

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Безлепкин Юрий Андреевич

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ ПРИ ИЛЕОФЕМОРАЛЬНОПОПЛИТЕАЛЬНОМ ТРОМБОЗЕ**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Гусинский А.В.

Санкт-Петербург - 2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Этиология тромбоза глубоких вен.....	9
1.2 История тромболизиса	13
1.3 Антикоагулянтная терапия	20
1.4 Хирургическое лечение, перевязка бедренной вены.....	29
1.5 Физиологические аспекты тромболитической терапии.....	32
1.6 Обзор тромболитических препаратов.....	37
1.7 Стратегия чистой вены.....	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	
2.1 Общая характеристика больных.....	52
2.2 Методы.....	58
2.2.1 Общая характеристика методов исследования.....	58
2.2.2. Методика проведения тромболизиса.....	60
2.2.3 Техника выполнения лигирования бедренной вены.....	62
2.2.4 Методика проведения антикоагулянтной терапии.....	64
2.2.5 Наблюдение и ведение пациентов в отдаленном периоде.....	65
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	
3.1 Результаты раннего послеоперационного периода.....	68
3.2 Отдаленные результаты.....	71
3.3 Клинический случай проведения тромболитической терапии.....	82
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	89
ВЫВОДЫ.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) представляют одну из важнейших проблем и занимают одно из первых мест в структуре причин смертности населения Российской Федерации. Если больной переживает эпизод тромбоэмболии легочной артерии, то у такого пациента высока вероятность развития хронической легочной гипертензии тяжелой степени с прогрессирующей в дальнейшем сердечно-легочной недостаточностью, в дальнейшем [11].

Ежегодно в Российской Федерации регистрируется до 80000 случаев тромбоза глубоких вен. Из которых у 6% пациентов разовьется ТЭЛА, а у 20-60% пациентов, по разным данным, разовьется ПТБ различной степени тяжести в отдаленном периоде [25].

Проблема предотвращения ТЭЛА изучается на протяжении длительного периода. Еще в 1934 году Nomans после проведенного вскрытия у пациента с ТГВ обнаружил легочную эмболию и, впоследствии, рекомендовал и проводил перевязку бедренной вены сразу над местом тромбоза[94]. С развитием антикоагулянтной терапии, появлением прямых оральных антикоагулянтов, количество массивных ТЭЛА значительно снизилось. Однако, при эмболоопасном феморопоплитеальном тромбозе риск развития фатальной тромбоэмболии остается на высоком уровне, так в 2019 году в США легочную эмболию регистрируют ежегодно с частотой 250 — 300 тысяч случаев в год. Интересным является то, что на протяжении последних двух десятилетий регистрируют умеренный рост случаев ТЭЛА, на фоне постоянного количества случаев венозных тромбозов [19]. На протяжении длительного периода времени использовались методики лигирования нижней полой вены и установки кавафилтра. Однако данные

методики имеют целый ряд возможных осложнений: миграция кавафилтра, перфорация стенки нижней полой вены, мальпозиция кавафилтра, синдром нижней полой вены со специфическими симптомами посттромботической болезни нижних конечностей в последующем [19].

Традиционная антикоагулянтная терапия у больных с тромбозом глубоких вен является общепринятой и эффективной, предотвращающей прогрессирование и рецидив тромбоза, однако не приводит к лизису сгустка, что в свою очередь повышает риск развития посттромботической болезни.

Использование тромболизиса в лечении различного рода тромбозов изучается более 60 лет. В 1958 г. А.Р. Fletcher с соавторами опубликовали сообщение о первом внутривенном введении стрептокиназы больным инфарктом миокарда (ИМ) [77]. После чего внимание ученых было сфокусировано на изучение данной проблемы. Результатом явился логичный переход от системного пути введения тромболитиков, к локальному введению интратромбально. Использование локального, транскатетерного тромболизиса, имеет неоспоримое преимущество перед системным. Транскатетерный тромболизис является перспективным методом лечения тромбоза глубоких вен и предотвращения развития ПТБ. Несмотря на это, проблема транскатетерного тромболизиса требует дополнительного изучения и определения показаний и противопоказаний к данному методу. Также необходимо определить возможность и необходимость использования данного метода в сочетании с антикоагулянтной терапией, механической тромбэктомией.

Цель работы

Оптимизировать результаты лечения илеофеморопоплитеального венозного тромбоза.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ непосредственных результатов транскатетерного тромболизиса, антикоагулянтной терапии и перевязки бедренной вены как способов предотвращения тромбоэмболии легочной артерии при тромбозе глубоких вен нижних конечностей.
2. Изучить особенности развития посттромботической болезни нижних конечностей в отдаленном периоде после лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей.
3. Определить показания к транскатетерному тромболизису при тромбозах илеофemorального сегмента.
4. Определить показания к транскатетерному тромболизису в лечении тромбозов глубоких вен на уровне феморопоплитеального сегмента.

Научная новизна

1. Установлено, что применение транскатетерного тромболизиса для предотвращения тромбоэмболии легочной артерии является эффективной альтернативой перевязке бедренной вены и антикоагулянтной терапии на госпитальном этапе.
2. Впервые проведено сравнение эффективности тромболитической терапии в зависимости от локализации тромботических масс по сегментам вен нижних конечностей.
3. Доказано, что тромболитическая терапия обеспечивает более высокое качество жизни пациентов в отдаленном периоде после тромбоза глубоких вен нижних конечностей за счет снижения частоты и степени тяжести посттромботической болезни.

4. Определены клинические показания к проведению тромболитической терапии в зависимости от уровня развития тромбоза глубоких вен.

5. Впервые сформулирована тактика тромболитической терапии в зависимости от уровня развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана эффективность тромболитической терапии для профилактики тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Обоснована целесообразность тромболитической терапии при локализации тромботических масс на уровне илеофemorального сегмента. Предложены практические рекомендации по применению транскатетерного тромболиза у пациентов с тромбозом глубоких вен.

Методология и методы исследования

Набор использованных материалов исследования соответствует методологическому уровню обследования пациентов кардиохирургического профиля. Примененные методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Транскатетерный тромболизис уменьшает частоту развития посттромботической болезни при локализации тромботических масс на уровне илеофemorального сегмента.

2. Транскатетерный тромболизис уменьшает степень тяжести посттромботической болезни у пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен.

3. Транскатетерный тромболизис обладает аналогичным профилем безопасности как антикоагулянтная терапия и перевязка бедренной вены.

Личное участие автора в проведенном исследовании

Участвовал в сосудистых вмешательствах у большинства пациентов, вошедших в исследование. Автор активно самостоятельно проводил транскатетерную тромболитическую терапию. Им была составлена программа и дизайн исследования. Автор участвовал в обследовании пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде (клиническое обследование и выполнение ультразвуковой доплерографии вен, флебографии нижних конечностей), проанализировал полученные данные, провел статистическую обработку результатов.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты диссертационного исследования представлены в виде докладов на Российских конференциях с международным участием - Научно-практическая конференция «II Санкт-Петербургский форум. Лимфология XXI века: новые подходы и актуальные исследования» в секции Флебологические проблемы 10 октября 2019 года. Также представлены на конференциях Научно-практическая конференция «Санкт-Петербургский форум. Лимфология XXI века: новые подходы и актуальные исследования» в секции флебологические проблемы 2018, 2020 года. XXXV Международная конференция внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию 2019 года.

По результатам работы опубликованы 2 полнотекстных печатных статьи в журналах включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, также журналы включены в международную реферативную базу Scopus. Также опубликовано 4 тезиса.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах печатного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 178 наименований, 31 отечественных и 147 зарубежных источников. Основные результаты представлены в 12 таблицах и 32 рисунках.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология тромбоза

В 1856 году немецкий патолог Рудольф Вирхов высказал причины тромбообразования, преобразованные в классическую триаду:

1. изменение состава крови (гиперкоагуляция, ингибирование фибринолиза)
2. повреждение сосудистой стенки
3. изменение или нарушение тока крови.

Все последующие открытия считались детализацией того или иного элемента триады Вирхова. На сегодняшний день нет единого мнения о первоочередной значимости того или иного элемента триады Вирхов. Даже те ученые, которые выделяют один из элементов триады, признают важность и других причин для формирования тромба.

Вероятность тромбоза увеличивается при врожденной или приобретенной тромбофилии. Наиболее распространенными и клинически значимыми являются: тромбофилия дефицит антитромбина, дефицит протеина C и S, мутация в гене протромбина и лейденовская мутация (V фактор), гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром [Табл. 1].

Врожденные тромбофилии в популяции встречаются относительно не часто, однако при наличии других факторов риска, они значительно повышают вероятность венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [Таблица 1], [3, 16].

Таблица 1 – Вероятность венозных тромбозных осложнений в зависимости от тромбофилии

Тромбофилия	Распространённость %		Относительный риск
	В популяции	У больных с ВТЭО	
Дефицит антитромбина С	0,07-0,16	1-3	20
Дефицит протеина С	0,2-0,4	3-5	10
Дефицит протеина S	0,03-0,13	1,5	10
Лейденовская мутация V свертывания крови	3-15	20	5
Повышение уровня фактора свертывания крови VIII	11	25	5
Мутация протромбина G20210A	1-2	4-7	2-3
Гипергомоцистеинемия	5	10	2,5
Антифосфолипидный синдром	0,2	3,1	2-6

За последнее десятилетие количество проведенных генетических исследований на тромбофилию кратно увеличилось. Это связано как с обращением внимания научного сообщества на прогноз тромботического состояния в будущем, так и значимое уменьшение цены на определения генетической мутации. Но данная проблема не столь проста, и нельзя однозначно и со 100% вероятностью

предполагать возможность развития тромбоза у различных пациентов с той или иной мутацией. В связи с этим, в клинической практике невозможно точно предсказать возникновение тромбоза у определенного пациента, однако определена возможность прогнозирования риска возникновения тромбоза [3].

Приобретенные тромбофилии в большинстве случаев влияют на разные звенья коагуляционного каскада и фибринолиза [32].

К ним относятся состояния, которые сопровождаются повреждением тканей, изменением тонуса сосудов и кровотечением [4,1].

При изучении повреждения сосудистой стенки, как одной из причины тромбоза, необходимо исследовать повреждение эндотелиального слоя, который играет ключевую роль в формировании тромбоза [10,21].

Среди причин, повреждающих эндотелиальный слой, выделяют прямые повреждающие факторы – при внутривенном доступе для инфузии, постановки катетеров, установки внутрисосудистых устройств (венозные фильтры, стенты), протезирование вен и непосредственно травма, в том числе оперативная [44, 49, 55, 73]. Также необходимо выделить причины повреждения эндотелия без механического воздействия – это так называемые системные факторы, приводящие к активации системной воспалительной реакции с развитием каскада реакция приводящих к выработке биологически активных веществ (фрагменты системы комплемента, гистамина и серотонина, лейкотриенов и простагландинов, брадикинина и др.). К такому состоянию могут привести тяжелые травмы, ожоги, инфекционные заболевания, в том числе приводящие к сепсису. Активированные лейкоциты адгезируют на поверхности эндотелия, и выделяя мощные оксиданты, вызывают гибель эндотелиальных клеток, обнажая тканевой фактор и запуская каскад тромбообразования [10,21].

Нарушение тока крови может происходить в результате множества причин, таких как – варикозное расширение вен, разрушение клапанного венозного аппарата с формированием последующего венозного рефлюкса, сдавление сосуда опухолью, кистами, инфильтратами, увеличенными органами брюшной полости и лимфоузлами, сдавление костными отломками [152, 12, 21,].

Во всем мире признана одной из частых причин возникновения тромбоза – признана длительная иммобилизация. Основным фактором, приводящим к ТГВ, служит нарушение работы мышечно-венозной помпы. Также к подобным последствиям приводит и длительный постельный режим в послеоперационном периоде [22]. В связи с чем, во всем мире принята тактика ранней активизации больного, которая значительно уменьшила число тромбоэмболических осложнений [1, 67, 71, 117, 125, 142, 143].

Нарушение состава крови может возникать из-за многих причин: полицитемии, дегидратации, диспротеинемии, значительного увеличения фибриногена. К таким изменениям могут привести различные заболевания. [107]

На основании всего вышперечисленного можно сделать вывод, что тромбоз глубоких вен является полиэтиологичным заболеванием и в его лечении должен использовать мультидисциплинарный подход [3, 155].

1.2. История тромболизиса

История тромболитической терапии складывалась неоднозначно, и долгое время метод не признавался мировым медицинским сообществом. Начальной точкой в истории тромболитической терапии принято считать установление свойства гемолитического стрептококка А β лизировать кровяной сгусток в 1933 W. Tillet с соавторами эту некую “фибринолитическую” субстанцию авторы назвали стрептококковый фибринолизин [161].

В 1958 г. А.Р. Fletcher с соавторами опубликовали сообщение о первом внутривенном введении стрептокиназы больным инфарктом миокарда (ИМ) [77].

Впервые появились доказательства снижения летальности от ИМ при использовании стрептокиназы (СК), и обоснованы предположения перспективности подхода лечения больных инфарктом миокарда, но не смотря на это, вследствие недоверия научного сообщества к внутривенному тромболизису метод не получил широкого распространения [30].

Недоверие обосновывалось рядом причин: 1. отсутствием точных прямых методов доказательства эффективности тромболитической терапии (ТЛТ). 2. Сложностью способов введения (6–24-часовое капельное введение) очень больших доз фибринолизина и стрептокиназы и опасностью в связи с развитием длительного системного фибринолитического состояния [14].

В 60–70-х гг. проводились исследования по подбору оптимальных доз и режимов введения СК. Наиболее распространенный, “классический” метод введения СК был предложен в 1981 г. R. Schroder с соавторами и заключается во внутривенной инфузии 1,5 млн. ЕД СК за 60 мин. Именно так проводился тромболизис в большинстве исследований. Важным этапом в истории тромболизиса было внедрение ангиографического контроля эффективности тромболитической терапии в клинике, что впоследствии стало эталонным контролем в международных многоцентровых клинических исследованиях

тромболитической терапии по протоколу “Thrombolysis In Myocardial Infarction”(TIMI) [147].

Несмотря на большое количество работ по доказательству эффективности тромболитической терапии, метод не получил широкого распространения вследствие отсутствия крупномасштабных рандомизированных исследований о преимуществах КУТ. Для решения этого вопроса в начале 80-х гг. было проведено первое крупномасштабное исследование эффективности тромболизиса при остром инфаркте миокарда (ОИМ), которое называлось GISSI-1 [87].

В это итальянское исследование было включено 11806 больных ОИМ, половине из которых в течение первых 12 ч заболевания было введено 1,5 млн ЕД стрептокиназы в течение 1 ч. Конечной точкой исследования являлась летальность. Впервые было показано, что: 1. применение тромболизиса снижает летальность при ОИМ; 2. эффективность тромболизиса зависит от промежутка времени между началом заболевания и введением СК. При начале терапии через 1 час от начала заболевания, через 2–3 и 3–6 часов от начала заболевания летальность составила соответственно 8,2%, 9,2% и 11,7% против 14,1% в контрольной группе. Т.е., чем раньше начинается ТЛТ, тем выше ее эффективность. Эти выводы принципиально были подтверждены в исследовании ISIS-2 [61].

Более 17 тыс. больных были рандомизированы в 4 группы: больные получающие стрептокиназу, получающие аспирин, получающие аспирин и стрептокиназу и контрольную группу. В результате исследования получены данные, уменьшения 5-недельной летальности в группе СК на 25%, в группе аспирина – на 23%, а в группе СК и аспирин – на 42%. Тем самым дополнительно к подтверждению эффективности стрептокиназы была продемонстрирована высокая эффективность сочетания стрептокиназы и аспирина.

Результаты выше перечисленных исследований явились доказательной основой современной стратегии лечения ОИМ: как можно раньше ТЛТ, аспирин и в ряде случаев – гепарин.

В 1968 году Browse N.L. et al. выполнили первую систематизацию тромболизиса как способа лечения тромбоза глубоких вен. Первое сравнение

системного тромболитика и антикоагулянтной терапии на основе оценки результатов лечения 10 пациентов. Всем этим пациентам выполнена флебография. 5 из них получали стрептокиназу, а 5, с подобными флебограммами, оставались на антикоагулянтной терапии. Пришли к выводам, что флебограмма является методом выбора у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, использование стрептокиназы оправдано, если тромб свежий, если существует опасность быстрого прогрессирования тромбоза, и не оправдано при окклюзировании вены [50].

Выдающимся достижением отечественной кардиологии стало внутрикoronарное введение фибринолизина при ОИМ, которое впервые в советском союзе 5 июня 1975 г. выполнили Л.С. Матвеева, А.В. Мазаев, К.Е. Саргин, Г.В. Садовская, М.Я. Руда под руководством академика Е.И. Чазова [29, 30].

В конце 70-х годов началось активное изучение применения системного тромболитика для лечения тромбоза глубоких вен. Так в исследовании R. Watz сравнивались результаты лечения стрептокиназой и лечения гепарином в 4-летнем проспективном исследовании с акцентом на сохранение высокой венозной клапанной функции. Объективная оценка была основана на флебографии до, во время и через 1-2 месяца после терапии. Полный лизис тромба был диагностирован у 44% пациентов с высоким тромбозом, пролеченных стрептокиназой и у 6% - пролеченных гепарином. Ретроградная флебография показала нормальную функцию проксимального отдела бедренных клапанов у 92% пациентов после лечения стрептокиназой, по сравнению с 13% пациентов, получавших гепарин. Выводом послужило утверждение, что терапевтический эффект терапии стрептокиназой в данном исследовании, перевешивают любые недостатки возникших осложнений [173].

1980 г. – Marcus DeWood в своем исследовании, включающем 517 пациентов с проведенными коронарографиями в первые 24 ч от начала развития

ОИМ, пришел к выводу о взаимосвязи коронарного тромбоза и крупноочагового ОИМ [64].

В 1984 году Samuel Z. обобщил данные нескольких рандомизированных исследований по сравнению тромболитической терапии и антикоагулянтной для лечения острого проксимального тромбоза глубоких вен. Результаты были объединены из шести рандомизированных исследований, в которых флебография использовалась для подтверждения диагноза и оценки терапии. Тромболизис был достигнут в 3,7 раза чаще у пациентов, получавших стрептокиназу, чем у пациентов, получавших гепарин (95% ДИ 2,5,5.7; $p < 0,0001$). Осложнения в виде кровотечений, были в 2,9 раза чаще при использовании стрептокиназы, чем гепарина (95-процентный ДИ 1,1, 8,1, $p = 0,04$). В результате исследования получили данные о достаточной эффективности тромболитической терапии, и о ее положительном влиянии на течение заболевания, несмотря на осложнения в виде кровотечения. В 1983 г в исследовании van de Loo JC 33 больных с острым илеофemorальным тромбозом были случайным образом распределены на три группы лечения. Одна группа получала урокиназу в дозе 2200 МЕ/кг/ч, а вторая группа в дозе 1100 МЕ/кг/ч ниже нагрузочной дозы 4400 МЕ/кг/ч, заданных в десять минут. Урокиназу вводили в течение 12-часовых периодов, чередующихся с 12-часовыми периодами введения гепарина. Третья группа получала начальную дозу 250000 МЕ стрептокиназы в течение 20 мин, после чего 100000 МЕ/ч. Лечение всех пациентов, продолжалось в течение трех дней. В конце этого периода небольшое улучшение по результатам флебографии было найдено у 5 из 10 пациентов, в котором проводилось лечение урокиназой высокой дозы, у 7 из 11 пациентов, которым проводилось лечение урокиназой более низкой дозировки, и у 6 из 10 пациентов, которым проводилось лечение стрептокиназой. Дополнительное лечение в течение еще трех дней показали небольшое дальнейшее улучшение результатов с использованием урокиназы, и умеренное дальнейшее улучшение пациентов с использованием стрептокиназы. [144, 164].

В 1985 г в проспективном исследовании Kakkar et al, включившем в свое исследование 153 пациента, перенесших ТГВ, получавших антикоагулянтную терапию (Гепарин) либо тромболитическую терапию стрептокиназой, было показано превосходство тромболитической терапии. Оценивались гемодинамические изменения, происходящие в глубокой венозной системе в течение 2 лет, и соотношение гемодинамических изменений с клиническими признаками, которые впоследствии развивались. Ученые пришли к выводу, что даже в случае успеха, тромболитическая терапия не предотвращает ухудшение гемодинамики в последующем, и не имеет явного преимущества перед лечением гепарином [101].

1986 г. – исследование GISSI показало, что тромболитическая терапия стрептокиназой статистически значимо уменьшает летальность от ОИМ [87].

После того, как достаточное количество рандомизированных исследований показало эффективность тромболитических препаратов в лечении тромбоза глубоких вен, научное сообщество сфокусировало внимание на сохранение клапанной функции после перенесенного ТГВ, как предиктора ПТБ [79]. В исследовании P. Jeffrey et al больные разделены на 2 группы: получающие тромболитическую терапию и без таковой, и в последующем оценивали возникновение симптомов ПТБ на протяжении 10 лет [99].

Было показано, что пациенты в группе тромболитической терапии имели клапанную недостаточность в 9% случаев, а пациенты без тромболитической терапии - в 77%.

По данным 13 исследований, цитируемым Comerota AJ et al. в 1993 году, илеофemorальный тромбоз глубоких вен приводит к тяжелому посттромботическому синдрому при лечении только антикоагулянтами [63], (табл. 2).

Таблица 2 – Степень лизиса тромба в зависимости от метода лечения

Метод (количество случаев)	Отсутствие эффекта	Частичный лизис	Полное разрушение тромба
Гепарин (254)	82%	14%	4%
Тромболизис (337)	37%	18%	45%

Эффективным решением проблемы высочайшего риска осложнений системной тромболитической терапии является катетер направленная доставка тромболитических средств, и именно на ее изучение сфокусировалось внимание ученых в последующих исследованиях.

В 1991г Berridge et al доказывают эффективность артериального тромболизиса в своем рандомизированном исследовании при остром или подостром тромбозе периферических артерий [45].

В 1997 году Vjarnason с соавторами анализировали данные 5-летнего наблюдения за 77 пациентами и 87 нижними конечностями, в которых получили удовлетворительные результаты в 79% случаев лечения ТГВ нижних конечностей с использованием транскатетерного тромболизиса, и составила 86% для лизиса тромбов локализующихся в подвздошных венах и 63% для бедренных вен. Первичные и вторичные показатели проходимость через 1 год составили 63% и 78%, соответственно, для подвздошных вен, а 40% и 51%, соответственно, для бедренной вены. Результаты лечения были хуже при злокачественных заболеваниях, а также в результате исследования выявлено значимая зависимость между положительным результатом и сроком формирования тромба [46].

В 1999 г важным в мировой научной среде явился доклад национального многоцентрового реестра о рандомизированном проспективном исследовании лечения тромбоза глубоких вен. Проведена оценка тромболитической терапии урокиназой у 287 пациентов, в 71% случаев с поражением подвздошных вен и 25% - бедренно-подколенного сегмента. Качество тромболизиса оценивалось по 3

степеням: III степень - 100% лизис сгустка; II степень - лизис сгустка от 50-99%; I степень - лизис сгустка менее 50%. В результате III степень лизиса была достигнута у 96 (31%); II степени у 162 (52%); и I степени у 54 (17%). Осложнения в виде кровотечений возникли у 54 (18%) исследуемых, преимущественно в области пункции. Легочное кровотечение и инсульт возникли в менее 1% случаев. ТЭЛА возникла у 6 пациентов (1 %) [122].

Интересным этапом в истории развития тромболитической терапии явилась согласительная конференция по антитромботической терапии Американской коллегии врачей по заболеваниям грудной клетки (American College of Chest Physicians – ACCP), одним из выводов которой явилось отсутствие доказательства в пользу использования транскатетерного тромболизиса, как метода выбора при лечении ТГВ. Также отметили, что использование транскатетерного тромболизиса обосновано только для спасения конечности при венозной гангрене. Однако, в 2008 году на 8 согласительной конференции ACCP метод тромболитической терапии уже признан преимущественным и оправдана активная стратегия врачей на удаление тромба, включая оперативную тромбэктомию и тромболитическую терапию [103].

В 2016 г ACCP на очередной согласительной конференции у больных с острым проксимальным ТГВ нижних конечностей, предложила применять антикоагуляцию, как монотерапию вместо катетер-управляемого тромболизиса, однако в примечаниях указано, что пациентам с несомненным преимуществом от катетер управляемого тромболизиса, по таким факторам как предотвращение посттромботической болезни, стоимости и риска кровотечения, проведение КУТ предпочтительнее монотерапии антикоагулянтами [52, 103, 104, 102].

В 2010 году в Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, принята лечебная тактика при тромбозе глубоких вен. Предпочтительным является регионарное введение тромболитика непосредственно в тромботические массы. В качестве тромболитических препаратов используют стрептокиназу, урокиназу, тканевый активатор плазминогена. Проведение тромболизиса может

рассматриваться лишь у пациентов с длительностью заболевания не более 5 суток и окклюзией одного—двух анатомических сегментов венозного русла нижних конечностей. В связи с высоким риском геморрагических осложнений отбор пациентов для тромболизиса при ТГВ должен быть особенно тщательным [23].

В 2012 году в Руководстве по клинической практике общества васкулярной хирургии и американского венозного форума предложен транскатетерный тромболизис как основной метод первой линии для раннего удаления тромба при соблюдении следующих условий: а) первый эпизод ТГВ; б) симптомы ТГВ развились менее 14 дней; в) низкий риск кровотечения; д) с хорошей комплаентностью и приемлемой продолжительностью жизни [120].

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что транскатетерный тромболизис является методом выбора только при соблюдении большого количества условий и в связи с неоднозначностью проведенных исследований на данный момент метод не получил широкого распространения при лечении больных с тромбозом глубоких вен. Однако в современных условиях жизни и развития медицинских технологий, необходимо учитывать не только ранние успехи в лечении тромбоза глубоких вен, достигающиеся предотвращением тромбоэмболии легочной артерии и купированием симптомов тромбоза, но и отдаленные результаты такого лечения – недопустимости, либо уменьшения проявлений посттромботической болезни. Ввиду его возникает необходимость дальнейшего исследования транскатетерного тромболизиса, как метода наиболее полно отвечающего современным аспектам лечения тромбоза глубоких вен.

1.3. Антикоагулянтная терапия

Антикоагулянтная терапия являлась неотъемлемой частью лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей на протяжении всего периода существования. Со времени открытия нефракционированного гепарина и по сегодняшний день лечение антикоагулянтами проводилось как совместно с хирургическим лечением, так и использовалось как самостоятельный метод [78, 3].

За последние десятилетия несколько изменился подход к пациентам с тромбозом глубоких вен, начиная от режима ведения таких пациентов, заканчивая профилактикой рецидива тромботических осложнений [133, 9]. Во времена, когда в арсенале докторов был только нефракционированный гепарин, сложно было представить ведение пациентов с тромбозом глубоких вен в амбулаторных условиях. Именно благодаря появлению антикоагулянтов длительного действия, появление НМГ и прямых оральных антикоагулянтов лечение не эмболоопасных тромбозов перешло в амбулаторный режим, однако не только длительность прогнозируемой антикоагуляции позволила упростить лечение неэмболоопасного тромбоза глубоких вен, но и ряд существенных преимуществ ПОАК и НМГ, которые будут представлены далее [81].

Нефракционированный гепарин

Началом фармакологической антикоагулянтной терапии можно считать 1916 год, когда студент университета Балтимора Джей Маклин, по поручению своего учителя профессора Уильяма Хауэля начал изучать тромболитическую активность человека. И обнаружил, что гепарфосфатид не только не провоцирует возникновение тромбоза, но и наоборот его предотвращает. Его наблюдение было опубликовано в американском журнале физиологии. Именно с этого момента начались подробные исследования полученного физиологического эффекта, и в 1941 году Французская лаборатория выпустила первый коммерческий гепарин. Нефракционированный гепарин сразу же получил широкое распространение по всему миру, и по сей день широко используется, особенно ввиду его короткого периода полураспада, благодаря чему отвечает требованиям антикоагуляции при возможности кровотечения. Наиболее оптимальным путем введения НФГ в настоящее время является введение внутривенное через специальный инфузомат [3].

В современных клинических рекомендациях, также указана возможность применения нефракционированного гепарина, однако предпочтение отдается

низкомолекулярным гепаринам ввиду удобства их использования, большей продолжительности действия, выраженной инактивации Ха фактора, меньшей частоте геморрагических осложнений и меньшего влияния на функцию тромбоцитов [3,23].

Исторически использовались разные схемы ведения пациентов с тромбозом глубоких вен, с изменением расчетной дозы НФГ и кратности его применения [139]. Так первоначально антикоагулянтная терапия проводилась нефракционированным гепарином, с подбором дозы индивидуально. Однако вскоре было замечено, что подкожный, дробный путь введения гепарина приводит к резким перепадам показателей системы гемостаза и не отвечает требованиям стабильной антикоагуляции. Так в ряде исследований ESSENCE, INTERACT и SYNERGY определено, что у 2/3 больных с острым коронарным синдромом значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) не достигали терапевтического диапазона в первые 12 часов лечения [60, 76, 85].

Также проведено достаточное количество исследований, в которых указывается на значительный перепад АЧТВ в течение суток при дробном подкожном введении нефракционированного гепарина [60, 76, 85].

Одним из важнейших свойств нефракционированного гепарина является быстрый период полураспада, что позволит четко контролировать систему гемостаза при повышенном риске кровотечения. Именно благодаря этому, при тромболитической терапии нефракционированный гепарин стал препаратом выбора при проведении тромболитической терапии.

Непрямые оральные антикоагулянты (антагонисты витамина К)

История открытия непрямых антикоагулянтов, очень интересна. В 20-х годах XX века на северных территориях США и Канады, был отмечен случай умирания коров от кровотечения. Как выяснилось позже, умершие коровы накануне ели испорченное сено донника, которое является природным

антикоагулянтом. А в 1929 году было продемонстрировано, что данное состояние связано с недостаточным функционированием протромбина [141].

Но до 1940 годов не удавалось выделить то самое вещество, которое вызывало кровотечения. В 1941 году первым запатентованным лекарственным препаратом стал дикумарол. А всем нам известный варфарин был создан только к 1948 году Карлом Линком, продолжившим исследования в этой области. И использовался он отнюдь не для лечения пациентов, а как отрава для крыс [112].

Переворотом в антикоагулянтной терапии стало открытие, что варфарин значительно превосходит по антикоагулянтным свойствам дикумарол. После неудачного курьезного случая отравления солдата армии США в 1951, ученые принялись к изучению антикоагулянтных свойств варфарина. Спустя некоторое время пришли к выводу о возможности его использования в качестве терапевтического антикоагулянта.

С момента широкого внедрения, варфарин прочно занял свою нишу в лечении пациентов сердечно-сосудистого профиля. Наибольшее распространение он получил как препарат, назначаемый в кардиохирургии и кардиологии – мерцательная аритмия, длительная антикоагуляция при искусственных клапанах сердца и непродолжительная при биологических [92].

Главным недостатком препарата является необходимость контроля терапевтической дозы и достижения терапевтического окна антикоагуляции, которое выражается в международном нормализованном отношении, проведении протромбинового теста [5, 23].

Еще одной точкой его приложения явилась профилактика и лечение тромбозов глубоких вен нижних конечностей и ассоциированная с ним тромбоэмболия легочной артерии, а также крупные ортопедические и абдоминальные операции [3, 23].

На сегодняшний день ввиду появления прямых оральных антикоагулянтов и низкомолекулярных гепаринов роль варфарина в лечении тромбозов глубоких вен и дальнейшей профилактике снизилась. Одним из важнейших плюсов на сегодняшний день, является низкая стоимость варфарина, что позволяет

использовать его в различных регионах у людей с разным уровнем дохода. В кардиохирургии варфарин до сих пор широко используется в профилактике тромботических осложнений при операциях на клапанном аппарате сердца [3].

Низкомолекулярные гепарины

В последнее десятилетие роль антикоагулянтной терапии в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей значительно выросла [8, 157]. С появлением современных низкомолекулярных гепаринов, прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) появилась возможность ведения таких пациентов даже в амбулаторных условиях, что отвечает современным требованиям жизни пациентов. Первый препарат их группы низкомолекулярных гепаринов – надропарин был получен во Французской лаборатории в 1985. С появлением гепаринов низкой молекулярной массы использование НФГ сократилось [90]. Они отвечают высоким требованиям безопасности, эффективности и удобства применения. Главными их преимуществами по сравнению с нефракционированным гепарином являются:

- высокая биодоступность
- продолжительное действие
- выраженная инактивация Ха фактора
- меньше влияние на функцию тромбоцитов
- меньшая частота геморрагических осложнений

НМГ превосходили НФГ по многим свойствам, однако имел значимое ограничение - высокую стоимость. По мере распространения и появления современных методов синтеза НМГ стоимость стала приемлемой, и низкомолекулярные гепарины прочно укрепились в практике лечения тромбозов глубоких вен и профилактике тромбоземболических осложнений [7,8, 95, 96].

В современных клинических рекомендациях введение парентеральных антикоагулянтов предшествует введению пероральных. Так в рекомендациях 2015

года рекомендуется 5-дневный курс парентеральных антикоагулянтов с последующим переходом на антагонисты витамина К или прямые оральные антикоагулянты. Однако, как показали исследования, современные ПОАК, такие как апиксабан и ривароксабан, могут использоваться и с первых дней лечения тромбоза глубоких вен.

Отдельного внимания заслуживают беременные пациентки и больные онкологического профиля. [6] Использование НМГ у данных групп больных показало свою хорошую безопасность и эффективность. Также было доказано отсутствие проникновения НМГ через плацентарный барьер, что позволяет использовать НМГ во время беременности при появлении тромботических осложнений [3, 23, 24, 135]

Использование низкомолекулярных гепаринов оказалось оправданным как в профилактике тромбозных осложнений у оперированных больных, с онкологией различной локализации, так и в лечении тромбоза глубоких и поверхностных вен [58, 97, 130, 178].

В настоящее время несколько изменился подход к лечению пациентов с флотирующими участками тромба. В клинических рекомендациях по венозным тромбозным осложнениям от 2010 года, эмболоопасным признавался тромб с длиной флотации более 4 см, а уже в клинических рекомендациях по венозным тромбозным осложнениям от 2015 года эмболоопасной определялась длина флотирующего участка тромба в 7 см. Роль антикоагулянтной терапии признавалась всегда, и антикоагулянтная терапия применялась как совместно с хирургическим вмешательством, так и как самостоятельный метод лечения ТГВ [3, 23].

Прямые оральные антикоагулянты

С момента создания данного вида антикоагулянтов они получили название новых оральных антикоагулянтов, и во многих исследованиях указывается именно такое название. Так в 2010 году представлен широкий обзор новых оральных

антикоагулянтов, где присутствуют и 3 препарата, зарегистрированные в Российской Федерации – аписабан, дабигатран, ривароксабан [81].

Прямые оральные антикоагулянты блокируют Ха фактор, что позволяет уменьшить образование тромбина и его действие на внешний и внутренний каскады свертываемости крови [26, 33, 93].

Прямые оральные антикоагулянты вначале своего пути применения в РФ использовались для профилактики тромбоэмболических осложнений при ортопедических операциях. В 2011 году данная группа препаратов была одобрена Евросоюзом для лечения тромбоза глубоких вен. Такой препарат как ривароксабан прошел 3 этапа исследований по оценке эффективности и безопасности - EINSTEINDTV, EINSTEIN – Pulmonary Embolism, EINSTEIN – Extension. В исследовании EINSTEINDTV, включавшего 3449 больных ТГВ показано, что антикоагулянты превосходят варфаринотерапию по частоте рецидива заболевания: 2,1% и 3,0% случаев соответственно, а также по частоте больших и клинически значимых кровотечений 8,1% и 8,1% случаев соответственно [42].

Второе исследование EINSTEIN -Pulmonary Embolism - 4832 пациентов с подтвержденной тромбоэмболией легочной артерии. При терапии ривароксабаном частота больших и клинически значимых кровотечений наблюдалась у 10,3% пациентов и 11,4% пациентов при лечении варфарином. Рецидив ТЭЛА в группе ривароксабана составил 2,1% случаев, тогда как в группе варфаринотерапии 1,8% случаев [39].

И, наконец, исследование EINSTEIN -Extension, куда вошли 1196 пациентов и проведено сравнение продленной терапии ривароксабаном. Частота ретромбоза составила 1,3% случаев на ривароксабане и 7,1% случаев на фоне приёма плацебо. Большие кровотечения наблюдались у 0,7% пациентов в группе, в которой проводилось лечение ривароксабаном и не наблюдались в группе плацебо [59].

В связи с увеличением количества эндовенозных лазерных облитераций при лечении варикозной болезни интересным является и применение ПОАК в лечении термоиндуцированного тромбоза глубоких вен. Так Фокин А.А. и соавторы пришли к выводу, что в сроки 6-25 дней происходит значимый регресс

термоиндуцированных тромботических масс в глубоких венах. В исследовании Кривощекова И.О. и Мигунова И.О. оценивалась эффективность и безопасность ривароксабана на примере лечения 39 больных. За весь период наблюдения до 12 месяцев не было зафиксировано геморрагических осложнений, рецидива или прогрессирования венозного тромбоза, а также развития легочной эмболии [13].

Наряду с ривароксабан по схожему принципу проводились исследования клинической эффективности другого перорального антикоагулянта – апиксабана.

Так проведено исследование AMPLIFY по оценке лечения ТГВ и ТЭЛА, в которое вошли 5395 пациентов. Частота рецидивов тромбоэмболических осложнений при лечении ривароксабаном оказалась сопоставима с варфарином и составила 2,3% и 2,7%, соответственно. Однако, апиксабан показал большую безопасность по возникшим кровотечениям: 4,3% случаев против 9,7%.

Также проведено исследование AMPLIFY Extension для оценки эффективности апиксабана при длительном лечении ТГВ [34]. В исследование включено 2482 пациента. Длительность антикоагулянтной терапии составила 6-12 месяцев. Больные разделены на три группы:

1. принимающие терапевтическую дозу апиксабана (5 мг 2 раза в день),
2. принимающие профилактическую дозу апиксабана (2,5 мг 2 раза в день),
3. принимающие плацебо.

Выявлено, значительное снижение риска ретромбоза в 1(1.7%) и 2 (1.7%) группе, против 8,8% в 3 группе. При исследовании такого осложнения как кровотечение, малых и больших, получены следующие данные: в 1 группе отмечено – 4.3% кровотечений, во 2 группе 3.2% кровотечений и в группе плацебо 2.7% кровотечений. Выводом данного исследования явилось заключение о безопасности приема апиксабана, и высокая эффективность в предотвращении тромбоэмболических осложнений в отдаленном периоде.

Помимо клинической эффективности, безусловно, важна и экономическая составляющая лечения. Попытка обосновать экономическую эффективность применения апиксабана предпринята Шаталовой О.В. и соавторами.

Проанализированы затраты лечения пациентов с ТГВ и ТЭЛА с использованием ривароксабана и варфарина. На одного больного при использовании ривароксабана в лечении ТГВ можно сэкономить 3353,35 рублей, а при лечении ТЭЛА 2020,71 рублей. Безусловно, экономически не выгодным является многократный контроль МНО [31].

Также одним из наиболее распространенных представителей прямых оральных антикоагулянтов является дабигатранэтексилат. Механизм действия обусловлен прямым ингибированием IIa фактора. Эффективность и безопасность данного препарата оценивалась в 4 крупнейших исследованиях RE-COVER, RE-COVERII, RE-SONATE RE-MEDY.

В исследовании RE-COVER оценивалась эффективность дабигатрана по сравнению с варфарином. Исследование включило 2539 пациентов. Так в группе дабигатрана рецидив тромбоземболических осложнений в 6-месячном периоде составил 2,4%, а в группе варфарина - 2,1%. Аналогичные результаты были получены и в исследовании RE-COVERII: 2.3% и 2.2%. Не получено достоверной разницы в развившихся геморрагических осложнениях между группами в обоих исследованиях, что подтвердило безопасность использования данного препарата.

В исследование RE-SONATE вошло 1343 пациента. 71% пациентов имели изолированный ТГВ. Снижение частоты тромбоземболических осложнений в период 6-18 месяцев составило для группы пациентов принимавших дабигатран 0,4% против 5,6% для группы пациентов использующих плацебо, при закономерном увеличении частоты больших и клинически значимых кровотечений в группе пациентов принимавших дабигатран: 5,3% против 1,8% для группы пациентов использующих плацебо [148].

И, наконец, исследование дабигатрана RE-MEDY, в которое включено 2856 пациентов. Оценивалась эффективность дабигатрана в продленной профилактике (36 месяцев) ВТЭО в сравнении с варфарином. В группе дабигатрана рецидив возник в 1,8%, и у 1,3% при приеме варфарина. Частота больших геморрагических осложнений составила 0,9% при приеме дабигатрана и 1,8% при приеме варфарина. Выводом исследования явилось то, что дабигатран оказывает такое же влияние,

как и варфарин на риск рецидива тромбоэмболических осложнений, однако обладает большим профилем безопасности в плане развития кровотечений [148].

Антикоагулянтная терапия при тромбозах глубоких вен проводится всем без исключения пациентам при отсутствии противопоказаний к ней и решает важнейшую задачу – останавливает прогрессирование тромбоза.

1.4. Хирургическое лечение, перевязка бедренной вены

Цели хирургического лечения аналогичны основным целям лечения тромбоза глубоких вен – предотвращение тромбоэмболии легочной артерии, восстановление кровотока и, как считалось, профилактика посттромботической болезни. Несмотря на то, что, на первый взгляд, радикальная тромбэктомия в кратчайшие сроки восстанавливает просвет венозного русла и должна служить профилактикой как ранних, так и поздних осложнений, она вызывает серьезную травму эндотелиального слоя. Эндотелиальный слой обладает огромным количеством функций, и при повреждении вероятность повторного тромбоза возрастает многократно. Также благодаря явлениям флебита и механическому повреждению при выполнении тромбэктомии повреждается клапанный аппарат вены, что в отдаленном периоде приведет к ПТБ. В связи с этим, радикальная флебэктомия выполняется редко, и большинство оперативных вмешательств заключаются в удалении флотирующей части тромба для предотвращения ТЭЛА [3, 23].

Одной из главных сложностей выполнения радикальной тромбэктомии является давность тромбоза. Тромбоз глубоких вен в начале своего возникновения часто не имеет яркой клинической картины, в связи с чем диагностика данного состояния затруднена на ранних сроках [91, 154]. При наличии тромботических масс длительное время в венозном русле происходит связывание тромботических масс со стенкой путем фиброзирования, и их удаление либо невозможно, либо вызывает серьезные повреждения венозной стенки. Также при длительном

тромбозе происходит тромбирование дистального русла, поэтому о радикальности лечения уже не может быть и речи [17].

Перед научным сообществом стоял выбор метода, который бы отвечал следующим критериям:

- предотвращал ТЭЛА
- не усугублял бы ПТБ в отдаленном периоде.
- не требовал специального технического оснащения
- был бы технически легко выполним

При тромбозе бедренно-подколенного сегмента таким методом является перевязка бедренной вены. С момента появления рассасывающихся нитей, стали отмечать, что при рассасывании нитей в определенном проценте случаев восстанавливается просвет лигированной вены. Это означает, что данное оперативное вмешательство не только предотвращает тромбоэмболию легочной артерии, но и может уменьшить с течением времени явления ПТБ.

Широкое исследование, перевязки ПБВ, получила в 1945 году, когда различные авторы высказали предположение не только о защите от эмболических осложнений, но и от дальнейшего распространения тромбоза [75, 82, 126, 128].

Еще в 1961 году в исследовании Agrifoglio G., Edwards E. A. сравнивалось частота развития посттромботической болезни при лигировании поверхностной бедренной вены и нижней полой вены. В исследование включено 195 пациентов, задачами исследования явилось определение эффективности предотвращения тромбоэмболии легочной артерии и определение какой из методов дает больше осложнений в отдаленном периоде. Авторы пришли к выводу, что при лигировании НПВ достигается цель предотвращения ТЭЛА, однако возникает выраженный отечный синдром [35].

В 1964 году Мозесом и соавторами проводилось сравнение лигирования НПВ и лигирования на более низких уровнях. Пришли к выводу о наилучшей эффективности в плане предотвращения тромбоэмболии при лигировании НПВ, а также сделали вывод, что отдаленные осложнения связаны не с высотой

лигирования, а самим тромботическим процессом в пораженных венах [17]. Схожие результаты были получены в более поздних исследованиях [32, 108].

Однако были и работы, в которых высказано предположение о переоценке роли перевязки бедренной вены и нижней полой вены по сравнению с антикоагулянтной терапией в плане предотвращения тромбоэмболии легочной артерии, особенно у пациентов с сердечной и легочной недостаточностью. А также неоднозначности интерпретации отдаленных результатов лечения с использованием перевязки бедренной вены [127].

Формирование флотирующей части тромба чаще происходит в месте впадения вен меньшего калибра в более крупные. Статистически наиболее часто происходит тромбоз поверхностной бедренной вены и формирование флотирующей части тромба именно в просвет общей бедренной вены.

Так в 2011 году опубликованы данные лечения 25 больных в РНЦХ имени Петровского. Эмболоопасными признавались тромбы с длиной флотирующей части более 4 см. У пациентов выполнялась перевязка ПБВ 14 (56%), Тромбэктомия из ОБВ + перевязка ПБВ 7 (28%), Тромбэктомия из ОБВ + пликация ПБВ 4 (16%). Рецидив ТЭЛА отмечен в 1 случае. В ближайших результатах отмечена регрессия симптомов венозного стаза в 21 случае (81%). На основании полученных данных авторы пришли к выводу что перевязка и лигирование ПБВ эффективный и безопасный метод лечения ТГВ, и профилактики ТЭЛА [20].

Перевязка поверхностной бедренной вены отвечает всем требованиям, предъявляемым к оперативным вмешательствам, и получила значительное распространения на территории России и постсоветского пространства.

Технически перевязка бедренной вены выполняется следующим образом: Оперативное лечение проводится под общей анестезией или спинномозговой. Стандартным доступом по линии Кена длиной 10-15 см обнажают ПБВ, ГБВ и место впадения в ОБВ. Лигирование ПБВ проводится тотчас дистальнее места впадения глубокой вены бедра и очень важным критерием выполнения данного оперативного вмешательства является полная проходимость глубокой вены бедра.

Также рекомендовалось отсечение ПБВ при возникновении выраженного флебита и возможности его проксимального распространения. Проксимальную культю также лигируют или ушивают непрерывным швом.

При наличии флотирующей части тромба в ОБВ оперативное лечение дополняется паллиативной тромбэктомией. При обнажении ОБВ, ПБВ, ГБВ на них накладывают турникеты, включая все их притоки. Особенно важным является наложение турникета на ОБВ, которое должно быть выполнено выше места флотирующей головки. После чего выполняется флеботомия, окончательным зажимом удаляется флотирующая головка тромба. После чего убедившись в свободе проксимального русла, получив хороший ретроградный кровоток из ОБВ и антеградный кровоток из ГБВ - производят лигирование ПБВ. (Рисунок 8)

В современных клинических рекомендациях указана только пликация нижней полой вены как метода выбора при эмболоопасном тромбозе супраренального отдела НПВ, и невозможности эндоваскулярного удаления тромба, с предварительной прямой тромбэктомией из нижней полой вены [3].

С широким распространением антикоагулянтной терапии и появлением методов лизирующих тромботические массы (как системных, так и региональных) возникла необходимость сравнения как ранних послеоперационных осложнений, так и поздних.

1.5. Физиологические аспекты тромболитической терапии

Здоровая сосудистая сеть имеет целый ряд механизмов, поддерживающих тонкую грань между гиперкоагуляцией и гипокоагуляцией. Безусловно так точно сформулированная знаменитая триада Вирхова и по сей день имеет высочайшую актуальность. Для того чтобы разобраться патофизиологию тромболитической терапии необходимо рассмотреть физиологические принципы тромбообразования и понять из чего состоят тромботические массы [2, 136].

Процесс тромбообразования в независимости от этиологических факторов в своем развитии имеет ферментативную основу, и очень важно отметить, что

основоположником ферментативной теории является российский ученый, профессор Шмидт, работающий в Дерптском университете, опубликовавший за более чем 30 летний период целый ряд работ, посвященных механизмам свертывания крови. И только в начале XX века данная теория получила широкое распространение благодаря поддержке немецким ученым Р. Морвитцем [15].

Физиологический процесс свертывания крови условно разделен на 3 стадии – стадия инициации или активации, 2 стадия – коагуляции и наконец 3 стадия – ретракции [28].

В современных представлениях физиологических реакций также имеет значение 4 стадия – локализации процесса. После ретракции сгустка, который в физиологических процессах должен закрыть повреждение в сосудистой стенке, процесс коагуляции должен остановиться и не приводить к окклюзии развивающимся сгустком просвета сосуда [105].

1 стадия инициации представляет собой каскад ферментативных реакций, результатом которого является образование X (фактор Стюарт - Прауэра) в активную форму, выполняющего в комплексе с фактором Va функцию протромбиназы (Рисунок 1). Образование протромбиназы может проходить двумя способами – через внешний путь активирования и внутренний. Формирование через внешний путь происходит невероятно быстро, буквально секунды, и начинается с активации проконвертина (VII фактора) тромбопластином, и с факторами XII a, Xa, IXa, и каллекреином. Все это ведет к активированию фактора Стюарта - Прауэра (X) и небольшого количества тромбина (IIa) который уже в свою очередь ведет к необратимой агрегации [124, 168].

Активатором внутреннего пути является фактор Хогемана (XII), который активируется травмированной поверхностью, коллагеном, адреналином и запускает каскад превращения ферментов, результатом которого является активирование теназного комплекса (IXa, VIIIa), который в свою очередь активирует X фактор [140].

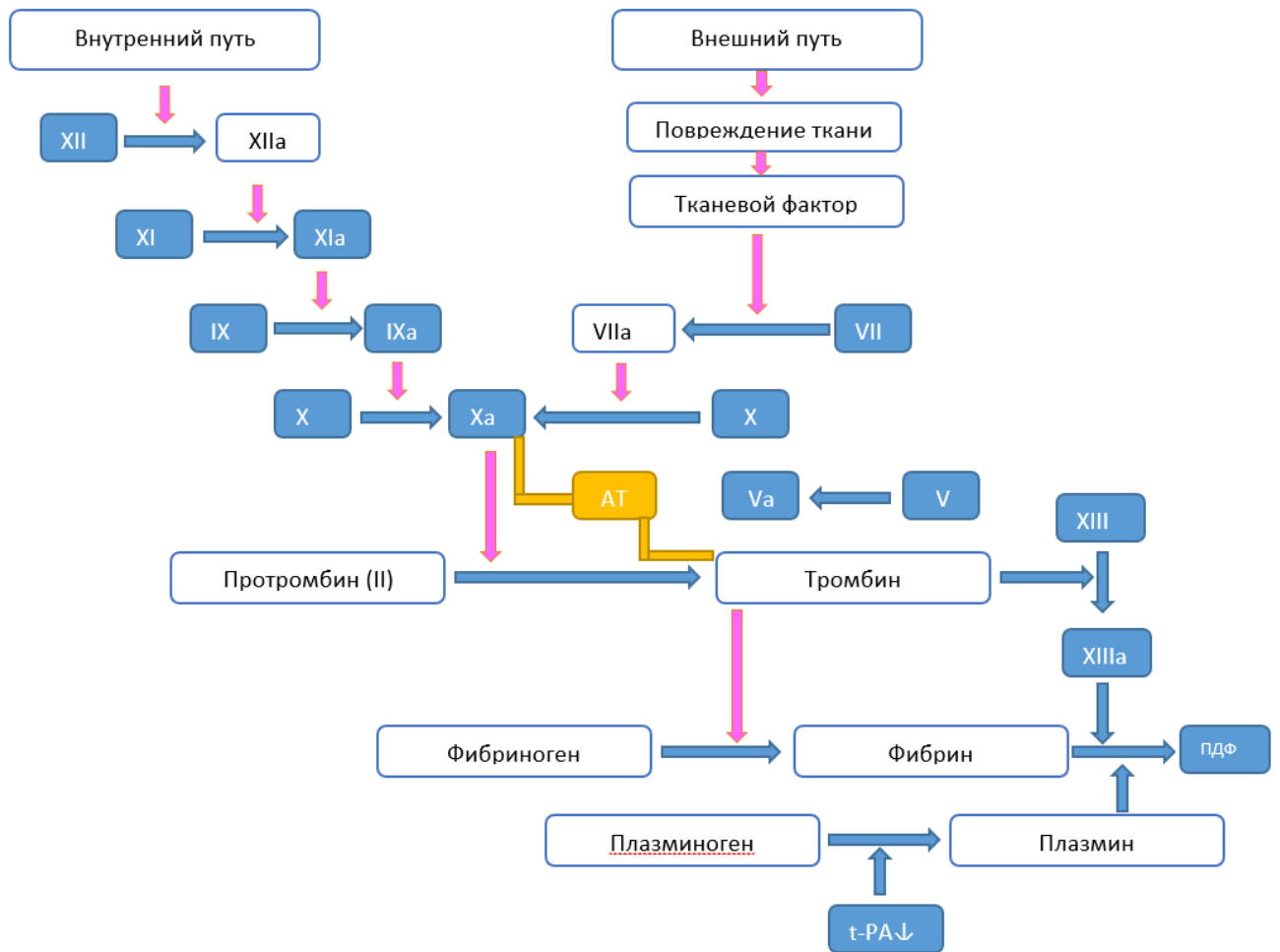


Рисунок 1 – Каскад коагуляции 2 типа внутренний и наружный

Именно в первой стадии действуют наибольшее количество этиологических факторов, связанных с возникновением тромбоза глубоких вен, на разные звенья патогенеза. Именно на данную стадию действуют такие причины возникновения ТГВ как стаз крови и повреждения эндотелия (катетеризации, манипуляции, травмы и переломы, оперативные вмешательства), онкологические заболевания и химиотерапевтическое лечение, беременность и послеродовой период, прием гормональных средств (КОК) и так далее.

2 Стадия – коагуляции заключается в действии протромбиназы и сводится к протеолитическому расщеплению протромбина, благодаря чему появляется фермент тромбин, обладающий свертывающей активностью.

3 стадия – ретракция сгустка достигается за счет последовательных реакций перехода фибриногена в фибрин, на первом этапе происходит разрушение

фибриногена до мономеров, путем отщепления фибринпептида А и В, в дальнейшем благодаря процессу полимеризации мономеры объединяются в димеры и олигомеры, постепенно превращающиеся в волокна фибрина – фибрина S (soluble), они легко растворимы протеазами и только после вмешательства фибринстабилизирующего фактора (XIII) который в при участии ионов Са дополняет фибрин s перекрестными связями, в результате чего образуется фибрин I (insoluble) трудно растворимый, и благодаря наличию тромбоцитов в сгустке происходит явление ретракции.

Для дальнейшего понимания тромболитической терапии необходимо рассмотреть физиологический процесс фибринолиза (Рисунок 3). Фибринолиз неразделимо сопровождает процесс свертывания крови и более того активируется теми же факторами (XII, калликреином). Основным ферментом, расщепляющим фибрин, является плазмин. В крови циркулирует его предшественник плазминоген, в виде 2 форм – глю-плазминогена и лиз-плазминогена. Лиз-плазминоген приблизительно в 20 раз быстрее трансформируется физиологическими активаторами в плазмин, и имеет большее сродство к фибрину. Фибринолиз протекает также по двум основным путям – внешнему и внутреннему. Внешний путь активации плазминогена осуществляется за счет тканевого активатора плазминогена ТРА, который преимущественно синтезируются в эндотелии и урокиназы преимущественно синтезируемой в юкстагломерулярном аппарате (также образуется в фибробластах, пневмоцитах, эндотелии). Внутренний путь активации плазминогена в свою очередь разделяется на Хогеман-зависимы и Хогеман-независимый. Хогеман-зависимый путь служит в основном для растворения внутрисосудистых сгустков образующихся в крови, протекает достаточно быстро и активируется XII фактором, Хогеман-независимый в основном активируется протеином С и S.

Очень важным является рассмотрение сроков организации и деградации тромба, поскольку от этого напрямую зависит возможность проведения тромболитической терапии.

Разобрав основные пути фибринолиза, можно разделить основные фибринолитические препараты на 4 группы:

- активаторы плазминогена (биологические)
- активаторы плазминогена рекомбинантные
- новые активаторы плазминогена
- прямые фибринолитики

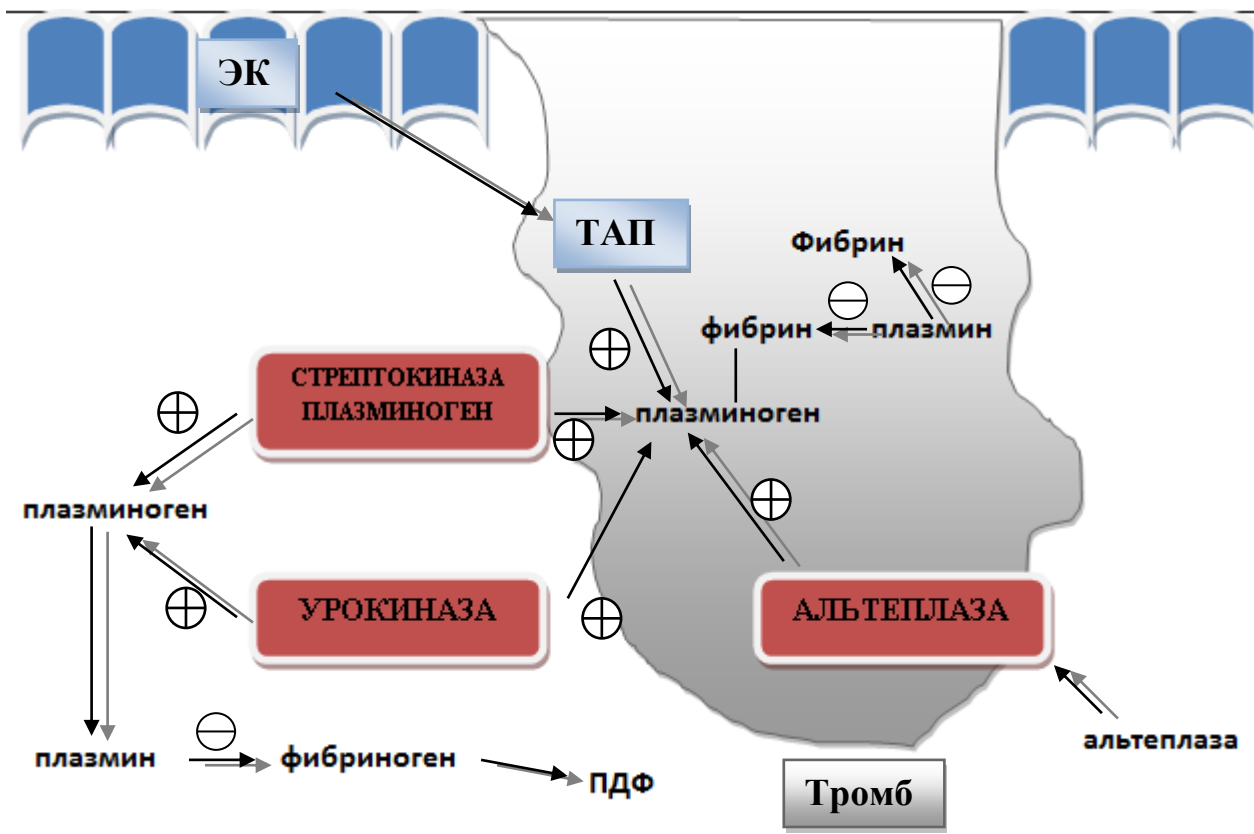


Рисунок 2 – Схема действия фибринолитических препаратов

Плавню переходя от физиологических аспектов гемостаза к методике проведения транскатетерного тромболизиса.

Основным преимуществом транскатетерного тромболизиса является прямая доставка фибринолитических препаратов [48, 45].

1.6. Обзор тромболитических препаратов

1938 год ознаменовался доказательством выделения β -гемолитическим стрептококком группы А фермента стрептокиназы, и на наш взгляд это явилось отправной точкой в поиске идеального тромболитического препарата.

Н. Milstone в 1941 г., в своей статье указал на необходимость специального фактора “euglobulin” для реализации фибринолитической активности штамма стрептококков группы А [123]. Через 4 года после этого L.R. Christensen доказал в своей работе на наличие плазминогена, активирующегося “стрептококковым фибринолизинном”, переходящего в активный энзим “плазминоген” [57].

Одно из первых сообщений об успешном применении прямых фибринолитических средств появилось в 1955 г., когда G. Tillet использовал стрептокиназу для лечения тромбоза и эмболии в артериальной и венозной системе, на группе из 10 больных [30, 131]. Стрептокиназа самостоятельно не является ферментом, попадая в организм связывается с плазминогеном, образуя комплекс. Это приводит к структурному конформационному изменению плазминогена внутри комплекса, открывая протеолитический активный сайт, который может расщеплять другие плазминогенные молекулы в плазмин, запуская фибринолиз [132].

Стрептокиназа имеет период полураспада 20 минут. Используемая в терапевтических дозах она не инактивируется системными ингибиторами плазминогена, вследствие чего происходит системная активация и расходуется фибриноген, что в свою очередь ведет к большему числу осложнений в практической деятельности [47, 86, 137].

С момента внутривенного применения стрептокиназы многие авторы отметили наличие аллергических реакций. В последующих работах было доказано наличие антистрептокиназных антител в крови человека, что обусловлено широким распространением стрептококка в популяции. Но титр таких антител был

не высок, вследствие чего аллергические реакции встречались в 0.1% при первичном введении препарата, однако также было выяснено, что титры антител быстро нарастают в течение последующих нескольких дней после тромболитической терапии и могут достигать 1000 кратного превышения по сравнению с исходным уровнем. Данный факт вызывал опасения при повторном введении стрептокиназы.

Стрептокиназа продавалась под разными названиями - Kabikinase (Pharmacia & Upjohn, Somerset County, NJ) и Streptase (CSL Behring, King of Prussia, Pa). Однако в момент развития тромболитической терапии, широкого распространения в практической медицине не получил ввиду его аллергогенности и наличия лучших фибринолитических средств, однако из-за его низкой стоимости довольно часто закупался в развивающихся странах.

На протяжении нескольких последующих десятилетий стрептокиназа оставалась единственным тромболитическим препаратом, используемым в клинической практике, учитывая частоту побочных эффектов, научное сообщество не прекращало поиск новых тромболитиков.

Следующим поколением тромболитических препаратов явилась разработка Ацилированный плазминогенстрептокиназный комплекс (АПСАК). Ввиду его увеличенного периода полураспада по сравнению со стрептокиназой, на него возлагались большие надежды в качестве лучшего тромболитического препарата. По своей аллергогенности и инактивации антителами АПСАК схож со стрептокиназой, ввиду чего не рекомендовалось его повторное введение. В 1988 году были опубликованы предварительные результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования проведенного для оценки выживаемости при однократном введении АПСАК до 6 часов от начала острого инфаркта миокарда. Группа исследования включала 1004 пациента, наблюдавшихся не менее 30 дней. Было выявлено что 61 (12.2%) из 502 пациентов, получавших плацебо, умерли в сроки до 30 дней по сравнению с 32 (6.4%) из 502 пациентов на АПСАК. Последние данные составили разницу в смертности 47%. После чего запись пациентов была приостановлена [53, 158].

На заре становления данного препарата многие не крупномасштабные исследования показали его большую эффективность по сравнению со стрептокиназой. В многоцентровом рандомизированном исследовании TEAM-2, где проходило сравнение использования стрептокиназы и анистерплазы у 370 пациентов до 76 лет с зарегистрированным при ЭКГ подъемом сегмента ST, с клинической картиной до 4 часов, в котором было показано, что полное восстановление кровотока в коронарных артериях выявлялось у анистерплазы (83%), чем стрептокиназы (72%) [38].

В Последующем в одном из самых крупных многоцентровых рандомизированных исследований ISIS – 3 достоверного уменьшения смертности при введении анистерплазы по сравнению со стрептокиназой выявлено не было, вероятно ввиду дорогостоящего применения и отсутствия явного клинически лучшего эффекта по сравнению со стрептокиназой применения АПСАК не получило широкого распространения [159].

Урокиназа

Название препарата напрямую связано с местом его выработки – клетками почечной ткани. В 1947 впервые в публикации обозначена фибринолитическая активность мочи.[113]

Первая публикация о выделении активатора плазминогена из мочи была выполнена Ploug J, Kjeldgaard в 1956 г. [131, 144].

В 1957 году описали механизм активации плазминогена урокиназой. Существует три метода производства урокиназы – из мочи здоровых молодых людей, из клеточной культуры почек человека или с помощью генной инженерии. Механизм действия урокиназы связан с активацией плазминогена на фибрине и фибриногене, ввиду чего системная тромболитическая активность схожа со стрептокиназой. Одним из важнейших преимуществ над стрептокиназой явилась меньшая антигенная активность, поскольку урокиназа в малых концентрациях присутствует в плазме крови. (10 мкг/л) [131, 176].

После чего урокиназа становится один из основных тромболитических агентов, используемых в практической медицине при различной локализации тромбоза [54, 96, 110, 145, 170, 175]. Особое внимание уделялось проблемам эмболии легочной артерии, летальность от которой, в то время, была чрезвычайно высока [43, 66, 96, 110].

Проурокиназа

В 1979 г. была выделена еще одна форма урокиназы (УК). Она обладает такой же молекулярной массой, как высокомолекулярная УК, но имеет достаточно большие отличия, в опытах с синтетической проурокиназой доказано, что она имеет относительную стабильность в плазме крови, и не запускает фибринолиз в отсутствие фибрина. Очень важным уточнением является то, что фибрин сам по себе не активирует данный процесс, а лишь вмешивается в конкурентное ингибирование с плазмой крови [51, 62].

Если проурокиназа специфически связывается с поверхностью фибрина, то высокомолекулярная УК связывается фибрином непрочно, а низкомолекулярная УК совсем не связывается с фибрином. Все три формы урокиназы взаимосвязаны: одноцепочечная проурокиназа путем протеолитического расщепления небольшим количеством плазмина превращается в двухцепочечную высокомолекулярную урокиназу, а эта форма под воздействием уже большого количества плазмина расщепляется до низкомолекулярной формы [68, 88].

Большинство проведенных исследований по применению урокиназы были проведены при ТЭЛА и периферических тромбозах, в которых была доказана эффективность и безопасность применения [84, 114, 171, 145].

Однако огромное значение в эффективности и безопасности отводится пути введения урокиназы, в связи с чем, в дальнейшем бурное развитие получил именно катетерный тромболитизис с урокиназой [84, 145].

На основании данных регистра 63 сосудистых центров, наибольший лизис тромба и наименьшее количество осложнений на протяжении 1 года после ТГВ имело место у пациентов с регионарным катетерным тромболизом, с использованием урокиназы, по сравнению с группой больных, получавших терапию гепарином и варфарином [121].

Тканевой активатор плазминогена

В начале 80-х годов был создан тканевой активатор плазминогена в лаборатории Boehringer Ingelheim. Синтез данного препарата ознаменовал появление 2 поколения фибринолитиков, и вначале как препараты с фибринспецифичными свойствами наделялись огромным потенциалом в использовании. Выделение его в отдельную группу связано с механизмом действия. Рекомбинантный ТАП - прямой активатор тканевого плазминогена и очень схож с ним, имеет одинаковую молекулярную массу и активируется исключительно в присутствии фибрина. Обладая фибрин-специфичностью, не вызывает выраженного системного действия. Большинство крупномасштабных исследований по подтверждению эффективности и безопасности ТАП проведены в кардиологической практике, однако считаем необходимым осветить их в нашей работе.

В исследованиях 80-х годов с ангиографическим контролем было показано достоверное учащение реперфузии пораженной коронарной артерии при использовании ТАП (альтеплазой) по сравнению со стрептокиназой [95].

В 1990г в многоцентровом, рандомизированном открытом исследовании Gissi 2 по сравнению преимуществ и рисков между альтеплазой и стрептокиназой среди 12490 пациентов в четырех группах (только SK, SK плюс гепарин, ТАП в одиночку, ТАП плюс гепарин) с острым инфарктом миокарда достоверных различий ни в одной из конечных точек выявлено не было, даже при добавлении гепарина к терапии тромболитиками [65].

В последующем в 1992 г в исследовании ISIS – 3, в которое было включено 41299 больных с подозрением на инфаркт миокарда, со средним поступлением с момента клинических симптомов госпитализации порядка 4 часов, также не было получено значительных различий в летальности между СК и альтеплазы²⁵. Однако исследование GUSTO-I в которое включено 41021 больных, показало, что ускоренный режим введения альтеплазы (100 мг за 90 мин) уменьшает 30-дневную летальность по сравнению со стрептокиназой 0,9% ($p=0,001$). Выводом послужило спасение 10 жизней на 1000 пациентов в течении 1 года по сравнению с ускоренным введением альтеплазы и комбинированным введением стрептокиназы и гепарина [83]

В более позднем исследовании непрерывный путь введения альтеплазы по сравнению с двойным болюсным введением, было установлено, что показатель 30 дневной смертности в группе ТАП 7.53%. [69]

Подобные данные получены в исследовании 1999 г GUSTO III и продемонстрировали 30 дневную летальность равную 7.24%. [158]

С учетом данных, накопленных по проведенным исследованиям, многие ученые отметили отсутствие убедительных доказательств более высокой эффективности фибринспецифичных препаратов по сравнению с неселективными фибринолитиками. На фоне получения данных о сопоставимой 30 дневной летальности при применении различных групп фибринолитиков, очень важным явилось число осложнений в виде геморрагических инсультов при использовании ТАП по сравнению с введением стрептокиназы.

Огромное количество нерешенных проблем по применению фибринолитических препаратов привело к появлению методом генной инженерии ряда препаратов модификации ТАП. Ретеплаза это 355 аминокислотный белок, с удлиненным периодом полувыведения за счет отсутствия боковых углеводных цепей, и как следствие меньшей печеночной инактивацией. Так в 1995 г проведено исследование INJECT рандомизированное двойное слепое по сравнению введения двойного болюса ретеплазы со стрептокиназой при остром инфаркте миокарда. Исследуемая группа. Исследование проведено на базе 208 центров и

основной целью являлось определение безопасности данного препарата. Группа наблюдения составила 6010 пациентов, из которых 3004 больных получали ретеплазу и 3006 стрептокиназу. Первичная конечная точка была выбрана 35-дневной. В группе с ретеплазой составила 9.02%, что на 0.41% меньше чем при применении стрептокиназы. В течении последующих 6 месяцев не выявлено достоверных различий по частоте кровотечений, инсультов, и повторного инфаркта миокарда. На основании проведенного исследования выявлена клиническая безопасность использования ретеплазы, и возможная большая эффективность в связи с механизмом действия. И в 1996 году препарат одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами. И в этом же году опубликована работа Weaver WD о тромболитических испытаниях в ангиографических исследованиях RAPID 1 606 пациентов и RAPID 2 с участием 324 больных. [174]

В исследовании RAPID 1 сравнивались 3 болюсных режима введения ретеплазы и 3 часовая инфузия альтеплазы, тогда как в RAPID 2 сравнивали двойной болюс ретеплазы и ускоренный тип введения альтеплазы (90 минут) после ОИМ. Первичные конечные точки установлены на 60 и 90 мин, когда была проведена контрольная ангиография. Получено достоверно лучшая проходимость коронарных артерий и в 3 раза больший уровень перфузии миокарда при использовании ретеплазы. В RAPID 1 через 90 мин уровень перфузии составил 63% для ретеплазы по сравнению с 49% для альтеплазы, в RAPID 2 уровень перфузии был равен соответственно 60 и 45%. Также отмечен факт более удобного применения ретеплазы и отсутствие неожиданных осложнений, что является очень важным в работе практикующих врачей. [174]

Тенектеплаза

Следующий ТАП измененный ДНК рекомбинантной технологией изначально синтезировался в клетках яичников китайского хомяка. Используя рекомбинантную ДНК-технология, была разработана модификация молекулы ТАП – препарат тенектеплаза. В связи с изменением аминокислотной

последовательности и ряда аминокислот, теноктеплаза приобрела увеличенный период полувыведения, большее сродство к фибрину и в моделях In Vivo почти 80 кратную большую устойчивость к ингибитору первого типа активатора плазминогена (PAI-1) по сравнению с естественным тканевым активатором плазминогена [106, 151].

В 1999г опубликовали результаты многоцентровых рандомизированных исследований ASSENT-I и ASSENT- II, в которых рассматривали 2 тромболитических средства Метализе и Актилизе (альтеплаза) – при применении у больных с инфарктом миокарда одинаково эффективны. Метализе имеет преимущество в виде улучшенного профиля безопасности препарата и возможность его однократного болюсного введения.[165,166]

Стафилокиназа – одноцепочечный белок без дисульфидных мостиков, содержащий 136 аминокислот, секретируемый некоторыми штаммами *Staphylococcus aureus*. В настоящее время стафилокиназу получают ДНК-рекомбинантным методом, что определяет ее высокую стоимость по сравнению со стрептокиназой.

В 1995 г. проведено сравнение стафилокиназы и альтеплазы. 100 больных не старше 75 лет в первые 6 ч ОИМ с решением о проведении тромболизиса рандомизировали на 2 группы: стафилокиназы и альтеплазы. В первой части работы стафилокиназу вводили в дозе 10 мг за 30 мин, затем 20 мг за 30 мин. Основными конечными точками были степень перфузии по коронарной артерии и уровень общего фибриногена на 90-й мин тромболизиса. Степень 3-й перфузии по ТІМІ была достигнута в группах стафилокиназы и альтеплазы в 62% и 58% случаев соответственно. В группе 10 мг стафилокиназы эта частота была 50%, в группе 20 мг – 74%. Снижения уровня фибриногена в группе стафилокиназы не отмечено, тогда как в группе альтеплазы произошло его снижение, и это различие между группами было статистически значимо. Частота геморрагических осложнений между группами не различалась. Количество летальных исходов было меньше в группе стафилокиназы: 0 против 5 ($p < 0,05$). Все больные умерли в первые 48 ч на

фоне кардиогенного шока. Сделан общий вывод, что стафилокиназа, как минимум, не менее эффективна, чем альтеплаза [167].

Все ранее перечисленные тромболитические агенты активируется опосредовано через плазминоген и являются непрямыми фибринолитиками.

Естественно в связи с распространением тромболитической терапии, хороших результатов по данным различных исследований не прекращался поиск новых фибринолитических препаратов, и сравнение уже произведенных фибринолитиков.

Интересными представляются результаты, опубликованные в 2000 году Kenneth Ouriel и соавторами по сравнению урокиназы и рТАП, при артериальном и венозном тромбозе у 653 пациентов. Получены данные о меньшей частоте серьезных геморрагических осложнений в группе с использованием урокиназы. (12.4% против 22%, $p=0.004$), геморрагического инсульта (0,6% против 2.8 %, $p=0.031$) и тенденцией к уменьшению летальности (2.7% против 6.2%, $p=0.221$). Полученные результаты свидетельствуют о лучшем профиле безопасности урокиназы, и не маловажным является экономическая составляющая ввиду меньшей стоимости урокиназы [129].

В связи с достаточно большим количеством тромболитических средств было предложено большое количество классификаций, наибольшее распространение получили классификации по механизму действия:

1. прямые фибринолитики, которые воздействуют непосредственно на фибрин. К ним относятся плазмин (фибринолизин) и некоторые грибковые протеазы.

2. активаторы плазминогена: стрептокиназа, ацилированный плазминоген-стрептокиназный комплекс (АПСАК), тканевой активатор плазминогена и урокиназа.

3. не прямые фибринолитики. Вещества этой группы не вызывают непосредственной активации плазминогена и не оказывают прямого лизирующего воздействия на фибрин

Также предложена классификация фибринолитических средств по механизму действия и происхождению:

1. активаторы плазминогена (биологические)
2. активаторы плазминогена рекомбинантные
3. новые активаторы плазминогена
4. прямые фибринолитики.

1.7. Стратегия чистой вены

Развитие ПТБ после тромбоза глубоких вен по данным различных авторов встречается от 20 до 70%. Исторически лечение тромбоза глубоких вен направлено на предотвращение тромбоэмболии легочной артерии, и соответственно на первое место выходит спасение жизни пациента, а не учет отдаленных последствий. На этапе современного развития медицины, понимания патогенетических механизмов формирования тромбоза, развития фармакоиндустрии на одну ступень со спасением жизни пациента стало качество жизни после эпизода ТГВ. Качество жизни пациента напрямую связано с развитием посттромботической болезни в отдаленном периоде [37, 56].

Несомненно, важным является выявление патогенетических факторов способствующих развитию ПТБ после эпизода ТГВ. [74, 5, 7, 10] Ключевым звеном в патогенезе развития ПТБ является венозная гипертензия. Но многие авторы расходятся во мнении, что именно превалирует в развитии гипертензии и имеет решающее значение. Так выделяют 2 основных фактора ее развития: обструкция вены (окклюзия, уменьшение просвета) и клапанная недостаточность, в сочетании или по отдельности. Ряд авторов к этим признакам добавляют еще микроциркуляторные расстройства и нарушение лимфатической функции. Однако многие сходятся в том, что расстройства микроциркуляции и нарушенный лимфодренаж становятся лишь звеном последовательных патогенетических

реакций, ведущих к индурации кожных покровов, изменению их структуры и подкожножировой клетчатки, в конечном итоге приводящих к развитию различных проявлений ХВН. [115, 132, 133, 134].

Для того чтобы понять почему современные тенденции в медицине склоняются к стратегии чистой вены необходимо рассмотреть факторы, приводящие к венозной гипертензии по отдельности.

Клапанная недостаточность формируется постепенно и усугубляется с течением времени после эпизода ТГВ. Так в исследовании Markel прослеживается тенденция наличия рефлюкса уже с первой недели развития заболевания, 17% (9 случаев ДИ 8-30), через месяц составила 37% (20 случаев, ДИ 24-51), через 6 месяцев 53%, через 1 год 69 % нижних конечностей имели рефлюкс в пораженных венах. На основании полученных данных авторы пришли к выводу о закономерном, и более раннем развитии рефлюкса глубоких вен, чем ранее считалось. Более ранние исследования указывали на более большие доли пациентов имеющих рефлюкс в отдаленном периоде. [153]

Так в исследовании Takase S at.al. хорошо раскрыты патоморфологические изменения клапанного аппарата вен, изученные с помощью фиброангиоскопии. [156] Установлено, что клапанный аппарат может повреждаться следующими способами:

1. растяжение
2. расщепление
3. надрыв
4. истончение
5. слипание

Одно из важнейших открытий, объясняющее механизм повреждения венозных клапанов, стало обнаружение клеточных группировок моноцитов и макрофагов, распространяющихся как в венозной стенке, так и створках клапанов. У здоровых людей данного поражения не наблюдалось. Одним из интереснейших наблюдений стало различное количество моноцитов в синусе клапана, и его дистальной части. Синус клапанного аппарата был наиболее инфильтрирован

моноцитами в проведенном исследовании, что может косвенно указывать на физиологические аспекты формирования венозной гипертензии. Не менее интересным оказался и тот факт, что клеточные инфильтраты формируются на участках венозной стенки, эндотелиоциты которой продуцируют молекулы клеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1).

Воздействие увеличенного давления на клапанный аппарат неминуемо приводит к его изменению, но важно понять, насколько долго может клапан противостоять высокому давлению. Данным временной промежуток исследовался в нескольких экспериментальных исследованиях, где было показано, что 2 дневный период клапанный аппарат сопротивляется увеличенному венозному давлению, и при восстановлении давления сохранит свою функциональную способность. [156]

Следующий важный вопрос – изменяется ли клапанный аппарат только из-за механического воздействия на него повышенного давления. И в исследованиях было показано, что в стенке клапана формируется воспалительная реакция, с увеличением числа цитокинов, (трансформирующего фактора роста, фактора роста фибробластов) гранулоцитов, моноцитов, макрофагов и лимфоцитов. Наряду с этим возрастают уровни MMP-2 и -9. Ввиду чего происходит необратимые патоморфологические изменения в стенке клапанного аппарата. Справедливости ради необходимо отметить, что данному процессу подвержена и венозная стенка. Все это приводит увеличению числа коллагена 1 типа, который придает жесткость и ригидность клапану и стенке, и уменьшению количества коллагена 3 типа отвечающего за эластичность. На основании всех полученных данных формируется понимание, что поражение клапанного аппарата формируется не только на участке тромбированной вены, но и дистальнее при формировании венозной гипертензии. Также очень важно понимать, что данный процесс может происходить как в раннем периоде тромбоза глубоких вен, так и в отдаленном.

Обструкция вены. Безусловно, первая причина, приводящая к развитию венозной гипертензии это обструкция и окклюзия вены. Ранее отечественные

ученые выделяли именно окклюзию вены как предиктор ПТБ, однако последующие исследования пролили свет на патогенез развития венозной гипертензии. Влияние на прогноз ТГВ оказывает не только полная окклюзия вены, но и ее обструкция начиная от 1 % от диаметра вены. Данный вывод хорошо демонстрируется проспективном контролируемом рандомизированном исследовании Prandoni et al. Было отобрано 180 больных перенесших первичный ТГВ, и проведена оценка состоятельности клапанного аппарата и обструкции вены при ультразвуковом контроле в 5 летнем периоде. Достоверно получено, что отсутствие реканализации в 6 месячном периоде ухудшает прогноз ТГВ, однако изолированная клапанная недостаточность не влияет на развитие ПТБ, тем не менее сочетание клапанной недостаточности и остаточного тромбоза увеличивает риск развития ПТБ [132].

Очень важен уровень поражения тромбозом глубоких вен, приводящий к обструкции вены. Так при обструкции подвздошного сегмента, где возможности коллатерализации кровотока ограничены, формируется более выраженная венозная гипертензия, чем при обструкции подколенного сегмента или даже поверхностной бедренной вены. Что неминуемо отражается как на выраженности клинической симптоматики в раннем периоде тромбоза, так и отдаленном периоде в виде формирования посттромботической болезни [132].

Обструкция вены, как в раннем, так и в отдаленном периоде способствует развитию воспалительной реакции в стенке сосуда и венозном клапане. Ранее мы уже рассмотрели воспалительную реакцию, формирующуюся на клапанном аппарате, в аспекте обструкции вены как фактора венозной гипертензии очень интересным представляется рассмотрение воспалительной реакции формирующейся на стенке сосуда. Как показали современные исследования, моделирования процесса тромбоза изменение стенки вены формируется не только в области наличия тромботических масс, но и дистальнее окклюзии. [100]

Первым фактором, приводящим к запуску клеточных и молекулярных реакций, является формирование тангенциального напряжения или силы сдвига. Это величина равная отношению силы по отношению к поверхности, а с учетом

анатомического расположения стенок и клапанного аппарат она действует по касательной. Стенки и створки клапана при нормальном функционировании не соприкасаются друг с другом. Диаметр просвета вены при прохождении крови в области клапана всегда меньше чем просвет самого сосуда, благодаря чему формируются ламинарные и турбулентные потоки. Между створок клапана кровотоки имеет ламинарное направление, тогда как за створками формируется турбулентные, вихревые потоки. [150]

Турбулентный поток крови предотвращает стаз крови в области синусов клапана, а также создает относительно постоянное тангенциальное напряжение на стенку вены и створки клапана. Клапан закрывается тогда, когда давление, создаваемое вихревым потоком, превышает давление в просвете.

При изменении силы сдвига изменяется работа эндотелиального слоя. На поверхности эндотелия появляются активированные лейкоциты, которые в свою очередь запускают каскад патофизиологических реакций. Также важен слой гликокаликса, отделяющий поверхность эндотелия от кровотока. Гликокаликс своего рода демпфер, передающий турбулентное механическое воздействие на эндотелиальный слой. Именно гликокаликс может нейтрализовать молекулы адгезии и предотвратить роллинг лейкоцитов с последующими патофизиологическими реакциями в виде появления в стенке вены моноцитов, гранулоцитов, макрофагов и лимфоцитов [1, 10, 15].

На основании всего вышеизложенного становится понятно, что в формировании венозной гипертензии не возможно выделить какой-то один главный механизм приводящий к посттромботической болезни. Именно сочетание всех факторов и их появление в комплексе, формирует патогенез изменений при ТГВ. Что и было высказано за долго до формирования современной концепции развития венозной гипертензии [100].

Разобрав основные патофизиологические процессы, происходящие при тромбозе глубоких вен, становится понятным насколько важно удалить

тромботические массы тромбированной вены как можно быстрее с восстановлением просвета сосуда.

Данный вывод также представлен и в различных клинических рекомендациях гайдлайнах. Так основные аспекты стратегии «чистой» вены хорошо раскрываются в гайдлайне общества сосудистых хирургов и американского венозного форума от 2012 года. Предлагается раннее удаление тромба у пациентов с первым эпизодом острого илеофemorального тромбоза глубоких вен, с симптомами менее 14 дней, низким риском кровотечения и с приемлемой продолжительностью жизни, уровень рекомендации 2c [120].

Отдельно в рекомендациях указывается об оценке качества жизни пациента в последующем периоде, а также согласованности тактики лечения между пациентом и врачом. Данное указание основывается на высоком риске возможных осложнений, но стоит отметить, что в написании данная рекомендация основана, в том числе, и на исследованиях с применением системного тромболизиса. Неоспоримой клинической рекомендацией с силой 1А является стратегия раннего удаления тромба у пациентов с угрожающей ишемией конечности в следствии илеофemorального тромбоза с или без сопутствующего тромбоза бедренных артерий (синяя флегмазия). Действительно данное состояние угрожает серьезными последствиями вплоть до ампутации, в связи с чем, научное сообщество и проведенные исследования сходятся в этом вопросе единогласно о пользе быстрого восстановления венозного оттока.

На основании всего вышеизложенного можно сделать вывод, что развитие посттромботической болезни зависит от наличия венозной гипертензии. Венозная гипертензия мультифакториальное состояние. Основными факторами в развитии венозной гипертензии, являются клапанная недостаточность и обструкция вены.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика больных

Ретроспективно изучено 114 историй болезни пациентов, проходивших лечение в больницах ЧУЗ "Клиническая больница "РЖД - Медицина" города Санкт-Петербург" и Городская Многопрофильная Больница №2, г. Санкт-Петербург, с 2013 по 2017 года. У них развился илеофemorопопliteальный тромбоз, по поводу которого были проведены или регионарный катетерный тромболизис, или хирургическое вмешательство, или консервативное лечение.

Данные больные разделены на 3 группы. В 1 группу включены 43 пациента с илеофemorопопliteальным тромбозом, получавших тромболитическую терапию, во 2 группу — 56 пациентов с илеофemorопопliteальным тромбозом, которым проводилось консервативное лечение. 3 группу составили 15 пациентов с тромбозом бедренно-подколенного сегмента которым выполнили лигирование поверхностной бедренной вены. Пациенты 1 группы были стратифицированы на 2 подгруппы. В 1 подгруппу вошли больные, которым катетерный тромболизис осуществлялся при поражении бедренно-подколенного сегмента (15 человек), во 2 подгруппу пациенты, которым катетерный тромболизис осуществлялся при тромбозе подвздошно-бедренного сегмента (28 человек). Больные из 2 группы были также разделены на две подгруппы: 3 подгруппа — консервативное лечение проводилось при тромбозе бедренно-подколенного сегмента (25 человек), 4 подгруппа — консервативное лечение проводилось при тромбозе подвздошно-бедренного сегмента (31 человек). 3 группа – не разделялась на подгруппы, так как включает в себя пациентов только с тромбозом бедренно-подколенного сегмента (Рисунок 3).

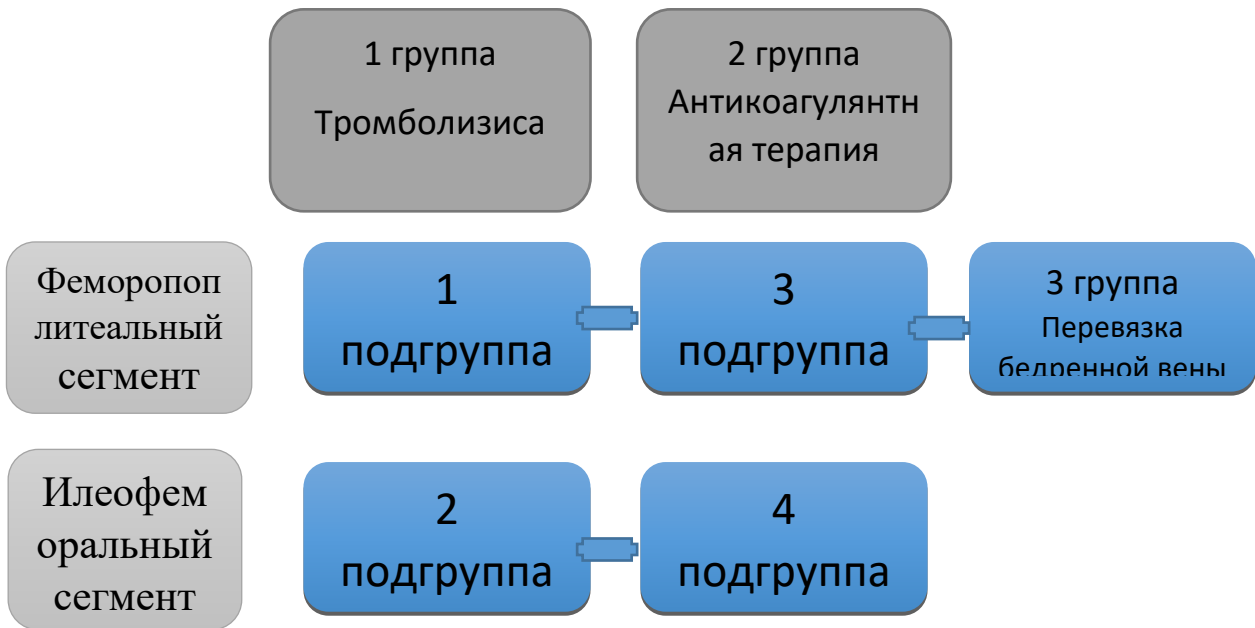


Рисунок 3 – Разделение больных на группы

Группа тромболитической терапии и антикоагулянтного лечения были сопоставимы по полу и возрасту. Распределение по полу: мужчин 48.5%, женщин — 51.5% от общего количества пациентов ($p=0.41$). В группе тромболитической терапии – 17 мужчин (39.5%) и 26 женщин (60.5%). В группе антикоагулянтного лечения 31 мужчина (55.4%) и 25 женщин (44.6%). В группе перевязки бедренной вены 10 мужчин (66.7%) и 5 женщин (33.3%).

При сравнении по полу в группе перевязки бедренной вены и тромболитической терапии на уровне бедренно-подколенного сегмента статистической разницы не обнаружено ($p=0,46$).

При сравнении групп по возрасту в 1 группе средний возраст составил 47.2 года, в группе антикоагулянтного лечения – 54.8 лет, в группе перевязки бедренной вены 49.2 лет. При сравнении групп не получено статистической разницы ($p=0,13$) (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение групп по возрасту

Возраст	Первая группа (тромболитическая терапия), N=43	Вторая группа (антикоагулянтная терапия) N=56	Третья группа (Перевязка ПБВ) T=15	Статистическая значимость
Возраст	47.2	54.8	49.2	P=0.13

При сравнении подгрупп тромболитической терапии и подгрупп антикоагулянтной терапии по возрасту статической разницы между подгруппами не получено ($p=0.12$) (рисунок 4).

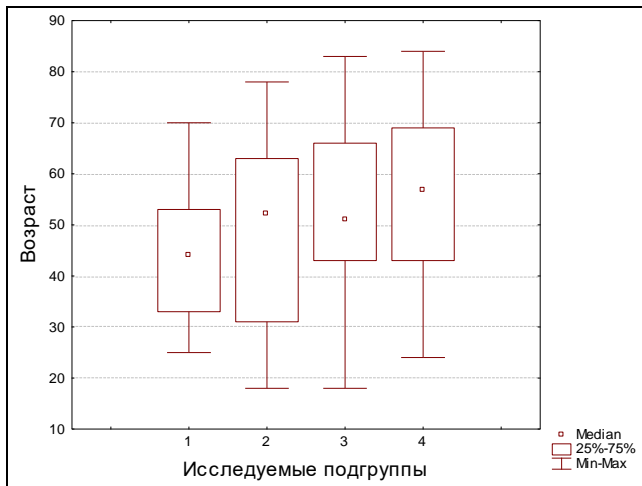


Рисунок 4 – Распределение подгрупп по возрасту

Учитывая отдельное сравнение группы перевязки поверхностной бедренной вены и тромболитической терапии на уровне бедренно-подколенного сегмента (Подгруппы 1), возникает необходимости их отдельного описания.

Так в 3 группе 10 мужчин (66.7%) и 5 женщин (33.3%), тогда как в подгруппе 1 – тромболизиса бедренно-подколенного сегмента - 7 мужчин (46.7%) и 8 женщин (53.3%) (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение по полу в группе перевязки бедренной вены (Группа 3) и тромболизиса бедренно-подколенного сегмента (Подгруппа 1)

Пол	Подгруппа 1	Группа 3	Всего
мужчин	7; 46,7%	10; 66,7%	17; 56,7%
женщин	8; 53,3%	5; 33,3%	13; 43,3%
Всего	15; 50,0%	15; 50,0%	30

Критерии отбора пациентов:

1. ожидаемая продолжительность жизни не менее 1 года
2. давность образования тромба не более 3 недель (определялся анамнестически, при появлении первых клинических проявлений)
3. отсутствие противопоказаний к тромболитической терапии
4. отсутствие декомпенсированных хронических заболеваний

Критерии не включения:

В связи с чувствительностью шкалы Vilalta к клиническим симптомам алиментарного конституционального ожирения (АКО) при оценке ПТБ в исследование не включены пациенты с АКО выше 2 степени (таблица 5)

Таблица 5 – Критерии не включения

Длительность тромбоза более 3 недель	
1. Наличие противопоказаний к тромболитической терапии:	<ul style="list-style-type: none"> ● повышенная чувствительность к любым компонентам препарата; ● признаки кровотечения; ● повышенный риск кровотечения, связанный с выраженной тромбоцитопенией; недавним кровотечением из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); новообразованиями (в т.ч. опухоли мозга, метастазы); интракраниальной аневризмой, церебральным тромбозом (в том числе в анамнезе), артериовенозной мальформацией,

расслаивающей аневризмой; туберкулезом легких в активной форме, бронхоэктатической болезнью с тенденцией к кровохарканью; варикозным расширением вен пищевода; эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ; циррозом печени; тяжелыми нарушениями функции почек (например, вследствие мочекаменной болезни, пиелонефрита, гломерулонефрита); недавними родами (первые 4 недели после родов), абортom, угрозой выкидыша, подозрением на предлежание плаценты; недавно перенесенным хирургическим вмешательством, до заживления основной раны; пункцией кровеносных сосудов в случаях, когда визуальный контроль и/или наложение сдавливающей повязки на сосуд невозможны (давность < 4 недель); недавней биопсией внутренних органов, люмбальной пункцией, внутримышечными инъекциями, транслюмбальной аортографией (< 4 недель), продолжительным непрямом массажем сердца (< 10 дней); недавно перенесенной травмой, торакальной хирургической или нейрохирургической операцией (< 2 месяцев);

- гипокоагуляция (особенно на фоне выраженной печеночной и/или почечной недостаточности);
- гематома, острый отек легких, кровоточащая опухоль, диабетическая геморрагическая ретинопатия;
- подострый бактериальный эндокардит, митральный стеноз, фибрилляция предсердий;
- острые нарушения мозгового кровообращения (например, интракраниальное кровотечение, геморрагический и/или ишемический инсульт, преходящие приступы ишемии, имевшие место в течение последних двух месяцев; артериальные окклюзии в области сонной артерии и вертебробазилярной системы сосудов);
- тяжелая неконтролируемая

	артериальная гипертензия (систолическое давление >200 мм рт ст, диастолическое >100 мм рт ст); гипертоническое глазное дно III или IV стадии; <ul style="list-style-type: none"> • острый панкреатит, перикардит, бактериальный эндокардит, сепсис; • беременность (I триместр); • детский возраст (до 18 лет).
2. Наличие декомпенсированных хронических заболеваний	
3. Алиментарное конституциональное ожирение выше 2 степени	

По анатомическому поражению тромбозом глубоких вен в группах тромболитической терапии и консервативного лечения пациенты распределились следующим образом. Подвздошно-бедренный сегмент в группе тромболиза был поражен в 65% случаев, тогда как в группе антикоагулянтной терапии в 55.4% случаев. Бедренно-подколенный сегмент в группе тромболиза был поражен в 35% случаев, тогда как в группе антикоагулянтной терапии в 44.6% случаев (таблица 6).

Таблица 6 – Локализация тромботических масс в группе тромболиза и антикоагулянтной терапии

Локализация тромботических масс	Группа 1	Группа 2
Подвздошно-бедренный сегмент	28 (65%)	31 (55.4%)
Бедренно-подколенный сегмент	15 (35%)	25 (44.6%)

Как следует из данных, представленных в таблице 7, обе группы (1 и 2) были сопоставимы по локализации тромботических масс.

В 3 группе, перевязки бедренной вены, все пациенты были с тромбозом поверхностной бедренной вены и подколенной вены. Длина флотирующей части

тромба оцененная как эмболоопасная, была не менее 4 см, в соответствии с клиническими рекомендациями, действующими на момент проведения оперативного вмешательства [72].

В 1 подгруппе локализация тромботических масс в ПБВ составила 86,7% с распространением на ОБВ в 13,3% случаев. При этом статистически значимого различия не получено ($p=1,00$) (таблица 7). Определение локализации и распространенности тромботических масс выявило, что в 3 группе в 80% случаев тромботические массы локализовались в ПБВ, при этом в 20% случаев распространились на ОБВ.

Таблица 7 – Локализация тромботических масс у пациентов, вошедших в 3 группу и 1 подгруппу

Локализация	подгруппа 1	Группа 3	Всего
ПБВ	13 (86.7%)	12 (80.0%)	25 (83,3%)
ОБВ	2 (13,3%)	3 (20,0%)	5 (16,7%)

2.2 Методы

2.2.1 Общая характеристика методов исследования

Длительность тромбоза глубоких вен в группе тромболизиса фиксировалась по данным анамнеза, с момента появления первых жалоб пациента связанных с манифестацией тромбоза глубоких вен. Длительность тромбоза в группе перевязки бедренной вены, регистрировалась от момента появления первых симптомов заболевания до момента начала оперативного вмешательства. Длительность тромбоза в группе антикоагулянтной терапии оценивалось с момента появления первых клинических симптомов до момента начала антикоагулянтной терапии.

Клиническая картина тромбоза глубоких вен нижних конечностей в группах тромболизиса, антикоагулянтного лечения и перевязки бедренной вены проявлялась такими симптомами как:

- отек всей конечности либо ее части;
- цианоз кожных покровов и усиление рисунка подкожных вен;
- распирающая боль в конечности;
- боль по ходу сосудисто-нервного пучка.

Выраженность клинической картины и преобладание симптомов зависело от уровня поражения. У пациентов с тромбозом подвздошно-бедренного сегмента была более выраженная клиническая симптоматика (по группы 2 и 4), чем у пациентов с тромбозом бедренно-подколенного сегмента (1 и 3 подгруппа, 3 группа).

Первоначальная постановка диагноза выполнялась по ультразвуковому дуплексному сканированию во всех группах. В группе тромболитической терапии исследование выполнялась на аппарате Mindray M7 (Китай) с применением линейного датчика для оценки тромбоза ниже паховой складки и конвексного датчика при оценке подвздошного сегмента выше паховой складки. В группе антикоагулянтного лечения и перевязки бедренной вены на аппарате General Electrix voluson p8 и Mindray 7 используя линейный датчик для оценки тромбоза ниже паховой складки и конвексного датчика при оценке подвздошного сегмента выше паховой складки. В дальнейшем пациентам, которым проводилась тромболитическая терапия, выполнялся обязательный флебографический контроль в течение всего периода проведения тромболитической терапии. В отдаленном периоде проводилась ультразвуковая диагностика на аппаратах General Electrix voluson p8 и Mindray 5, Mindray 7 с применением линейного датчика для оценки тромбоза ниже паховой складки и конвексного датчика при оценке подвздошного сегмента выше паховой складки.

2.2.2. Методика проведения тромболитической терапии

После постановки диагноза на амбулаторном этапе пациент госпитализировался. После госпитализации проводилось уточнение диагноза ультразвуковым методом, и одновременно начиналась антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином в соответствии с клиническими рекомендациями по тромбоэмболическим осложнениям. Также параллельно проводилась симптоматическая терапия. После подтверждения диагноза в условиях операционной под ультразвуковым контролем на аппарате Mindray 5 проводилась пункция подколенной вены. Венозный доступ к подколенной вене осуществлялся путем введения интродьюсера (6F), с последующим проведением флебографии, и оценкой ситуации. (рисунок 5).



Рисунок 5 – Установка интродьюсера в подколенную вену

После чего устанавливался инфузионный мультиперфорированный катетер интратромбально (4F); Тромболитическая терапия проводилась урокиназой, введение осуществлялось по стандартной методике. Лизис тромба оценивался по общепринятой классификации, выделяют 3 степени лизиса тромботических масс: 1

степени (лизис менее 50% тромботических масс), 2 степени (лизис от 50-99% тромботических масс) или 3 степени (лизис 100% тромботических масс). Введение урокиназы осуществлялось в «Power» режиме через инфузионный насос. После постановки катетера для тромболизиса пациенты переводились на отделение. Во время проведения тромболитической терапии контроль осуществлялся с помощью УЗИ и флебографии. Контрольная флебография выполнялась каждые 12 часов тромболитической терапии. Тромболитическая терапия прекращалась при удовлетворительной флебографической картине: лизис тромба 2 степени или 3 степени или возникновении противопоказаний к ее дальнейшему проведению. Тромболитическая терапия проводилась на фоне внутривенной инфузии нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ с последующим переходом, после окончания процедуры, на прямые оральные антикоагулянты. Пациенты активизировались с момента перевода на отделение. В качестве прямых оральных антикоагулянтов использовался ривароксабан (30 мг в сутки, в течении первых 3 недель (вычитался период тромболизиса), затем 20 мг в сутки, длительностью в соответствии с клиническими рекомендациями). Длительность антикоагулянтной терапии составила от 3 до 6 месяцев. Также в послеоперационном периоде проводилась эластическая компрессия, с применением компрессионного трикотажа 2 класса компрессии.

Степень лизиса тромботических масс, вошедшая в исследование, оценивалась непосредственно после окончания тромболитической терапии, однако во время тромболизиса каждые 12 часов также проходил флебографический контроль степени лизиса тромбоза. Оценивалась степень лизиса методом флебографии и разделена следующим образом: 3 степень лизиса — полное растворение тромба, 2 степень — лизис сгустка от 50% до 99%, 1 степень — лизис сгустка менее 50%. [73] (Рисунок 6 и 7).

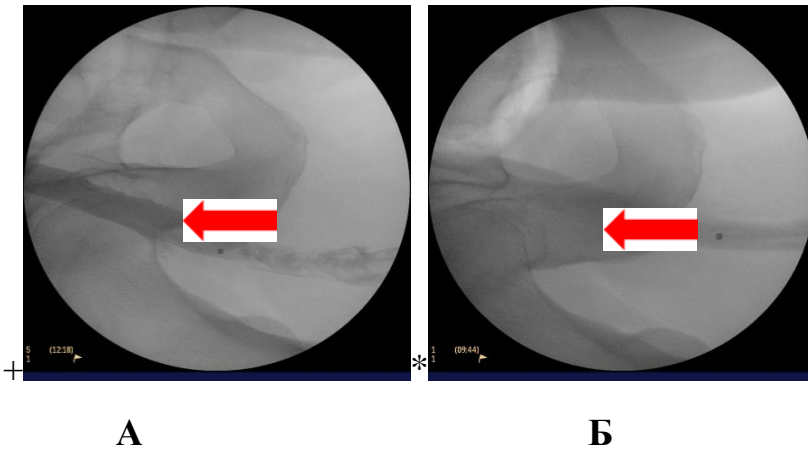


Рисунок 6 – Тромболизис бедренного сегмента

А Бедренная вена до тромболизиса.

Б Бедренная вена после тромболизиса

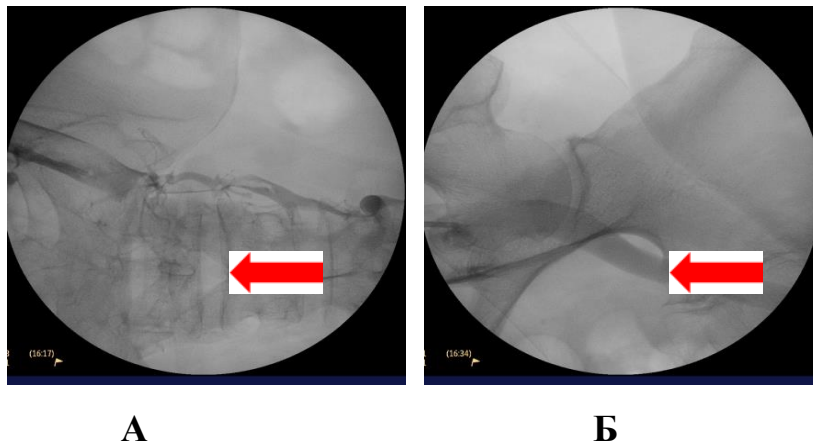


Рисунок 7 – Тромболизис подвздошного сегмента

А Подвздошная вена до тромболизиса

Б Подвздошная вена после тромболизиса

2.2.3 Техника выполнения лигирования бедренной вены

Постановка диагноза осуществлялась на амбулаторном этапе, либо в стационаре при экстренном поступлении больного. При поступлении пациента обязательно проводился ультразвуковой контроль и подтверждение диагноза. В стационаре Ультразвуковой контроль проводился на аппарате General Electrix voluson p8.

В стационаре пациент получал антикоагулянтное лечение, симптоматическое лечение, и готовился к оперативному лечению. Показания к

лигированию ПБВ устанавливали следующим образом: флотирующий участок тромба не менее 4 см бедренно подколенного сегмента, рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии, согласно действующим на тот момент клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений 2010 года.[23]

В качестве премедикации использовались антигистаминные, анальгетические, антибактериальные препараты. Оперативное вмешательство проводилось под спинномозговой анестезией.

Непосредственная техника вмешательства: дугообразным разрезом в верхней/3 бедра, огибающим лимфатические узлы с отведением портняжной мышцы в латеральную сторону. Послойно выделяется сосудисто-нервный пучок. Последовательное изолированное выделение общей бедренной вены, поверхностной бедренной вены, глубокой бедренной вены, соблюдая осторожность ввиду возможности фрагментации флотирующего участка тромба. Выделенные вены брались на турникеты (рисунок 8).

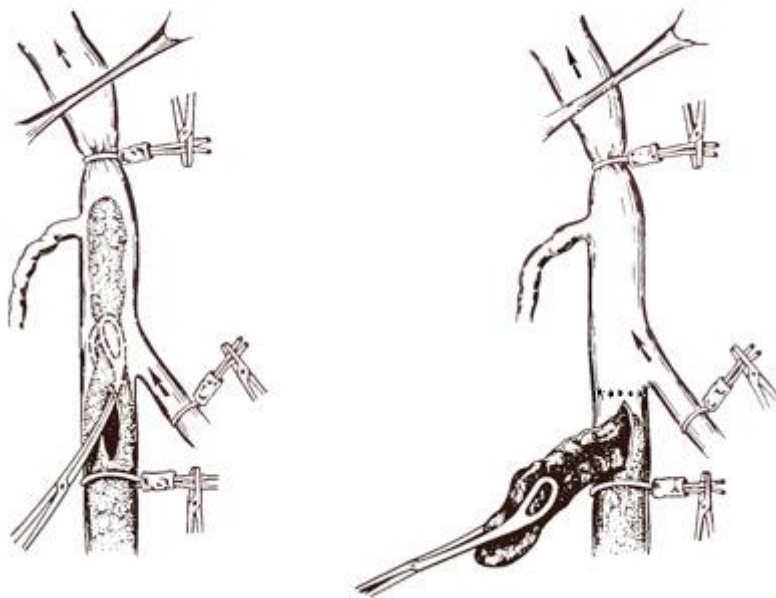


Рисунок 8 – Техника выполнения перевязки бедренной вены

При наличии флотирующего участка в ОБВ, последняя выделялась до паховой складки. Выполнялся линейный разрез ПБВ. Далее выполнялась тромбэктомия при помощи окончатого зажима на фоне ретроградного кровотока и

перевязка ПБВ— рассасывающейся нитью (Ethicon Vicryl 2/0). Рана послойно ушивалась, зона операции дополнительно закрывалась портняжной мышцей. После оперативного вмешательства на нижнюю конечность надевался компрессионный чулок 2 класса компрессии.

Пациент переводился на отделение и получал антикоагулянтную и симптоматическую терапию. Ближайший контроль послеоперационных осложнений проводился ультразвуковым методом. Пациент выписывался на 7 сутки. В Ближайшем послеоперационном периоде использовались НМГ. Далее пациентов переводили на прямые оральные антикоагулянты. В качестве прямых оральных антикоагулянтов использовался ривароксабан (30 мг в сутки, в течении первых 3 недель (вычитался период лечения НМГ) затем 20 мг в сутки, длительностью в соответствии с клиническими рекомендациями), длительность антикоагулянтной терапии соответствовала клиническим рекомендациям по венозным тромбозам и тромбоэмболическим осложнениям.

2.2.4. Методика проведения антикоагулянтной терапии

Антикоагулянтная терапия начиналась с момента постановки диагноза. Пациенты этой группы проходили как стационарное, так и амбулаторное лечение. Пациенты получавшие антикоагулянтную терапию, не имели флотирующего участка тромба более 4 см. Пациенты с тромбозом подвздошно-бедренного сегмента находились на стационарном лечении, тогда как пациенты с тромбозом бедренно-подколенного сегмента проходили амбулаторное лечение. Всем пациентам на 7 дней назначали низкомолекулярные гепарины подкожно (использовался надропарин кальция, в расчете 0,1 мл/10 кг массы тела каждые 12 ч), с последующим переходом на прямые оральные антикоагулянты. Все пациенты сразу же активизировались, в том числе в стационаре. Также все пациенты использовали эластическую компрессию 2 класса.

В стационаре пациенты получали антикоагулянтную терапию и симптоматическое лечение (анальгетические препараты, антигистаминные,

флеботоники). Пациенты выписывались после перевода на прямые оральные антикоагулянты через 7 дней после НМГ.

Контрольный осмотр выполнялся на 7 день после назначения НМГ в амбулаторном режиме. При контрольном осмотре выполнялось ультразвуковое исследование. Ультразвуковой контроль проводился на аппаратах General Electrix voluson p8 (США) и Mindray M7 (Китай).

После 7 суток лечения НМГ амбулаторные пациенты переводились на ПОАК с последующим ультразвуковым контролем через 7 дней. В качестве прямых оральных антикоагулянтов использовался ривароксабан (30 мг в сутки, в течении первых 3 недель (вычитался период лечения НМГ) затем 20 мг в сутки, длительностью в соответствии с клиническими рекомендациями), либо апиксабан (10 мг 2 раза в сутки на протяжении недели (вычитался период лечения НМГ), затем по 10 мг 1 раз в сутки, длительностью в соответствии с клиническими рекомендациями). Длительность антикоагулянтной терапии назначалась в соответствии с клиническими рекомендациями по тромбозам и тромбозам осложненным от 3 до 9 месяцев, в зависимости от этиологии тромбоза, и индивидуального риска ретромбоза [3].

2.2.5. Наблюдение и ведение пациентов в отдаленном периоде

Оценка наличия посттромботической болезни проводилась согласно шкале Vilalta как наиболее достоверной и широко применяемой в клинических исследованиях [74]. Наличие ПТБ определялось суммой 5 баллов и более по шкале Vilalta. (табл. 12).

Конечными точками исследования явились: 1. среднее количество баллов шкалы Vilalta на сроке 6 месяцев и 1 год. 2. среднее количество баллов шкалы Vilalta по подгруппам на сроке 6 месяцев и 1 год. (сравнивались 1 и 3 подгруппы, 2 и 4 подгруппы, 1 подгруппа и 3 группа) 3. наличие ПТБ через 6 месяцев и 1 год после лечения по группам. 4. наличие ПТБ через 6 месяцев и 1 год после лечения по подгруппам (сравнивались 1 и 3 подгруппы, 2 и 4 подгруппы, 1 подгруппа и 3 группа) 5. возникшие осложнения в ходе лечения на протяжении 1 года лечения в

группах КУТ (катетер управляемый тромболизис), антикоагулянтной терапии (летальный исход, геморрагический инсульт, массивная ТЭЛА и прогрессирование тромбоза глубоких вен) и перевязки бедренной вены.

В группе тромболитической терапии регистрировались следующие параметры: количество дней до начала тромболитической терапии, длительность проведения тромболитической терапии, степень лизиса тромботических масс, средняя продолжительность тромболитической терапии.

Наблюдение в отдаленном периоде осуществлялось амбулаторно, с обязательным ультразвуковым контролем на сроке 3, 6, 12 месяцев.

Учитывая то, что шкала Vilalta пригодна для оценки исключительно ПТБ, оценить комплекс клинических симптомов на ранних сроках тромбоза глубоких вен (Сопоставимых в отдаленном периоде со шкалой Vilalta) по данной шкале не возможно, в связи с чем оценка проводилась исключительно на сроке 6 и 12 месяцев.

Ультразвуковое обследование выполнялось на аппаратах General Electrix voluson p8 и Mindray 5, 7. Ультразвуковое обследование выполнялось линейным и конвексным датчиками. Оценивались нижняя полая вена, общая подвздошная вена, наружная подвздошная вена, общая бедренная вена, поверхностная бедренная вена, глубокая бедренная вена, подколенная вена, задняя, передняя большеберцовые вены в стандартных точках и на протяжении. Оценивалась примерная длительность тромбоза по эхографическим критериям, гипергипоэхогенных образований в просвете сосуда. Пройодимость сосуда оценивалась по дуплексному сканированию и компрессионной пробе. Работа клапанного аппарата определялись доплерографическим контролем при ультразвуковом исследовании.

В данной шкале симптомы разделены на субъективные и объективные. В группу субъективных входят 5 симптомов: боль, судороги, тяжесть в нижних конечностях, парестезии, зуд. В группу объективных симптомов входят 6 симптомов: претибиальный отек, гиперпигментация, венозная эктазия, гиперемия, индурация кожных покровов, боли при компрессии икроножных мышц. (Таблица 8).

Таблица 8 – Шкала Vilalta

Симптом	Нет	Слабая выраженность	Средняя выраженность	Сильная выраженность
5 субъективных симптомов	0	1	2	3
Боль	0	1	2	3
Судороги	0	1	2	3
Тяжесть	0	1	2	3
Парестезии	0	1	2	3
Зуд	0	1	2	3
6 объективных симптомов	0	1	2	3
Претибиальный отек	0	1	2	3
Гиперпигментация	0	1	2	3
Венозная эктазия	0	1	2	3
Гиперемия	0	1	2	3
Индурация кожи	0	1	2	3
Боли в мышцах при компрессии	0	1	2	3
Венозные язвы		нет		да

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

3.1 Результаты раннего периода лечения тромбоза

В группе катетерного тромболитика в раннем послеоперационном периоде полный лизис был достигнут в 18% случаев, частичный лизис в 74% (рисунок 9).

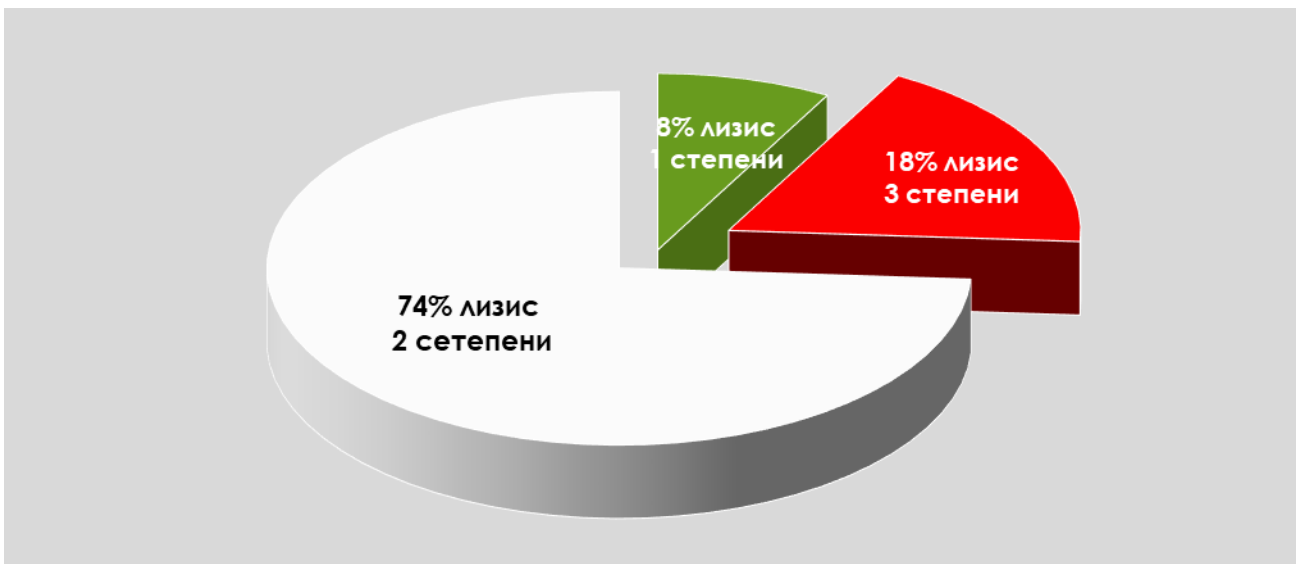


Рисунок 9 – Степени лизиса тромботических масс

Среднее время проведения тромболитика составило 78 часов.

Осложнение возникло в 1 случае в виде внутрибрюшного кровотечения из разрыва селезенки, потребовавшее выполнение оперативного вмешательства - спленэктомии, что составило 2,3% от общего количества проведенных процедур. Малые кровотечения отмечены в 8 случаях (18,6%) в виде кровотечения из места пункции, которые не потребовали хирургической коррекции (рисунок 10).



Рисунок 10 – Осложнения тромболитической терапии

В группе тромболизиса не отмечено прогрессирования тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии. В течение всего срока наблюдения ни у одного пациента данной группы не развилось инфекционного осложнения (таблица 9).

Таблица 9 – Осложнения тромболитической терапии

Исследуемая группа	Большие кровотечения	Малые кровотечения	Прогрессирование тромбоза	ТЭЛА
Группа тромболизиса	2,3% (1 пациент)	18,6% (8 пациентов)	0	0

В группе тромболизиса не отмечено ни одного инфекционного осложнения.

Также в группе тромболизиса не отмечено прогрессирование тромбоза и клинически значимой тромбоэмболии легочной артерии (табл. 12).

При проведении антикоагулянтной терапии не выявлено больших кровотечений. Малые кровотечения отмечались у 2 (3,6%) пациентов. Они проявлялись кровотечениями из десен и геморроидальных узлов не требовавшие хирургической коррекции (таблица 10).

Таблица 10 – Осложнения антикоагулянтной терапии

Исследуемая группа	Большие кровотечения	Малые кровотечения	Прогрессирование тромбоза	ТЭЛА
Осложнения антикоагулянтной терапии	0	2 (3.6%)	0	0

При перевязке бедренной вены не отмечено прогрессирование тромбоза и ТЭЛА. Выявлен 1 случай местных инфекционных осложнений в виде воспаления в области шва ограничившегося подкожножировой клетчаткой, что составило 6,66% от общего числа пациентов. Не выявлены осложнения в виде кровотечений. (таблица 11).

Таблица 11 – Осложнения перевязки бедренной вены

Исследуемая группа	Большие и малые кровотечения	Местный инфекционные осложнения	Прогрессирование тромбоза	ТЭЛА
Группа перевязки бедренной вены	0	6,66%	0	0

3.2 Отдаленные результаты

Через 6 месяцев после перенесенного тромбоза глубоких вен медианные и квартили баллов по шкале Vilalta в группе транскатетерного тромболитика и антикоагулянтной терапии составили 2 (1; 3) и 4,5 (3; 6) ($p=0.0001$) (рисунок 11).

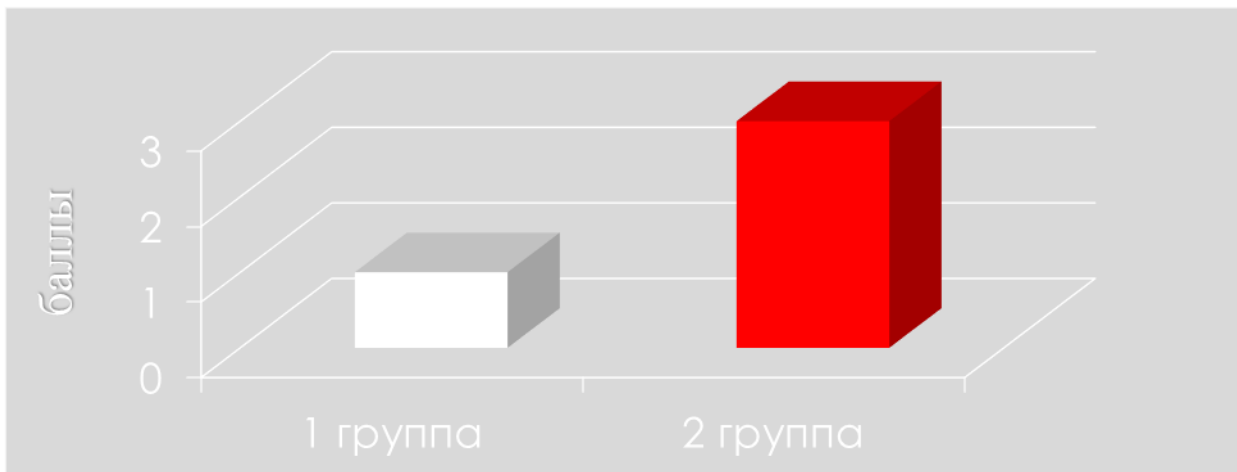


Рисунок 11 – Степень тяжести ПТБ через 6 месяцев

При сравнении степени тяжести ПТБ в 1 и 3 подгрупп не выявлено статистически значимой разницы: 1 подгруппа 2 балла (1;3) и 3 подгруппа 3 балла (2;3) ($p=0,55$). На уровне подвздошно-бедренного сегмента, во 2 и 4 подгруппах, определяется статистически значимая разница через 6 месяцев: 2 подгруппа - 2.5 балла (1;3) и 4 подгруппа 5 баллов (4;6). ($p=0.005$) (рисунок 12).

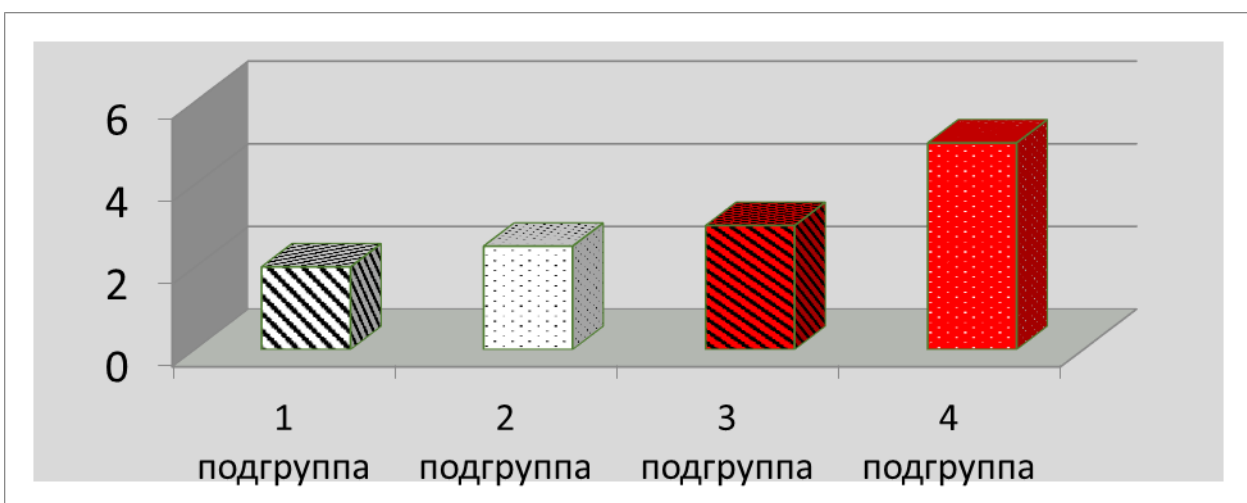


Рисунок 12 – Тяжесть ПТБ через 6 месяцев по подгруппам

При сравнении степени тяжести ПТБ в 1 подгруппе и 3 группе выявлено статистически значимое различие, через 6 мес: 1 подгруппа - 2,5 балла (1;3) и 3 группа - 6 баллов (5;8) ($p=0,0001$) (рисунок 13).

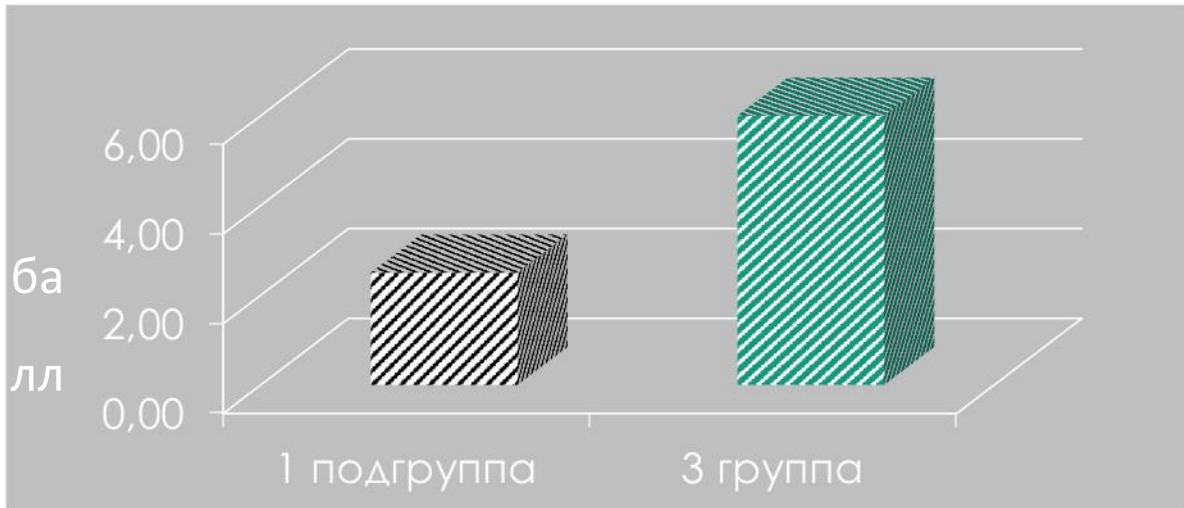


Рисунок 13 – Распределение баллов по шкале Vilalta в 1 подгруппе и 3 группе

Через 1 год после лечения в группе транскатетерного тромболизиса и антикоагулянтной терапии медианные и квартили баллов шкалы Vilalta составили 1 (0; 2) и 3 (2; 6) соответственно ($p=0.0001$) (рисунок 14).

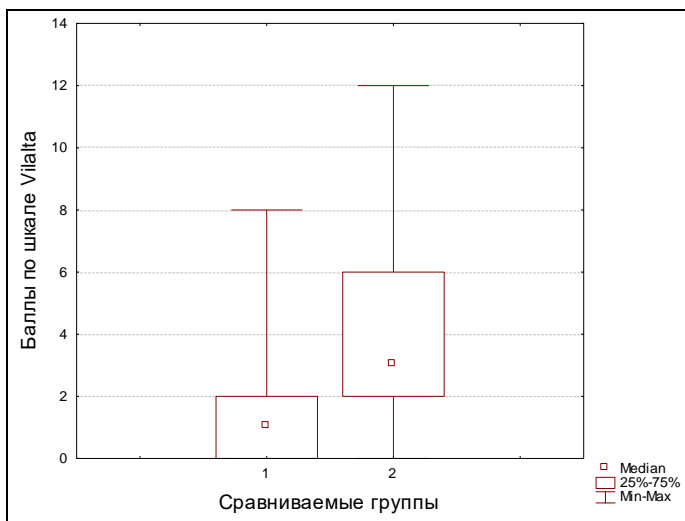


Рисунок 14 – Степень тяжести ПТБ через 1 год по группам

По подгруппам распределение баллов по шкале Vilalta через 1 год после лечения было следующим:

В подгруппе 1 и подгруппе 3, медианы значений шкалы Vilalta через 1 год составили 1 (0; 2) и 2 (1; 3) баллов соответственно ($p=0,01$), то есть через 1 год после лечения при транскатетерном тромболизисе медианное значение оказалось меньше, чем при консервативном лечении на 1 балл.

В подгруппе 2 и 4, транскатетерного тромболизиса и консервативного лечения соответственно, медианы значений шкалы Vilalta через год после лечения составило 2 (1; 3) и 5 (3; 6) баллов. Различие медиан оказалось существенно больше, на 3 балла ($p=0.0006$) (рисунок 15).

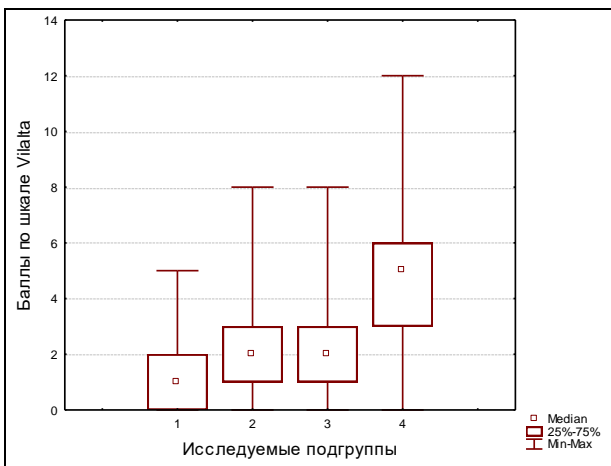


Рисунок 15 – Степень тяжести ПТБ через 1 год по подгруппам

При сравнении медианного значения баллов по шкале Vilalta выявлено статистически значимое различие между группами перевязки бедренной вены и тромболизиса бедренноподколенного сегмента через 1 год (рисунок 16).

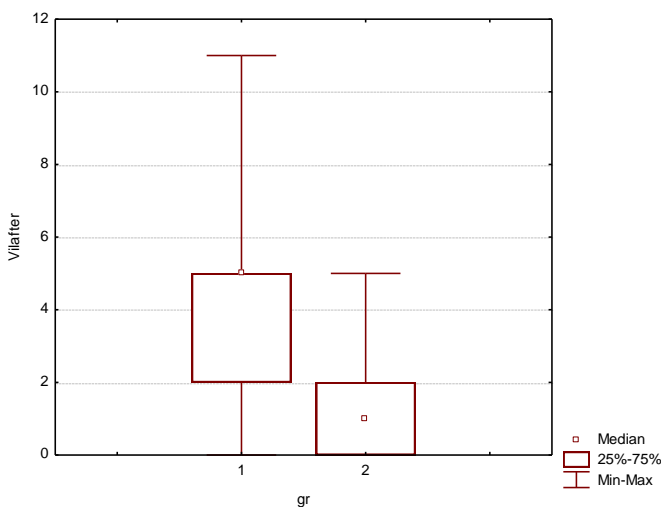


Рисунок 16 – Степень тяжести ПТБ между 1 подгруппой и 3 группой

По частоте развития ПТБ показатели в группах распределились следующим образом (указаны доли и 95% доверительные интервалы).

Через 6 месяцев после лечения в группе катетерного тромболитика и консервативного лечения частота развития ПТБ составила 11 случаев, 25,5% (6,4; 36,2) и 28 случаев 50,0% (34,5; 64,5) соответственно. Это различие статистически значимо ($p=0.01$), что говорит о большей эффективности тромболитической терапии по сравнению с антикоагулянтной терапией в плане предотвращения ПТБ. (рисунок 17).

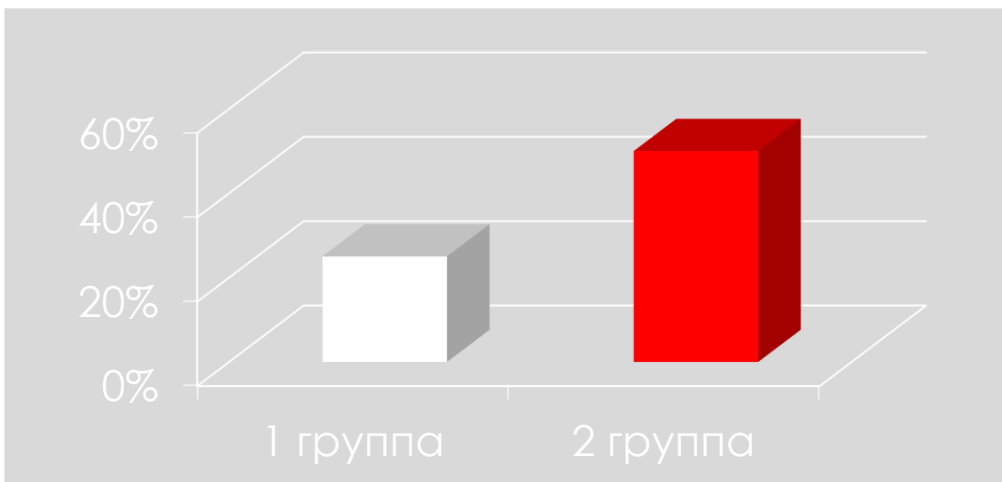


Рисунок 17 – Частота развития ПТБ в 1 и 2 группе через 6 месяцев

При исследовании подгрупп через 6 месяцев выявлено, что в 1 и 3 подгруппах частота развития ПТБ составила 1 случай, 6,9% (0,2; 32,0) и 8 случаев, 32% (23,5; 48,8) соответственно, различие в подгруппах статистически значимо и составило ($p=0.01$). Тогда как в 2 и 4 группах частота развития ПТБ составила 10 случаев 17,8% (9,6; 35,5) и 20 случаев 64% (39,5; 79,6) соответственно и различие в группах также статистически значимо. ($p= 0.02$) (рисунок 18).

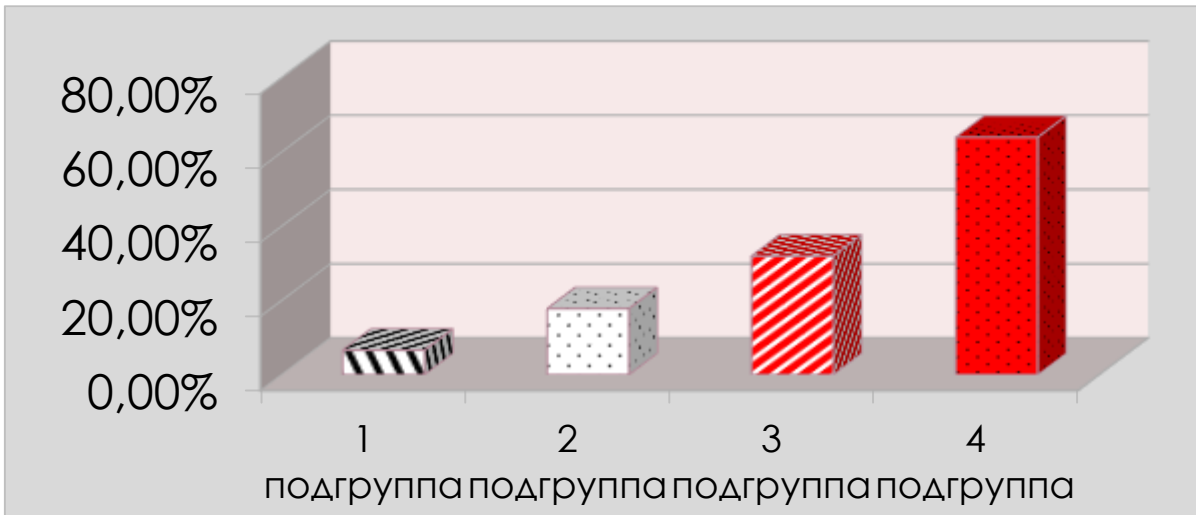


Рисунок 18 – Частота развития ПТБ по подгруппам через 6 месяцев

Частота развития ПТБ в 1 подгруппе 6,9%; (0,2; 32,0) и 3 группе 43,3% (14 случаев) (86,2; 98,8), это различие статистически значимо ($p=0.0001$) (рисунок 19).

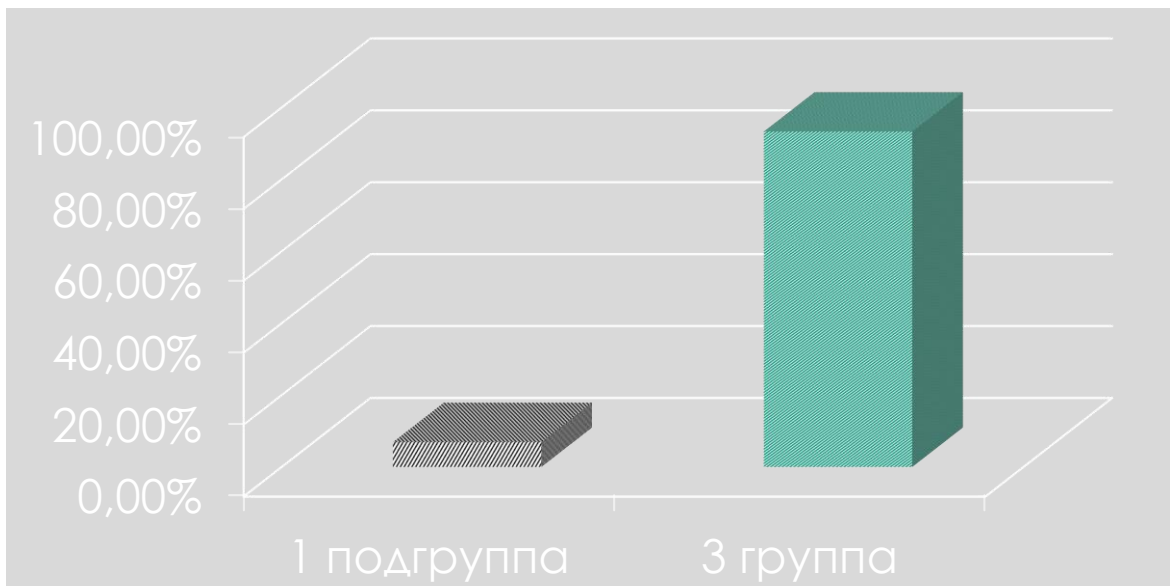


Рисунок 19 – Частота развития ПТБ в 1 подгруппе и 3 группе через 6 месяцев

Частота развития ПТБ через 1 год после лечения в группе катетерного тромболизиса и консервативного лечения составила 6 случаев, 14,0% (5,3; 27,9) и 22 случая 39,3% (26,5; 53,2) соответственно. Это различие статистически значимо ($p=0.007$), что говорит о превосходстве тромболитической терапии над антикоагулянтной в плане предотвращения ПТБ (рисунок 20).

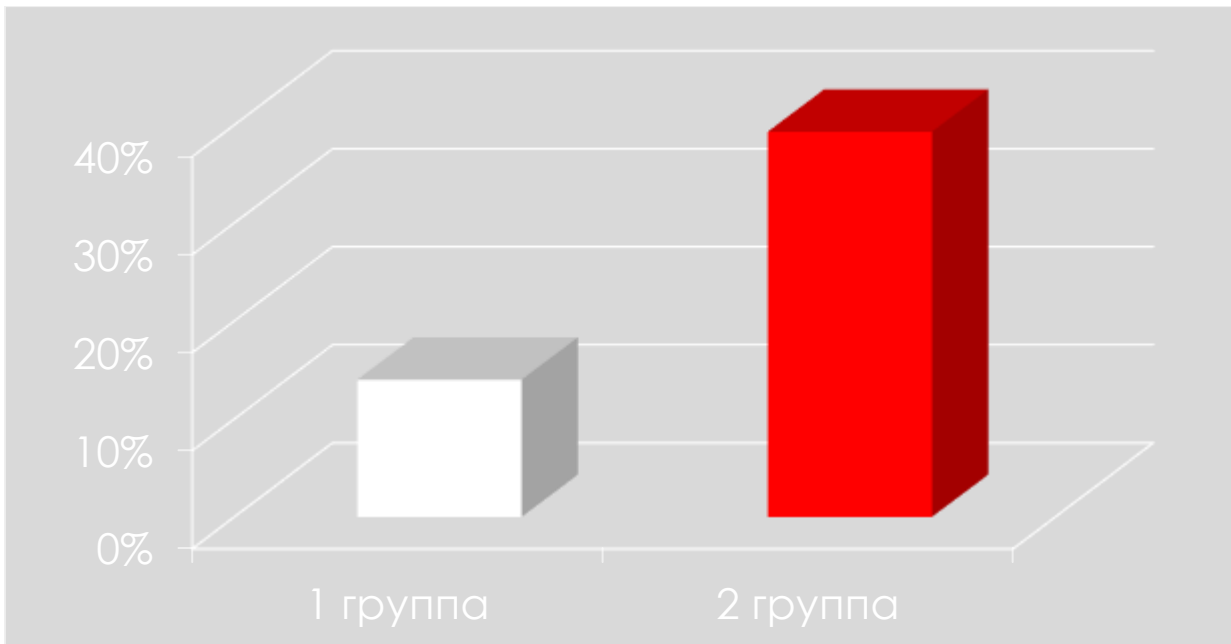


Рисунок 20 – Наличие ПТБ в группах катетерного тромболитического и консервативного лечения

В подгруппе транскатетерного тромболитического и антикоагулянтного лечения подвздошно-бедренного сегмента наличие ПТБ через год после лечения составило 5; 17,9%; (6,1; 36,9) и 18; 58,1%; (39,1; 75,5), ($p=0.003$)

В подгруппе транскатетерного тромболитического и антикоагулянтного лечения бедренно-подколенного сегмента наличие ПТБ через год после лечения составило 1; 6,9%; (0,2; 32,0) и 4; 16,0%; (4,5; 36,1). Результаты оказались не значимы ($p=0.06$). Полученные данные свидетельствуют о превосходстве тромболитической терапии в профилактике ПТБ, как при илеофемороподвздошном тромбозе, так и в частности при тромбозе илеофemorального сегмента, однако не получено достоверных данных превосходства одного из предложенных методов на уровне бедренноподколенного сегмента (рисунок 21).

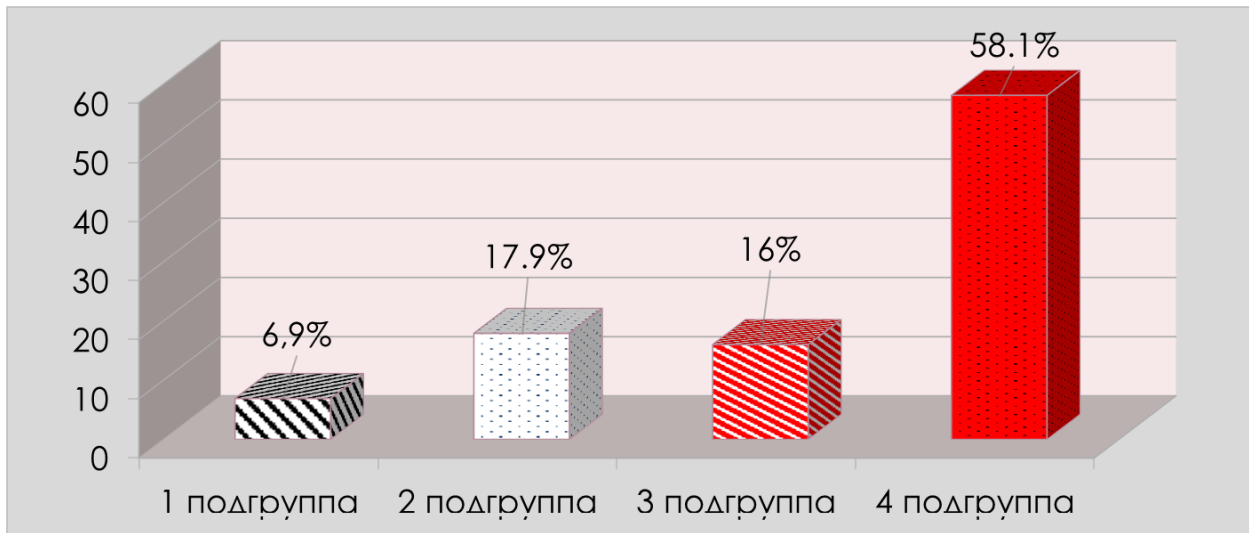


Рисунок 21 – Частота развития ПТБ в подгруппах тромболитической терапии и антикоагулянтного лечения

При изучении частоты развития ПТБ через 1 год после перевязки бедренной вены и тромболизиса бедренно-подколенного сегмента получены следующие результаты. В 3 группе через 1 год выявлены признаки ПТБ в 11 случаях (73,3%), из них в 1 случае — тяжелой степени тяжести, в остальных случаях — легкой степени тяжести; 1 подгруппе — 1 случай (6,9%) ПТБ легкой степени тяжести. При сравнении двух групп выявлено статистическое значимое различие частоты развития ПТБ ($p=0,0005$) (Рисунок 22).

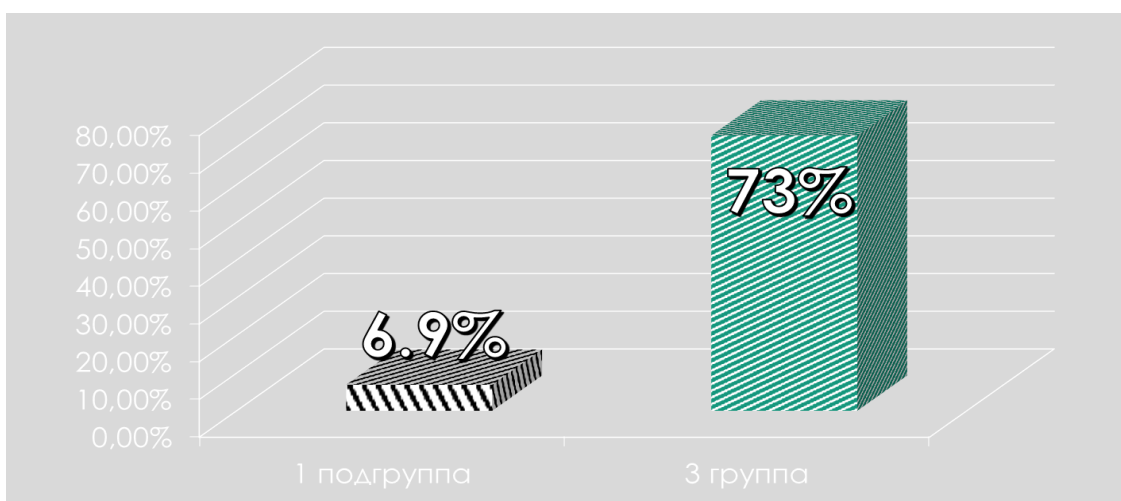


Рисунок 22 – Частота развития ПТБ через 1 год после перевязки бедренной вены и тромболизиса

Поиск зависимости степени тяжести посттромботической болезни от возраста пациентов и длительности тромбоза не выявил значимых зависимостей. ($P=0.21$)

Таким образом, все три метода лечения, выполненные верно и по показаниям, являются надежными и безопасными способами профилактики ТЭЛА и распространения тромбоза. Однако применение тромболитической терапии позволяет достоверно снизить частоту развития и степень тяжести ПТБ в отдаленном периоде, особенно при тромбозе илеофemorального сегмента.

Учитывая, что наиболее важным объективным симптомом, отражающим тяжесть ПТБ, является язвенное поражение, оно требует отдельного рассмотрения. Именно этому симптому уделено особое внимание в шкале Vilalta.

Через 6 месяцев после лечения ПТБ не отмечено ни одного случая язвенного поражения нижних конечностей ни в одной из групп. Однако через 12 месяцев после перенесенного тромбоза в группе перевязки бедренной вены отмечено развитие венозной трофической язвы у 1 пациента, что составило 6,9% от общего числа пациентов. В группах тромболитической терапии и антикоагулянтного лечения через 12 месяцев после лечения не отмечено ни одного случая язвенного поражения нижних конечностей. (Таблица 12)

Таблица 12 – Количество случаев возникновения венозной трофической язвы

Срок наблюдения	Тромболитическая терапия	Антикоагулянтное лечение	Перевязка бедренной вены
Через 6 месяцев	0	0	0
Через 12 месяцев	0	0	1 (6,9%)

Через 6 месяцев после перенесенного тромбоза 74,4% пациентов в группе тромболитической терапии не имели признаков ПТБ, тогда как в группе антикоагулянтного лечения только у 50% пациентов не выявлялись симптомы ПТБ.

Через 6 месяцев в 1 группе и 2 группе частота развития ПТБ имела преимущественно легкую степень тяжести. Через 6 месяцев в группе тромболитической терапии у 91% пациентов ПТБ имела легкую степень тяжести, в 9% средней степени тяжести. В группе 2 антикоагулянтного лечения у 78.6% пациентов ПТБ имела легкую степень тяжести, а в 21.4% средней степени тяжести. (Рисунок 23).

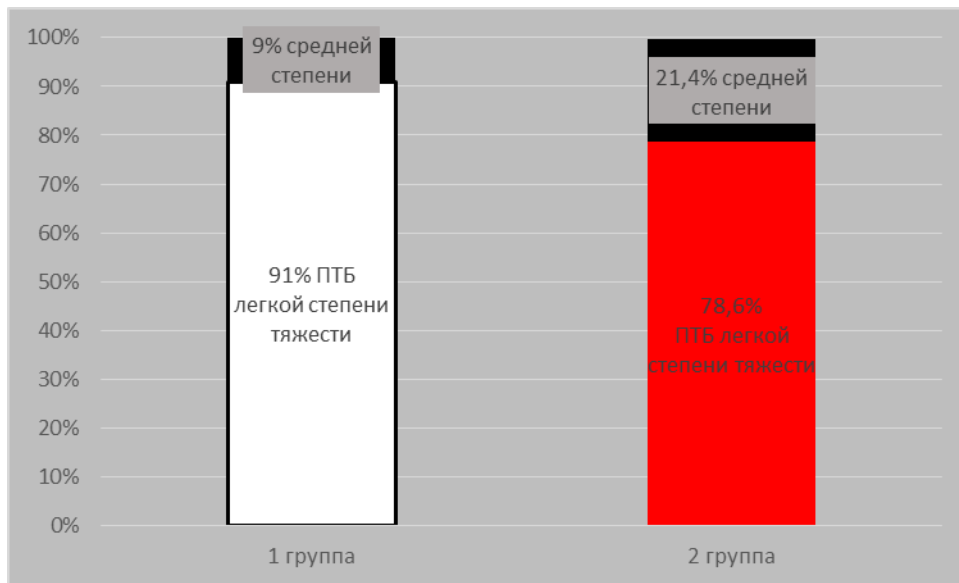


Рисунок 23 – Степень тяжести ПТБ в группах транскатетерного тромболиза и антикоагулянтного лечения через 6 месяцев

При сравнении ПТБ легкой степени тяжести в группах 1 (транскатетерного тромболиза) и группе 2 (антикоагулянтного лечения) получена статистически значимая разница $P=0.025$. Однако, при сравнении средней степени тяжести ПТБ статистически значимой разницы получено не было $P=0.19$.

Через 12 месяцев после лечения в 1 группе и 2 группе сохранялась та же тенденция: ПТБ развивалась преимущественно в легкой степени тяжести. При развитии симптомов ПТБ через 12 месяцев после лечения сохранялась тенденция более легкого течения ПТБ в обеих группах. В группе транскатетерного тромболиза ПТБ развивалась в 14,0% (5,3; 27,9) случаев и у всех пациентов протекала в легкой форме. В группе антикоагулянтного лечения ПТБ развилась в 39,3% (26,5; 53,2) случаев, из которых 91% пациентов имели симптомы ПТБ легкой

степени тяжести, а 9% имели ПТБ средней степени тяжести, соответственно. (Рисунок 24).

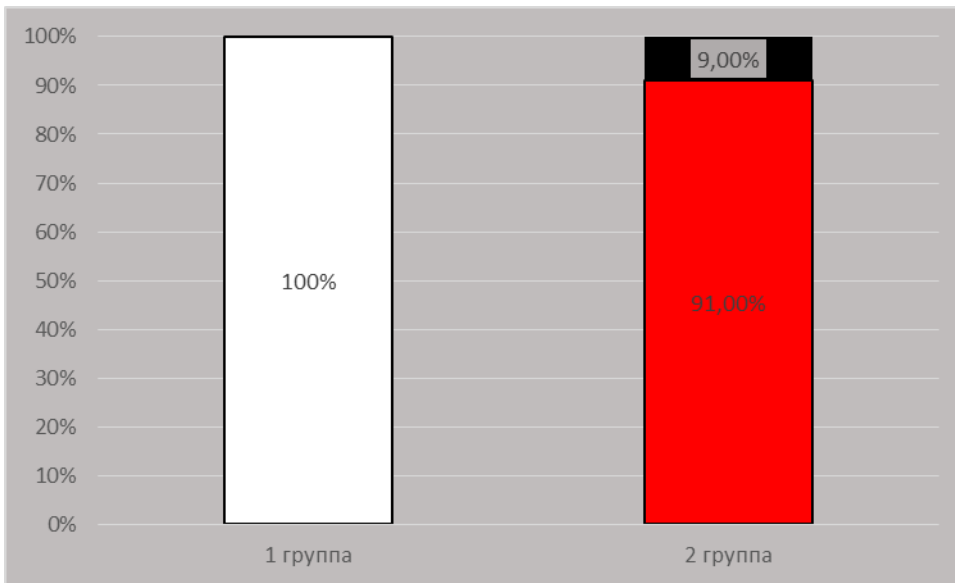


Рисунок 24 – Тяжесть ПТБ в группах транскатетерного тромболизиса и антикоагулянтного лечения через 1 год

При сравнении частоты развития ПТБ легкой степени тяжести через 12 в группах транскатетерного тромболизиса и антикоагулянтного лечения получена статистически значимая разница $P=0.015$.

При сравнении степени тяжести ПТБ между 1 подгруппой транскатетерного тромболизиса и группой перевязки бедренной вены через 6 месяцев выявлено, что в подгруппе 1 ПТБ развилась в 1 случае, что составило 6.7%, не отмечено ни одного случая средней или тяжелой степени тяжести ПТБ. Тогда как 3 группе ПТБ развилась 93% случаях, из которых через 6 месяцев в 78,6 % ПТБ была легкой степени тяжести, а в 21.4% случаев ПТБ имела среднюю степень тяжести. При сравнении групп получена статистически значимая разница $P=0.001$. (Рисунок 25).

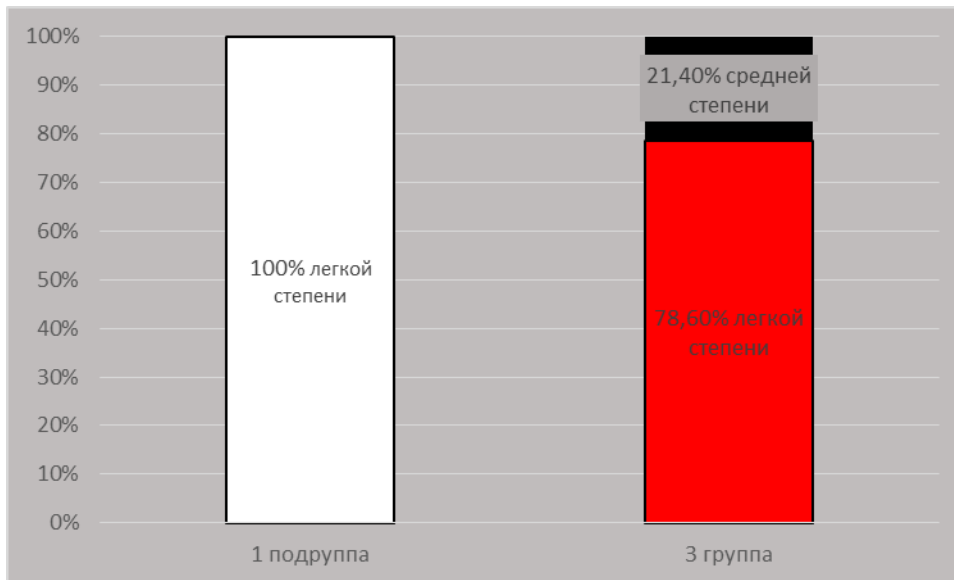


Рисунок 25 – Тяжесть ПТБ в подгруппе 1 транскатетерного тромболизиса и перевязки бедренной вены через 6 месяцев

При сравнении степени тяжести ПТБ между 1 подгруппой транскатетерного тромболизиса и группой перевязки бедренной вены через 12 месяцев выявлено, что в подгруппе 1 также сохранился один случай ПТБ, что составило 6.7%, не отмечено ни одного случая средней или тяжелой степени тяжести ПТБ. Тогда как 3 группе ПТБ развилась 80% случаях, из которых через 12 месяцев в 91,6% ПТБ была легкой степени тяжести, а в 8,4% случаев ПТБ имела тяжелую степень тяжести. При сравнении групп получена статистически значимая разница $P=0.007$. (Рисунок 26).

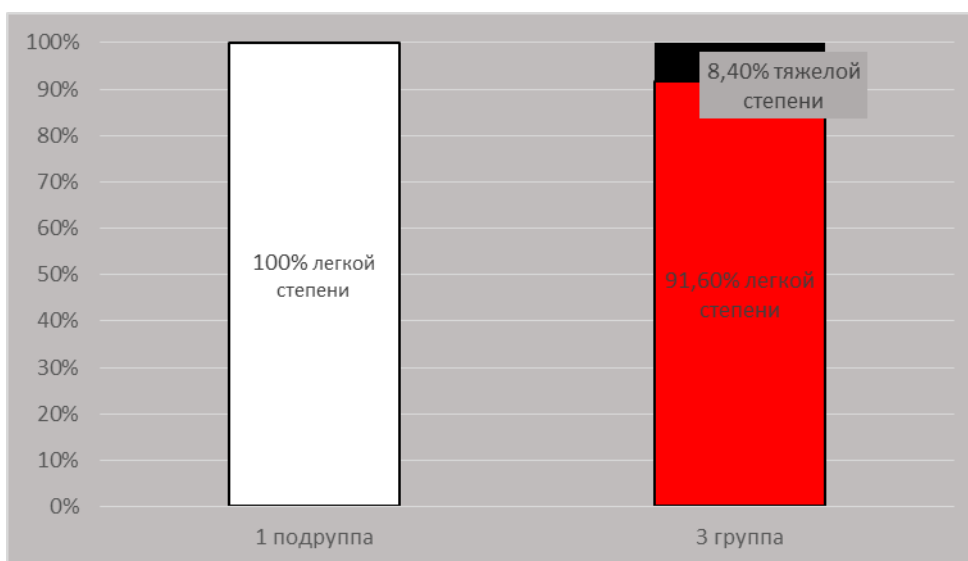


Рисунок 26 – Тяжесть ПТБ в подгруппе 1 транскатетерного тромболизиса и перевязки бедренной вены через 12 месяцев

3.3 Клинический случай проведения транскатетерного тромболитика

Клинический случай лечения больной И. 46 лет. Поступила в 2018 году в отделение сосудистой хирургии. С жалобами на выраженный отек, появление расширенных вен на правой нижней конечности, боли в области икроножной мышце.

Из анамнеза известно, что отек появился 9 дней назад, постепенно нарастал, после чего.

При поступлении состояние больной удовлетворительное. Сознание ясное. ЧДД 18 При пальпации болезненность реберных промежутков, мышц грудной клетки, грудины не отмечается. Сравнительная перкуссия легких симметричная, при аускультации – дыхание везикулярное, проводится по всем легочным полям. Хрипов нет. Показатели сатурации – 97 %. Ритм сердечных сокращений правильный, частота 78 в мин. Тоны ясные. Артериальное давление на обеих руках 125/70 мм рт. Ст.

Выполнено клиническое, инструментальное (УЗДГ вен нижних конечностей, КТ ангиография грудной клетки) и лабораторное обследование (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, МНО, ПТИ), стандартные инфекционные обследования).

При ультразвуковом дуплексном сканировании в подвздошных, общей бедренной, поверхностной бедренной венах лоцируются тромботические массы повышенной эхогенности, заполняющие весь просвет сосудов. При цветовом доплеровском картировании вены не картируются. В результате выраженного отека ультразвуковая диагностика затруднена.

Установлен диагноз: Тромбоз глубоких вен правой нижней конечности. С 3 s Ер Ро АД 9,11,12,13 ЛП. Сопутствующий диагноз: Хронический гастрит, вне обострения, АИТ, эутиреоз.

Больная полностью соответствует критериям включения пациентов в наше исследование. Давность тромбоза определена анамнестически и соответствует 9 дням с момента появления первых клинических признаков.

После тщательного обсуждения дальнейшей тактики лечения и возможных последствий тромбоза глубоких вен больной предложена процедура транскатетерного тромболитика, на которую больная дала информированное согласие.

Перед проведением тромболитической терапии больной дополнительно выполнена ФГДС, для исключения эрозивного и язвенного поражения желудка и 12 перстной кишки.

В условиях операционной больной под ультразвуковым контролем выполнена пункция подколенной вены, установлен интродьюсер 7 Fr. Выполнена ангиография для подтверждения диагноза и установления точной локализации и протяженности тромботических масс (Рисунок 27).

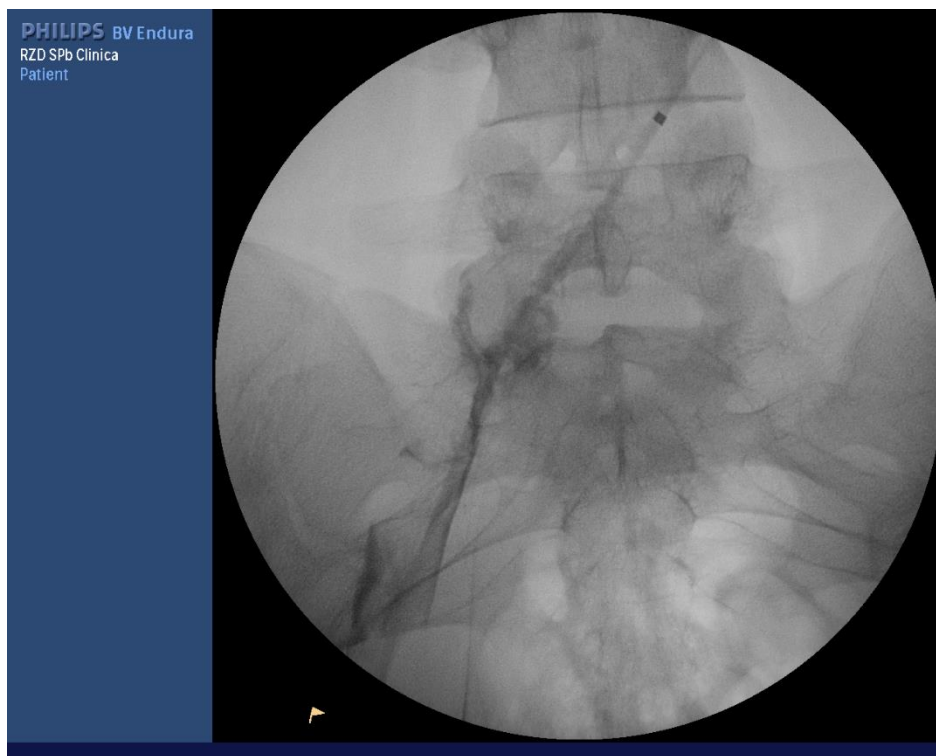


Рисунок 27 – Диагностическая флебография и установка мультиперфорированного катетера для проведения тромболитической терапии

После чего устанавливался инфузионный мультиперфорированный катетер интратромбально (4F); Тромболитическая терапия проводилась урокиназой, введение осуществлялось по стандартной методике, предварительно болюсно вводили 250000 ЕД. После чего для тромболитика пациентка переведена на

отделение, выполнена эластичное бинтование нижних конечностей. Введение урокиназы осуществлялось в «Power» режиме через инфузионный насос в дозировке 500000ЕД за 12 часов, с параллельным введением НФГ через инфузomat, под контролем АЧТВ каждые 6 часов. Контрольная флебография выполнялась каждые 12 часов (Рисунок 28).

Через 12 часов пациентке выполнена контрольная флебография.

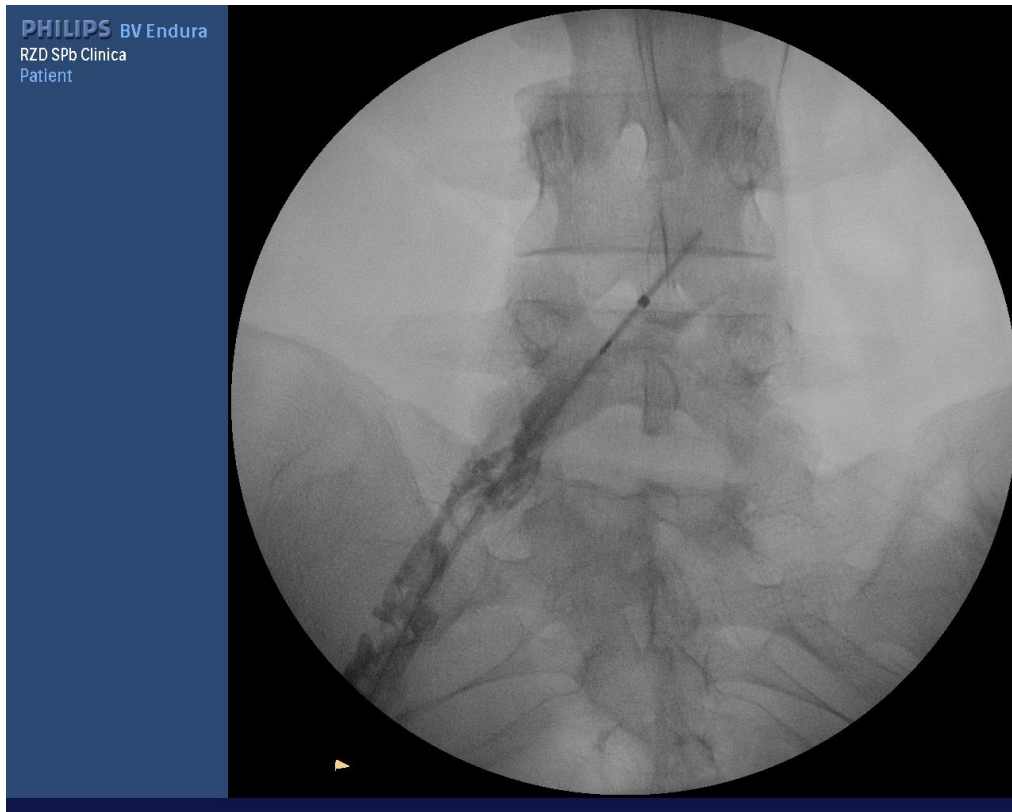


Рисунок 28 – Флебография. Результат транскатетерного тромболитика через 12 часов

На контрольной флебографии виден частичный лизис тромботических масс, однако же он является недостаточным. Мультиперфорированный катетер оставлен на прежнем месте, продолжено введение тромболитика через инфузomat.

Несмотря на отсутствие явной положительной динамики по результатам флебографии, больная отметила некоторому улучшение в виде уменьшения болевого синдрома, однако отек еще сохранялся.

На отделении продолжен контроль клинических, лабораторных и инструментальных данных. Через 12 часов выполнен очередной флебографический контроль (Рисунок 29).

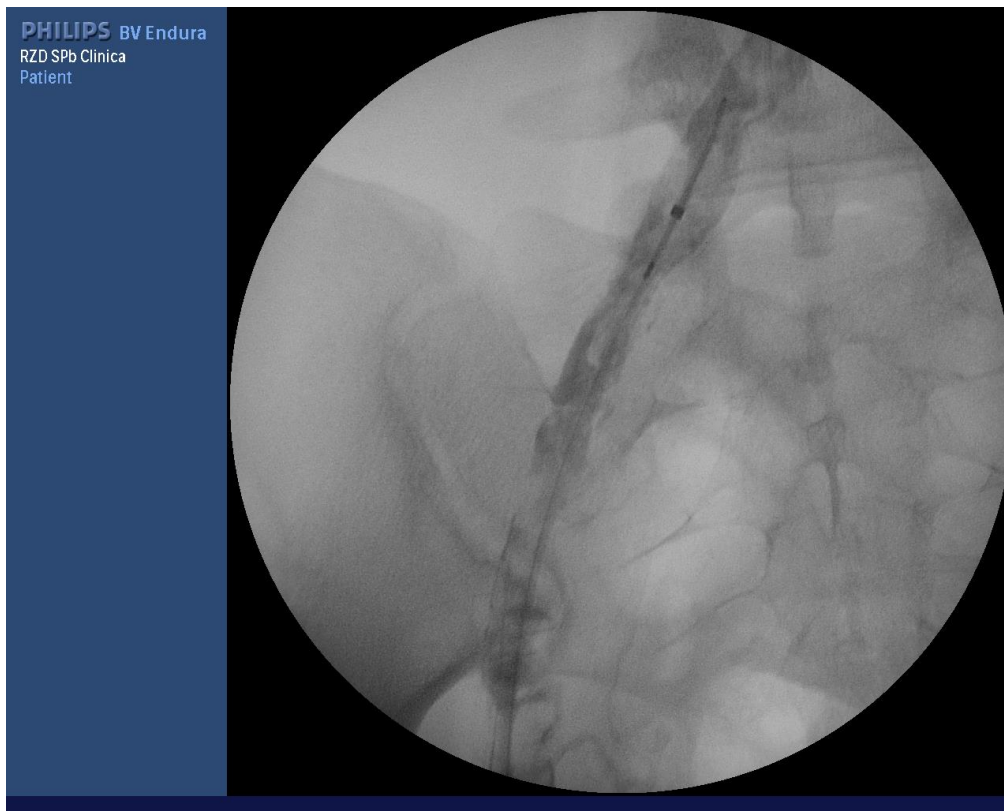


Рисунок 29 – Флебография. Результат транскатетерного тромболитического лечения через 24 часа

Учитывая частичный лизис тромботических масс особенно заметный в проксимальном сегменте, выполнено перемещение рабочей части мультиперфорированного катетера дистально, непосредственно в тромботические массы.

На протяжении последних 12 часов пациентка отмечала продолжение умеренной положительной динамики, боли купированы полностью, несколько уменьшился отек правой нижней конечности.

На отделении продолжена тромболитическая терапия и введение НФГ под контролем АЧТВ каждые 6 часов (Рисунок 30).

Через 12 часов выполнена очередная флебография

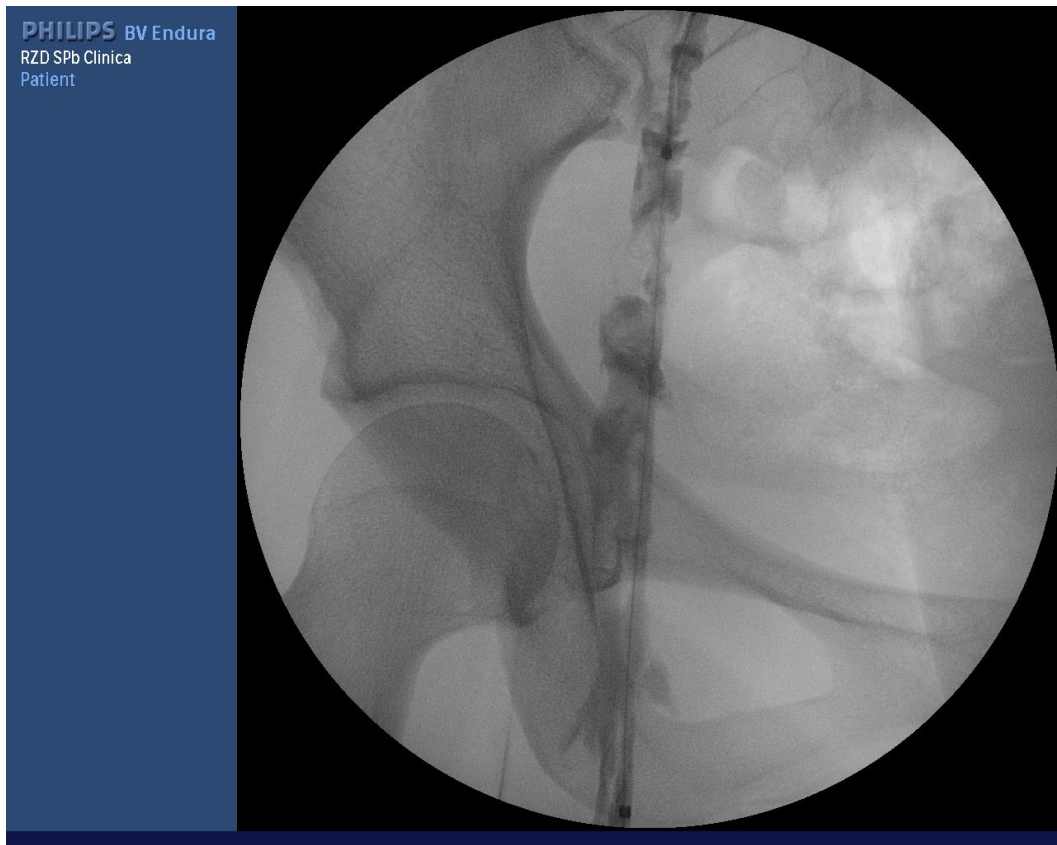


Рисунок 30 – Флебография. Результат транскатетерного тромболизиса через 36 часов

После контрольной флебографии и получения удовлетворительных результатов в проксимальной части выполнено перемещение рабочей части мультиперфорированного катетера дистально. После контроля коагулограммы, продолжена тромболитическая терапия.

Через 48 часов после начала тромболитической терапии больная отметила уменьшение отека, болевой синдром не беспокоил. Выполнена контрольная флебография на которой получен удовлетворительный результат тромболитической терапии (Рисунок 31).

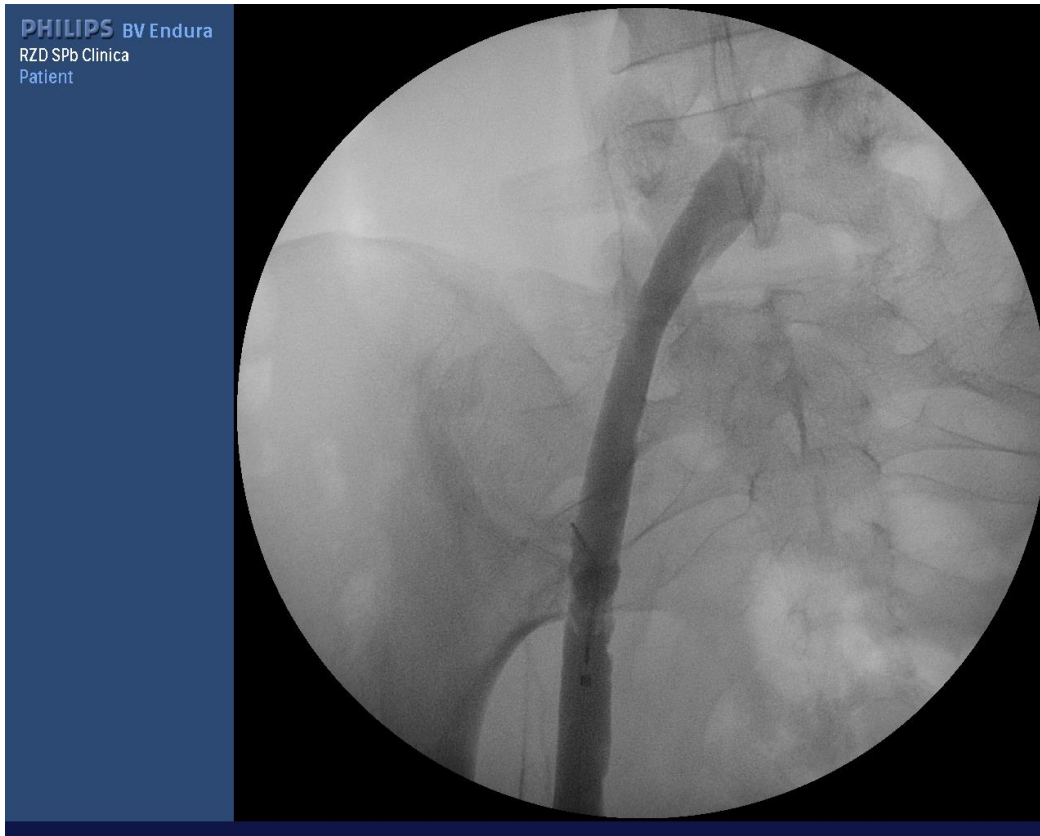


Рисунок 31 – Флебография. Результат транскатетерного тромболитика через 48 часов

Получив удовлетворительный флебографический результат и регресс клинической симптоматики процедура тромболитика завершена. Интродьюссер и катетер удалены. Больная оставлена на 1 сутки для послеоперационного наблюдения. Объективно состояние удовлетворительное. Субъективно пациентка отметила значимое улучшение состояния, почти полный регресс отека, отсутствие боли. Локально в области установки интродьюссера наблюдается гематома, не требующая хирургической коррекции. В ходе проведения транскатетерного тромболитика не отмечено серьезных нежелательных явлений. В послеоперационном периоде больная переведена на прямые оральные антикоагулянты. Учитывая неспровоцированный тромбоз длительностью до 9 месяцев, в соответствии с клиническими рекомендациями. Больной даны рекомендации о дообследовании – лабораторном (генетическое обследование) и инструментальном (УЗИ брюшной полости). Послеоперационное наблюдение больной осуществлялось через 7 дней, 1 месяц, 6 месяцев и 12 месяцев. Каждую

контрольную явку больной проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей, включая подвздошные. Через 6 месяцев после проведенного лечения у больной не развились признаки ПТБ. По шкале Vilalta пациентка набрала 2 балла, связанные с умеренной тяжестью в нижних конечностях после длительной статичной нагрузки. При дуплексном сканировании вен нижних конечностей через 6 месяцев выявлена полная проходимость подвздошных бедренных и подколенных вен, клапанная функция исследуемых вен сохранена. Больная через 1 месяц провела генетическое обследование на тромбофилии, генетических мутация выявлено не было. Общая длительность приема ПОАК составила 9 месяцев. После чего ПОАК отменены. На контрольном осмотре через 1 год отсутствовали признаки ПТБ. При дуплексном сканировании вен нижних конечностей через 1 год выявлена полная проходимость подвздошных бедренных и подколенных вен, клапанная функция исследуемых вен сохранена. Больной рекомендовано ежегодное плановое наблюдение флеболога.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ВТЭО занимают одно из лидирующих мест в структуре заболеваемости и смертности во всем мире. Так, по эпидемиологическим данным, частота ВТЭО во всем мире составляет от 100 до 190 случаев на 100000 населения, из которых от 50 до 70 случаев приходится на ТЭЛА и от 50 до 120 случаев на острый венозный тромбоз. В Российской Федерации статистические данные сопоставимы и регистрируется порядка 55 случаев тромбоза глубоких вен на 100000 населения. В связи с чем, лечение и предотвращения последствий тромбоза глубоких вен является одной из ключевых медицинских проблем. Основными задачами в решении данной проблемы на протяжении длительного времени являлись профилактика прогрессирования тромбоза и защита от ТЭЛА. ТЭЛА является основной причиной фатальных исходов при ТГВ. Учитывая высочайшую летальность при ТЭЛА, взгляды ученых и практикующих врачей были направлены на предотвращение ТЭЛА, как самого грозного осложнения тромбоза глубоких вен, благодаря чему развились методы хирургической защиты: пликация нижней полой вены, лигирование и пликация поверхностной бедренной вены, удаление флотирующих участков тромба, установка кавафилтра и так далее. Исторически в России выполнялось большое количество оперативных вмешательств для предотвращения тромбоэмболии легочной артерии, и уделялось недостаточное внимание профилактике ПТБ в отдаленном периоде. Уже через год большинство пациентов имели те или иные признаки посттромботической болезни.

Антикоагулянтная терапия использовалась как в дополнение к хирургическому лечению, так и самостоятельно. [3, 23, 154] С появлением низкомолекулярных гепаринов и прямых оральных антикоагулянтов эра

нефракционированных гепаринов практически закончилась. Однако антикоагулянтная терапия не содержит веществ с фибринолитической активностью, а значит самостоятельно не может лизировать тромботические массы. И основная нагрузка в растворении тромботических масс ложится на фибринолитическую активность непосредственно пораженного организма. В связи с чем данный метод не решает одну из главных проблем отдаленного периода – ПТБ.

Тогда как именно в отдаленном периоде половина больных ТГВ получит те или иные признаки ПТБ, которые могут значительно повлиять на качество жизни пациента. ПТБ тяжелой степени тяжести может привести к стойкой утрате трудоспособности и инвалидизации больного [3, 23].

Основной причиной развития ПТБ является венозная гипертензия [115, 132, 133, 134].]. Одним из основных факторов формирования венозной гипертензии является клапанная недостаточность. Борьба с данной проблемой может явиться ключом к профилактике ПТБ. Вторым фактором формирования ПТБ являются остаточные стенозы и окклюзии глубоких вен, в результате которых создается препятствие току крови или ток крови прекращается, что в свою очередь формирует венозную гипертензию в дистальных отделах. В связи с чем, возможным методом предотвращения такого грозного осложнения как ПТБ является транскатетерный тромболизис [97].

Очевидно, что наиболее эффективным методом в лечении тромбоза глубоких вен будет метод, который предотвращает и прогрессирование тромбоза глубоких вен, предотвращение ТЭЛА и предотвращения ПТБ. Таким методом может стать тромболитическая терапия. [36, 98, 160]

В связи с тем, что постоянно открывались новые тромболитические агенты и совершенствовались методики проведения тромболитической терапии, данная проблема не имеет решения уже на протяжении нескольких десятков лет. Более того в современных литературных данных имеются рекомендации с диаметрально противоположными взглядами о преимуществах и возможности проведения транскатетерного тромболизиса.

Немаловажным является тяжесть развития посттромботической болезни. При легкой степени тяжести пациенты ощущают лишь тяжесть в нижних конечностях, периодические отеки, которые проходят после отдыха, периодические судороги. Тяжелая степень ПТБ сопровождается появлением язвенных дефектов кожных покровов, выраженным отеком и болевым синдромом и может привести к инвалидизации пациента и кардинальному изменению образа жизни пациента.

На сегодняшний день в литературе не имеется убедительных данных по сравнению методов лечения ТГВ: антикоагулянтной терапии, хирургического лечения и тромболитической терапии.

Возникает необходимость проведения дополнительных исследований, которые могут решить спорные вопросы развития ранних и поздних осложнений тромбоза глубоких вен [23].

Учитывая большое количество исследований, в которых проводилось сравнение антикоагулянтной терапии с тромболизом с малым набором пациентов и получения в результатах большого количества кровотечений и неоднозначность предотвращения ПТБ в отдаленном периоде, у медицинского сообщества сформировалась неоднозначность взглядов на данную процедуру.

Факт различного отношения медицинского общества к тромболизу раскрывается и в развитии взгляда на транскатетерный тромболизис согласительной конференции по антитромботической терапии Американской коллегии врачей по заболеваниям грудной клетки (American College of Chest Physicians — ACCP) который описан выше. Такое неоднозначное отношение может быть следствием достаточно большого количества исследований с диаметрально противоположными результатами. Полученные результаты напрямую зависели и от используемого тромболитического агента и от методики его введения. [52,103,104,102,149]

Одно из основополагающих исследований проведено в 1999 году, результаты которого опубликованы в журнале Radiology. Выполнено рандомизированное проспективное исследование с оценкой эффективности

тромболитической терапии урокиназой у 287 пациентов и 313 конечностей. Градация полученных результатов была следующая: лизис 3 степени — это 100% растворение тромба, был достигнут в 31% случаев (96 процедур) транскатетерного тромболизиса, лизис 2 степени — 50–99% лизиса тромба, достигнут в 52% (162 процедуры) и наконец 3 степени — менее 50% лизирования тромботических масс в 17% (54 процедуры тромболизиса). Осложнения в виде кровотечений возникли в 54 случаях (11%), в основном, в месте пункции. Легочное кровотечение и инсульт возникли в менее чем 1% случаев. ТЭЛА возникла у 6 пациентов (1%). На основании полученных данных авторы пришли к выводу об эффективности и безопасности катетерного тромболизиса [122].

Проблема степени лизиса тромботических масс заслуживает особого внимания, поскольку она влияет как на среднесрочные, так и долгосрочные результаты. Устоявшаяся классификация лизиса тромботических масс удобна, однако дает ложное представление о частичном лизисе тромбов. Это связано с тем, что 2 степенью лизиса считается растворение тромбов от 50-99%, то есть даже при остаточном тромбозе равном 1% степень лизиса считается частичной. Однако, в отдаленном периоде разница в ПТБ между пациентами с венозным руслом закрытым наполовину и закрытым на 1% будет значимым. При формировании систематических обзоров статей не всегда учитывалось время проведения транскатетерного тромболизиса, способ введения тромболитического агента. Также очень сложным для сравнения являются исследования с использованием транскатетерного тромболизиса с использованием разных тромболитических агентов.

В нашем исследовании у наибольшего количества пациентов была достигнута 2 степень лизиса.

Неэффективность тромболитической терапии, выражающаяся в 1 степени лизиса, была несколько ниже, чем в исследовании 1999 года. Это может быть объяснено положительным влиянием новых тромболитических агентов и изменением методики проведения тромболизиса. (Рисунок 32).

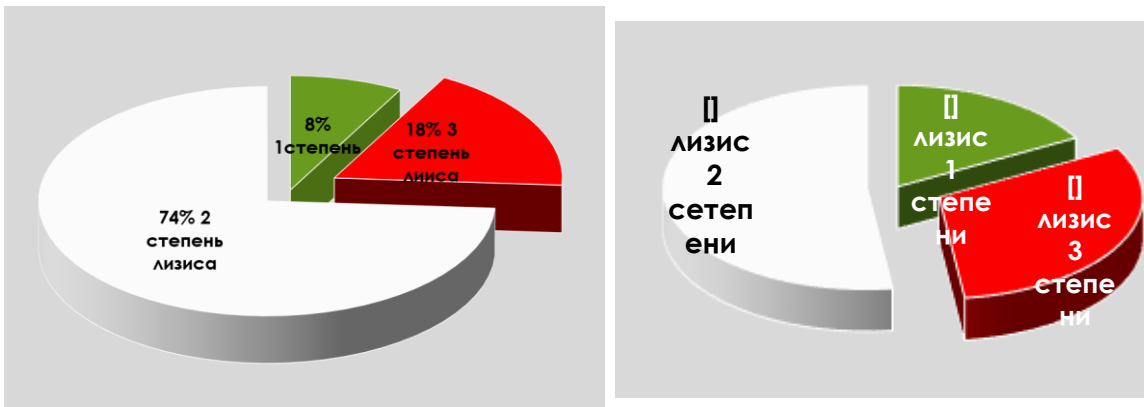


Рисунок 32 – Сравнение нашего исследования (А) и Mewissen и др. 1999г (Б)

При сравнении 3 степени лизиса данные сильно отличаются. На наш взгляд это может быть связано с различием в интерпретации частичного и полного лизиса сгустков и существованием тонкой грани между 99% лизиса тромботических масс, что считается частичным лизисом и 100%, что является полным лизисом сгустков.

Во многих исследованиях отмечается потенциальная опасность тромболитической терапии. В проведенном нами исследовании не отмечено ни одного летального случая, факта возникновения инсульта и тромбоэмболии легочной артерии. Серьезное нежелательное явление, потребовавшее оперативного вмешательства, возникло в 1 случае в виде внутрибрюшного кровотечения, что составило 2,1% от общего количества проведенных процедур. Отсутствие скринингового УЗИ брюшной полости перед процедурой не исключает возможность подкапсульной травмы селезенки до начала вмешательства. При детальном выяснении анамнеза пациент начал припоминать о падении до возникновения тромбоза глубоких вен. Также неспецифичность данного осложнения при проведении тромболитической терапии оставляет много вопросов. На наш взгляд необходимо выполнение скринингового УЗИ брюшной полости всем пациентов перед проведением транскатетерного тромболиза. В нашем исследовании в основном осложнения проявлялись малыми кровотечениями в месте пункции, которые не только не требовали хирургического вмешательства, но и прекращались сразу же после удаления катетера (18% от общего количества проведенных процедур). Из общемировых данных следует, что во многих

исследованиях были объединены большие и малые кровотечения и на основе расчета общего количества кровотечений тромболизис значимо уступал другим методам лечения тромбоза глубоких вен [24, 27, 29, 102].

На наш взгляд, это уточнение является принципиальным, поскольку объединение кровотечений в одну группу при оценке такого метода как тромболитическая терапия ведет под собой систематическую ошибку.

Одним из интереснейших вопросов является вопрос эффективности тромболизиса на разных сегментах нижних конечностей. Различные клинические рекомендации и гайдлайны основывались на многочисленных исследованиях, проводившихся в различных специализированных центрах по всему миру, указывали на положительные результаты тромболизиса подвздошного сегмента, и неоднозначные результаты в отношении феморального сегмента.

Одно из крупнейших рандомизированных контролируемых исследований (CAVENT) по сравнению тромболитической терапии и антикоагулянтного лечения началось в 2006 году. В группу сравнения включено 209 пациентов (101 КУТ и 108 контроль). И в 2012 году вышла первая публикация в журнале Lancet о 2-летних результатах проведенного исследования [70].

Через 24 месяца посттромботическая болезнь развилась у 37 (41,1%) пациентов, получавших транскатетерный тромболизис, а в группе контроля — у 55 пациентов (55,6%), ($p=0,047$). Разница между двумя группами в развитии посттромботической болезни соответствует абсолютному снижению риска на 14,4%. И наконец, в 2016 году опубликованы 5-летние результаты исследования 176 пациентов. У 37 пациентов после транскатетерного тромболизиса развилась посттромботическая болезнь (43%, 95% ДИ 33–53), по сравнению с 63 (71%, 95% ДИ 61–79) контрольной группы ($p<0,0001$), что соответствует абсолютному снижению риска развития ПТБ на 28%. Авторы пришли к выводу об эффективности тромболитической терапии и ее безопасности [29].

В обзор вошли 17 исследований 1103 пациентов с тромбозом глубоких вен. Значительно реже ПТБ возникала у тех, кто получал тромболитическую терапию. В исследовании отмечено большее количество кровотечений, однако при

детальном рассмотрении входящих исследований, отмечается преобладание кровотечений в месте пункции, не требующих оперативного вмешательства. В своем исследовании мы также отметили, что подавляющее большинство кровотечений были из места пункции и не требовали дополнительных оперативных действий. Далее в исследовании Cochrane в 3 случаях тромболизиса отмечено такое грозное осложнение как инсульт, которое встречалось до 1990, до изменения тромболитических агентов и методик их введения. Авторы пришли к выводу, что тромболизис увеличивает проходимость вен и уменьшает частоту развития посттромботической болезни при проксимальном тромбозе глубоких вен на треть.

В нашем исследовании сравнение результатов тромболизиса с антикоагулянтным лечением выявило значимое предотвращение развития ПТБ как через 6 месяцев после лечения так и через 1 год. Через 6 месяцев разница в частоте развития ПТБ составила 24.5% в пользу транскатетерного тромболизиса ($p=0.01$). Через год разница составила 26%, также в пользу транскатетерного тромболизиса ($p=0.007$). Несмотря на то, что разница частоты развития ПТБ статистически не отличается между 6 и 12 месяцами, в абсолютных значениях, количество пациентов с ПТБ значительно уменьшилось, в среднем у 25% из них были купированы явления ПТБ. Данный результат может быть связан с поздними явлениями реканализации тромбированных сегментов, необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

Разница между транскатетерным тромболизисом и антикоагулянтным лечением по частоте развития ПТБ через 6 мес статистически значима на всех уровнях тромбоза глубоких вен. На уровне илеофemorального сегмента составила 46% ($p=0.02$), на уровне феморопоплитеального сегмента составила 25% ($p=0.01$).

Через 1 год после лечения статистически значимой разницы на уровне бедренно-подколенного сегмента не получено ($P=0.06$). Несмотря на это, получена статистически значимая разница на уровне подвздошно-бедренного сегмента, разница составила 40% ($p=0.003$). Полученные результаты свидетельствуют о верности предположения принципиального разделения на сегменты при тромболизисе. Сопоставление результатов лечения подвздошно-бедренного

сегмента и бедренно-подколенного сегмента может повлиять на общие результаты тромболитической терапии.

Учитывая особенности анатомии и физиологии венозной системы: отсутствие дополнительных путей оттока венозной крови на подвздошном сегменте предполагалось, что поражение илеофemorального сегмента протекает с более яркой клинической симптоматикой и ведет к большему количеству осложнений в отдаленном периоде, чем поражение бедренно-подколенного сегмента. В связи с чем, при планировании нашего исследования, разделение пациентов на подгруппы являлось ключевым критерием. Что подтвердили полученные нами данные.

В повседневной жизни пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен, имеет принципиальное значение тяжесть возникновения ПТБ. Поскольку ПТБ средней степени тяжести может значительно ухудшить качество жизни пациента и может привести к смене работы, на более легкую. В связи с этим в нашем исследовании мы оценили степень тяжести ПТБ в отдаленном периоде. Через 6 месяцев после перенесенного тромбоза разница составила 2.5 балла по шкале Vilalta в пользу транскатетерного тромболитизиса ($p=0.0001$). Через 1 год после лечения разница между группами статистически значима и составила 2 балла в пользу тромболитической терапии ($p=0.0001$). Это означает, что при использовании транскатетерного тромболитизиса, если и развивалась ПТБ, то она была статистически значимо более легкой степени тяжести, чем при антикоагулянтной терапии. Безусловно, интересным является оценка степени тяжести ПТБ в подгрупповом варианте, в зависимости от уровня поражения тромбозом глубоких вен. Так на уровне илеофemorального сегмента получена статистически значимая разница как через 6 месяцев так и через 1 год ($p=0.0001$) и ($p=0.005$) соответственно.

Тогда как на уровне феморопоплитеального сегмента разница в тяжести возникновения ПТБ через 6 месяцев составила в 1 балл и не является статистически значимой. Однако, через 1 год после лечения получена статистически значимая разница. Полученные данные косвенно могут

свидетельствовать о том, что со временем тяжесть ПТБ не усугубляется после проведения тромболитической терапии. Однако, достоверным данное суждение считать не возможно ввиду малой выборки пациентов.

В 2017 году, проведено крупномасштабное рандомизированное исследование Attract [169]. В данном исследовании проводилась сравнительная оценка результатов обследования 692 пациентов, случайным образом отобранных для проведения антикоагулянтной терапии либо фармакомеханического тромболизиса. Достоверной разности в развитии ПТБ между группами не получено (47% в группе фармакомеханического тромболизиса и 48% в контрольной группе, коэффициент риска — 0,96, 95% доверительный интервал (0,82–1,11), ($p=0,56$). Кроме того, фармакомеханический тромболизис привел к незначительному увеличению риска кровотечений в 10-дневный период (1,7% против 0,3%, $p=0,05$) [169].

Полученные результаты в данном исследовании напрямую зависели от дизайна, и именно в недочётах дизайна кроются полученные различия в результатах.

Во-первых, исследование объединило тромболитическую терапию на подвздошно-бедренных и бедренно-подколенных сегментах, о чем в своей статье вышедшей в 2018 году указал William A. Marston [116].

Во-вторых, отмечается сомнительная продолжительность антикоагулянтной терапии в группе тромболитической терапии и малая продолжительность транскатетерного тромболизиса. Средняя продолжительность транскатетерного тромболизиса в нашем исследовании составила 78 часов.

В-третьих, шкала Vilalta несомненно чувствительна к клиническим симптомам, которые пациенты имеют до манифестации тромбоза глубоких вен, а именно связь с варикозной болезнью. Нельзя не учитывать первоначальные полученные данные, в 2-летнем периоде проведенного исследования, в которых КУТ при проксимальном тромбозе намного эффективнее снижает частоту развития ПТБ и степень ее тяжести [116].

В приведенных в нашем обзоре исследованиях указывается на сомнительные результаты тромболитической терапии на уровне бедренно-подколенного сегмента в плане предотвращения ПТБ и положительные результаты ее на уровне подвздошно-бедренного сегмента. А в нашем исследовании получены данные статистически значимого уменьшения посттромботической болезни на всех уровнях поражения тромбозом. Статистически более значимым результат предотвращения ПТБ при использовании тромболитической терапии выявился на уровне подвздошно-бедренного сегмента. Такой результат получился как при сравнении тяжести ПТБ по шкале Vilalta, так и наличия ПТБ в отдаленном периоде. Учитывая данные настоящего исследования, на наш взгляд, разделение групп в соответствии с возникновением тромбоза в подвздошно-бедренном и бедренно-подколенном сегментах является принципиальным для получения однозначных положительных результатов как в непосредственном периоде после проведения тромболитической терапии, так и для предотвращения ПТБ в отдаленном периоде. Безусловно, отбор пациентов для проведения такой терапии должен быть очень тщательным и взвешенным.

Исторически в России перевязка бедренной вены широко использовалась. Она отвечала патогенетическим критериям предотвращения как ранних, так и поздних осложнений тромбоза. Немаловажным является то, что данное оперативное лечение могло быть выполнено как в условиях специализированного стационара, так и районных больницах, а также является экономически выгодным.

В современной литературе нет убедительных данных о сравнении тромболитической терапии и перевязки ПБВ при тромбозе бедренного сегмента.

В 2010 году опубликованы данные ретроспективного исследования у 475 пациентов с тромбозом глубоких вен, в группу перевязки бедренной вены вошли 169 пациентов. У пациентов с проведенной перевязкой бедренной вены не отмечено серьезных нежелательных явлений. У 43 пациентов изучены отдаленные результаты перевязки бедренной вены. Отмечено, что у 46.5% пациентов отмечено полное восстановление просвета ПБВ, а у 16.2% отмечена хроническая окклюзия. Связаны данные парадоксальные результаты с техническими особенностями

оперативного вмешательства. Перевязка бедренной вены выполняется рассасывающейся нитью, вследствие чего через определенный период времени возможно восстановление просвета вены, что и доказано в проведенном исследовании [5]. Однако, в данном исследовании после перевязки бедренной вены отмечены случаи клинических классов С4 и С5. Учитывая то, что оценка посттромботических симптомов в проведенном исследовании оценивалась по клиническим симптомам шкалы СЕАР, их трудно соотнести со шкалой Vilalta.

В нашем исследовании при изучении частоты развития ПТБ через 1 год после перевязки бедренной вены и тромболизиса бедренно-подколенного сегмента получены следующие результаты.

При проведении транскатетерного тромболизиса вероятность развития ПТБ снизилась на 66%, что является статистически значимым ($p=0,0005$). Также в подгруппе тромболитической терапии не отмечено ни одного случая ПТБ тяжелой степени тяжести, тогда как в группе перевязки бедренной вены 1 пациент получил тяжелую степень ПТБ. Полученные результаты хорошо объясняются не физиологичностью венозного оттока после выполнения перевязки бедренной вены. Клиническая симптоматика ПТБ в физиологическом аспекте нивелируется оставленной глубокой бедренной вены. Однако, нельзя не учесть хорошую профилактику как прогрессирования тромбоза глубоких вен, так и профилактике развития ТЭЛА у данного метода. Поэтому в некоторых конкретных случаях, таких как невозможность проведения антикоагулянтной терапии, данный метод будет иметь свое место.

В проведенном нами исследовании отмечено положительное влияние перевязки бедренной вены на ранние осложнения тромбоза глубоких вен (Не отмечено клинически значимой ТЭЛА). Группа перевязки бедренной вены по анатомической классификации тромбоза могла сравниваться только с 3 подгруппой тромболизиса, выполнявшегося на бедренно-подколенном сегменте. В нашем исследовании показано значимое уменьшение ПТБ в отдаленном периоде ($P=0.0005$), 73% со стороны перевязки бедренной вены и 6.9% при

тромболитической терапии. Однако, результаты сопоставимы по предотвращению ТЭЛА, ни в одном случае не зафиксировано клинически значимая ТЭЛА.

В конце 2017 года проведен крупнейший современный метаанализ, включивший 4 рандомизированных клинических исследования (ATTRACT в том числе) и 6 сравнительных исследований, объем выборки составил 9000 пациентов. Было показано, что по сравнению с антикоагуляцией транскатетерный тромболизис значительно увеличивает проходимость илеофemorального сегмента и снижает риск ПТБ. Также было показано увеличение риска кровотечений и легочной эмболии при проведении тромболизиса. Однако, в эти события включены и малые кровотечения из места пункции, что и составляет абсолютное большинство наблюдаемых кровотечений [169, 177].

Учитывая вышеперечисленные исследования и полученные нами данные, транскатетерный тромболизис является эффективным в профилактике ТЭЛА и прогрессирования тромбоза, относительно безопасным и единственным методом, фактически предотвращающим явления посттромботической болезни. В связи с противоречивыми данными в отношении транскатетерного тромболизиса, этот метод требует систематического всестороннего изучения.

ВЫВОДЫ

1. Транскатетерный тромболитический является эффективным и безопасным методом профилактики ТЭЛА, сопоставимым с антикоагулянтной терапией и перевязкой бедренной вены
2. Транскатетерный тромболитический приводит к значительному снижению частоты ПТБ на 25% ($p=0.007$) и тяжести ПТБ на 2 балла ($p=0.01$) в отдаленном периоде по сравнению с антикоагулянтной терапией.
3. Транскатетерный тромболитический наиболее эффективен для предотвращения ПТБ при тромбозах на уровне илеофemorального сегмента по сравнению с антикоагулянтным лечением на 40% ($p=0.003$).
4. Транскатетерный тромболитический значительно уменьшает проявления ПТБ на уровне бедренно-подколенного сегмента в отдаленные сроки по сравнению с перевязкой бедренной вены на 66% ($p=0,0005$) и не имеет преимуществ по сравнению с антикоагулянтной терапией ($p=0.06$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Транскатетерный тромболитис необходимо использовать только в специализированных стационарах, имеющих необходимое оборудование и достаточный опыт персонала.
2. У пациентов с тромбозом глубоких вен, не имеющих противопоказаний к тромболитису, в целях предотвращения ПТБ и более полного восстановления трудоспособности предпочтительно использовать транскатетерный тромболитис на уровне илеофemorального сегмента.
3. Пациентам с тромбозом глубоких вен на уровне бедренно-подколенного сегмента может быть применен любой из предложенных методов в зависимости от возможности стационара и особенностей больных.
4. После проведенного транскатетерного тромболитиса необходимо продолжить лечение, используя низкомолекулярные гепарины или прямые оральные антикоагулянты.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АПСАК – ацилированный плазминогенстрептокиназный комплекс
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
- ГБВ – глубокая бедренная вена
- КУТ – катетер управляемый тромболизис
- МНО – международное нормализованное отношение
- НМГ – низкомолекулярный гепарин
- НПВ – нижняя полая вена
- НФГ – нефракционированный гепарин
- ОБВ – общая бедренная вена
- ПБВ – поверхностная бедренная вена
- ПКЛ – подколенная вена
- ПОАК – прямые оральные антикоагулянты.
- ПТБ – посттромботическая болезнь
- СК – стрептокиназа
- ТАП – тканевой активатор плазминогена
- ТГВ – тромбоз глубоких вен
- ТЛТ – тромболитическая терапия
- ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
- УК – урокиназа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабадаева, Н. М. Венозные тромбозы-факторы риска, стратегия ведения / Н.М. Бабадаева, Н.А. Шостак, А.И. Кириенко // Клиницист. – 2007. – №. 2.
2. Берковский, А. Внешний путь свертывания крови. Методическое руководство / А. Берковский, Е. СЕРГЕЕВА, А. СУВОРОВ и др. // Методы исследования; Изд. – Москва. – 2017.
3. Бокерия, Л.А. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений / Л.А. Бокерия, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко и др. // Флебология. – 2015. – №.4–2. – С. 52.
4. Бычкова, Т. В. Генетические и приобретенные факторы риска тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе / В.Ф. Долгушина, Н.К. Вереина // Акушерство и гинекология. – 2011. – №. 3. – С. 27-31.
5. Бычкова, Т. Хирургические вмешательства при остром тромбозе бедренной вены / Т. Бычкова, В. Андрияшкин, И. Золотухин // Флебология. – 2010. – Т.4. – №.2. – С. 13-16.
6. Гранов, А. Оперативные вмешательства на сосудах в онкологической практике // А. Гранов, Д. Майстренко, В. Польшалов и др. // Медицинский академический журнал. – 2011. – Т11. - №1. – С. 70-74.
7. Жирова, Т. Фармакоэкономическое обоснование применения пероральных антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозов в ортопедии / Т. Жирова, В. Бабушкин, М. Лыков и др. // Вестник травматологии и ортопедии Урала. – 2013. – Т.7. – №.1-2. – С. 65-69.
8. Замятин, М. Патофизиологические основы выбора антикоагулянтов для профилактики и лечения тромботических осложнений в многопрофильном стационаре / М. Замятин, Ю. Стойко, Н. Петрова // Клиническая патофизиология. – 2017. – Т. 23. – №. 1. – С. 3-10.

9. Золотухин, И. Флебология сегодня / И. Золотухин, С. Гаврилов, А. Кириенко // *Анналы хирургии.* – 2016. – Т. 21. – №. 1-2.
10. Калинин, Р. Е. Варианты экспериментального моделирования венозной эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников и др. // *Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова.* – 2014. – №. 3.
11. Кириенко, А. Тромбоэмболия лёгочных артерий в многопрофильном стационаре: результаты патологоанатомического исследования / А. Кириенко, И. Лебедев, Н. Полянко // *Вестник хирургии имени ИИ Грекова.* – 2017. – Т. 176. – №. 4.
12. Кириенко, А. Тромбоз правого предсердия и нижней полой вены при опухоли правой почки / А. Кириенко, С. Даренков, В. Андрияшкин // *Анналы хирургии.* – 2015. – №. 6.
13. Кривошеков, Е. Современный подход в лечении острого тромбоза глубоких вен препаратом ривароксабан / Е. Кривошеков, И. Мигунов // *Архивъ внутренней медицины.* – 2015. - №3.
14. Крылов, В. Возможности применения стрептокиназы для хирургического лечения травматических внутричерепных гематом / В. Крылов, С. Буров, А. Талыпов и др. // *Нейрохирургия.* — 2004. — №4. — С. 15–21.
15. Кузник Б. И. Система гемостаза / *Физиология человека* // Под редакцией В. М. Покровского, Г. Ф. Коротько – Медицина, 2000. — Т. 1. — С. 313—325.
16. Мазайшвили, К. Генетический базис «триединства» структурно-функционального комплекса гемостаза и тромбофилии / К. Мазайшвили, Ю. Стойко, Т. Хлевтова // *Вестник СурГУ. Медицина.* – 2017. – №. 1. – С. 39-45
17. Мозес, М. Перевязка вен при лечении тромбоэмболии легочной артерии / М. Мозес и др. // *Хирургия.* – 1964 г. – №. 55.5. – С. 621-629.
18. Момот А. П. Проблема тромбофилии в клинической практике / А.П. Момот // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* – 2015. – №. 1.
19. Никулина, Н. Эпидемиология тромбоэмболии легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их

- изучения / Н, Никулина, Ю, Тереховская // Российский кардиологический журнал. – 2019. – №. 6.
- 20.Петровского, Б. Диагностика и хирургическая профилактика тромбоэмболии легочной артерии у больных с флотирующими тромбами глубоких вен инфраингвинальной зоны / Б. Петровского // Хирургия. – 2011. – №. 12. – С. 16.
- 21.Петухов, В. А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / В.А. Петухов // Хирургия. – 2008. – №. 1. – С. 3-11.
- 22.Сабельников, В. и др. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при проведении эндопротезирования крупных суставов у больных с сопутствующими хроническими заболеваниями вен нижних конечностей / В. Сабельников, О. Злобин, А. Прокопец и др. // Вестник хирургии имени ИИ Грекова. – 2016. – Т. 175. – №. 3.
- 23.Савельев, В. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений / В. Савельев, Е. Чазов, Е. Гусев и др. // Флебология. – 2010. - №1. – С.2-37.
- 24.Сердюк, Г. Применение низкомолекулярного гепарина надропарина (Фраксипарина) при беременности / Г. Сердюк, З. Баркаган // Трудный пациент 2006. – №.4. – С2.
- 25.Стойко Ю. М. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен / Ю. Стойко, А. Кириенко, И. Затевахин // Флебология. – 2018. – Т. 12. – №. 3. – С. 146-240.
- 26.Счастливец, И. Эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с антагонистами витамина К при длительной терапии венозного тромбоза / И. Счастливец, К. Лобастов, В. Баринов и др. // Флебология. – 2016. – №. 10.1 – С. 19-28.
- 27.Фокин, А. Оценка эффективности применения ривароксабана для лечения термоиндуцированных тромбозов после эндовенозной лазерной коагуляции / А. Фокин, Д. Борсук, Е. Казачков и др. // Флебология – 2016. – №. 10(2). – С81.

- 28.Х. Вайс, В. Елькманн. Глава 18. Функции крови. Раздел 6. Остановка кровотечения и свёртывание крови / Физиология человека // Под редакцией Р. Шмидта и Г. Тевса. - "Мир", 1996. — Т. 2. — С. 431—439.
- 29.Чазов, Е. Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда / Е. Чазов, Л. Матвеева, А. Мазаева // Тер. архив. – 1976. – №4. – С. 8–19.
- 30.Чазов, Е. Развитие основных направлений в лечении больных инфарктом миокарда за последние 25 лет / Е. Чазов, М. Руда // Кардиология. – 1989. – №.11. – С. 11–15
- 31.Шаталова, О. Клинико-экономический анализ применения апиксабана для лечения венозных тромбоэмболических осложнений / О. Шаталова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. - №6.
- 32.Adams, J. Experimental and clinical evaluation of partial vein interruption in the prevention of pulmonary embolism / J. Adams, J. DeWeese // J. Surgery. – 1965. – V. 57. – №. 1. – P. 82-102.
33. Ageno, W. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study / W. Ageno, L. Mantovani, S. Haas // J. The Lancet Haematology. – 2016. – №3(1). – P. 12-21.
34. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M et al. Investigators Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism / G. Agnelli, H Buller, A. Cohen et al// New England Journal of Medicine. - 2013. – V.369. – P. 799-808
35. Agrifoglio, G. Venous stasis after ligation of femoral veins or inferior vena cava / G. Agrifoglio, E. Edwards // J. JAMA. – 1961. – V. 178. – №. 1. – P. 1-7.
36. Alshabatat, A. The role of May-Thurner syndrome in recurrent thrombosis after catheter-directed thrombolysis of deep vein thrombosis / A. Alshabatat, M. Barbati, O. Alzoubi et al // J. Annals of vascular surgery. – 2019. – V. 54. – P. 276-281.

37. Amin, E. Reduced incidence of vein occlusion and postthrombotic syndrome after immediate compression for deep vein thrombosis / E. Amin, I. Bistervels, K. Meijer // *J. Blood*. – 2018. – V. 132. – №. 21. – P. 2298-2304.
38. Anderson, J. Multicenter patency trial of intravenous anistreplase compared with streptokinase in acute myocardial infarction / J. Anderson, S. Sorensen, F. Moreno et al // *J. Circulation*. – 1991. – V. 83. – P. 126–140.
39. Arcelus, J. Rivaroxaban in the Treatment of Venous Thromboembolism and the Prevention of Recurrences: a practical approach / J. Arcelus, P. Domenech, M. Carmen Fernández-Capitan et al // *J. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2015. – V. 21(4). – P. 297-308.
40. Avila, M. Postthrombotic syndrome and other outcomes of lower extremity deep vein thrombosis in children / M. Avila, E. Pullenayegum, S. Williams et al // *J. Blood*. – 2016. – V.128(14). - P.1862-1869.
41. Bauer, K. A., & Lip, G. Y. (2017). Overview of the causes of venous thrombosis. UpToDate. Waltham.
42. Bauersachs, R. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism / R. Bauersachs, S. Berkowitz, B. Brenner et al // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – V. 363. – P. 2499-2510.
43. Bell, W. The urokinase-streptokinase pulmonary embolism trial (phase II) results / W. Bell, T. Simon, J. Stengle et al // *J. Circulation*. - 1974. - V50(6). – P. 1070-1071.
44. Bernardi, E. Diagnosis of deep-vein thrombosis / E. Bernardi, G. Camporese // *J. Thrombosis research*. – 2021. – V. 163. – P. 201-206.
45. Berridge, D. Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator, intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis / D. Berridge, R. Gregson, B. Hopkinson // *J. British Journal of Surgery Society Ltd*. – 1991. - V.78. – P. 988-955. doi: 10.1002/bjs.1800780831.
46. Bjarnason, H. Iliofemoral deep venous thrombosis: safety and efficacy outcome during 5 years of catheter-directed thrombolytic therapy / H. Bjarnason, J. Kruse,

- D. Asinger et al // J. Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 1997. – V. 8. – P. 405-418.
47. Blix, S. Antibodies after streptokinase treatment, and their importance for repeated fibrinolytic therapy / S. Blix // J. Of internal Medicine Acta Medica Scandinavica. – 1961. – V. 170. – №. 2. – P. 201-209.
48. Boyles P: Comparative effectiveness of intravenous and intraarterial fibrinolytic therapy / P. Boyles, W. Meyer, J. Graff // J. Cardiol. – 1960. – V6. – P.439–446.
49. Brill, J. The rate of deep vein thrombosis doubles in trauma patients with hypercoagulable thromboelastography / J. Brill, J. Badiee, A. Zander // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2017. – V. 83. – №. 3. – P. 413-419.
50. Browse, N. Streptokinase and deep vein thrombosis / N. Browse, M. Thomas, H. Pirn // J. BMJ. – 1968. – V. 3. – P. 717-720.
51. Bugge, T. Urokinase-type plasminogen activator is effective in fibrin clearance in the absence of its receptor or tissue-type plasminogen activator / TH Bugge, MJ Flick, MJ Danton et al // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1996. – V. 93. – P. 5899–5904.
52. Büller, H. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease / H. Büller, G Agnelli, R Hull et al // J. Chest. – 2004. – V. 126(3) P. 401-428 doi:10.1378/chest.126.3_suppl.401s
53. Chamberlain, A. AIMS Trial Study Group et al. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial / A. Chamberlain, D, de bono, K. Fox // J. The Lancet. – 1988. – V. 331. – №. 8585. – P. 545-549.
54. Chandra, R. Urokinase in pulmonary thromboembolism / R. Chandra // J. Pediatric – 1968. - V. 35. – P. 290
55. Chandrashekar, A. Vein wall remodeling in patients with acute deep vein thrombosis and chronic postthrombotic changes / A. Chandrashekar, J. Garry, A. Gasparis // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2017. – V. 15. – №. 10. – P. 1989-1993.

56. Cheung, Y. Post-thrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban or enoxaparin/vitamin K antagonists for acute deep-vein thrombosis. A post-hoc analysis / Y. Cheung, S. Middeldorp, M. Prins // *J. Thromb Haemost.* – 2016. – V. 116. – №. 4. – P. 733-738.
57. Christensen, L.R. Streptococcal fibrinolysis: a proteolytic reaction due to a serum enzyme activated by streptococcal fibrinolysin / L. R. Christensen // *J. Gen. Physiol.* – 1945. – V. 28. – P. 363–383.
58. Clarke-Pearson, D. Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: A prospective, controlled trial of low-dose heparin / D. Clarke-Pearson, R. Coleman, I. Synan et al // *J. American Journal Of Obstetrics And Gynecology.* – 1983. – V145(5). – P606-613. doi: 10.1016/0002-9378(83)91205-x
59. Cohen, A. The use of rivaroxaban for short-and long-term treatment of venous thromboembolism / A. Cohen, M. Dobromirski // *J. Thrombosis Haemostasis.* - 2012. – V. 107. – P. 1035-1043.
60. Cohen, M. A Subgroup Analysis of the Impact of Prerandomization Antithrombin Therapy on Outcomes in the SYNERGY Trial / M. Cohen, K. Mahaffey, K. Pieper // *J. Journal Of The American College Of Cardiology.* – 2006. – V48(7). – P. 1346-1354. doi: 10.1016/j.jacc.2006.05.058
61. Collaborative Group. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction / Collaborative Group // *J. Lancet.* – 1988. - V2. – P.46 – 60.
62. Collen, D. Activation of plasminogen by pro-urokinase. II. Kinetics / D. Collen, C. Zamarron, H. Lijnen // *J. Biological Chemistry.* – 1986. – V261. – 1259–1266.
63. Comerota, A. Thrombolytic therapy for deep venous thrombosis: a clinical review / A. Comerota, S. Aldridge // *J. Canadian journal of surgery.* – 1993. – V. 36. – №. 4. – P. 359-364.

64. De Wood, M. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction / M. De Wood, J. Spores, R. Notske et al // *J. New England Journal of medicine* – 1980. – V. 303. – P. 897–902.
65. Delia, G. I. P. L. S. Miocardioco, S. N. Gissi-2: A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction / Delia, G. I. P. L. S., & Miocardioco, S. N. // *J. Lancet*. – 1990. – V336. – P.67-71.
66. Dickie, K. Hemodynamic effects of bolus infusion of urokinase in pulmonary thromboembolism / K. Dickie, W. de Groot, R. Cooley // *J. American Review of Respiratory Disease*. – 1974. - V.109(1). – P.48-56.
67. Di Nisio, M. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism / M. Di Nisio, N. Van Es, H. Büller // *J. Lancet*. – 2016. – V. 388. – №. 10063. – P. 3060-3073.
68. Duffy, M. The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy / M. Duffy // *J. Current pharmaceutical design*. – 2004. – V.10. – P.39–49.
69. Eikelboom, J. Safety outcomes in Lu-analyses of phase 2 vs phase 3 randomized trials: Intracranial hemorrhage in trials of bolus thrombolytic therapy / J. Eikelboom, S. Mehta, J. Pogue // *J. JAMA*. – 2001. – V.285(4). – P.444-450.
70. Enden, T. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial / T. Enden, Y. Haig, N. Kløw et al // *J. The Lancet*. – 2012. - V379(9810). – P.31-38. doi:10.1016/s0140-6736(11)61753-4
71. Engbers, M. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups / M. Engbers, A. Vlieg, F. Rosendaal // *J Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – V. 8. – №. 10. – P. 2105-2112.
72. Engelberger, R. Enhanced thrombolysis by ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis and microbubbles in an in vitro model of iliofemoral deep vein thrombosis / R. Engelberger, V. Schroeder, M. Nagler et al // *J. Thrombosis and haemostasis*. – 2019. – V.119. – №.07. – P.1094-1101.

73. Fallouh, N. Peripherally inserted central catheter-associated deep vein thrombosis: a narrative review / N. Fallouh, H. McGuirk, S. Flanders // *J. American journal of medicine.* – 2015. – V. 128. – №. 7. – P. 722-738.
74. Feinberg, J. Thrombolysis for acute upper extremity deep vein thrombosis / J. Feinberg, E. Nielsen, J. Jakobsen // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2017. – №. 12.
75. Fine, J. The surgical therapy of thrombosis of the deep veins of the lower extremities / J. Fine, A. Starr // *J. Surgery.* – 1945. – V. 17. – №. 2. – P. 232-239.
76. Fitchett, D. Randomized evaluation of the efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. Long-term results of the Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) trial / D. Fitchett, A. Langer, P. Armstrong et al // *J. American Heart Journal.* – 2006. – V.151(2). - P373–379. doi:10.1016/j.ahj.2005.05.003
77. Fletcher, A. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy / A. Fletcher, N. Alkjaersig, F. Smyrniotis et al // *Trans. Assoc. Am. Physicians.* – 1958. – V. 71. – P. 287–296.
78. Franco, L. Anticoagulation in patients with isolated distal deep vein thrombosis: a meta-analysis / L. Franco, M. Giustozzi, G. Agnelli // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2017. – V. 15. – №. 6. – P. 1142-1154.
79. Galanaud, J. Predictors of the post-thrombotic syndrome and their effect on the therapeutic management of deep vein thrombosis / J. Galanaud, M. Monreal, S. Kahn // *J. Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.* – 2016. – V. 4. – №. 4. – P. 531-534.
80. Galanaud, J. Long-term risk of postthrombotic syndrome after symptomatic distal deep vein thrombosis: The CACTUS-PTS study / J. Galanaud, M. Righini, L. Le Collen // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2020. – V.18(4). – P.857-864.

81. Garcia, D. The new oral anticoagulants / D. Garcia, E. Libby, M. Crowther // *J. Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. – 2010. – V. 115. – №. 1. – P. 15-20.
82. Gaston, E. Ligation of the Inferior Vena Cava for the Prevention of Pulmonary Embolism: A Report of Two Cases / E. Gaston, H. Folsom // *J. New England Journal of Medicine*. – 1945. – V.233. – №.8. – P. 229-233.
83. Gibler, W. GUSTO Investigator. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction / W. Gibler, P. Armstrong, E. Ohman et al // *J. New England Journal of Medicine*. – 1993. – V. 389. – P.673–682.
84. Goldhaber, Z. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial / S. Goldhaber, C. Kessler, J. Heit // *J. Journal of the American College of Cardiology*. – 1992. – V20(1). – P.24-30.
85. Goodman, S. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease / S. Goodman, M. Cohen, F. Bigonzi, // *J. Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – V. 36(3). – P693–698. doi:10.1016/s0735-1097(00)00808-1
86. Gouin, I. In vitro effect of plasmin on human platelet function in plasma. Inhibition of aggregation caused by fibrinogenolysis / I. Gouin, T. Lecompte, M. Morel et al // *J. Circulation*. – 1992. – V.85. – P935–941.
87. Gruppo Italiano per lo studio della Streptokinase Nell infarcto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction/ Gruppo Italiano *authors* // *J. Lancet*. – 1986. – V.1. – P.397 – 402.
88. Gurewich, V. Lysis of fibrin blood clots with urokinase and pro urokinase / V. Gurewich, R. Pannell, S. Louie et al // *J. clinical investigation*. – 1984. – V. 73. – P. 1731–1739.
89. Haig, Y. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised

- controlled trial / Y. Haig, T. Enden, O. Grøtta et al // *J. The Lancet Haematology*. – 2016 V3(2). - P64-71. doi:10.1016/s2352-3026(15)00248-3
90. Hansen, F. Urokinase--an activator of plasminogen from human urine. Experiences with intravenous application on twenty-two patients / F. Hansen, M. Jorgensen, N. Kjeldgaard // *J. Angiology*. – 1961. – V12. – P367 -371.
91. Hansrani, V. The diagnosis and management of early deep vein thrombosis / V. Hansrani, M. Khanbhai, C. McCollum // *Thrombosis and Embolism: From Research to Clinical Practice*. – 2016. – P. 23-31.
92. Hart, R. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis / R. Hart, O. Benavente, R. McBride // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — V. 131.—P. 492-501
93. Heil, J. Deep vein thrombosis of the upper extremity: a systematic review / J. Heil, W. Miesbach, T. Vogl et al // *J. Deutsches Arzteblatt International*. – 2017. – № 114. – P. 244.
94. Homans, J. Thrombosis of the deep veins of the lower leg, causing pulmonary embolism // *New England J. of Medicine*. 1934. Vol. 211, № 22. P. 993-997.
95. Hung, J. The Continuous Infusion versus Double-Bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators. A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction / J. Hung, V. Werf, F. Adgey et al // *J. New England Journal of Medicine*. – 1997. – T. 337. – C. 1124-1130.
96. Hyers, T. Treatment of pulmonary embolism with urokinase. Results of clinical trial (phase 1) / T. Hyers, J. Stengle, S. Sherry et al // *J. Circulation*. – 1970. - V. 42(6). – P.979-980.
97. Jackson, L. Catheter-directed thrombolysis and/or thrombectomy with selective endovascular stenting as alternatives to systemic anticoagulation for treatment of acute deep vein thrombosis / L. Jackson, X. Wang, S. Dudrick et al // *J. The American Journal of Surgery*. – 2005. – V. 190(6). – P.871-876. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.08.010

98. Jarrett, H. Impact of institutional volume on outcomes of catheter directed thrombolysis in the treatment of acute proximal deep vein thrombosis: a 6-year US experience (2005–2010) / H. Jarrett, C. Zack, V. Aggarwal et al // *J. Circulation*. – 2015. – V. 132. – №. 12. – P. 1127-1135.
99. Jeffrey, P. Treatment of deep vein thrombosis with heparin or streptokinase: long-term venous function assessment / P. Jeffrey, E. Immelman, J. Amore // *J. London. Proceedings of the Second International Vascular Symposium*. – 1986.
100. Johnson, B. The site of residual abnormalities in the leg veins in long-term follow-up after deep vein thrombosis and their relationship to the development of the post-thrombotic syndrome / B. Johnson, R. Manzo, R. Bergelin et al // *J. Journal of the International Union of Angiology*. – 1996. – V. 15. – №. 1. – P. 14-19.
101. Kakkar, W. Hemodynamic and clinical assessment after therapy for acute deep vein thrombosis. A prospective study / W. Kakkar, D. Lawrence // *American journal of surgery*. – 1985. – V. 150. – N.4.A. – P. 54-63
102. Kearon, C. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report / C. Kearon, E. Akl, J. Ornelas // *J. Chest*. – 2016. – V149. – №2. – P. 315-352.
103. Kearon, C. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease / C. Kearon, S Kahn, G. Agnelli et al // *J. Chest*. – 2008. – V133(6). – P.454-545. doi:10.1378/chest.08-0658
104. Kearon, C. Antithrombotic Therapy for VTE Disease / C. Kearon, E. Akl, A. Comerota et al // *J. Chest*. – 2012. – V. 141(2). – P.419-496. doi:10.1378/chest.11-2301
105. Key, N.S. Practical Hemostasis and Thrombosis / N. S. Key, M. Makris, D. Lillicrap. Third Edition. Third published 2017 © by John Wiley & Sons, Ltd 7-10.
106. Keyt, B. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator / B. Keyt, N. Paoni, C. Refino et al // *J. Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1994. – V. 91. - P3670–3674.

107. Kirkilesis, G. Treatment of distal deep vein thrombosis / G. Kirkilesis, S. Kakkos, C. Bicknell // J. Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2020. - №4.
108. Kistner, R. Surgery in acute and chronic venous disease / R. Kistner, M. Sparkuhl // J. Surgery. – 1979. – V. 85. – №. 1. – P. 31-43.
109. Kruger, P. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management / P. Kruger, J. Eikelboom, J. Douketis et al // J. Medical Journal of Australia. – 2019. – V. 210. – №. 11. – P. 516-524.
110. Kuthan, F. Urokinase pulmonary embolism trial / F. Kuthan // J. JAMA. – 1971. – V. 1.215. – P. 1503
111. Lindqvist, P. Low molecular weight heparin for repeated pregnancy loss-is based on solid evidence / Lindqvist P., Merlo J. // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – V.3. – P. 221-223.
112. Link, K. The discovery of dicumarol and its sequels / K. Link // J. Circulation. – 1959. — V. 19. — P. 97—107. PMID 13619027
113. MacFarlane, R. Fibrinolytic activity of normal urine / R. MacFarlane, J. Pilling // J. Nature. – 1947. – V. 159. - P779.
114. Marini, C. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial / C. Marini, G. Ricco, G Rossi // J. Respiration. – 1988. – V.54(3). – P.162-173.
115. Markel, A. Valvular reflux after deep vein thrombosis: incidence and time of occurrence / A. Markel, R. Manzo, R. Bergelin // J. Journal of vascular surgery. – 1992. – V. 15. – №. 2. – P. 377-384.
116. Marston, W. Results of the ATTRACT trial do not change the management of acute deep vein thrombosis / W. Marston // J. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2018. - №6(1)Ю – P. 5-6. doi:10.1016/j.jvsv.2017.05.015
117. Martinelli, I. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology / I. Martinelli, P. Bucciarelli, P. Mannucci // J Critical care medicine. – 2010. – V. 38. – P. S3-S9.

118. Maxwell, G. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial / G. Maxwell, I. Synan, R. Dodge // *J. Obstetrics & Gynecology*. – 2001. - V98(6). – P989-995.
119. Meissner, M. Epidemiology and risk factors of acute venous thrombosis / M. Meissner // *Handbook of Venous and Lymphatic Disorders: Guidelines of the American Venous Forum*. – CRC Press. – 2017. – P. 107.
120. Meissner, M. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum / M. Meissner, P. Gloviczki, A. Comerota et al // *J. Journal of vascular surgery*. – 2012. – V. 55. – №. 5. – P. 1449-1462.
121. Meissner, M. Thrombolytic therapy for acute deep vein thrombosis and the venous registry / M. Meissner // *J. Cardiovascular Medicine*. – 2002. – V.3. – P.53-60.
122. Mewissen, M. Catheter-directed Thrombolysis for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis. Report of a National Multicenter Registry / M. Mewissen, G. Seabrook, M. Meissner et al // *J. Radiology*. – 1999. – V. 211. – P. 39-49. doi:10.1148/radiology.211.1.r99ap4739
123. Milstone, H.A. factor in human normal blood which participates instreptococcal fibrinolysis / H.A. Milstone // *J. Immunology*. – 1941. – V. 42. – P. 109– 115.
124. Monković, D. Functional characterization of human platelet-released factor V and its activation by factor Xa and thrombin / D. Monković, P. Tracy // *J. Biol Chem*. – 1990. – V265. – 17132–17140.
125. Monreal, M. Deep venous thrombosis and the risk of pulmonary embolism: a systematic study / M. Monreal, J. Ruiz, A. Olazaba et.al // *J Chest*. – 1992. – V. 102. – №. 3. – P. 677-681.
126. Moses, W. Ligation of the Inferior Vena Cava or Iliac Veins: A Report of Thirty-Six Operations / W. Moses // *J. New England Journal of Medicine*. – 1946. – V. 235. – №. 1. – P. 1-7.

127. Nabseth, D. Reassessment of the role of inferior-vena-cava ligation in venous thromboembolism / D. Nabseth, J. Moran // *J. New England Journal of Medicine*. – 1965. – V. 273. – №. 23. – P. 1250-1253.
128. O'Neil, E. Ligation of the inferior vena cava in the prevention and treatment of pulmonary embolism / E. O'Neil // *J. New England Journal of Medicine*. – 1945. – V. 232. – №. 22. – P. 641-646.
129. Ouriel, K. Complications associated with the use of urokinase and recombinant tissue plasminogen activator for catheter directed peripheral arterial and venous thrombosis / K. Ouriel, B. Gray, D. Clair et al // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. - 2000. – V.11(3). – P.295-298.
130. Patel, A. Aspirin and compression devices versus low-molecular-weight heparin and PCD for VTE prophylaxis in orthopedic oncology patients / A. Patel, M. Crist, J. Nemitz et al // *J. Journal of surgical oncology*. – 2010. – V. 102. – №. 3. – P. 276-281.
131. Ploug, J. Urokinase an activator of plasminogen from human urine isolation and properties. J. Ploug, N. Kjeldgaard // *J. Biochim biophys acta*. – 1957. – V.24(2). – P.278-282.
132. Prandoni, P. Vein abnormalities and the postthrombotic syndrome / P. Prandoni, M. Frulla, D. Sartor et al // *J. Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – V. 3. – №. 2. – P. 401-402.
133. Prandoni, P. The impact of residual thrombosis on the long-term outcome of patients with deep venous thrombosis treated with conventional anticoagulation / P. Prandoni, A. Lensing, M. Prins // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. – 2015. - V. 41. – P. 133-140.
134. Prandoni, P. The risk of post-thrombotic syndrome in patients with proximal deep vein thrombosis treated with the direct oral anticoagulants / P. Prandoni, W. Ageno, M. Ciammaichella // *J. Internal and emergency medicine*. – 2020. – V.15(3). - P447-452.

135. Quenby, S. Effects of low -molecular- weight heparin unfractionated heparin on trophoblast function / S. Quenby, S. Mountfield, J. Cartwright et al // J. Obstetrics & Gynecology – 2004. V. – 104. P – 354-356.
136. Raffeto, J. Pathophysiology of chronic venous disease / J. Raffeto, F. Mannello // J. International Angiology. – 2014. – V. 33(3). – P.212-221.
137. Reddy, K. Mechanism of activation of human plasminogen by streptokinase. Presence of active center in streptokinase-plasminogen complex / K. Reddy, G. Markus // J. Biol Chem. – 1972. – V.247. – 1683–1691.
138. Richard, D. Urokinase for the Treatment of Acute Pulmonary Thromboembolism / D. Richard, M. Sautter, A. Dean et al // J. JAMA. – 1967. - V202. – №3. – P215-218.
139. Robert-Ebadi, H. Management of distal deep vein thrombosis / H. Robert-Ebadi, M. Righini // J. Thrombosis research. – 2017. – №149. – P. 48-55.
140. Robertson, L. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis / L. Robertson, P. Kesteven, J. McCaslin //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – №. 6.
141. Roderick, L. A problem in the coagulation of the blood "sweet clover disease of the cattle" / L. Roderick // J. American Physiological Society journal. — 1931. — V. 96. — P.413—416.
142. Rosendaal, F. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk and interaction / F. Rosendaal // Seminars in hematology. – 1997. – V. 34. – №. 3. – P. 171-187.
143. Saleh, J. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism considerations in orthopedic surgery / J. Saleh, M. El-Othmani, K. Saleh // J. Orthopedic Clinics. – 2017. – V. 48. – №. 2. – P. 127-135.
144. Samuel, Z. Pooled analyses of randomized trials of streptokinase and heparin in phlebographically documented acute deep venous thrombosis / Z. Samuel, M. Goldhaber, E. Julie // J. American Journal of Medicine. – 1984. - V. 76. – P. 393-397

145. Sasahara, A. The urokinase in pulmonary embolism trial: a national cooperative study // A. Sasahara // *Circulation*. – 1973. – V. 47. - P1-108.
146. Sasahara, A. Urokinase therapy in clinical pulmonary embolism. A new thrombolytic agent / A. Sasahara, J. Cannilla, J. Belko // *J. New England Journal of Medicine*. – 1967. – V. 277. - №22. – P. 1168-1173.
147. Schröder, R. Intravenöse Streptokinase-Infusion bei akutem Myokardinfarkt: Wiederöffnung thrombotisch verschlossener Herzkranzgefäße / R. Schröder, G. Biamino, E. von Leitner et al // *J. Deutsche Medizinische Wochenschrift*. – 1981. – T. 106. – V10. – P. 294-301.
148. Schulman, S. RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism / S. Schulman, A. Kakkar, S. Schellong et al // *J. New England Journal of Medicine*. – 2013. – V. 368(8) – P.709–718. pmid:23425163
149. Semba, C. Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter - directed thrombolysis / C. Semba, M. Dake // *J. Radiology*. – 1994. - V191. – P. 487-494
150. Shull, K. Significance of popliteal reflux in relation to ambulatory venous pressure and ulceration / K. Shull, A. Nicolaides, J. Fernandes et al // *J. Archives of Surgery*. – 1979. – V. 114. – №. 11. – P. 1304-1306.
151. Smalling, R. A fresh look at the molecular pharmacology of plasminogen activators: from theory to test tube to clinical outcomes / R. Smalling // *J. American journal of health-system pharmacy*. – 1997. V.54. – P.17–22.
152. Stone, J. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management / J. Stone, P. Hangge, H. Albadawi // *J. Cardiovascular diagnosis and therapy*. – 2017. – V.7. – P.276.
153. Strandness, D. Long-term sequelae of acute venous thrombosis / D. Strandness, Y. Langlois, M. Cramer // *J. Jama*. – 1983. – V. 250. – №. 10. – P. 1289-1292.

154. Streiff, M. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism / M. Streiff, G. Agnelli, J. Connors // Journal of thrombosis and thrombolysis. – 2016. – V41. – P. 32-67.
155. Stubbs, M. Deep vein thrombosis / M. Stubbs, M. Mouyis, M. Thomas // J. bmj. – 2018. – T. 360.
156. Takase, S. Hypertension-induced venous valve remodeling / S. Takase, L. Pascarella, J. Bergan, et al // J. Journal of vascular surgery. – 2004. – V. 39. – №. 6. – P. 1329-1334.
157. Thaler, J. Anticoagulant treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the present state of the art / J. Thaler, I. Pabinger, C. Ay // J. Frontiers in cardiovascular medicine. – 2015. – №2. – P. 30.
158. The global use of strategies to open occluded coronary arteries (gusto III) A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction // J. New England Journal of Medicine. – 1997. – V16. – P.1118-1123.
159. Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group (ISIS 3). A randomized comparison of streptokinase versus tissue plasminogen activator versus anistreplase and of aspirin plus heparin versus aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction // Lancet. - 1992. – V. 339. – P. 753–770. PMID 1347801
160. Tichelaar, V. A retrospective comparison of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis and catheter-directed thrombolysis alone for treatment of proximal deep vein thrombosis / V. Tichelaar, E. Brodin, A. Vik, et al // J. Cardiovascular and interventional radiology. – 2016. – Vol. 39. – №8. – P. 1115-1121.
161. Tillett, W. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci / W. Tillett, R. Garner // J. experimental medicine. – 1933. – V. 58. – P. 485–502.
162. Tillett, W. The intravenous in fusion of the streptococcal fibrinolytic principle (streptokinase) into patients / W. Tillett, A Johnson, W. McCarty // J. Clin. Invest. – 1955. – Vol. 34. – P. 169–185.

163. Tow, D. Urokinase in pulmonary embolism / D. Tow, H. Wagner, R. Holmes // J. New England Journal of Medicine. – 1967. – V.277. - №22. – P. 1161-1167.
164. Van de Loo, J. Controlled multicenter pilot study of urokinase - heparin and streptokinase in deep vein thrombosis / J. Van de Loo, A. Kriessmann, G. Trübestein, et al // J. Thrombosis Haemostasis. – 1983. – V. 50. – P. 660-663
165. Van de Werf, F. Safety assessment of single bolus administration of TNK tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT 1 trial / F. Van de Werf , C. Cannon, A. Luyten et al // J. American Heart Journal. – 1999. – V. 137. – P. 786–791.
166. Van de Werf. F. Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic (ASSENT 2) investigators. Single bolus tenecteplase compared with front loaded alteplase in acute myocardial infarction. The ASSENT 2 double blind randomized trial / F. Van de Werf et al // J. Lancet. – 1999. – V. 354. – P. 716– 722.
167. Vanderschueren, S. A randomized trial of recombinant staphylokinase versus alteplase for coronary artery potency in acute myocardial infarction / S. Vanderschueren, L. Barrio, P. Kerdsinchai et al. // Circulation. – 1995. – V.92. – P. 2044–2049.
168. Varga-Szabo, D. Cell adhesion mechanisms in platelets / D. Varga-Szabo, I. Pleines, B. Nieswandt // J. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2008. – V. 28. – №. 3. – P. 403-412.
169. Vedantham, S. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis / S. Vedantham, S. Goldhaber, J. Julian et al // J. New England Journal of Medicine. – 2017. – V. 377. – №. 23. – P. 2240-2252.
170. Walsh, P. The urokinase-pulmonary embolism trial / P. Walsh, J. Stengle, S. Sherry // J. Circulation. – 1969. - V39(2). – P.153-156.
171. Walsh, P. The urokinase-pulmonary embolism trial / P. Walsh, J. Stengle, S. Sherry // J. Circulation. – 1962. - V. 39(2). – P. 153-156.

172. Watson, L. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis / L. Watson, C. Broderick, M. Armon // J. Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – №23. – P.1. doi: 10.1002/14651858.CD002783.
173. Watz, R. Rapid thrombolysis and preservation of valvular venous function in high deep vein thrombosis. A comparative study between streptokinase and heparin therapy / R. Watz, G. Savidge // J. Acta Med. Scand. – 1979. – V. 205, N 4. – P. 293-298.
174. Weaver, W. Results of the RAPID 1 and RAPID 2 thrombolytic trial in acute myocardial infarction / W. Weaver // J. European heart journal. – 1996. – V.17. – P. 14–20.
175. Wenger, N. Pulmonary embolism and the urokinase pulmonary embolism trial / N. Wenger // J. Journal of the Medical Association of Georgia. – 1970. - V.59(4). – P161-162.
176. Wun, T. Isolation and characterization of urokinase from human plasma / T. Wun, W. Schleuning, E. Reich et al // J. Biological Chemistry. – 1982. – V257. - P3276–3283.
177. Yongming, Lu Catheter-directed thrombolysis versus standard anticoagulation for acute lower extremity deep vein thrombosis: a meta-analysis of clinical trials / L. Yongming, L. Chen, J. Chen // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2018. – V. 24. – №. 7. – P. 1134-1143.
178. Zacharski, L. Low-molecular-weight heparin in oncology / R. Zacharski, J. Loynes // J. Anticancer research. – 2003. – V. 23. – №. 3C. – C. 2789-2793.