

БЕЛОВА АЛЛА ДМИТРИЕВНА

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

14.01.17 - хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор **Бурлева Елена Павловна**

Научный консультант

кандидат медицинских наук **Суханов Владимир Александрович**

Официальные оппоненты:

Бубнова Наталия Алексеевна доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии, профессор кафедры

Владимирский Владимир Владимирович доктор медицинских наук, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», заведующий отделением сосудистой хирургии № 1

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «26» декабря 2012 г. в 10 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.01, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н.Климова ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak.ed.gov.ru и сайте академии www.usma.ru.

Автореферат разослан «21» ноября 2012 года.

Учёный секретарь
Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Руднов
Владимир
Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Научные исследования в рамках проблемы тромбозов глубоких вен (ТГВ) на протяжении последних десятилетий проводятся очень интенсивно и многопланово, что связано с её клинической и социально-экономической значимостью (В.С. Савельев с соавт., 2001; J.J. Bergan, 2007; P. Gloviczki, 2009). Однако в данной проблеме 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.

В связи с целым рядом клинических и организационных обстоятельств, для основной группы пациентов с ТГВ единственно приемлемым методом лечения остается консервативная терапия с применением антикоагулянтов (А.И. Кириенко и соавт., 2008; Н.М. Воробьёва и соавт., 2009).

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 (Ph.S. Wells et al., 2005; Н.Е. Gerlach et al., 2009). Отечественная литература до сих пор отражает амбулаторный опыт стартового лечения данной категории пациентов, обобщённый только одной клиникой страны (В.В. Андрияшкин, 2011).

Несмотря на наличие разработанных в последнее десятилетие российских и международных согласительных документов, содержащих рекомендации по тактике ведения пациентов с ТГВ и лечебные схемы лекарственной терапии, некоторые вопросы нерешены: 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 (Т.В. Козлова, 2005; И.С. Явелов, 2010). Основное количество работ изучает эффективность «длинных» схем антикоагулянтной терапии (Н.М. Воробьёва и соавт., 2009; А.М. Шулутко и соавт., 2011).

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 ТГВ, пролеченного консервативно (И.А. Золотухин и соавт., 2011; N. Labropoulos et al., 2009).

Неясны вопросы приверженности пациентов к лечению и качества их жизни в процессе амбулаторного ведения ТГВ (И.А. Золотухин и соавт., 2010).

Цель исследования

Оптимизация тактики ведения пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей путём клиничко-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 клиничко-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 клиничко-ультразвуковых и лабораторных данных, а также изучения качества жизни.

Научная новизна диссертационного исследования

1. В исследовании расширены и дополнены единственные в России данные об эффективности и безопасности стартового амбулаторного лечения пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей.

2. 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».

3. 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 диссертационного исследования

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 распространённости 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 клинико-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 клинико–ультразвуковые данные в отличие от методов стандартного исследования системы гемостаза.

3. Процессы реканализации зависят от распространённости 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 (С_{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 АФР 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 результатов исследования

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

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы отделения сосудистой хирургии МАУ ГКБ № 40, амбулаторно–

поликлинического отделения МБУ ЦГБ № 2, Центра косметологии и пластической хирургии, используются в учебном процессе на кафедре общей хирургии ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России (г. Екатеринбург). Результаты работы изложены в методических рекомендациях МЗ Свердловской области и ГБОУ ВПО УГМА «Венозные тромбозомболические осложнения: современные принципы профилактики и лечения» г. Екатеринбург, 2011.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 145 страницах машинописного текста, содержит 35 таблиц и 19 рисунков, приведено 4 клинических примера. Библиография включает 167 наименований, в том числе 70 работ отечественных и 97 – зарубежных авторов.

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Произведено обобщение клинического материала за 2006-2012гг. - 349 пациентов с ТГВ (355 случаев) пролеченных на базе хирургических отделений МАУ ГКБ № 40, амбулаторных хирургических отделений МБУ ЦГБ № 2 и МБУ ЦГБ № 7, Центра косметологии и пластической хирургии.

При решении **первой задачи** 190 пациентов (193 случая) разделены на 2 группы: стартовое стационарное - 134 человека (135 случаев) и стартовое амбулаторное лечение - 56 пациентов (58 случаев). По поло-возрастной структуре и локализации поражения разницы между группами не было. Основная часть пациентов (1 гр. – 60,8%; 2 гр. – 63,8%) имели бедренно-подколенно-берцовую локализацию ТГВ. Преобладали окклюзионные тромбозы (1гр. – 74,8%; 2 гр. – 67,2%).

Методы исследования: 1) - клиническая симптоматика – оценка отёка, интенсивности болевого синдрома и цианоза кожного покрова; 2) – УЗАС венозного русла конечностей по стандартному протоколу с использованием аппаратов VOLUSON 730, LOGIQ P6, LOGIQ-5, режим сканирования В; 3) – данные КГ (протромбин по Квику, АЧТВ, МНО, уровень фибриногена и D – димера) с использованием анализатора свертывания крови Sysmex CA 7000, агеометра CHRONOLOG 570, гематологического анализатора ADVIA-120 (база МБУ «Клинико-диагностический центр»).

Дизайн: изучение параметров на старте лечения и через 10 – 12 суток лечения.

Лечение: «короткая» антикоагулянтная схема (с 1 суток НМГ в лечебной дозе + со 2 суток варфарин - 5 мг); эластическая компрессия конечностей; активный двигательный режим.

Для решения **второй задачи** изучены 20 пациентов (21 случай) с ТГВ (55% мужчин и 45% женщин, средний возраст $49,9 \pm 20,5$ лет). Локализация ТГВ: подвздошно-бедренный - 7 случаев (33,3%), бедренно-подколенный - 10 (47,6%), подколенно-берцовый – 4 (19,1%).

Методы исследования: 1) – клиническая симптоматика – динамика отёка, цианоза кожи и выраженности болевого синдрома; 2) – эволюция УЗАС картины венозного русла с такой оценкой динамики: прогрессирование тромбоза, стабильный тромботический процесс (окклюзия) или реканализация (4-х степенная классификация); 3) - углублённое изучение параметров КГ (тромбоциты, агрегация тромбоцитов с АДФ, АЧТВ, протромбиновое время, протромбин, фибриноген, тромбиновое время, ортофенантролиновый тест, антифibrин III, лизис эуглобулинов, уровень D-димера, МНО). Всего проанализировано 858 показателей системы гемостаза.

Дизайн: всем пациентам с первых по 11 сутки в ежедневном режиме проводилась клиническая оценка, УЗАС вен нижних конечностей и исследование показателей КГ. Для удобства обобщения 858 показателей КГ

суммированы по условно выделенным периодам: 1 период – это 1-3 сутки лечения, 2 период – 4-7 сутки, 3 период – 8-11 сутки.

Лечение: «короткая» антикоагулянтная схема с неизменной относительно старта дозой варфарина в течение всего срока наблюдения.

Для решения **третьей задачи** проведен ретро- и проспективный анализ среднесрочных результатов (1 – 5 лет) обследования и лечения 139 пациентов (141 случай) с ТГВ нижних конечностей (55,4% женщин и 44,6% мужчин, средний возраст $56,5 \pm 16,0$).

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

Методы исследования: 1) – оценка клинической симптоматики с последующим определением принадлежности пациентов к тому или иному классу ХЗВ в соответствии с классификацией СЕАР; 2) - эволюция УЗАС картины венозного русла по годам с углублённым изучением процессов реканализации тромбов (4-х степенная классификация); 3) – отдельные параметры КГ в среднесрочном периоде – протромбин, МНО, АЧТВ, фибриноген, антитромбин III; 4) – анализ приверженности пациентов к проводимому консервативному лечению; 5) – изучение КЖ с использованием опросника SF-36.

Дизайн: 1) - клинико-ультразвуковые сопоставления по годам с изучением структуры классов ХЗВ и развития ХВН, процессов реканализации венозного русла в целом и в зависимости от уровня ТГВ, клинической симптоматики в зависимости от процессов реканализации венозного русла; 2) - сопоставление данных УЗАС и показателей системы гемостаза у пациентов

с законченной антикоагулянтной терапией и при продолжении антикоагулянтной терапии; 3) - показатели КЖ при различных степенях реканализации венозного русла конечностей.

Методы статистического анализа.

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

Сравнительный анализ количественных признаков (при нормальном распределении признака) выполнен с помощью критерия Стьюдента либо критерия Манна-Уитни. Сравнение качественных признаков проводилось точным критерием Фишера.

При отсутствии нормального распределения признаков использованы 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При решении **первой задачи** оказалось, что до начала лечения клиническая картина пациентов с ТГВ стационарной (1 группа) и амбулаторной (2 группа) групп была идентичной и 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%). Показатели выраженности отёка до лечения между группами статистически не различались.

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

Результаты лечения пациентов к концу острого периода представлены в таблице 1. Несколько лучший регресс болевого синдрома отмечен в стационарной группе, где к 10 - 12 суткам болевой синдром отсутствовал у 73,3% (против 53,4% - в амбулаторной группе) и был незначительным – у 26,7% (против 46,6%) . В 1 группе цианоза кожного покрова не отмечено в 100% случаев, во второй – в 94,8%. 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.

Таблица 1

Результаты лечения пациентов с ТГВ стационарной и амбулаторной групп
(к 10-12 суткам)

	1 группа	2 группа
Болевой синдром		
• отсутствует	73,3%	53,4%
• незначительный	26,7%	46,6%
Цианоз отсутствует	100 %	94,8%
Отек голени (динамика)	-1,5 (1,0)	-1,2 (0,6)
Данные УЗАС		
• средняя/слабая реканализация	56,1%	60,9%
• хорошая реканализация	29,3%	17,1%
Параметры коагулограммы		
• протромбин	63 (43–82)	44 (38–50)
• МНО	1,67 (1,25–2,70)	2,00 (1,77–2,30)
• АЧТВ	43,3 (36,2–53,0)	38,9 (33,9–44,5)
• фибриноген	3,70 (2,99–5,20)	3,10 (2,70–3,90)
• D-димер	187 (112–386)	111 (109–189)
Осложнения геморрагические	3 (малые 2)	1 (малое)
ТЭЛА	4,5%	1,8%

В 1 группе контроль УЗАС на 10-12 сутки 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.

При изучении параметров КГ в динамике, в основном, в обеих группах был достигнут антитромботический и гипокоагуляционный эффект в виде снижения уровня протромбина, удлинения АЧТВ, падения уровня D-димера. Эта динамика сопровождалась изменениями МНО, при этом, только у 58 (43,3%) пациентов 1 группы и 34 (60,7%) пациентов 2 группы к концу 2 недели показатель МНО достигал целевых значений.

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.

Признаки ТЭЛА были выявлены у 6 пациентов (4,5%) 1 группы, у 1 (1,8%) больного 2 группы. Прогрессирование ТГВ, а также повторных ТЭЛА в процессе лечения зарегистрировано не было.

При решении **второй задачи** в процессе лечения клиническая симптоматика пациентов имела динамику, аналогичную выше описанным группам.

Динамика показателей системы гемостаза приведена в таблице 2.

В 1 сутки поступления пациентов были зафиксированы такие явления гиперкоагуляции как повышение уровней фибриногена, D-димера и РФМК (ортофенантролиновый тест). В процессе лечения были выявлены тенденции к

гипокоагуляции (уменьшение протромбина, увеличение протромбинового времени и АЧТВ, падение уровня D-димера).

Таблица 2

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)
D-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)

* - значимость различий уровня D-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 Скинлинга-Мака - $p=0,031$).

Среднее значение МНО на старте 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 ($p=0,031$). Тем не менее, к 11 суткам лечения он имел среднее значение = 1,59 (1,14–1,81), т.е. не достигал целевых значений. Из 14 пациентов, обследованных к концу антикоагулянтной терапии у 3 (21,4%) МНО достигал 2,0 – 3,0; у 5 (35,7%) - 1,5–1,9 и у 6 (42,9%) - 1,0–1,5.

При анализе УЗАС выявлено, что первые признаки слабой реканализации венозного русла в зоне тромбоза зарегистрированы с 5 суток у 2 пациентов (16,7%). В целом, статистически достоверная реканализация просвета тромбированных вен начиналась с 6 суток ($p=0,05$) (таблица 3).

Таблица 3

Эволюция УЗАС изображений тромбированного венозного русла нижних конечностей

Сутки лечения	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*

p - критерий Стьюарта-Максвелла.

К концу наблюдаемого периода хорошая реканализация просвета вены наступила в 30,8% случаев, средняя - в 53,8%, а сохранение окклюзии – всего в 2 случаях (15,4%). Полной реканализации не выявлено. При сравнении средних значений показателей КГ как для пациентов с реканализацией, так и для пациентов с отсутствием реканализации статистических различий выявлено не было ни на 6, ни на 11 сутки наблюдения.

При анализе среднесрочных результатов (1 – 5 лет) консервативного лечения ТГВ приверженность пациентов к антикоагулянтной терапии зарегистрирована в 92,1% случаев, к эластической компрессии – в 94,2%.

При суммации клинических признаков ХЗВ выявлено, что через 1 год они наблюдались в 56,7% случаев, к 5 году зарегистрированы в 88,5% случаев. Признаки ХВН наблюдались в 1 год в 53,4% случаев, а через 5 лет в 61,6% случаев.

Структура классов ХЗВ характеризовалась незначительным удельным весом C_1 . Количество пациентов с отёчным синдромом снижалось с 53,4% в 1 год до 34,6% к 5 году. Варикозный синдром, зарегистрированный со 2 года в 9,7% случаев, увеличился к 5 году до 23,1%. Удельный вес трофических расстройств кожи также нарастал: явления ХЗВ C_{2-4} во 2 году – 12,9% , а в 5 году – 23,1%. К 5 году наблюдения у 1 пациента сформировалась трофическая язва голени ($C_{2-4,6}$).

Изменение ультразвуковых данных представлено в таблице 4.

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	-	-	-	-	-

Наиболее медленный темп реканализации отмечен у пациентов с распространенным подвздошно-бедренным венозным тромбозом, наиболее быстрый – при ТГВ на уровне голени.

При анализе клинических симптомов в зависимости от характера реканализации выявлено что, 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.

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 группе пациентов, у которых терапия антикоагулянтами была закончена к моменту исследования, частичная реканализация вен наблюдалась к 5 году в 20% случаев, хорошая - в 80%. Параметры КГ относились к нормограмме. 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.

При сравнении показателей КЖ по опроснику SF-36 у пациентов статистически значимые различия зарегистрированы между 1 и 5 годом в виде снижения показателя ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) и эмоциональным состоянием (RE), а также нарастание боли (BP) ($p < 0,05$), что связано с усугублением клинической симптоматики ХВН.

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 сохраненной окклюзией.

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 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 в среднесрочном периоде может быть дополнительным значимым критерием оценки течения посттромботической болезни.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Амбулаторное лечение глубоких венозных тромбозов нижних конечностей. Предварительное сообщение / Е.П. Бурлева, Н.В. Супрунова, Д.Ю. Евсеев, А.Д. Белова, Н.А. Кравченко // Уральский медицинский журнал .- 2006 .- № 9 (28) .- С. 12 - 15.
2. Амбулаторное лечение глубоких венозных тромбозов нижних конечностей / Е.П. Бурлева, Н.В. Супрунова, Д.Ю. Евсеев, А.Д. Белова, Н.А. Кравченко // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы флебологии. Распространенный перитонит». 30-31 мая 2007г. Барнаул / Проблемы клинической медицины. Приложение .- 2007 .- С. 84.
3. Белова А.Д. Современная тактика лечения больных с венозными тромбозами в амбулаторных условиях / А.Д. Белова, Е.П. Бурлева, Н.А. Кравченко // Материалы Второго съезда амбулаторных хирургов РФ. 26-27 ноября 2007г. Санкт-Петербург / Амбулаторная хирургия .- 2007 .- № 4(28) .- С. 20.
4. Белова А.Д. Современная тактика лечения больных с венозными тромбозами в амбулаторных условиях / А.Д. Белова, Е.П. Бурлева, Н.А. Кравченко // Традиционные и новые направления сосудистой хирургии и ангиологии: сб. науч. тр. / Челябинская гос. мед. акад.; под ред. А.А.Фокина .- Челябинск : Иероглиф, 2007 .- Вып. 4 .- С. 8 - 10.

5. Венозные тромбозэмболические осложнения: современные принципы профилактики и лечения. Методические рекомендации / Е.П. Бурлева, Т.К. Луговкина, В.А. Суханов, Л.М. Гринберг, В.Г. Михайлов, В.П. Невзорова, Р.В. Волкова, А.Д. Белова // Екатеринбург, 2007 .- 37 с.
6. 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.
7. Бурлева Е.П. Ведение больных с тромбозом глубоких вен конечностей в хирургических стационарах / Е.П. Бурлева, А.Д. Белова // Материалы 21 международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Роль сосудистой хирургии в снижении смертности в России» (Самара, 2009г.) / Ангиология и сосудистая хирургия .- 2009 .- Т. 15, № 2 .- С. 60 – 61.
8. Burleva E.P. DEEP VENOUS THROMBOSIS: THE SIGHT AT HOSPITAL TREATMENT / E.P. Burleva, A.D. Belova // XVI World Congress of the union internationale de phlebologie. Monaco, August 31 - September 4, 2009 / E-Abstract book august .- 2009 .- P. 100.
9. Бурлева Е.П. Изменения коагулограммы у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей / Е.П. Бурлева, А.Д. Белова, В.А. Суханов // Материалы VIII конференции ассоциации флебологов России с международным участием / Флебология .- 2010 .- Т. 4, № 2 .- С. 127 - 128.
10. Динамика параметров коагулограммы в остром периоде тромбоза глубоких вен нижних конечностей / Е.П. Бурлева, А.Д. Белова, В.А. Суханов, Е.Е. Соколова, А.В. Власова // Лабораторная диагностика в клинике инфекционной и соматической патологии: сб. науч. тр. / под ред. Я.Б. Бейкина, В.В. Фомина, В.А. Шалаева .- Екатеринбург : Изд-во АМБ, 2010 .- С. 191 - 196.
11. Варианты клинического течения венозных тромбозэмболических осложнений, связанных с наследственной тромбофилией / Е.П. Бурлева,

- Я.В. Новикова, К.С. Севостьянова, Е.Н. Воронина, А.Д. Белова // **Флебология** .- 2011 .- Т. 5, № 3 .- С. 58 - 63.
12. Белова А.Д. Оценка эффективности амбулаторного и стационарного лечения пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей / А.Д. Белова, Е.П. Бурлева, С.М. Беленцов // **Материалы Четвертого съезда амбулаторных хирургов РФ. 24-25 ноября 2011г. Москва / Амбулаторная хирургия** .- 2011 .- № 3-4(43-44) .- С. 17 - 18.
13. Оценка эффективности амбулаторной компрессионной терапии пациентов хроническими заболеваниями вен нижних конечностей / А.Д. Белова, Н.В. Супрунова, К.Б. Трушина, А.Г. Ведерникова // **Материалы 66-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (УГМА) 06 - 07.04.2011 г. Екатеринбург** .- 2011 .- С. 196.
14. Белова А.Д. Сравнительная оценка эффективности стартового амбулаторного и стационарного лечения пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей / А.Д. Белова, Е.П. Бурлева, С.М. Беленцов // **Новости хирургии** .- 2011 .- Т. 19, № 6 .- С. 64 - 69.
15. Бурлева Е.П. Результаты применения компрессионной терапии в амбулаторных условиях / Е.П. Бурлева, А.Д. Белова, Н.В. Супрунова // **Флебология** .- 2011 .- Т. 5, № 4 .- С. 53 – 58.
16. Венозные тромбозомболические осложнения: современные принципы профилактики и лечения. Методические рекомендации. Изд.2, дополненное / Е.П. Бурлева, В.А. Суханов, Т.К. Луговкина, Л.М. Гринберг, Р.Ф. Волкова, А.Д. Белова // Екатеринбург, 2011 .- 48 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФР	Ассоциация флебологов России
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
КГ	коагулограмма
КЖ	качество жизни
МНО	международное нормализованное отношение
НМГ	низкомолекулярные гепарины
ПБВ	поверхностная бедренная вена
РФМК	растворимые фибринмономерные комплексы
ТГВ	тромбоз глубоких вен
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
УЗАС	ультразвуковое ангиосканирование
ХВН	хроническая венозная недостаточность
ХЗВ	хронические заболевания вен
CEAP	clinical, etiology, anatomy, pathophysiology
SF-36	Health Status Survey, The Short Form - опросник качества жизни

БЕЛОВА АЛЛА ДМИТРИЕВНА

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

14.01.17 - хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России 16.11.2012 г.

Подписано в печать 16.11.2012 г. Формат 60x84 1/16. Усл. печ. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ №275. Отпечатано в типографии ГБОУ ВПО УГМА
Минздрава России, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

