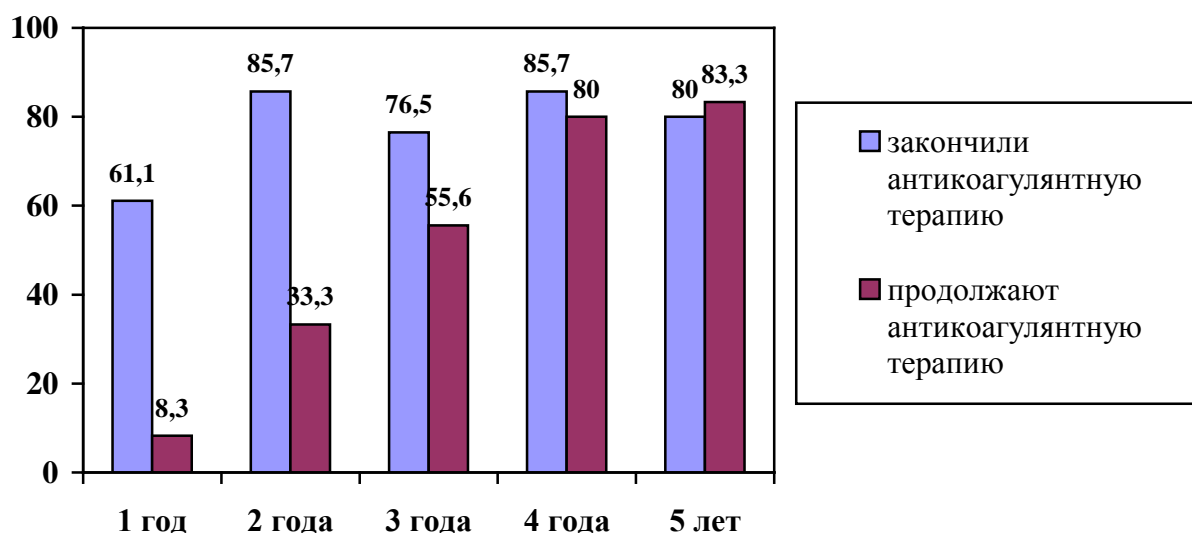


Рис. 5.5. Хорошая реканализация по годам у пациентов, закончивших и продолжающих приём антикоагулянтной терапии (в %).

В группе пациентов, закончивших на момент исследования антикоагулянтную терапию, процессы реканализации шли более быстрыми темпами (49,5% из них имели поражение дистальных отделов венозного русла - берцовый, подколенно-берцовый ТГВ). В группе пациентов, продолживших на момент исследования антикоагулянтную терапию, преобладали проксимальные поражения венозного русла - 81,8% (подвздошно-бедренные и бедренно-подколенные тромбозы). Продолжение приёма варфарина пациентам этой группы было обусловлено: в 20 случаях (46,5%) необходимостью продолжения антикоагулянтной терапии при проксимальных ТГВ в первые 2 года; в 8 случаях (18,6%) - наличием тромбофилии; в 4 (9,3%) - рецидивом ТГВ; в 4 (9,3%) - имплантацией кава-фильтра; в 3 (6,9%) - мерцательной аритмией; в 2 - (4,7%) перенесенной ТЭЛА; в 2 случаях - (4,7%) с профилактикой рецидива ТГВ на фоне химиотерапии при онкопатологии.

Таким образом, приём правильно подобранной дозы варфарина позволил у более сложной группы пациентов добиться идентичных цифр реканализации венозного русла к 5 году наблюдения.

Клинический пример. Пациент Д., 36 лет, 11.09.09 обратился на консультативный прием к ангиохирургу с жалобами на наличие незначительной одышки при подъёме пешком на 4-й этаж до своего офиса. Заболевание развивалось в течение последних 1,5 месяцев, когда появились незначительные по интенсивности боли в правой половине грудной клетки, повышение температуры тела до субфебрильных цифр и сухой кашель. Расценивая этот эпизод как простуду, самостоятельно провел 7-дневный амбулаторный пероральный курс антибиотикотерапии с улучшением самочувствия.

С 03.08.09 после авиаперелёта отметил ухудшение состояния в виде субфебрильной лихорадки, появления неинтенсивных болей в правой половине грудной клетки, одышки при ходьбе и кашля с незначительным количеством светлой мокроты. После осмотра терапевтом была заподозрена

правосторонняя пневмония, при рентгенографии грудной клетки выявлено наличие множественных инфильтративных изменений в паренхиме правого легкого. В связи с длительностью анамнеза и особенностями течения заболевания был госпитализирован в Уральский НИИ фтизиопульмонологии для проведения дифференциальной диагностики между пневмонией и туберкулезом правого легкого. В условиях института пациент был обследован по протоколу данного учреждения, после чего врачи остановились на диагнозе «Туберкулез правого легкого». Далее в течение 1 месяца проводили специфическую антибактериальную терапию, которая привела к регрессу симптомов: нормализации температуры тела, уменьшению кашля, одышки и болей в правой половине грудной клетки. Но при динамическом рентгенологическом исследовании отчетливой положительной динамики получено не было (отмечено сохранение множественных очагов инфильтрации в правом легком).

В связи с этим пациент был направлен на консультацию сосудистого хирурга для исключения ВТЭО с развившейся правосторонней инфарктной пневмонией.

Из анамнеза жизни: пациент в возрасте 25 лет перенес радикальную операцию по поводу злокачественного новообразования щитовидной железы. Затем лечился консервативно по поводу окклюзионного тромбоза подключичной, подмышечной и внутренней яремной вен слева (продолжительности курса антикоагулянтной терапии не помнит).

При осмотре ангиохирургом 11.09.09 общее состояние расценено как удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, ИМТ- 34,3. Кожный покров чистый, физиологической окраски. Доступные для пальпации периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка без патологии. Частота дыхательных движений 24 в минуту. Аускультативно дыхание жестковатое над всеми легочными полями, проводится во всех отделах, хрипы и шум трения плевры не выслушиваются. Пульс - 82 в минуту. Верхние конечности симметричны, в левой подключичной области

незначительная по выраженности сеть поверхностных вен. Нижние конечности симметричны, пульсация артерий на всех уровнях сохранена. Отёков нет, разницы окружностей на уровне с/3 бедра и с/3 голени не зафиксировано. Симптом Хоманса отрицателен.

Дополнительное обследование пациента (17.09.09): 1) - УЗАС вен нижних конечностей - неокклюзионный тромбоз ПБВ и ПКВ справа без признаков флотации, окклюзионный тромбоз малых берцовых вен, неокклюзионный тромбоз и клапанная недостаточность правых задних большеберцовых вен, клапанная недостаточность вен Коккетта. 2) - УЗАС вен верхних конечностей - хроническая окклюзия левой внутренней яремной вены, реканализация левых подключичной и подмышечной вен. 3) - спиральная КТ ангиография легочной артерии: в крупных и в периферических ветвях легочной артерии с обеих сторон определяются множественные дефекты контрастирования (тромбы). В правом легком имеется несколько периферических очагов просветления с широким основанием на плевре и интерстициальными изменениями в окружающей легочной ткани. Наиболее крупные очаги просветления в нижней ($57 \times 37 \times 36$ мм) и верхней доле (23×20 мм) имеют небольшие участки деструкции. Визуализируются множественные мелкие лимфоузлы в средостении. Заключение: массивная двусторонняя ТЭЛА с формированием инфарктов легкого справа. 4) - КГ (24.09.09) - наличие тромбоцитопении и гиперфибриногенемии (тромбоциты $166 \cdot 10^9$ /л, фибриноген 5,4 г/л), повышение уровня D-димера > 300 мкг/л, угнетение фибринолиза (38%).

Пациент после подробного разъяснения сущности его заболевания и осложнений письменно оформил отказ от стационарного лечения и листка нетрудоспособности. Начат курс амбулаторного лечения: ходьба не менее 1,5 часов в сутки, эластическая компрессия нижних конечностей, эноксапарин натрия 100 мг/сут (в течение 10 дней), одновременно со 2 суток варфарин 5 мг/сут с коррекцией дозы под контролем МНО (целевое МНО достигнуто к

5-м суткам). Динамическое клиническое наблюдение за пациентом осуществляли 1 раз в неделю.

Эхокардиография (09.10.09): нарушений сократительной функции миокарда и структуры клапанного аппарата сердца не выявлено.

Заключение молекулярно-генетического исследования системы гемостаза. Гены системы гемостаза: гетерозиготный полиморфизм генов тромбоцитарного звена GrIa и GrIIa, генов коагуляционного фактора XIII, генов системы фибринолиза PLAT и PAI1, гомозиготный вариант гена MTHFR. Гены метаболизма варфарина: выявленный генотип характерен для людей с замедленной биотрансформацией варфарина, т.е. «медленных» метаболизаторов.

В результате лечения через 2 недели самочувствие пациента значительно улучшилось, полностью прекратилась одышка при ходьбе. Отёка правой нижней конечности не отмечает, болевых ощущений и чувства тяжести в конечности нет. Через 3,5 месяца при УЗАС вен нижних конечностей (11.01.10) - хорошая реканализация в нижней трети ПБВ, частичная в ПКВ, берцовые вены свободны от тромбов.

КТ грудной клетки (11.01.10): полное рассасывание инфильтратов правого легкого.

Через 3 года больной продолжает терапию НАК варфарин в дозе 10 мг/сут (МНО - 2,86) и эластическую компрессию правой нижней конечности в дневное время. Клиника ХЗВ отсутствует. По данным УЗАС – хорошая реканализация ПБВ, частичная – ПКВ, вены голени свободны от тромбов.

5.2.5. Оценка качества жизни пациентов с перенесенными тромбозами глубоких вен в среднесрочном периоде

Изученные с применением опросника SF-36 показатели КЖ суммированы по годам и представлены в таблице 5.10.

Таблица 5.10 - Показатели КЖ пациентов с ТГВ в среднесрочном периоде (опросник SF-36)

Критерии КЖ	Периоды лечения (года)				
	1 год (n=30)	2 год (n=31)	3 год (n=26)	4 год (n=23)	5 лет (n=26)
PF	75 (70–85)	85 (60–95)	85 (70–90)	90 (70–100)	65 (35–90)
RP	100 (75–100)	100 (25–100)	75 (50–100)	100 (25–100)	50* (0–100)
BP	100 (84–100)	74 (51–100)	84 (70–100)	100 (52–100)	62* (41–84)
GH	52 (47–72)	57 (41–67)	59 (47–72)	77 (40–97)	55 (40–67)
VT	60 (50–70)	60 (45–75)	60 (30–70)	70 (45–85)	55 (45–75)
SF	75 (75–100)	88 (50–100)	88 (63–100)	100 (50–100)	75 (63–100)
RE	100 (67–100)	100 (33–100)	83 (33–100)	100 (33–100)	67* (0–100)
MH	76 (72–88)	72 (60–80)	72 (60–76)	80 (52–80)	68 (56–84)
Физическое благополучие	52 (32–58)	52 (29–59)	52 (28–58)	55 (31–61)	42 (30–58)
Психическое благополучие	52 (25–61)	50 (29–59)	49 (29–57)	49 (21–61)	44 (26–60)

* - статистически значимые различия между 1 и 5 годом (критерий Фишера-Питмана, $p < 0,05$).

Как видно из таблицы 5.10 у пациентов с перенесенным ТГВ в системе нижней полой вены в сроки от 1 до 5 лет наблюдается снижение жизненной активности, а также сохранение и некоторое нарастание психоэмоционального напряжения. Показатели жизненной активности (VT) снизились с 60 (50-70) до 55 (45-75) к 5 году наблюдения. Также наблюдалось снижение показателей психического здоровья (MH) с 76 (72-88) до 68 (56-84) в течение 5 лет после перенесенного венозного тромбоза.

При сравнении показателей КЖ между группами пациентов по годам статистически значимые различия зарегистрированы между 1 и 5 годом по показателю ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) ($p=0,004$), показателю интенсивности боли (BP) ($p=0,001$) и показателю ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE) ($p=0,032$). Уменьшение физической активности было сопряжено с умеренным снижением ролевого физического функционирования (PF) и нарастанием боли (BP) к 5 году: 65 (35-90) и 62 (41-84) соответственно. Скорее всего, это связано с нарастанием клинической симптоматики ХВН к 5 году наблюдения. Показатель состояния общего самочувствия (GH) практически не менялся в течение 5 лет наблюдения и составил 52 (47-72) через 1 год и 55 (40-67) через 5 лет.

Показатели КЖ у пациентов с перенесенным ТГВ, при разных степенях реканализации венозного русла, представлены в таблице 5.11.

Таблица 5.11 - Показатели КЖ (опросник SF-36) у пациентов с ТГВ при разных степенях реканализации венозного русла

Критерии КЖ	Характер реканализации венозного русла		
	Сохранение окклюзии (n=5)	Частичная реканализация (n=41)	Хорошая реканализация (n=93)
PF	50 (35–75)	70 (39–83)	90* (70–95)
RP	75 (13–88)	62 (6-100)	100 (50–100)
BP	41** (41–81)	62 (41–100)	100* (62–100)
GH	50 (31–52)	47 (40–62)	67* (47–80)
VT	50 (28–70)	52 (41–69)	65 (45–80)
SF	50 (44–82)	75 (50–100)	100* (75–100)
RE	100 (33–100)	67 (33-100)	100 (33–100)
MH	72 (36–92)	62 (53–80)	72 (64–80)
Физическое благополучие	36** (32–47)	46 (34–52)	53* (45–57)
Психическое благополучие	49 (31–58)	45 (39–54)	51 (43–56)

* - статистически значимые различия по показателям между группами с хорошей и частичной реканализацией (критерий Фишера-Питмана, $p < 0,05$),

** статистически значимые различия по показателям между группами с хорошей реканализацией и сохранённой окклюзией (критерий Фишера-Питмана, $p < 0,05$).

Из таблицы 5.11. очевидно, что у пациентов с хорошей реканализацией все показатели КЖ выше, чем у пациентов с частичной реканализацией. При сравнении показателей КЖ в группах с частичной и хорошей реканализацией

статистически значимые различия зарегистрированы по ряду показателей: так показатель физического функционирования (PF) составил 70 (39–83) при частичной реканализации и 90 (70–95) при хорошей реканализации ($p=0,009$). Наблюдалось увеличение показателя социального функционирования (SF) с 75 (50–100) при частичной до 100 (75–100) при хорошей реканализации ($p=0,033$). При хорошей реканализации отмечается практически полное отсутствие боли, показатель (BP) 100 (62–100), тогда как при частичной реканализации этот показатель - 62 (41–100) ($p=0,001$). Показатель состояния общего самочувствия (GH) составил 47 (40–62) при частичной реканализации, а при хорошей реканализации - 67 (47–80) ($p=0,002$). Общий показатель физического благополучия также статистически значимо выше при хорошей реканализации, чем при частичной и составил 53 (45–57) против 46 (34–52) ($p=0,001$).

При хорошей реканализации отмечались высокие показатели ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) - 100 (50–100), социального функционирования (SF) - 100 (75–100) и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE) - 100 (33–100).

При сравнении показателей КЖ в группах с частичной реканализацией и сохраненной окклюзией статистически значимых различий зарегистрировано не было.

При сравнении показателей КЖ в группах с хорошей реканализацией и сохраненной окклюзией статистически значимые различия были зарегистрированы по показателю интенсивности боли (BP) и общему показателю физического благополучия. При хорошей реканализации показатель интенсивности боли (BP) - 100 (62–100), тогда как при сохраненной окклюзии этот показатель - 41 (41–81) ($p=0,014$). Общий показатель физического благополучия также статистически значимо выше при хорошей реканализации - 53 (45–57), чем при сохранении окклюзии - 36 (32–47) ($p=0,007$).

Таким образом, в среднесрочном периоде наблюдения (от 1 года до 5 лет) после перенесённого ТГВ клинические признаки различных классов ХЗВ к 5 году наблюдаются у 88,5% пациентов (C_1 - 3,9%; $C_{1,2}$ – 23,1%, $C_{2,3}$ – 34,6%, $C_{2,4}$ – 23,1%, $C_{2-4,6}$ - 3,9%). Явления ХВН - у 61,6%, причём у 27,0% были явления тяжёлой ХВН (C_4 и C_6).

Процессы реканализации венозного русла по данным УЗАС зависят от распространённости поражения венозного русла и уровня верхней границы исходного тромба. К 5 году наблюдения худшая реканализация зарегистрирована в подвздошном сегменте (40%) и лучшая (100%) в венах голени.

При клинико-ультразвуковом сопоставлении выявлено, что наиболее благоприятная клиническая картина отмечается при хорошей реканализации венозного русла: отсутствие болевого синдрома в 82,1% случаев, отсутствие цианоза в 98,9%, наличие варикозно расширенных вен лишь в 9,5%, а трофических изменений кожи (в виде гиперпигментации) в 8,4% случаев.

При сравнении показателей КЖ по опроснику SF-36 у пациентов статистически значимые различия зарегистрированы между 1 и 5 годом: снижение показателя ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) с 100 (75-100) в 1 год до 50 (0-100) к 5 году ($p < 0,05$), снижение показателя ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE) с 100 (67-100) в 1 год до 67 (0-100) к 5 году ($p < 0,05$) и нарастание боли (BP) 62 (41-84) к 5 году ($p < 0,05$), что связано с нарастанием клинической симптоматики ХВН к 5 году наблюдения. Анализ показателей КЖ при разных степенях реканализации венозного русла показал, что у пациентов с хорошей реканализацией показатели КЖ жизни лучше, чем у пациентов с частичной реканализацией и сохранённой окклюзией.

ГЛАВА 6

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научные исследования в рамках проблемы ТГВ в Российской Федерации и в зарубежных странах на протяжении последних десятилетий проводятся очень интенсивно и многопланово, что связано с клинической и социально-экономической значимостью этой проблемы для систем здравоохранения [61, 114, 158]. Однако в данной проблеме ещё остаётся значительное количество не до конца решённых вопросов, исследование которых важно не только с точки зрения науки, но и является своеобразным «запросом» повседневной врачебной практики.

Несмотря на доказанную высокую эффективность хирургической дезобструкции вен и тромболизиса при ТГВ [20, 63, 64, 67, 86, 125] в связи с целым рядом клинических и организационных обстоятельств, для превалирующей группы пациентов ТГВ единственно приемлемым методом лечения остается консервативная терапия с применением антикоагулянтов [1, 7, 8, 14, 19, 21, 41, 75].

Перенос основного количества госпитальных технологий в амбулаторную хирургическую практику, а также приоритетный настрой современного пациента на проведение амбулаторного лечения не обошли стороной проблему ТГВ.

Тем не менее, доказательства эффективности и безопасности стартовой амбулаторной антикоагулянтной терапии ТГВ фактически приведены только в зарубежных исследованиях последнего десятилетия [71, 80, 81, 84, 85, 98, 135, 166]. Отечественная литература до сих пор отражает амбулаторный опыт стартового лечения данной категории пациентов, обобщенный только одной клиникой страны [5].

Несмотря на наличие разработанных в последнее десятилетие российских и международных согласительных документов [46, 75, 112],

содержащих рекомендации по тактике ведения пациентов с ТГВ и лечебные схемы лекарственной терапии, ряд вопросов остается нерешенным: реакция отдельных параметров системы гемостаза на проведение антикоагулянтной терапии НМГ; варианты изменений МНО при применении варфарина, а также взаимоотношения изменений клиники ТГВ, эволюции ультразвуковой картины магистрального венозного русла конечности и динамики параметров системы гемостаза в процессе лечения. Наименее ясным остаётся вопрос о диагностической ценности стандартных показателей КГ в остром периоде лечения ТГВ [21, 29, 69]. Основное количество работ изучает эффективность «длинных» схем антикоагулянтной терапии [7, 14, 21].

Немногочисленны исследования, посвящённые анализу среднесрочных и отдалённых результатов консервативного лечения ТГВ. В связи с разнообразием поставленных авторами задач и различием в дизайне, работы представляются противоречивыми по результатам и не дают цельной картины, характеризующей распространённость и структуру классов ХЗВ после перенесенного венозного тромбоза, пролеченного консервативно [40, 57, 96, 108, 123, 140]. Неясны вопросы приверженности пациентов к лечению и качества их жизни в процессе амбулаторного ведения ТГВ [4].

Целью настоящего исследования была оптимизация тактики ведения пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей путём клинико-ультразвуковой и лабораторной оценки эффективности их консервативного лечения в ближайшем и среднесрочном периодах.

В работе были поставлены задачи по изучению в сравнении эффективности и безопасности стартового госпитального и амбулаторного консервативного лечения пациентов с острыми тромбозами глубоких вен нижних конечностей; углублённому анализу клинико-ультразвуковых и лабораторных данных в процессе стартового консервативного лечения пациентов с ТГВ; оценке среднесрочных результатов (1 - 5 лет) консервативного лечения пациентов с ТГВ на основании анализа клинико-ультразвуковых и лабораторных данных, а также изучения КЖ.

В диссертационном исследовании проведено обобщение клинического материала за последние 7 лет (2006-2012 гг.) - 349 пациентов (355 случаев).

Для решения первой задачи проведено сравнительное проспективное исследование 134 человек (135 случаев) пациентов ТГВ, лечившихся на старте в стационаре (1 группа) и 56 пациентов (58 случаев), лечивших ТГВ только амбулаторно (2 группа). Поло-возрастная структура и характер поражения венозного русла конечностей у исследованных пациентов были сравнимыми. На старте лечения, а также через 10-12 суток консервативной терапии оценивали клиническую картину заболевания (отёк, цианоз, болевой синдром), а также эволюцию УЗАС венозного русла конечностей и основные параметры системы гемостаза.

В обеих группах пациентов в качестве стартовой терапии была использована «короткая» схема: НМГ в лечебных дозах, со 2 суток терапии НМГ - варфарин в стартовой дозе 5 мг с последующей коррекцией дозы по МНО.

При анализе результатов оказалось, что клиническая картина у пациентов обеих групп в период обращения была идентичной. Она характеризовалась преобладанием умеренного болевого синдрома (1 гр. – 80,0%; 2 гр. – 72,4%) и отсутствием в значительном проценте случаев изменений окраски кожного покрова (1 гр. – 68,1%; 2 гр. - 84,5%). Разница окружности на голени до лечения в 1 группе составила 3 (2–3) см, во 2 группе - 3 (2–4) см ($p=0,304$). Разница окружности на уровне бедра до лечения в обеих группах составила 0 (0–2) см ($p=0,902$). Полученные данные связаны с тем, что в обеих группах практически 1/5 часть пациентов (1 гр. - 19,2% и 2 гр. - 22,4%) имели тромбоз на уровне берцовых вен.

При анализе стартовой КГ статистически значимых отклонений значений фибриногена, протромбина, АЧТВ и МНО от референтных величин выявлено не было. Зафиксированы статистически значимые

различия от референтных величин уровня D – димера для всех пациентов 1 гр. - 430 (241–640) ($p < 0,05$) и 73% пациентов 2 гр. - 261 (233–389) ($p < 0,05$).

К 10 - 12 суткам наблюдения динамика клинической картины была следующей. Регресс болевого синдрома был несколько лучшим в стационарной группе, где болевой синдром отсутствовал у 73,3% и был незначительным – у 26,7%. В амбулаторной группе отсутствие болей к этому сроку отмечали 53,4% пациентов, болевой синдром оставался незначительным – у 46,6%. Динамика цианоза в обеих группах пациентов была идентичной. Несколько более выраженная динамика уменьшения отёка голени наблюдалась у пациентов стационарной группы – на 1,5 (1,0) см, в сравнении с амбулаторной группой – на 1,2 (0,6) см ($p=0,024$). Эффективность лечения отёка бедра, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях была одинаковой.

По данным УЗАС в обеих группах процессы реканализации венозного русла были практически идентичными. В 1 группе: сохранение окклюзии в 14,6% случаев, средняя/слабая реканализация - 56,1%, хорошая реканализация – в 29,3% случаях. Во 2 группе - окклюзия вен сохранялась в 22%, средняя/слабая реканализация - 60,9%, хорошая реканализация - 17,1%.

Меньшее число реканализованных сегментов венозного русла во 2 группе и сохранение здесь в большем числе случаев, чем в 1 группе окклюзированных вен объясняем преобладанием во 2 группе онкологических пациентов (1 гр. - 2,2%, 2 гр. - 17,9%).

Таким образом, клиничко-ультразвуковое сопоставление обеих групп указало, что при амбулаторной стартовой терапии динамика клинической симптоматики была лишь несколько худшей, чем в стационарной группе, но без статистических различий. Удельный вес пациентов с частичной реканализацией был одинаковым.

Единственным показателем КГ, отличавшемся на старте от референтных величин был уровень D – димера, при этом, в процессе терапии к 10 – 12 суткам его уровень снижался. В динамике зарегистрировано

статистически значимое снижение протромбина, что свидетельствовало об уменьшении активности протромбинового комплекса. Эти процессы сопровождалось статистически значимым нарастанием МНО. Тем не менее, в исследуемые сроки у 58 (43,3%) пациентов 1 группы к концу второй недели показатель МНО достигал целевого значения, у 76 (56,7%) оставался в пределах $< 2,0$. Во 2 группе у 34 (60,7%) пациентов выходили на целевые значения МНО, у 22 (39,3%) этих значений не достигали. Следовательно, половина пациентов 1 группы и более 1/3 пациентов 2 группы являлись категорией больных, «медленно метаболизирующих» варфарин.

Таким образом, клинико-ультразвуковое и лабораторное сопоставление показало, что стартовая амбулаторная терапия антикоагулянтами у пациентов с ТГВ была равно эффективной стартовой терапии в стационаре. Безопасность амбулаторной терапии подтверждена отсутствием зарегистрированных рецидивов и прогрессирования тромбоза, полным регрессом исходных признаков ТЭЛА и отсутствием новых эпизодов ТЭЛА, равно незначительным количеством малых геморрагических осложнений (1 групп - 2,2% случаев, 2 группа – 1,8% случаев).

Наше исследование подтверждает работы зарубежных авторов [71, 81, 84, 85, 98, 166], обосновывающих, что стартовое амбулаторное лечение ТГВ не менее безопасно и эффективно, чем стационарное. Использование двухуровневого диагностического процесса (УЗАС + D-димер) является вполне достаточным для полноценной верификации процесса и начала амбулаторной терапии, что совпадает с данными M.S. Schellong et al. (2009) [97].

В отличие от единственного российского исследования [6, 51], где представлены сведения о лечении неэмболоопасных окклюзионных или пристеночных ТГВ бедренно–подколенно-берцовой локализации, в нашем исследовании в амбулаторную группу были включены 8 пациентов с окклюзионным подвздошно-бедренным ТГВ. Факт их успешного лечения подтверждает работы H. Voccalon et al. (2000), Ph.S.Wells et al. (2005), о

возможности эффективного амбулаторного ведения проксимальных ТГВ во всех периодах их лечения [71, 84].

Некоторая разница в процессах реканализации венозного русла в процессе первых 10-12 суток лечения может быть объяснена значительным преобладанием онкологических пациентов в группе амбулаторного лечения (10 человек), что объясняется специфическими изменениями системы гемостаза у этого контингента больных [47]. Следует отметить также, что в процессе амбулаторного лечения у этих пациентов не было развития геморрагических осложнений.

Зарегистрированные в процессе стартового лечения изменения системы гемостаза совпадают с исследованиями Н.М. Воробьёвой и соавт. (2008, 2009), где показано, что даже к 22 суткам лечения у 69,2% пациентов уровень D – димера оставался выше референтных величин, достоверное снижение показателя происходит только на фоне терапии варфарином через 1 месяц, а затем через 3 месяца [14, 21].

Данные о сохранении уровня МНО $< 2,0$ к 10-12 суткам терапии при применении «короткой» схемы у 56,7% пациентов стационарной группы и 39,3% пациентов амбулаторной группы не противоречат научным работам Н.М. Воробьёвой и соавт. (2008, 2009) [14, 21], А.А. Сычёва и соавт. (2006) [59], Т.В. Козловой, Т.В. Таратуты (2008) [28], которые указывают, что варфарин действует на систему гемостаза не сразу, и насыщение препаратом в среднем заканчивается лишь к 8 дню его применения. Кроме того, для достижения терапевтического эффекта необходима индивидуализация терапии НАК путём дифференцированного выбора старта и дозирования препаратов, основанная на генотипе пациентов.

Уточнению вопросов эффективности антикоагулянтной терапии на старте лечения и диагностической ценности показателей стандартной КГ в этот период времени был посвящен второй блок настоящего исследования.

Для решения второй задачи проведено динамическое обследование 20 пациентов с ТГВ, находившихся на стационарном лечении в условиях

ангиохирургического отделения. 80% пациентов обратились за медицинской помощью в первые 7 суток заболевания, 20% - в сроки от 7 до 14 суток.

Всем пациентам в период пребывания в стационаре с 1-х по 11-е сутки проводился ежедневный клинико-ультразвуковой и лабораторный (исследование гемостаза) мониторинг при назначении «короткой» схемы антикоагулянтной терапии, т.е. стандартной дозы НМГ и варфарина со 2 суток лечения. Проведено сравнение изменений клинической симптоматики, отклонений показателей системы гемостаза и эволюции ультразвуковой картины.

Динамика клинической симптоматики не отличалась от описанной в первом блоке исследования. В результате анализа 858 показателей системы гемостаза в период от 1 до 11 суток лечения пациентов получены такие данные. Применение стандартной «короткой» схемы прямых (НМГ) и непрямых антикоагулянтов (варфарин со 2 суток в неизменной в дозе 2,5 – 5 мг) при ТГВ позволило добиться явлений гипокоагуляции (нарастание АЧТВ и протромбинового времени, а также уменьшение количества протромбина). В этот же период статистически незначимо происходило падение активности свёртывания крови (уменьшение уровня D–димера). Активации фибринолитической системы не зарегистрировано. Изменения МНО носили своеобразный характер, с одной стороны его уровень статистически значимо нарастал, с другой стороны, эта динамика укладывалась в пределах доцелевые значения МНО. Регистрировали также сохранение явлений гиперкоагуляции, что было подтверждено высоким уровнем РФМК к 11 суткам лечения пациентов.

Полученные нами данные с одной стороны совпадают, а с другой стороны, вступают определённое противоречие с работой В.В. Андрияшкина (2011) [6], который указывает, что и на старте и в процессе лечения были зарегистрированы разнонаправленные изменения системы гемостаза у пациентов ТГВ.

В частности, В.В. Андрияшкиным [6] подчёркнуто, что применение эноксапарина не влияло на АЧТВ и тромбиновое время, что совпадает с нашими данными. Концентрация РФМК достигала нормы к 7 суткам у 94,2% пациентов независимо от применяемого антикоагулянта. В нашем исследовании этот показатель статистически значимо не менялся – от 8,0 (6,8–10,0) до 8,2 (7,2–8,7) ($p=0,384$) и оставался выше референтных величин.

Уровень D-димера, по данным В.В. Андрияшкина, уменьшался до нормы к 7 суткам только у пациентов с ТГВ в подколенно-берцовом сегменте, при более проксимальных окклюзиях в эти сроки он оставался выше уровня нормы, достигая референтных значений при всех локализациях только к 90 суткам [6]. В нашем исследовании количество D-димера в процессе лечения имело активную, но статистически незначимую тенденцию к снижению с 396 (187 – 430) мкг/л в 1 период до 283 (228 – 329) мкг/л в 3 период наблюдения. Этот показатель у всех пациентов к концу пребывания в стационаре (11 сутки лечения) превышал референтные значения, что совпадает с данными А.И. Кириенко и соавт., 2008 [1], Н.М. Воробьёвой и соавт., 2008 [21], Н.М. Воробьёвой и соавт., 2009 [14].

Трактовать изменения МНО достаточно сложно, т.к. существуют противоречия относительно стартовой дозы варфарина при проведении антикоагулянтной терапии [72, 87, 88, 103] выбора «длинной» или «короткой» схем антикоагулянтной терапии [28, 59, 78, 155], необходимости учёта быстрой или медленной метаболизации варфарина с индивидуализацией его дозы.

Необходимо также отметить, что в нашем исследовании МНО был единственно статистически меняющимся показателем КГ пациентов. Тем не менее, к 11 суткам пребывания в стационаре он имел среднее значение = 1,59 (1,14–1,81), т.е. не достигал целевых значений, рекомендуемых в основных протоколах лечения пациентов ТГВ [11, 34, 46]. Из 14 пациентов, обследованных к концу антикоагулянтной терапии в стационаре, у 3 (21,4%)

МНО достигал 2,0 – 3,0; у 5 (35,7%) имел значения 1,5 – 1,9 и у 6 (42,9%) колебался в пределах 1,0 – 1,5.

Полученные данные противоречат исследованию В.В. Андрияшкина (2011), где указано, что во всех группах пациентов с ТГВ необходимые значения МНО, которые позволили прекратить использование антикоагулянтов прямого действия, были достигнуты к 4-5 суткам лечения НАК. В результате средняя длительность применения антикоагулянтов прямого действия при раннем назначении НАК была сокращена в 1,7 – 1,8 раза [6]. Это противоречие можно объяснить неменяющейся дозой варфарина в нашем исследовании.

Другие авторы, наоборот, считают, что варфарин начинает действовать только к 8 суткам его применения [14], даже при длительном применении варфарина только у 61% пациентов достигается терапевтический диапазон МНО [41]. Кроме того, ценность терапевтического диапазона МНО (2,0 – 3,0) подвергается сомнению, в частности Т.В. Козлова указывает, что у 42,3% пациентов, принимающих варфарин, фиксируют развитие кровотечений в терапевтическом диапазоне МНО [29]. Существуют работы, которые утверждают, что возможно эффективное ведение пациентов с сердечно-сосудистой патологией при субтерапевтических значениях МНО [100, 127].

При анализе эволюции УЗАС изображения венозного русла конечностей в госпитальный период оказалось, что, несмотря на данные КГ, у пациентов в эти сроки уже начинается реканализация венозного русла. В целом, статистически достоверная реканализация просвета тромбированных вен начиналась с 6 суток ($p=0,05$). К 11 суткам явления разной степени реканализации отмечены в 84,6% случаев.

Сопоставление динамики показателей КГ и динамики УЗАС с использованием структурно-логического анализа показало, что у пациентов с различными уровнями тромботических окклюзий процессы реканализации в глубоких венах не имеют зависимости от вариаций показателей системы

гемостаза. Средние значения показателей КГ не имеют статистических различий при разных по интенсивности процессах реканализации.

Хотя Д.А. Чуриков, А.И. Кириенко (2006) отмечают, что ультразвуковые признаки посттромботической деформации венозного русла конечности, как правило, начинают выявляться уже на этапе госпитального лечения острого тромбоза [56], тем не менее, в литературе подробности ультразвуковой эволюции в остром периоде лечения не приводятся.

Редким исключением являются сведения Н.М. Воробьевой и соавт. (2008, 2009), однако сопоставлять их с нашим исследованием не представляется возможным, т.к. в работе [21] 50% пациентов были оперированы и все пациенты получали варфарин только после 10-14 дней использования НФГ, в исследовании [14] также использована «длинная» схема антикоагулянтной терапии. С учётом того, что авторы [21] зафиксировали к моменту выписи из стационара реканализацию вен лишь в 1,15% случаев, считаем применение «короткой» схемы антикоагулянтной терапии эффективнее, чем «длинной». Это преимущество доказано также работой В.В. Андрияшкина (2011) [6].

В целом, второй блок нашего исследования показал, что, несмотря на указанную в согласительных документах диагностическую ценность ряда стандартных методов лабораторного контроля системы гемостаза, достоверно оценить эффективность антикоагулянтной терапии с применением НМГ в остром периоде заболевания с помощью этих лабораторных тестов не представляется возможным. Это порождает вопрос о введении в практику иных специфических лабораторных тестов контроля.

Более объективную оценку эффективности антикоагулянтной терапии в отношении динамики освобождения венозного русла в остром периоде ТГВ даёт ультразвуковой мониторинг.

Для решения третьей задачи настоящего исследования был проведен ретро- и проспективный анализ среднесрочных результатов (1 – 5 лет) обследования и лечения у 139 больных (141 случай) ТГВ нижних

конечностей. Суммированы клинические данные с анализом принадлежности пациентов к тому или иному классу ХЗВ в соответствии с клинической частью классификации СЕАР, данные УЗАС и ряд параметров системы гемостаза (протромбин по Квику, МНО, АЧТВ, фибриноген, антипротромбин III). В этом блоке также было проведено клинико-ультразвуковое сопоставление и сопоставление данных УЗАС с показателями системы гемостаза.

Кроме того, были исследованы по годам приверженность пациентов к консервативной терапии (антикоагулянты, эластическая компрессия), а также КЖ пациентов с использованием опросника SF-36.

При изучении продолжительности терапии НАК оказалось, что через 1 год её применяли 40% пациентов, а концу 5 года – 23,1%. Это, в целом, в 2 раза превышало прогнозируемую на старте лечения длительность терапии НАК. Уровень приверженности к антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ составил 92,1%.

Применение эластической компрессии через 1 года после острого эпизода ТГВ отмечено у 66,7% пациентов, через 5 лет - у 50%. Уровень приверженности к эластической компрессии у пациентов с ТГВ составил 94,2%.

Наши данные не совпадают с результатами Золотухина И.А. с соавт. (2010), где отмечено, что лишь 23 - 31% пациентов соблюдали регламент и длительность антикоагулянтной терапии, придерживаясь рекомендаций врача и только 25 – 31% пользовались оптимальным режимом компрессионной терапии [4]. Объясняем это тем, что наши пациенты постоянно наблюдались не в районной поликлинике, а у специалистов флеболога и гемостазиолога, которые осуществляли тщательное наблюдение (своеобразную диспансеризацию) за пациентами и вели с ними разъяснительную работу.

Клиническая картина заболевания в среднесрочном периоде характеризовалась уменьшением болевого синдрома к 3 году наблюдения с

последующим его нарастанием и изменением характеристик, что было связано с развитием явлений ХВН нижних конечностей. Отсутствие цианоза наблюдалось практически в 100% случаев. Через 1 год после перенесенного ТГВ разница окружностей на голени по отношению к здоровой конечности в среднем составила 1 (0–4) см, через 5 лет - 0 (0–3) см. Отёк бедра практически не наблюдался во всех 5 группах.

К 1 году исследования наличие клинических проявлений ХЗВ зарегистрировано у 56,7% пациентов, затем доля таких пациентов растёт, составляя ко 2 году – 61,3%, к 3 – 61,5%. Значимый скачок признаков ХЗВ наблюдается в 4 году – 76,9%, а к 5 году наблюдений составляет 88,5%.

Явления тяжёлых классов ХЗВ начинают регистрироваться со 2 года наблюдения и составляют в этот период (С₄) 12,9%. Удельный вес С₄ класса ХЗВ нарастает и к 5 году составляет 23,1%. На 5 году наблюдения зарегистрирован также 1 пациент с образовавшейся трофической язвой голени, это составило 3,9% наблюдений. Таким образом, у 27% пациентов через 5 лет с момента перенесённого ТГВ регистрировали тяжёлую ХВН (С₂₋₄, С₆).

При анализе ТГВ по годам выявлено рецидивирование тромбоза в глубоких венах в 4 случаях (2,8%): 3 - ипсилатерально, 1 - контрлатерально. Эти пациенты были сняты с варфарина, как закончившие антикоагулянтную терапию в соответствии с рекомендациями по длительности использования НАК [46, 77]. Однако, рецидив ТГВ развился в сроки от 1,3 – 4 года в связи с наличием генетической тромбофилии, перенесённой травмой и прогрессированием сердечно-сосудистых болезней. Полученные нами данные не совпадают со сведениями, приведенными в работах [40, 115, 158], где отмечено развитие рецидивов ТГВ до 30,4% в течение 10 лет после перенесенного острого эпизода. Объясняем данные различия тщательным наблюдением за пациентами и своевременной и правильной коррекцией назначений.

Если относить к признакам ПТБ наличие варикозных вен, отёка и трофических расстройств кожи, то наши данные абсолютно соответствуют исследованию N. Labropoulos et al. (2009), где выявлено что клиническое прогрессирование класса ХЗВ в течение 5 лет происходит у трети пациентов после перенесенного ТГВ, расстройства кожи в этот период времени регистрируются у 25% пациентов [123]. Такие же результаты представляют С.Л. Van Dongen et al. (2005), которые в сроки наблюдения 4,9 лет фиксировали признаки ПТС в 33% случаев [145].

С другой стороны в работе И.А. Золотухина и соавт. (2011) отмечено, что стойкий отёк и трофические изменения кожи через 39 месяцев с момента ТГВ имели 55% пациентов [40]. Считаем, что лучший результат в нашем исследовании связан с эффективной диспансеризацией пациентов врачами - специалистами.

Полученные нами данные и другие современные исследования демонстрируют значительный прогресс в лечении ТГВ за последние 50 лет, если сравнивать результаты по развитию тяжёлых степеней ХВН с данными А.Т. Лидского [36] и Fontaine, Tuchmann (1963) (цит. по В.С. Савельев и соавт., 1972) [48].

При сравнении темпов реканализации в зависимости от распространённости тромботического процесса выявлено, что самый медленный темп реканализации был у пациентов с подвздошно-бедренными ТГВ (к 4-5 годам наблюдения частичная реканализация отмечалась в 60% случаев, хорошая - у 40% пациентов), а самый динамичный – при поражении берцовых вен, здесь хорошая реканализация тромбоза наступала уже к концу 2 года наблюдения (100%). Бедренно-подколенный сегмент занимал промежуточное положение.

В целом, полученные данные согласовываются с выводами В.Н. Климова и соавт. (1979) [25], А.Н. Веденского (1986) [15], U.K. Franzeck et al. (1996) [108], Т.М. Трофимовой и соавт. (2008) [57] и совпадают с мнением Д.А. Чурикова, А.И. Кириенко, 2006 [56].

При клинико-ультразвуковых сопоставлениях выявлено, что наиболее благоприятная клиническая картина отмечается при хорошей реканализации венозного русла: отсутствие болевого синдрома в 82,1% случаев, отсутствие цианоза в 98,9%, наличие варикозно расширенных вен лишь в 9,5%, а трофических изменений кожи (в виде гиперпигментации) в 8,4% случаев.

При сравнительной характеристике ультразвуковой картины и параметров гемостаза хорошая реканализация венозного русла к 5 году наблюдалась в 80% случаев у пациентов с законченной антикоагулянтной терапией и 83,3% при ее продолжении, что позволило сделать вывод о том, что приём правильно подобранной дозы варфарина позволяет у более сложной группы пациентов добиться идентичных цифр реканализации.

При изучении показателей КЖ по опроснику SF-36 к 5 году наблюдения по сравнению с 1 годом отмечается снижение жизненной активности и увеличение психоэмоционального напряжения, что сопряжено с нарастанием клинической симптоматики ХВН. При сравнении показателей КЖ между группами статистически значимые различия зарегистрированы между 1 и 5 годом по показателю ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) и эмоциональным состоянием (RE), а также по интенсивности боли (BP).

Анализ показателей КЖ жизни при разных степенях реканализации венозного русла показал, что у пациентов с хорошей реканализацией показатели КЖ лучше, чем у пациентов с частичной реканализацией и сохранённой окклюзией. При хорошей реканализации отмечается практически полное отсутствие боли (BP) 100 (62–100) $p < 0,05$, высокие показатели жизненной активности: показатель ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) 100 (50-100); ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE) 100 (33-100) и показатель социального функционирования (SF) 100 (75-100) $p < 0,05$.

Полученные нами данные совпадают с немногочисленными пока исследованиями по КЖ [96, 153] и подтверждают мнение R.B. Rutherford et al. (2000) и M.A. Vasquez et al. (2010), которые утверждают, что КЖ может являться одним из значимых критериев характеристики тяжести ПТС [149, 162].

Таким образом, третий блок исследования даёт полноценную характеристику среднесрочных результатов консервативного лечения ТГВ при применении «короткой» антикоагулянтной схемы в остром периоде ТГВ и последующей адекватной коррекцией изменений при применении НАК; доказывает, в связи с выявленным 27% удельным весом тяжёлых классов ХЗВ, значительный прогресс в лечении ТГВ за последние 50 лет; подчёркивает эффективность диспансерного наблюдения за пациентами ТГВ врачами специалистами (флеболог + гемостазиолог), показывает, что хорошая реканализация венозного русла конечности сопровождается менее выраженной клинической симптоматикой ХЗВ; доказывает необходимость применения у пациентов оценки КЖ, как одного из значимых критериев характеристики тяжести ПТС.

ВЫВОДЫ

1. Стартовая консервативная терапия тромбозов глубоких вен как в стационарных, так и в амбулаторных условиях является одинаково эффективной и безопасной, т.к. к 11 суткам позволяет получить гипокоагуляционный и антитромботический эффекты, а также достичь процессов реканализации венозного русла в стационарной группе в 85,4%, в амбулаторной группе – в 78% при незначительном числе малых геморрагических осложнений (2,2% и 1,8% соответственно).

2. Клинико-ультразвуковой и лабораторный мониторинг пациентов при стартовом лечении тромбозов глубоких вен показал, что к 11 суткам лечения основные клинические симптомы регрессируют; реканализация зарегистрирована в 84,6% случаев; наблюдаются явления гипокоагуляции без активации фибринолиза, средние значения МНО достоверно нарастают, но остаются в пределах «доцелевых» значений ($< 2,0$); при этом, показатели системы гемостаза не различаются при различных процессах реканализации венозного русла конечностей.

3. В среднесрочном периоде наблюдения после перенесенного острого тромбоза глубоких вен признаки различных классов хронических заболеваний вен наблюдаются у 88,5% пациентов, явления хронической венозной недостаточности у 61,6%; процессы реканализации зависят от распространённости поражения венозного русла, а клиническая картина от степени реканализации; показатели качества жизни у пациентов с хорошей реканализацией лучше, чем у пациентов с частичной реканализацией и сохраненной окклюзией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Стартовое амбулаторное лечение острых тромбозов глубоких вен нижних конечностей любой локализации возможно только при неэмболоопасной форме тромбоза, возможности ультразвукового исследования венозного русла и контроля D - димера, высокой приверженности пациента и правильном выполнении им (или его родственниками) регламента антикоагулянтной и компрессионной терапии, динамическом врачебном контроле.

2. Короткая антикоагулянтная схема (НМГ в лечебных дозах + варфарин со 2 суток лечения в дозе 2,5 – 5 мг) в сочетании с компрессионной терапией являются оптимальной схемой лечения ТГВ в остром периоде, которая позволяет быстро купировать клинические симптомы заболевания, оборвать коагуляционный каскад и не допустить прогрессирование тромбоза, сопровождается реканализацией венозного русла с 6 суток лечения.

3. Показатель МНО при применении короткой антикоагулянтной схемы в первые 11 суток лечения может иметь различный уровень, что связано с крайней вариабельностью пациентов в отношении метаболизации варфарина.

4. Реканализация венозного русла конечностей после перенесенного тромбоза может быть полностью охарактеризована по данными ультразвукового исследования. Показатели стандартной коагулограммы в остром периоде ТГВ полноценно не отражают эволюцию тромботического процесса.

5. Активное динамическое наблюдение за пациентами после перенесенного тромбоза глубоких вен (не менее 6 раз в течение 1 года и не менее 2 раз в течение последующих лет) позволяет поддерживать высокий уровень приверженности пациентов (более 90%) к проводимой терапии.

6. Оптимальной диагностической комбинацией при наблюдении за пациентами в среднесрочном периоде является сочетание ультразвукового ангиосканирования и исследование уровня МНО.

7. Рецидивы тромбозов глубоких вен на фоне проводимой антикоагулянтной терапии являются поводом для дополнительного обследования пациентов с целью выявления генетической тромбофилии.

8. Качество жизни пациентов среднесрочном периоде может быть дополнительным значимым критерием оценки течения посттромботической болезни.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. 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.
2. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином / О.В. Сироткина, А.С. Улитина, А.Е. Тараскина [и др.] // Рос. кардиол. журнал .- 2004 .- № 6 .- С. 24 - 31.
3. Амбулаторная ангиология : руководство для врачей / Под общей ред. А.И. Кириенко, В.М. Кошкина, В.Ю. Богачева .- М.: Литтерра, 2007 .- 328 с.
4. Амбулаторное лечение пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен: как выполняются врачебные рекомендации? / И.А. Золотухин, С.М. Юмин, С.Г. Леонтьев [и др.] // Флебология .- 2010.- Т. 4, № 2 .- С. 24 - 28.
5. Амбулаторное лечение тромбозов глубоких вен нижних конечностей / С.Г. Леонтьев, И.А. Золотухин, Е.И. Селивёрстов [и др.] // Флебология .- 2009 .- Т. 4, № 3 .- Р. 41 – 44.
6. Андрияшкин В.В. Современные принципы лечения острых тромбозов в системе нижней полой вены : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17, 14.01.26 / Андрияшкин Вячеслав Валентинович; Российский гос. мед. университет .- М, 2011 .- 274 с.
7. Антикоагулянтная терапия в лечении острых проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей / А.М. Шулутко, А.Ю. Крылов, Э.Г. Османов [и др.] // Хирургия .- 2011 .- № 1 .- С. 52 – 55.
8. Антикоагулянты в сосудистой хирургии / А.В. Гавриленко, А.В. Куклин, А.Э. Котов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия .- 2008 .- Т. 14, № 4 .- С. 33-40.
9. Ближайшие и отдаленные результаты открытых и эндоваскулярных операций при флотирующих тромбозах в системе нижней полой вены /

- В.Н. Золкин, В.Н. Шиповский, Г.В. Андрианова [и др.] // Флебология .- 2010 .- Т. 4, № 2 .- С. 31 - 34.
10. Богачев В.Ю. Венозные трофические язвы / В.Ю. Богачев, Л.И. Богданец // 80 лекций по хирургии / Под общ. ред. В.С. Савельева; ред.-сост. А. И. Кириенко .- М.: Литтерра, 2008 .- С. 265 – 277.
11. Бокарев И.Н. Венозный тромбоз эмболизм и тромбоз эмболия легочной артерии / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова .- М.: МИА, 2005 .- 206 с.
12. Бокарев И.Н. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова, Т.В. Козлова .- М.: Медицинское информационно агентство, 2009 .- 512 с.
13. Бурлева Е.П. Тромбоз глубоких вен конечностей: взгляд на госпитальное лечение / Е.П. Бурлева, А.Д. Белова // Уральский медицинский журнал .- 2009 .- № 1 (55) .- С. 29 - 35.
14. Варфарин или эноксапарин: что назначать больному венозным тромбозом в первый месяц лечения? / Н.М. Воробьева, Е.П. Панченко, А.И. Кириенко [и др.] // Терапевтический архив .- 2009 .- Т. 81, № 9 .- С. 57 - 61.
15. Введенский А.Н. Посттромботическая болезнь / А.Н. Введенский .- М.: Медицина, 1986 .- 240 с.
16. Венозные тромбоз эмболические осложнения: современные принципы профилактики и лечения. Методические рекомендации / Уральская гос. мед. акад .- Екатеринбург : Изд-во УГМА, 2011 .- 48 с.
17. Владимирский В.В. Хирургическая профилактика и лечение тромбоз эмболии легочных артерий в условиях центра сердечно-сосудистой хирургии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.26 / Владимирский Владимир Владимирович; Уральская гос. мед. акад. доп. образ. Росздрава .- Нижний Новгород, 2010 .- 33 с.
18. Генотипирование при венозных тромбозах: pro et contra / А.И. Шевела, В.А. Егоров, К.С. Севостьянова [и др.] // Флебология .- 2008 .- Т. 2, № 2 .- С. 19 - 24.

19. Гервазиев В.Б. К вопросу о стандартизации лечения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии лёгочной артерии / В.Б. Гервазиев, А.А. Карпенко // Проблемы клинической медицины .- 2007 .- Т. 10, № 2 .- С. 104 - 106.
20. Дезобструкция венозного русла при остром тромбозе в системе нижней полой вены (обзор литературы) / В.В. Андрияшкин, С.М. Юмин, С.Г. Леонтьев [и др.] // Флебология .- 2010 .- Т. 4, № 3 .- С. 49-53.
21. Достаточно ли трёхмесячной терапии варфарином для полноценного лечения больных, перенесших эпизод венозного тромбоза? / Н.М. Воробьёва, О.В. Ермолина, Т.В. Балахонова [и др.] // Терапевтический архив .- 2008 .- Т. 80, № 7 .- С. 50 - 57.
22. Захарова Г.Н. Решение Всероссийской научной конференции хирургов по флебологии (12-15.09.1966, Саратов) / Г.Н. Захарова // Хирургия .- 1967 .- № 5 .- С. 150 - 152.
23. Ивченко А.О. Клинико-патогенетическое обоснование методов лечения острого флеботромбоза и его осложнений : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Ивченко Андрей Олегович; Сибирский гос. мед. ун-т .- Томск, 2006 .- 295 с.
24. Итоги проекта «Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений» / В.С. Савельев, А.И. Кириенко, В.В. Андрияшкин [и др.] // Флебология .- 2011 .- Т. 5, № 4 .- С. 4 - 9.
25. Климов В.Н. Острый подвздошно-бедренный венозный тромбоз / В.Н. Климов, С.Г. Конюхов, В.Л. Ермолаев .- Свердловск.: Средне-Уральское книжное издательство, 1979 .- 208 с.
26. Клинико-морфологическая характеристика и факторы прогноза тромбоэмболии легочной артерии / Н.И. Полянко, О.В. Зайратьянц, П.В. Ипатов [и др.] // Архив патологии .- 2007 .- Т. 69, № 1 .- Р. 32 - 35.
27. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. М.: ГЭОТАР-К49 Медиа, 2005 .- 928 с.

28. Козлова Т.В. Возможности оптимизации антикоагулянтной терапии варфарином / Т.В. Козлова, Т.В. Таратута // Русский медицинский журнал .- 2008 .- Т. 16, № 11 .- С. 1532 – 1535.
29. Козлова Т.В. Эффективность и безопасность длительной антикоагулянтной терапии варфарином у больных с венозными тромбозами / Т.В. Козлова // Научно-практическая ревматология .- 2005 .- N 4 .- С. 53 – 57.
30. Корелин С.В. Выбор метода хирургической профилактики тромбоэмболии легочной артерии: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 ; 14.00.44 / Корелин Сергей Викторович; Уральская гос. мед. акад. МЗ РФ .- Екатеринбург, 2004 .- 25 с.
31. Корреляция наличия мутации С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы у больных из центрального региона России с венозными тромбозами и повышенный риск тромбоэмболии легочной артерии / А.И. Кириенко, С.Г. Леонтьев, Л.М. Кожевникова [и др.] // Терапевтический архив .- 2006 .- № 6 .- С. 70 - 76.
32. Кузык П.В. Фатальная тромбоэмболия легочной артерии: клинко-патоморфологическая характеристика : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.02 / П.В. Кузык ; Львовский национальный мед. университет им. Данила Галицкого МЗ Украины .- Львов, 2009 .- 160 с.
33. Кушелевский Б.П. О значении тромбозов и эмболий в общепольничной летальности и роли антикоагулянтов в их предупреждении / Б.П. Кушелевский, Е.Д. Шмидт // Клиническая медицина .- 1958 .- Т. 36, № 5 .- С. 22 - 28.
34. Лечение оральными антикоагулянтами: Рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А.Шмидта - Б.А.Кудряшова .- М.: РКИ Соверо пресс, 2002 .- 36 с.
35. Лечение тромбоза в системе нижней полой вены. Как избежать ошибок? / А.И. Кириенко, С.Г. Леонтьев, И.С. Лебедев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия .- 2007 .- Т.13, № 4 .- С. 99 - 102.

36. Лидский А.Т. Хроническая венозная недостаточность (посттромбофлебитический синдром) / А.Т Лидский .- М.: Медицина, 1969 .- 96 с.
37. Матвеева Н.Ю. Венозные тромбоэмболические осложнения при травме нижних конечностей и эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов / Н.Ю. Матвеева, Н.А.Еськин, З.Т. Наувлишвили // Вестник травматологии и ортопедии .- 2002 .- № 1 .- С. 85 - 88.
38. Медицинская реабилитация флебологических больных / Б.Н. Жуков, С.Е. Каторкин, В.Е. Костяев [и др.] // Вестник новых медицинских технологий .- 2009 .- Т. XVI, № 4 .- С. 76 - 79.
39. Опыт лечения флотирующих тромбозов в системе нижней полой вены / И.М. Игнатъев, Ф.Р. Акчурин, А.В. Заночкин [и др.] // Флебология .- 2011 .- Т. 5, № 4 .- С. 37 - 44.
40. 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. 25- 31.
41. Панченко Е.П. Антикоагулянтная терапия в кардиологии: вчера, сегодня, завтра / Е.П. Панченко // Кардиология .- 2010 .- Т. 50, № 7 .- С. 4 - 7.
42. Проблема послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений в хирургической практике / А.И. Кириенко, О.Д. Мишнев, М.Ш. Цициашвили [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия .- 2003 .- Т. 9, № 1 .- С. 61 - 65.
43. Профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений и хронических заболеваний вен нижних конечностей у беременных / М.Н. Кудыкин, А.Э. Клецкин, Т.С. Качалина [и др.] // Флебология .- 2010 .- Т. 4, № 4 .- С. 21 – 24.
44. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений / Акчурин Р.С., Савельев В.С., Покровский А.В. [и др.]

- // Российский консенсус .- М.: Ассоциация флебологов России, 2000 .- 20 с.
45. Результаты консервативного лечения больных проксимальными флотизирующими флеботромбозами нижних конечностей. Материалы VIII научно-практической конференции Ассоциации флебологов России с международным участием (Москва, 14-15 мая 2010) / А.М. Шулуто, А.Ю. Крылов, С.Е. Хмырова [и др.] // Флебология .- 2010 .- Т. 4, № 2 .- С. 134 - 135.
46. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений // Флебология .- 2010 .- Т. 4, № 1 .- С. 3 - 37.
47. Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у онкологических больных / М.: «Планида», 2012 .- 32 с.
48. Савельев В.С. Болезни магистральных вен / В.С. Савельев, Э.П. Думпе, К.Г. Яблоков .- М.: Медицина, 1972 .- 440 с.
49. Савельев В.С. Тромбоз легочных артерий / В.С. Савельев, Е.Г. Яблоков, А.И. Кириенко .- М.: Медицина, 1979 .- 263 с.
50. Савельев В.С. Тромбоз легочных артерий. Точка зрения хирурга / В.С. Савельев, А.А. Матюшенко // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия .- 1999 .- № 6 .- С. 6 - 11.
51. Селиверстов Е.И. Лечение острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей в амбулаторных условиях : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27, 14.00.44 / Селиверстов Евгений Игоревич; Российский гос. мед. университет им. Пирогова .- М, 2009 .- 135 с.
52. Сергеев А.В. Особенности исследования КЖ у пациентов с заболеваниями венозной системы / А.В. Сергеев // Флебология .- 2009 .- Т. 3, № 2 .- С. 27 - 31.

53. Сидоренко Б.А. Клиническое применение антитромботических препаратов / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский .- М., 1998 .- 176 с.
54. Соколов В. А. Современная профилактика и лечение тромбозных осложнений у больных с политравмой в постреанимационном периоде / В.А. Соколов, Е.И. Бялик, М.Н. Семёнова // Вестник травматологии и ортопедии .- 2001 .- № 1 .- С. 16 - 20.
55. Стойко Ю.М. Клинические и фармакоэкономические аспекты хронической венозной недостаточности нижних конечностей / Ю.М. Стойко, Н.А. Ермаков // Ангиология и сосудистая хирургия .- 2004 .- Т. 10, № 4 .- С. 63 – 67.
56. Ультразвуковая диагностика болезней вен / Д.А. Чуриков, А.И. Кириенко.- М.: Литтерра, 2006. – 96 с.
57. Ультразвуковое ангиосканирование в исследовании венозного кровотока при вторичной хронической венозной недостаточности / Е.Ю. Трофимова, И.М. Гольдина, И.П. Михайлов [и др.] // Материалы VII научно-практической конференции Ассоциации флебологов России. Москва, 15-16 мая, 2008 .- Флебологическая, специальный выпуск .- С. 21.
58. Факторы, определяющие эффективность антикоагулянтной терапии у больных с венозными тромбозными осложнениями / Н.М. Воробьева, Е.П. Панченко, В.В. Андрияшкин [и др.] // Флебология .- 2010 .- Т. 4, № 3 .- С. 13 - 20.
59. Фармакогенетика непрямых антикоагулянтов: значение генотипа в повышении эффективности и безопасности терапии / Д.А. Сычёв, Е.С. Кропачева, И.В. Игнатъев [и др.] // Кардиология .- 2006 .- № 7 .- С. 72 - 78.
60. Флебология – важная проблема ангиологии и сосудистой хирургии / В.С. Савельев, А.И. Кириенко, А.А. Матюшенко [и др.] //

- Бюллетень ВСНЦ СО РАМН: Сердечно-сосудистая хирургия .- 2005 .- № 3(41) .- С. 23 - 26.
61. Флебология: Руководство для врачей. / В.С. Савельев, В.А. Гологорский, А.И. Кириенко [и др.] // Под ред. В.С. Савельева. М.: Медицина, 2001 .- 664 с.
62. Флеботромбоз и врожденная тромбофилия / А.И. Шевела, В.А. Егоров, К.С. Севостьянова [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия .- 2011 .- Т. 17, № 2 .- С. 95 – 99.
63. Хафизьянова Р.Х. Возможности современных методик лечения больных с острыми венозными тромбозами в системе нижней полой вены / Р.Х. Хафизьянова, М.В. Ларионов // Флебология .- 2009 .- Т. 3, № 3 .- С. 18 – 22.
64. Хирургическая профилактика и лечение тромбоэмболии лёгочных артерий / А.А. Фокин, В.П. Приходько, А.П. Медведев [и др.] .- Челябинск .: Межрайонная Челябинская типография, 2010 .- 297 с.
65. Хирургические вмешательства при остром тромбозе бедренной вены / Т.В. Бычкова, В.В. Андрияшкин, И.А. Золотухин [и др.] // Флебология .- 2010 .- Т. 4, № 2 .- С. 13 – 16.
66. Частота новых случаев тромбоэмболии ветвей легочной артерии в стационарах Томска в 2003-2008 гг. (по данным патологоанатомических вскрытий) / И.Н. Ворожцова, О.Я. Васильцева, А.В. Крестинин [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Томск) .- 2011 .- Т. 26, № 1-1 .- С. 170 – 173.
67. Шайдаков Е.В. Тромболизис в лечении острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей / Е.В. Шайдаков, О.И. Царев // Флебология .- 2011 .- Т. 5, № 4 .- С. 80 - 86.
68. Шалимов А.А. Хирургия вен / А.А. Шалимов, И.И. Сухарев .- Киев: Здоров'я, 1984 .- 256 с.

69. Явелов И.С. Антикоагулянтная терапия в профилактике и лечении венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений / И.С. Явелов // Флебология .- 2010 .- Т. 4, № 4 .- С. 4 -14.
70. 80 лекций по хирургии / Под общ. ред. В.С. Савельева; ред.-сост. А. И. Кириенко .- М.: Литтерра, 2008 .- 912 с.
71. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism / Ph.S. Wells, D.R. Anderson, M.A. Rodger [et al.] // Arch. Intern. Med .- 2005 .- Vol. 165, № 11 .- P. 733 - 738.
72. A randomized trial comparing 5 mg and 10 mg warfarin loading doses / M.A. Crowther, J.B. Ginsberg, C. Kearon [et al.] // Arch. Intern. Med .- 1999 .- Vol. 159, № 1 .- P. 46 - 48.
73. Abstracts of the XXII Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, Boston, MA, USA, 11-16 July 2009 / J. Thromb. Haemost .- 2009 .- Vol. 7, (Suppl 2) ISSN 1538-7933 .- 1268 p.
74. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer / G.H. Lyman, A.A. Khorana, A. Falanga [et al.] // J. Clin. Oncol .- 2007 .- Vol. 25, № 34 .- P. 5490 - 5505.
75. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition) // Chest .- 2012; Vol. 141 (2 suppl).
76. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / Chest .- 2008 .- Vol. 133, № 6 (suppl.) .- P. 1 - 11.
77. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / C.Kearon, S.R.Kahn, G.Agnelli [et al.] // Chest .- 2008 .- Vol. 133, № 6 .- P. 454 - 545.

78. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the 7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / H.R. Buller, G. Agnelli, R.D. Hull [et al.] // *Chest* .- 2004 .- Vol. 126 (3 suppl) .- P. 401s - 428s.
79. Becker R.C. Antithrombotic therapy. 4th edition / R.C. Becker, D.J. Fintel, D. Green .- New York, 2006.
80. Bed rest in deep vein thrombosis and the incidence of scintigraphic pulmonary embolism / S.M. Schellong, T. Schwarz, J. Kropp [et al.] // *Thromb. Haemost.* .- 1999 .- Vol. 82, suppl 1 .- P. 127 – 129.
81. Blattler W. Implementation of outpatient treatment of deep-vein thrombosis in private practices in Germany / W. Blattler, H.E. Gerlach // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg* .- 2005 .- Vol. 30, № 3 .- P. 319 - 324.
82. Blattler W. Practicability and quality of outpatient management of acute deep venous thrombosis / W. Blattler, N. Kreis, I.K. Blattler // *J. Vasc. Surg* .- 2000 .- Vol. 32, № 5 .- P. 855 – 860.
83. Blattler W. Methods of and compliance with leg compression for the treatment of symptoms of acute deep venous thrombosis - a feasibility study / W. Blattler, I.K. Blattler // *Phlebologie* .- 2001 .- Vol. 30 .- P. 145 - 149.
84. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study / H. Boccalon, A. Elias, J.J. Chalé [et al.] // *Arch. Intern. Med* .- 2000 .- Vol. 160, № 12 .- P. 1769 - 1773.
85. Collin P. Costs of treating deep- vein thrombosis / P. Collin, K. Pietilä, J. Lahtela // *QJM* .- 2001 .- Vol. 94, № 5 .- P. 284 - 285.
86. Comerota A.J. Treatment of acute iliofemoral deep venous thrombosis: a strategy of thrombus removal / A.J. Comerota, D. Paolini // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg* .- 2007 .- Vol. 33, № 3 .- P. 351-360.
87. Comparison of 10-mg and 5-mg Warfarin Initiation Nomograms Together with Low-Molecular-Weight Heparin for Outpatient Treatment of Acute Venous Thromboembolism / M.J. Kovacs, M. Rodger, D.R. Anderson [et al.] // *Ann. Intern. Med* .- 2003 .- Vol. 138, № 9 .- P. 714 - 719.

88. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy / L. Harrison, M. Johnston, M.P. Massicotte [et al.] // *Ann. Intern. Med.* .- 1997 .- Vol. 126, № 2 .- P. 133 - 136.
89. Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis / B.A. Charbonnier, J.N. Flessinger, J.D. Banga [et al.] // *Thromb. Haemost.* .-1998 .- Vol. 79, № 5 .- P. 897 – 901.
90. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism / C. Kearon, J.S. Ginsberg, J.A. Julian [et al.] // *JAMA.* .- 2006 .- Vol. 296, № 8 .- P. 935 – 942.
91. Comparison of Low-Intensity Warfarin Therapy with Conventional-Intensity Warfarin Therapy for Long-Term Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism / C. Kearon, J.S. Ginsberg, M.J. Kovacs [et al.] // *N. Engl. J. Med.* .- 2003 .- Vol. 349, № 7 .- P. 631 - 639.
92. Comparison of the Villalta and Ginsberg clinical scales to diagnose the post thrombotic syndrome: correlation with patient-reported disease burden and venous valvular reflux / S.R. Kahn, S. Desmarais, T. Ducruet [et al.] // *Tromb. Haemost.* .- 2006 .- Vol. 4 .- P. 907 – 908.
93. Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ) / R. Launois, J. Reboul-Marty, B. Henry // *Qual Life Res.* .- 1996 .- Vol. 5, № 6 .- P. 539 – 554.
94. Crowther M.A. Congenital Thrombophilic States Associated with Venous Thrombosis: A Qualitative Overview and Proposed Classification System / M.A. Crowther, J.G. Kelton // *Ann. Int. Med.* .- 2003 .- Vol. 138, № 2 .- P. 128 - 134.
95. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism / S. Schulman, C. Kearon, A.K. Kakkar [et al.] // *N. Engl. J. Med.* .- 2009 .- Vol. 361, № 24 .- P. 2342 - 2452.

96. Delis K.T. Venous claudication in iliofemoral thrombosis: long-term effects on venous hemodynamics, clinical status, and quality of life / K.T. Delis, D. Bountouroglou, A.O. Mansfield // *Ann. Surg.* - 2004. - Vol. 239, № 1. - P. 118 - 126.
97. Diagnosis of deep-vein thrombosis: adherence to guidelines and outcomes in real-world health care / S.M. Schellong, H. Gerlach, V. Hach-Wunderle [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* - 2009. - Vol. 102, № 6. - P. 1234 - 1240.
98. Douketis J.D. Treatment of deep vein thrombosis / J.D. Douketis // *Canadian Family Physician.* - 2005. - Vol. 51, № 2. - P. 217 - 223.
99. Effect of post-thrombotic syndrome on health-related quality of life after deep venous thrombosis / S.R. Kahn, A. Hirsch, I. Shrier // *Arch. Intern. Med.* - 2002. - Vol. 162. - P. 1144 - 1148.
100. Efficacy and safety of very low-dose self-management of oral anticoagulation in patients with mechanical heart valve replacement / H. Koertke, A. Zittermann, O. Wagner [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* - 2010. - Vol. 90, № 5. - P. 1487 - 1493.
101. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis / M. Cushman, L.H. Kuller, R. Prentice [et al.] // *JAMA.* - 2004. - Vol. 292, №13. - P. 1573 - 1580.
102. Evaluation of outcomes in chronic venous disorders of the leg: development of a scientifically rigorous, patient-reported measure of symptoms and quality of life / D.L. Lamping, S. Schroter, X. Kurz [et al.] // *J. Vasc. Surg.* - 2003. - Vol. 37, № 2. - P. 410 - 419.
103. Evaluation of warfarin initiation regimens in elderly inpatients / M.B. O'Connell, P.R. Kowal, C.J. Allivato [et al.] // *Pharmacotherapy.* - 2000. - Vol. 20, № 8. - P. 923 - 930.
104. Factors associated with the timing of diagnosis of venous thromboembolism: result from the MASTER registry / W. Ageno, G. Agnelli, D. Imberti [et al.] // *Tromb. Res.* - 2008. - Vol. 121, № 6. - P. 751 - 756.
105. Factors Predicting Development of Post-thrombotic Syndrome in Patients with a First Episode of Deep Vein Thrombosis: Preliminary Report / T.

- Yamaki, A. Hamahata, K. Soejima [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* .- 2011 .- Vol. 41, № 1 .- P. 126 – 133.
106. Fitzmaurice D.A. Bleeding risk of antithrombotic therapy / D.A. Fitzmaurice, A.D. Blain, G.Y.H. Lip // *BMJ.* .- 2002 .- Vol. 325, № 7368 .- P. 828 - 831.
107. Franzeck U.K. On the relationship between changes in the deep veins evaluated by duplex sonography and the postthrombotic syndrome 12 years after deep vein thrombosis / U.K. Franzeck, I. Schalch, A. Bollinger // *J. Thromb. Haemost.* .- 1997 .- Vol. 77, № 6 .- P. 1109 – 1112.
108. Franzeck U.K. Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zürich study) / U.K. Franzeck, I. Schalch, K.A. Jäger [et al.] // *Circulation.* .- 1996 .- Vol. 93, № 1 .- P. 74 - 79.
109. Genetic Determinants of Response to Warfarin during Initial Anticoagulation / U.I. Schwarz, M.D. Ritchie, Y. Bradford [et al.] // *N. Engl. J. Med.* .- 2008 .- Vol. 358, № 10 .- P. 999 – 1008.
110. Genton E.E. Warfarin / E.E. Genton // *Cardiovascular Drug Therapy.* 2nd edition / editor F.H. Messerli .- Philadelphia.: WB Saunders Company, 1996 .- P. 1517 - 1521.
111. Gerlach H.E Introducing controlled outpatient management of deep venous thrombosis: a feasibility study with 827 patients / H.E. Gerlach, W. Blattler // *Phlebologie.* .- 2002 .- Vol. 31, № 4 .- P. 77 - 84.
112. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / A. Torbicki, A. Perrier, S. Konstantinides [et al.] // *European Heart Journal.* .- 2008 .- Vol. 29, № 18 .- P. 2276 – 2315.
113. Haas S. Management of venous thromboembolism / S. Haas // *Hamostaseologie.* .- 1998 .- Vol. 18 .- P. 18 - 26.

114. Handbook of venous disorders 3th Edition. Guidelines of American Venous Forum / Edit. P. Gloviczki .- Edvard Arnold Publishers Ltd, 2009 .- P. 195 – 330.
115. Hansson P.O. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors / P.O. Hansson, J. Sörbo, H. Eriksson // Arch. Intern. Med .- 2000 .- Vol. 160, № 6 .- P. 769 – 774.
116. Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community / J.A. Heit // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol .- 2008 .- № 28 .- P. 370 - 372.
117. Impact of gender on clinical presentation and diagnosis of deep-vein thrombosis / R.M. Bauersachs, H. Riess, V. Hach-Wunderle [et al.] // Thromb. and Haemost .- 2010 .- Vol. 103, № 4 .- P. 683 - 873.
118. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study / J.W. Blom, J.P. Vanderschoot, M.J. Oostindier [et al.] // J. Thromb. Haemost .- 2006 .- Vol. 4, № 3 .- P. 529 - 535.
119. Isolated distal deep vein thrombosis: efficacy and safety of a protocol of treatment. Treatment of Isolated Calf Thrombosis (TICT) Study / R. Parisi, A. Visona, G. Camporese [et al.] // Int. Angiology .- 2009 .- Vol. 28, № 1 .- P. 68 - 72.
120. Kelley M.A. Massive pulmonary embolism / M.A. Kelley, S. Abbuhl // Clin. Chest. Med .- 1994 .- Vol. 15, № 3 .- P. 547 – 560.
121. Knepper J. Novel anticoagulants: a discussion of clinical use in the treatment and prevention of venous thromboembolism / J. Knepper, E. Ramacciotti, T.W. Wakefield // Phlebology .- 2011 .- Vol. 26, № 1 .- P. 3 – 7.
122. Labropoulos N. Impact of iliofemoral thrombosis on the development of postthrombotic syndrome / N. Labropoulos, A. Gasparis, A. Tassiopoulos // Abstract book XVI World Congress of the UIP, Monaco, 31 Aug - 4 Sept, 2009 .- P. 103.
123. Labropoulos N. Prospective evaluation of the clinical deterioration in post-thrombotic limbs / N. Labropoulos, A.P. Gasparis, A.K. Tassiopoulos // J. Vasc. Surg .- 2009 .- Vol. 50, № 4 .- P. 826 - 830.

124. Longo C. Fundamental mechanism in venous thrombosis / C. Longo, T.W. Wakefield // In: The Vein Book / editor J.J. Bergan .- Canada: Elsevier Inc., 2007 .- P. 331 – 338.
125. Long-Term Results using Catheter-directed Thrombolysis in 103 Lower Limbs with Acute Iliofemoral Venous Thrombosis / N. Bækgaard, R. Broholm, S. Just [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg .- 2010 .- Vol. 39, № 1 .- P. 112 - 117.
126. Long-term sequelae of acute venous thrombosis / Jr. DE. Standness, Y. Langlois, M. Cramer [et al.] // JAMA .- 1983 .- Vol. 250, № 10 .- P. 1289 – 1292.
127. Long-Term, Low-Intensity Warfarin Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism / P.M. Ridker, S.Z. Goldhaber, E. Danielson [et al.] // N. Engl. J. Med .- 2003 .- Vol. 348, № 15 .- P. 1425 – 1434.
128. Management of acute proximal deep vein thrombosis: pharmacoeconomic evaluation of outpatient treatment with enoxaparin vs inpatient treatment with unfractionated heparin / A.C. Spyropoulos, J.S. Hurley, G.N. Ciesla [et al.] // Chest .- 2002 .- Vol. 122, № 1 .- P. 108 - 114.
129. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence / A.N. Nicolaides, C. Allegra, J. Bergan [et al.] // International angiology .- 2008 .- Vol. 27, № 1 .- P. 1 - 59.
130. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline / J.B. Segal, M.B. Streiff, L.V. Hofmann [et al.] // Ann. Intern. Med .- 2007 .- Vol. 146, № 3 .- P. 211 -222.
131. Mazzolai L. Hereditary Thrombophilia and Venous Thromboembolism: Critical Evaluation of the Clinical Implications of Screening / L. Mazzolai, M.A. Duchosal // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg .- 2007 .- Vol. 34, № 4 .- P. 483-488.
132. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Venous Thromboembolic Disease

- [Электронный ресурс] / Электрон. дан .- Accessed August 3, 2011 .- Режим доступа : [http : // www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf).
133. Nicolaides A.N. Management of deep vein thrombosis / A.N. Nicolaides, J. Fareed // *Int. Angiology* .- 2007 .- Vol. 26, № 4 .- P. 302 - 305.
134. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. The EINSTEIN Investigators / R. Bauersachs, S.D. Berkowitz, B. Brenner [et al.] // *N. Engl. J. Med.* .- 2010 .- Vol. 363, № 26 .- P. 2499 - 2510.
135. Partsch H. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin / H. Partsch, W. Blattler // *J. Vasc. Surg.* .- 2000 .- Vol. 32 .- P. 861 - 869.
136. Partsch H. Prevention of post-thrombotic syndrome by compression therapy-evidence from comparative studies / Abstract book XVI World Congress of the UIP, Monaco, 31 Aug - 4 Sept, 2009 .- P. 102 – 103.
137. *Phlebology* / A.-A. Ramelet, M. Perrin., P. Kern [et al.] // 5th edition .- Elsevier Masson, 2008 .- 566 p.
138. Porter J.M. International Consensus Committee on chronic venous disease. Reporting standards in venous disease: an update / J.M. Porter, G.L. Moneta // *J. Vasc. Surg.* .- 1995 .- Vol. 21 .- P. 635 - 645.
139. Post-thrombotic symptoms after an isolated calf deep venous thrombosis / J. Saarinen, K. Domonyi, R. Zeitlin [et al.] // *J. Cardiovasc. Surg.* .- 2002 .- Vol. 43 .- P. 687 - 691.
140. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months / S. Schulman, P. Lindmarker, M. Holmström [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* .- 2006 .- № 4 .- P. 734 - 742.
141. Prandoni P. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism / P. Prandoni, M. Carnovali, A. Marchiori // *Arch. Intern. Med.* .- 2004 .- Vol. 164, № 10 .- P. 1077 – 1083.

142. Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis / S.R. Kahn, C. Kearon, J.A. Julian [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* - 2005. - Vol. 3, № 4. - P. 718 - 723.
143. Raschke R. Suboptimal monitoring and dosing of unfractionated heparin in comparative studies with low-molecular-weight heparin / R. Raschke, J. Hirsh, J.R. Guidry // *Ann. Intern. Med.* - 2003. - Vol. 138, № 9. - P. 720 - 730.
144. Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: A one-to-six year follow-up / B.F. Johnson, R.A. Manzo, R.O. Bergelin [et al.] // *J. Vasc. Surg.* - 1995. - Vol. 21, № 2. - P. 307 - 312, discussion 313.
145. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the post-thrombotic syndrome / C.J. Van Dongen, P. Prandoni, M. Frulla [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* - 2005. - Vol. 3, № 5. - P. 939 - 942.
146. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis / R.D. Hull, G.E. Raskob, R.F. Brant [et al.] // *Arch. Intern. Med.* - 1997. - Vol. 157, № 22. - P. 2562 - 2568.
147. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism / J.B. Segal, J. Eng, L.J. Tamariz [et al.] // *Ann. Fam. Med.* - 2007. - Vol. 5, № 1. - P. 63 - 73.
148. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders. A consensus statement / B. Eklöf, R.B. Rutherford, J.J. Bergan [et al.] // *J. Vasc. Surg.* - 2004. - V. 40. - P. 1248 - 1252.
149. Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group / M.A. Vasquez, E. Rabe, R.B. McLafferty [et al.] // *J. Vasc. Surg.* - 2010. - Vol. 52, № 5. - P. 1387 - 1396.

150. Risk profile of patients with deep vein thrombosis diagnosed in ambulatory care - Data from the German TULIPA Registry / H. Gerlach, S.M. Schellong, V. Hach-Wunderle [et al.] // *Phlebolympology* .- 2007 .- Vol. 14, № 4 .- P. 150.
151. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease / G. Merli, T.E. Spiro, C.G. Olsson [et al.] // *Ann. Intern. Med.* .- 2001 .- Vol. 134, № 3 .- P. 191 – 202.
152. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions / A.M. Holbrook, J.A. Pereira, R. Labiris [et al.] // *Arch. Intern. Med.* .- 2005 .- Vol. 165, № 10 .- P. 1095 – 1106.
153. The impact of venous thrombosis on quality of life / I.M. van Korlaar, C.Y. Vossen, F.R. Rosendaal [et al.] // *Thromb. Res.* .- 2004 .- Vol. 114, № 1 .- P. 11 - 18.
154. The incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): A 21-year population-based study (Abstract P2927). European Respiratory Society 13th / V.F. Dunn, J.A. Heit, S.A. Farmer [et al.] // Annual Congress, 2003.
155. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the 7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / J. Ansell, J. Hirsh, L. Poller [et al.] // *Chest* .- 2004 .- Vol. 126 (3 suppl) .- P. 204s – 233s.
156. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease / M. Stain, V. Schönauer, E. Minar [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* .- 2005 .- Vol. 3, № 12 .- P. 2671 - 2676.
157. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy – decision analysis / J.H. You, F.W. Chan, R.S. Wong [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* .- 2004 .- Vol. 92, № 3 .- P. 590 – 597.
158. The vein book / editor J.J. Bergan .- Canada .- 2007 .- 617 p.
159. Three year follow-up of patients with DVT monitored in the TULIPA registry / H. Gerlach, S.M. Schellong, V. Hach-Wunderle [et al.] // Abstract

- book XVI World Congress of the UIP, Monaco, 31 Aug - 4 Sept, 2009 .- P. 102.
160. Trends in the incidence of venous stasis syndrome and venous ulcer: a 25-year population-based study / J.A. Heit, T.W. Rooke, M.D. Silverstein [et al.] // *J. Vasc. Surg.* .- 2001 .- Vol. 33, № 5 .- P. 1022 - 1027.
161. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study / J.A. Heit, C.E. Kobbervig, A.H. James [et al.] // *Ann. Intern. Med.* .- 2005 .- Vol. 143, № 10 .- P. 697 - 706.
162. Venous severity scoring: an adjunct to venous outcome assessment / R.B. Rutherford, F.T. Padberg, A.J. Comerota [et al.] // *J. Vasc. Surg.* .- 2000 .- Vol. 31, № 6 .- P. 1307 - 1312.
163. Venous valvular reflux in veins not involved at the time of acute deep vein thrombosis / M.T. Caps, R.A. Manzo, R.O. Bergelin [et al.] // *J. Vasc. Surg.* .- 1995 .- Vol. 22, № 5 .- P. 524 - 531.
164. Ware J.E. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project / J.E. Ware, B. Gandek // *Journal of Clinical Epidemiology.* .- 1998 .- Vol. 51, № 11 .- P. 903 – 912.
165. Ware J.E. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection / J.E. Ware, C.D. Sherbourne // *Med. Care.* .- 1992 .- Vol. 30, № 6 .- P. 473 - 483.
166. Weismantel D. Treatment of the patients with deep vein thrombosis / D. Weismantel // *J. Fam. Practice.* .- 2001 .- Vol. 50, № 30 .- P. 135 - 148.
167. Zar J.H. *Biostatistical Analysis.* – Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice-Hall, 2010 .- 960 p.