

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Лебедев Игорь Сергеевич

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ И ЕЕ РЕЦИДИВА
ПРИ ВЕНОЗНОМ ТРОМБОЗЕ

14.01.17 - хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант: академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Кириенко А.И.

Москва, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
Глава 1. Материалы и методы исследования	18
Глава 2. Характер ТЭЛА и её источники по данным патологоанатомического и клинического исследований	36
2.1. Частота тромбоэмболии легочных артерий, её характер и источники в госпитальной популяции по данным аутопсий	36
2.2. Характер ТЭЛА и её источники у пациентов, госпитализируемых с этим заболеванием	42
2.3. Особенности венозного тромбоза, осложнившегося ТЭЛА	53
2.4. К вопросу об эмболоопасном тромбозе	69
Глава 3. Имплантация кава-фильтра с целью предотвращения ТЭЛА	79
3.1. Оперативные вмешательства, используемые для недопущения лёгочной эмболии при венозном тромбозе (обзор литературы)	79
3.2. Использование кава-фильтров	90
3.2.1. В каких случаях имплантировали кава-фильтр	92
3.2.2. Протяжённость флотирующего тромба, как критерий необходимости имплантации фильтра	96
3.2.3. Выбор модели фильтра	98
3.3. Причины окклюзии НПВ в зоне фильтра	100
3.4. Оценка риска отрыва флотирующего тромба	106
Глава 4. Особые случаи в хирургии магистральных вен у	

рассматриваемого контингента больных	114
4.1. Тромбоз ренального и супраренального отделов НПВ	114
4.1.1. Открытые операции на НПВ	115
4.1.2. Эндоваскулярное низведение тромба фильтром	123
4.1.3. Эндоваскулярная тромбэктомия	126
4.2. Флотирующие тромбы бедренной вены	132
4.3. Особенности противэмболических хирургических вмешательств при опухолевых тромбах в системе НПВ	136
4.4. Повторные вмешательства после имплантации кава-фильтров	160
4.4.1. Тромбоз проксимальнее фильтра	161
4.4.2. Эмболическая окклюзия фильтра	165
4.4.3. Опасные для жизни повреждения анатомических структур	172
Глава 5. Антикоагулянтная терапия, как способ предотвращения ТЭЛА и её рецидива	177
5.1. Роль антикоагулянтной терапии в предотвращении лёгочной эмболии (обзор литературы)	177
5.2. Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике	186
5.3. Значение антикоагулянтов в предупреждении легочной эмболии	195
5.4. Вторичная антикоагулянтная профилактика рецидива венозного тромбоза и ТЭЛА	209

Глава 6. Тактика предотвращения ТЭЛА и её рецидива при венозном тромбозе	220
6.1. Оценка тяжести ТЭЛА	220
6.2. Влияние проводимой терапии на характер венозного тромбоза	233
6.3. Выбор способа профилактики ТЭЛА и её рецидива при венозном тромбозе	244
6.4. Выбор метода хирургического предотвращения ТЭЛА	252
6.5. Алгоритм предотвращения ТЭЛА и её рецидива при венозном тромбозе	261
Заключение	265
Выводы	278
Практические рекомендации	281
Библиография	284

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПГ - ангиопульмонография

АВК - антагонисты витамина К

ВТЭО - венозные тромбозмболические осложнения, понятие, включающее в себя венозный тромбоз и ТЭЛА

Контрастное КТ - КТ с внутривенным контрастным усилением

КТ - компьютерная томография

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

НПВ - нижняя полая вена

НарПВ - наружная подвздошная вена

ОВТ - острый венозный тромбоз

ОБВ - общая бедренная вена

ОбщПВ - общая подвздошная вена

ПВ - подколенная вена

ПБВ - поверхностная бедренная вена

ТГВ - тромбоз глубоких вен

ТЛТ - тромболитическая терапия

ТЭЛА - тромбозмболия лёгочных артерий

УЗАС - ультразвуковое ангиосканирование

УЗИ - ультразвуковое исследование

Эхо-КГ - эхокардиография, ультразвуковое исследование сердца

ЭКГ - электрокардиограмма

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Венозный тромбоз и тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) по-прежнему остаются насущной проблемой хирургии, которая затрагивает около 5% общей популяции [100, 366]. Частота эпизодов венозного тромбоза, например, в США составляет 1-2 случая на 1000, в 30% случаев тромбоз осложняется ТЭЛА, при этом их рецидив возникнет у каждого третьего пациента в ближайшие 10 лет [162, 197, 310, 313, 330]. По данным Dentali F. с соавт., частота ТЭЛА в Италии составляет 50 случаев на 100 тысяч населения, имея неуклонную тенденцию к увеличению [116]. Кроме того, бессимптомная ТЭЛА у пациентов с венозным тромбозом возникает в 31,6% случаев [115, 256, 305].

ТЭЛА и её рецидив служат основной причиной смерти пациентов с тромбозом в системе нижней полой вены (НПВ) [25, 146, 153]. Она является третьей по частоте в структуре летальности от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта [296, 308]. Ежегодно в США лёгочная эмболия становится причиной смерти от 180000 до 300000 человек [233, 275]. Примерно 20% пациентов с ТЭЛА умирают до момента постановки диагноза либо в течение первых суток после его верификации [259]. Еще 11% погибают в течение первых 3 месяцев от момента ТЭЛА даже при адекватно проводимой терапии, что чаще связано с декомпенсацией на ее фоне коморбидной патологии [160] либо рецидивом эмболизации лёгочного артериального русла. Несмотря на значительно более частую выявляемость этого патологического состояния, летальность, по некоторым данным, достигает 30% в течение 30-ти дней с момента постановки диагноза [211, 212, 242, 368]. Наряду с этим в 4% случаев в Европе и США и до 14% в Японии после перенесенной массивной ТЭЛА у пациентов развивается тяжёлая хроническая постэмболическая лёгочная гипертензия (ХПЭЛГ), которая нередко ведет к инвалидности или смерти в отдалённом периоде от прогрессирующей сердечно-лёгочной недостаточности [110, 140, 145, 189, 205, 214, 234, 269, 276, 281, 325, 335].

Венозный тромбоз и ТЭЛА, которые клиницисты часто объединяют, используя термин «венозные тромбоэмболические осложнения» (ВТЭО), и далее будут оставаться в центре внимания исследователей и врачей-практиков. Это обусловлено широким спектром провоцирующих развитие тромбоза моментов, а именно, ростом частоты онкологических заболеваний [10, 64, 79, 284, 336], сохранением высоких цифр дорожного травматизма, увеличением продолжительности жизни населения, расширением показаний к сложным оперативным вмешательствам у пациентов пожилого и старческого возраста, всё большим распространением врождённых и приобретенных тромбофилий. В связи с этим вопросы предотвращения ТЭЛА и её рецидива были, остаются и будут актуальны в обозримом будущем.

В настоящее время стала уже почти общепринятой доктрина необходимости профилактики венозного тромбоза у пациентов высокого риска его возникновения в госпитальных и амбулаторных условиях [1, 33-35]. И это, несомненно, приводит к снижению опасности развития у них ТЭЛА [139, 196, 197]. В самом деле, если удаётся предотвратить возникновение тромбоза в системе нижней полой сены (НПВ), то тем самым исчезает опасность лёгочной эмболии. Профилактика ВТЭО стала неотъемлемой частью лечебного процесса, благодаря отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям [2, 9, 52, 68, 73, 88, 123, 137, 142, 197, 198, 211, 230, 290, 346, 358]. Вместе с тем не столь очевидна тактика предотвращения ТЭЛА у пациентов с уже возникшим венозным тромбозом.

С этой целью уже более полувека с момента выхода работы Barritt D.W. и Jordan S.C. [85] широко используют антикоагулянты. Их высокая эффективность в лечении венозного тромбоза и ТЭЛА доказана большим количеством в том числе рандомизированных исследований. К сожалению, в ряде случаев лёгочная эмболия может произойти даже во время приёма пациентами антикоагулянтных средств. По образному выражению Е.Г Яблокова, одного из основоположников отечественной флебологии, «никакой антикоагулянт не может предотвратить отрыв и миграцию в лёгочное сосудистое русло уже сформированного тромба,

который флотирует в магистральных системы НПВ» [53]. Помимо этого, антикоагулянтная терапия в некоторых случаях становится причиной серьезных кровотечений, которые могут быть смертельными в 25% случаев [263]. Большинство авторов отмечают, что причиной развития кровотечений является не только передозировка антикоагулянтов, но и наличие у пациента сопутствующей, патологии повышающей риск их возникновения [172, 284], что нередко делает применение лечебных доз антикоагулянтов невозможным, а иногда и просто противопоказанным их использование даже в профилактическом режиме. В таких случаях, несомненно, оправданы меры хирургического предотвращения ТЭЛА [167, 240, 249, 257, 258, 277, 312, 337, 338, 371].

Основные профессиональные сообщества, рассматривающие показания к оперативным вмешательствам на магистральных венах с целью недопущения ТЭЛА, такие как Ассоциация Флебологов России (АФР), American College of Chest Physicians (ACCP), American Heart Association (AHA), Society of Interventional Radiology (SIR), American College of Radiology (ACR) и др. рекомендуют имплантацию кава-фильтра пациентам с ТГВ и ТЭЛА при наличии противопоказаний к антикоагулянтной терапии, в том числе из-за риска кровотечений, либо продолжающемся его характере. На сегодняшний день, это служило, казалось бы, основным и единственным, незыблемым и бесспорным показанием к использованию венозных фильтров. Но оно было поколеблено после опубликованных недавно результатов исследований которые показали, что имплантация кава-фильтра у таких пациентов, не только не уменьшает, а даже увеличивает риск 30-ти дневного летального исхода [307, 342].

Тем не менее имплантацию кава-фильтра широко применяют во всём мире. Появление съемных моделей фильтров привело к бурному, в ряде случаев плохо контролируемому их использованию [157, 314, 323, 331]. По данным Wang SL с соавт., в 2012 году частота установки фильтров в США превышала таковую в странах «большой пятерки» Европы в 25 раз - 224700 против 9070 случаев [357]. Одно из исследований по соблюдению показаний к использованию фильтров установило, что их имплантация соответствует критериям ACCP лишь в 43,5%,

тогда как показания, предлагаемые Society of Interventional Radiology, соблюдаются в 77,5% случаев [194]. То есть в значительном проценте случаев их применяют без достаточных на то оснований.

Степень разработанности темы исследования

Роль кава-фильтров в дополнение к антикоагулянтной терапии в предотвращении ТЭЛА, по-прежнему, остается весьма спорной. Ряд авторов особо указывают и не рекомендуют дополнительное размещение кава-фильтра к проводимой антикоагулянтной терапии [75, 197]. Положение базируется на двух рандомизированных клинических исследованиях, изучавших эффективность фильтров в предотвращении легочной эмболии у пациентов с проксимальными формами венозного тромбоза, которые получали антикоагулянты. Одно из них показало кратковременную (к 12 суткам) и долгосрочную (через 2 года) их эффективность в предотвращении легочной эмболии, приводя в тоже время к достоверно большей частоте рецидива тромбоза. Другое - не выявило никакой пользы от применения съемных моделей кава-фильтров на протяжении 3-х месячного периода наблюдений. Имплантация кава-фильтра ни в одном из исследований не приводила к достоверному снижению летальности [114, 184, 249].

По мнению других исследователей, представляющих Society of Interventional Radiology, хирургическая профилактика ТЭЛА может быть рассмотрена при наличии протяженного флотирующего тромба в илиокавальном сегменте [90, 158, 209, 289]. American Heart Association рекомендует рассмотреть вопрос о хирургической профилактике у пациентов после острой массивной эмболии с крайне низким кардиопульмональным резервом при высоком риске рецидива ТЭЛА [182]. Такими факторами риска могут быть возраст пациента, сопутствующие заболевания сердца и легких, онкология, эпизоды легочной эмболии в анамнезе с развитием постэмболической легочной гипертензии, а также флотирующий тромб подвздошно-кавального и даже подвздошно-бедренного сегментов [83]. По данным Stein P.D. с соавт., имплантация кава-фильтра у стабильных и нестабильных пациентов с ТЭЛА (находящихся в шоке

либо на искусственной вентиляции легких) перенесших тромболитическую терапию, а также у нестабильных пациентов без тромболитической терапии, достоверно снижает уровень летальности в стационаре во всех возрастных группах [319, 320, 322].

Society of Interventional Radiology рассматривает наибольшее число относительных показаний к хирургической профилактике, часть из которых (до 2016 года) также поддерживались и другими исследователями (АССР). Таковыми являются ограниченный кардио-пульмональный резерв у пациентов с невозстановленным легочным кровотоком (с развитием хронической постэмболической легочной гипертензии) получающих антикоагулянты, либо перед планируемой тромбэндартерэктомией из лёгочных артерий [158]. Широко выставляются показания даже в случаях отсутствия тромбоза в системе НПВ (так называемая профилактическая имплантация фильтра): у пациентов с тяжелой травмой таза, множественными переломами длинных трубчатых костей, при спинальной травме, имеющих ограничение к использованию в остром периоде антикоагулянтов [76].

Согласно Российским клиническим рекомендациям хирургическая профилактика показана при невозможности проведения антикоагулянтной терапии, её неэффективности, сопровождающейся распространением тромба в проксимальном направлении, распространенном эмболоопасном тромбозе, рецидивирующей легочной эмболии с легочной гипертензией более 50 мм рт. ст. [2].

Таким образом, можно констатировать отсутствие единой концепции использования различных мер предотвращения ТЭЛА и её рецидива в клинической практике. В связи с этим нами сформулирована следующая цель нашего исследования:

Цель исследования - создать современную концепцию предотвращения тромбоэмболии лёгочных артерий и её рецидива при тромбозе в системе нижней полой вены, на основании изучения источников эмболизации лёгочного

артериального русла, вариантов течения тромбоза в различных клинических ситуациях и результатов использования специальных лечебных мероприятий.

Задачи исследования:

1. Установить частоту ТЭЛА в госпитальных условиях по данным патологоанатомической службы.
2. Определить источники ТЭЛА по результатам патологоанатомических и клинических исследований.
3. Установить локализацию и характер тромбоза, который обусловил возникновение ТЭЛА.
4. Выяснить предикторы развития ТЭЛА.
5. Определить показания к хирургическим методам предотвращения ТЭЛА при венозном тромбозе.
6. Модернизировать способы оперативных вмешательств, направленных на предотвращение ТЭЛА и методы коррекции осложнений таких операций.
7. Оценить эффективность различных методов антикоагулянтной терапии в профилактике ТЭЛА.
8. Определить отдалённые результаты лечения венозного тромбоза в плане возможных рецидивов ВТЭО.
9. Разработать алгоритм лечебной тактики, направленной на предотвращение ТЭЛА и её рецидива при венозном тромбозе.

Научная новизна:

В результате проведенного исследования получена достоверная информация о динамике госпитальной летальности, связанной с ТЭЛА, уточнены возможные её источники в зависимости от характера поражения легочного артериального русла. Впервые в России на большом клиническом материале на основании данных о характере проксимальной части тромба и её локализации среди пациентов с венозным тромбозом и ТЭЛА с использованием методов статистического анализа определена критическая протяженность флотирующей

части тромба, угрожающая развитием ТЭЛА. Определены факторы, увеличивающие вероятность её возникновения у пациентов с тромбозом в системе нижней полой вены на догоспитальном этапе.

Оценена вероятность развития таких событий, как отрыв части тромба, нарастание либо уменьшение уровня тромбоза, переход эмболоопасных форм в неэмболоопасные в зависимости от исходного характера и локализации проксимальной части тромба на фоне антикоагулянтной терапии.

Анализ результатов лечения пациентов, поступивших в хирургический стационар первично с диагнозом венозный тромбоз и ТЭЛА, и тех, у кого эти патологические состояния возникли в стационаре, где они находились с другими заболеваниями, а также данных о характере тромботического процесса позволили уточнить показания к использованию кава-фильтра, разработать алгоритм применения различных моделей фильтрующего устройства на основании таких критериев, как возраст пациента, характер и продолжительность действия факторов тромбогенеза, что привело не только к сокращению частоты его использования без увеличения случаев ТЭЛА, но и повысило процент эндоваскулярного его извлечения.

Теоретическая и практическая значимость работы:

Полученные результаты исследования позволяют целенаправленно выявлять источники ТЭЛА, что способствует эффективному предотвращению этого патологического состояния. Наиболее часто встречаемыми факторами тромбогенеза были злокачественные новообразования, травма и перенесенные в ближайшие 30 суток общехирургические вмешательства.

Источник легочной эмболии наиболее часто локализуется в общей бедренной либо подвздошных венах, что следует учитывать при решении вопросов хирургической тактики. Наименьшая протяженность свободной (флотирующей) части тромба, потенциально опасная развитием лёгочной эмболии, находится в пределах 6 - 8 см.

Решая вопросы лечебной тактики, следует учитывать возрастание опасности возникновения ТЭЛА на фоне антикоагулянтной терапии венозного тромбоза с увеличением возраста пациента. Риск отрыва тромба наиболее значим при локализации тромбоза в общей бедренной вене, в сравнении с другими венозными сегментами. Двусторонний характер венозного тромбоза связан с возрастанием частоты ТЭЛА примерно в 1,6 раза по сравнению с односторонним тромботическим поражением. Наличие злокачественного новообразования или метастазов без выявленного первичного источника, наряду с травматологическим анамнезом в равной мере увеличивают вероятность ТЭЛА.

Предложены пути повышения эффективности антикоагулянтной терапии. Показано, что использование кава-фильтра оправдано только при строгом определении показаний. В условиях кава-тромбоза перед его имплантацией целесообразно выполнить дезобструкцию НПВ. При выборе модели фильтра следует руководствоваться правилом: чем моложе пациент и чем весомее имеющиеся у него факторы тромбогенеза, тем должен быть больший срок возможного его удаления. Наличие протяженного флотирующего тромба в бедренном сегменте при сохраненной проходимости глубокой бедренной и большой подкожной вен позволяет рассмотреть вопрос о выполнении прямых профилактических мероприятий на бедренной вене.

Разработан алгоритм действий врача, направленный на предотвращение первичной либо рецидивной ТЭЛА, использование которого позволяет уменьшить частоту выполнения хирургических методов её профилактики.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала оценку эффективности хирургических и консервативных мероприятий в предотвращении первичной либо рецидивной ТЭЛА у больных с тромбозом в системе нижней поллой вены. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины. Произведен отбор больных и статистическая обработка результатов. Проведена оценка

отдаленных результатов лечения с использованием инструментальных методов исследования и специализированных опросников.

Положения, выносимые на защиту:

1. Основным источником ТЭЛА служит тромбоз в системе НПВ. Визуализация венозной системы с помощью ультразвука позволяет утверждать, что чаще всего источник эмболии локализуется выше подколенной вены.
2. Значимыми предикторами легочной эмболии служат проксимальная форма тромбоза, его двусторонняя локализация, а также наличие терапевтической патологии. Каждый дополнительный день заболевания без проведения антикоагулянтной терапии увеличивает её вероятность на 2%.
3. Существенное возрастание риска миграции тромба из места его первичного формирования характерно для флотирующих тромбов длиной свыше 4,5 см. Наибольшая опасность ТЭЛА присуща тромбам с протяженностью свободной части более 7 см.
4. В конкретной клинической ситуации способ профилактики ТЭЛА и её рецидива зависит от характеристик венозного тромба (локализации и протяженности флотирующей его части), возможности применения антикоагулянтов, наличия ТЭЛА и её тяжести на момент обращения пациента за медицинской помощью.
5. Лечение антикоагулянтами позволяет предупредить легочную эмболию и её рецидив у подавляющего числа пациентов с венозным тромбозом. Неблагоприятный клинический исход обычно связан с нарушениями алгоритмов их использования, а также с морфологией тромба и особенностями клинической ситуации.
6. Имплантация кава-фильтра в большинстве случаев должна применяться при проксимальной локализации протяженного флотирующего тромба. Дополнительными факторами к его использованию служат противопоказания к антикоагулянтной терапии, персистирующий характер

факторов риска рецидива венозного тромбоза и ТЭЛА, тяжелый коморбинный статус, активный рак, значительный перфузионный дефицит и выраженная лёгочная гипертензия, сохраняющиеся после тромболитической терапии ТЭЛА.

7. Кава-фильтр надёжно предотвращает развитие ТЭЛА. Вместе с тем, в период госпитализации в 32% случаев развивается окклюзия НПВ в зоне его расположения. Эмболическая окклюзия фильтра при тромбозе бедренного сегмента встречается в 2,3 раза чаще, чем тромботическая, напротив, при поражении илиокавального сегмента чаще регистрируется ее тромбоз.
8. Эффективное предотвращение рецидива венозного тромбоза и ТЭЛА в отдалённом периоде в большей степени зависит не от вида используемых антикоагулянтов, а от правильного их дозирования, чёткого выполнения пациентом врачебных рекомендаций и регулярного применения на протяжении необходимого периода времени.
9. Наличие у пациента кава-фильтра может потребовать повторного оперативного вмешательства в связи с развитием ряда осложнений. В ряде случаев для предотвращения ТЭЛА целесообразно использовать открытую или эндоваскулярную тромбэктомия, удаление опухолевых тромбов из илиокавального сегмента и правых отделов сердца, перевязку бедренной вены.

Степень достоверности результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи программ IBM SPSS Statistics for Windows 16.0® SPSS Inc. (Chicago, IL, USA) и WinPEPI 10.0 (J.H.Abramson). Размеры выборок рассчитаны при помощи модуля SampleSize, программы COMPARE2. Сравнение количественных переменных (средних значений) между группами производилось с помощью теста Манна-Уитни. Для категориальных переменных использован точный тест Фишера, критерий χ^2 Пирсона. В качестве возможных методов выявления

взаимосвязей между различными характеристиками пациентов выбрана многофакторная оценка регрессии Кокса.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации изложены на Общероссийском хирургическом форуме 2018 с международным участием совместно с XXI съездом Общества эндоскопических хирургов России (РОЭХ) и первым съездом Российской ассоциации специалистов по хирургической инфекции (РАСХИ) (Москва, 3-6 апреля 2018), XII Научно-практической конференции Ассоциации флебологов России с международным участием «Актуальные вопросы флебологии» (Рязань, 31 мая – 2 июня 2018), 20th European Venous Forum Congress (Zurich, Switzerland, 27-29 June 2019), International Union of Phlebology Chapter Meeting (Krakow, Poland, 25-27 August 2019), VI съезде хирургов Юга России с международным участием (Ростов-на-Дону, 4 – 5 октября 2019).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции коллектива сотрудников кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, НИИ клинической хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и коллектива сотрудников ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова от 29.11.2019, протокол №3.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах проведения научно-практического исследования: самостоятельное выполнение большинства хирургических операций с целью профилактики ТЭЛА, определение показаний к их проведению, решение вопроса о системной тромболитической терапии пациентам с массивной легочной эмболией, сборе, систематизации и статистической обработке полученных результатов, написании статей по теме диссертации, автореферата и диссертации. Автору принадлежит основная роль в

постановке цели и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций.

Соответствие диссертации паспорту научной деятельности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.17 – хирургия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно 1, 3, 4 пунктам паспорта хирургия.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Разработанный алгоритм предотвращения первичной и рецидивной ТЭЛА у пациентов с тромбозом в системе нижней полой вены внедрен и используется в клинической практике хирургических и реанимационных отделений ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ, ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ, КГ Лапино «Мать и дитя», программе преподавания на кафедре факультетской хирургии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 23 научные работы, 17 из них в ведущих рецензируемых научных журналах, определённых ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 325 страницах печатного текста, состоит из оглавления, списка сокращений, введения, шести глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 42 таблицами и 93 рисунками, содержит 14 клинических наблюдений. Список литературы включает 65 отечественных и 313 зарубежных источников.

Глава 1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1.1. Материал исследования

Для решения стоящих перед нами задач использованы две категории наблюдений: клинические и патологоанатомические. *Клиническая часть* работы основана на результатах ретроспективного анализа результатов обследования и лечения больных с острым тромбозом в системе НПВ и ТЭЛА, которые были госпитализированы с стационар с данным диагнозом и находились на лечении в университетской хирургической клинике им. академика В.С. Савельева ФГАОУ ВО Российского национального исследовательского медицинского Университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова (директор – член корр. РАН, проф., д.м.н. А.В. Сажин), работающей на базе хирургических и реанимационных отделений ГБУЗ ГKB №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач А.В. Свет), в период с 2012 по 2014 и с 2016 по 2017 годы включительно. Всего в исследование включены 1372 пациента, которые для решения поставленных задач все пациенты были разделены на соответствующие группы.

Основу работы составило сравнительное исследование 1372 больных, из которых в первую группу включен 751 пациент с тромбозом в системе НПВ, во вторую - 621 с ТЭЛА, которая осложнила течение венозного тромбоза. Всего в исследование вошли 720 женщин (52,5%) и 652 мужчины (47,5%), средний возраст которых составил $59,1 \pm 16,1$ лет. Продолжительность догоспитального этапа достигала $9,7 \pm 11,3$ дня (рисунок 1.1).

Более подробные данные и выявленные закономерности, связанные с длительностью анамнеза, освещены в соответствующем разделе работы. Стационарный этап у пациентов первой группы составил $11,5 \pm 4,6$ суток, во второй – $12,7 \pm 5,5$ соответственно ($p < 0,001$).

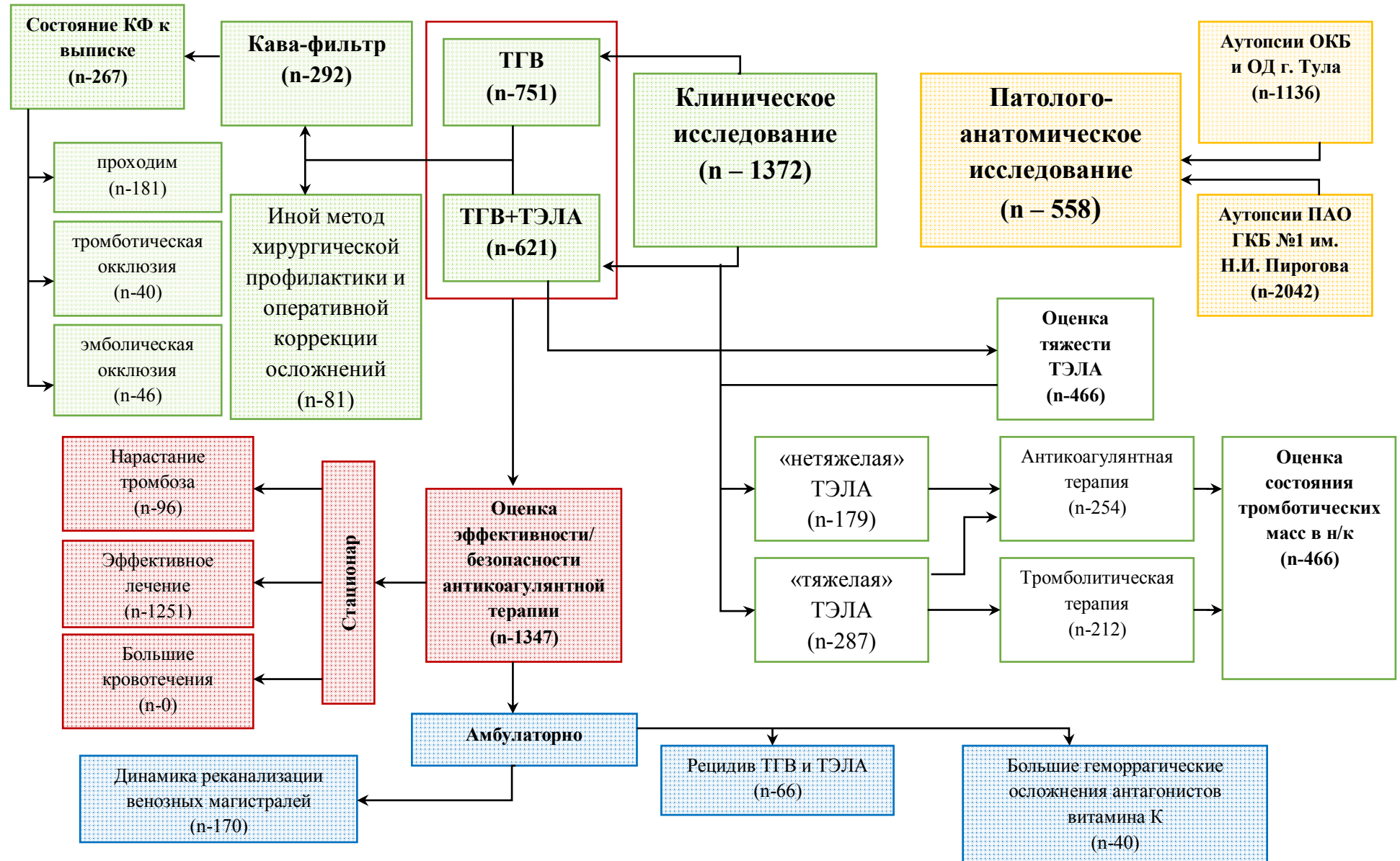


Рисунок 1.1 - Общая характеристика исследования

Установленные в процессе лечения факторы риска развития ВТЭО представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1 - Факторы риска возникновения венозного тромбоза и ТЭЛА, выявленные у наблюдаемых пациентов

Факторы риска	Количество пациентов n (%)
Беременность и роды	28 (3,9%)
Использование гормональных средств (комбинированные оральные контрацептивы)	33 (4,6%)
Наследственная тромбофилия	13 (0,9%)
Хирургическая операция (абдоминальные, гинекологические, урологические)	86 (6,3%)
Травматологический анамнез и травматологические вмешательства	111 (8,1%)
Злокачественные новообразования	249 (18,1%)
Тромбоз в анамнезе	235 (17,1%)
Факторы риска не выявлены (эссенциальный тромбоз)	287 (20,9%)

Нередко встречалась комбинация двух и более факторов тромбогенеза. У 15 (2,1%) пациенток диагностирована развивающаяся беременность, средний срок которой составил $11,8 \pm 3,1$ недель, что ограничивало применение у них рентгеноконтрастных исследований и ряда лекарственных средств. Ещё у 13 (1,8%) - тромбоз развился в ближайшем послеродовом периоде, средняя его продолжительность была $25,7 \pm 13,8$ суток.

Локализацию и распространенность тромботического процесса в системе НПВ определяли с помощью ультразвукового ангиосканирования (УЗАС). У 71,5% больных проксимальная граница тромба располагалась выше подколенной вены, частота выявления флотирующего тромба в анализируемых группах достигала в бедренном сегменте 66,4%, в илиокавальном 57,2%. Всего флотирующий тромб в системе нижней полой вены диагностирован у 590 (43%) больных, в подавляющем большинстве случаев он располагался проксимальнее уровня подколенной вены, имея среднюю протяженность $5,2 \pm 2,8$ см, что создавало потенциальную угрозу развития ТЭЛА либо ее рецидива.

Отдельно изучен венозный тромбоз, который стал источником ТЭЛА у 621 пациента. Его характеристики сравнивали с тромбозом, который на момент поступления в стационар (751 пациент) не привели к ТЭЛА. Проведена сравнительная оценка этих данных.

Один из разделов диссертационного исследования (глава 6) посвящен оценке тяжести ТЭЛА. Для этого из 621 пациента второй группы выбраны 466, прошедших необходимый комплекс обследований (75%). На основании результатов рентгеноконтрастных исследований пациенты разделены на имеющих поражение главных (272 пациента) и периферических (194 больных) лёгочных артерий. Используя данные об уровне давления в малом круге кровообращения, установленные по Эхо-КГ, сформированы группы с его значениями менее и более 50 мм рт. ст. - 179 и 287 пациентов соответственно. В данном исследовании соотнесена локализация эмболического поражения лёгочного артериального русла, установленная при АПГ либо КТ, со степенью выраженности клинических проявлений ТЭЛА и данными Эхо-КГ.

В 212 случаях массивной ТЭЛА и высоким либо крайне высоким риском летального исхода (IV и V классы по PESI) проведен курс тромболитической терапии. У них изучена динамика состояния тромботических масс в венах нижних конечностей и таза в сравнении с 254 наблюдениями за пациентами с ТЭЛА, которым проводилась только антикоагулянтная терапия.

Проведен анализ различных оперативных вмешательств, проведенных у рассматриваемого контингента больных (таблица 1.2). Среди них - 292 случая имплантации кава-фильтра в обеих группах (тромбоз с ТЭЛА и без неё) среди 1372 исследуемых пациентов (глава 3). Выполнено сравнение пациентов перенесших хирургическую профилактику ТЭЛА и лечившихся только антикоагулянтами по следующим критериям: локализация проксимальной части тромба, ее характер, протяженность флотирующей части. Определена роль каждого из них и также факта перенесенной лёгочной эмболии в определении показаний к имплантации кава-фильтра. Из 292 анализируемых случаев в 166 (56,8%) использованы съёмные модели кава-фильтров. Изучен возраст пациентов,

перенесших размещение тех или иных моделей, взаимосвязь с имеющимися у них факторами риска.

Таблица 1.2 - Методы хирургической профилактики ТЭЛА и оперативной коррекции осложнений имплантации кава-фильтра

Характер оперативных вмешательств	Количество пациентов (n)
Имплантация кава-фильтра	292*
Перевязка бедренной вены (с тромбэктомией или без неё)	35
Эндоваскулярная катетерная тромбэктомия из НПВ	15
Прямая тромбэктомия из НПВ	2
Удаление опухолевого тромба из НПВ и правых отделов сердца + симультанное вмешательство по поводу новообразования	7
Баллонная дилатация и тромболизис после эмболической окклюзии кава-фильтра	1
Открытое удаление кава-фильтра	14**
Всего	373

Примечание: * В 7 случаях предварительно выполнено эндоваскулярное низведение тромба кава-фильтром.

**Пациенты поступили с осложнениями имплантации кава-фильтров, установленных в других лечебных стационарах.

Отдельно проведено изучение состояния фильтров к моменту окончания стационарного этапа лечения. С использованием УЗИ оценены сами фильтры и НПВ в зоне его нахождения, а также характер тромбов в венах нижних конечностей либо таза у 267 пациентов, что составило 91,4% от общего числа имплантаций. Пациенты были разделены на три группы: на тех, у кого кава-фильтр остался проходим - 181 пациент, либо возникла его тромботическая (40) или (46) эмболическая окклюзия. На основании статистического анализа определён риск отрыва тромба, а также вероятность возникновения тромбоза или эмболии в кава-фильтр в процессе лечения антикоагулянтами.

Особую клиническую группу составил 81 пациент, которым потребовалось применить в ходе лечения иные, нежели установка фильтра, методы

хирургической профилактики ТЭЛА, либо имеющие жизнеугрожающие состояния после установки кава-фильтра, что заставило нас выполнить им повторное оперативное вмешательство (сведения о них представлены в таблице 1.2).

У пациентов основных клинических групп анализирована результативность различных видов антикоагулянтной терапии, проводимой в стационаре. В данной части работы изучили этот вопрос у 1347 из 1372 общего числа пациентов. С учетом двусторонней локализации тромбоза, у них при помощи УЗИ оценен 1481 тромб. Определены критерии эффективности/неэффективности терапии, на основании которых пациенты были разделены на группы. Первую составили 1216 больных, у которых терапия была эффективна, вторую - 96 с неэффективным лечением. Изучена локализация тромбоза перед началом терапии и в динамике, определены сегменты, в которых наиболее часто происходило изменение распространённости тромбоза, определено состояние проксимальной части тромба в процессе терапии. Полученные результаты соотнесены с видом антикоагулянтной терапии, при помощи методов статистического анализа сделаны выводы о вероятности перехода эмболоопасных форм тромбоза в неэмболоопасные в зависимости от его локализации и протяженности флотирующей части тромба. Эффективность антикоагулянтной терапии в предотвращении ТЭЛА при флотирующем тромбозе системы НПВ также оценена инструментально у 37 больных. Для этого им выполнена при поступлении и повторно перед выпиской перфузионная сцинтиграфия лёгких. В остальных случаях оценка терапии в предотвращении лёгочной эмболии проводилась на основании клинической симптоматики.

Кроме того, за период от 1,5 до 5 лет с момента включения 1372 пациентов в исследование изучена частота их повторных госпитализаций. Установлена причина повторных обращений, а именно рецидив тромбоза, частота ТЭЛА либо тромбоз кава-фильтра, определен характер получаемой вторичной профилактики, сроки повторного возникновения вышеуказанных событий. Аналогичным

образом изучены 119 пациентов, госпитализированных к нам с тромбозом НПВ до кава-фильтра, который был имплантирован ранее 2012 года.

Эффективность вторичной антикоагулянтной профилактики оценена в проспективном исследовании 170 пациентов, которые были разделены на 4 группы. Первую составили 56 пациентов, получавших НМГ из расчета 1 мг эноксапарина натрия или 86 МЕ надропарина кальция на один килограмм массы тела однократно в сутки подкожно, вторую - 50 пациентов, получавших АВК под контролем МНО (целевые показатели 2,0 - 3,0). Третью и четвертую группы составили пациенты, получавшие ПОАК: ривароксабан и дабигатрана этексилат - 30 и 34 больных соответственно. На этапах 1, 3 и 6 месяцев оценивали частоту рецидива венозного тромбоза и ТЭЛА, а также динамику реканализации тромбированных венозных магистралей на основании УЗ-показателя, расчёт которого проводился по методике Lopez-Berret.

Помимо указанного контингента больных в диссертационной работе использованы данные о 40 пациентах, госпитализированных в наш стационар с клинической картиной кровотечения различной локализации, обусловленного передозировкой антагонистов витамина К. Среди них чаще встречались женщины - 23 (57,5%), средний возраст пациентов составил $62,2 \pm 16,2$ года. Пациенты классифицированы на основании источника кровотечения, его интенсивности, оценена взаимосвязь между имеющимися показателями МНО и величиной кровотечения, определены показатели летальности в данной группе.

Патологоанатомические исследования

Проведен ретроспективный анализ 1136 вскрытий трупов, выполненных в ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница» и ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер» в 1999-2005 гг., а также 2042 аутопсий, проведенных в 2011-2013 гг. в патологоанатомическом отделении ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы. Исходя из цели исследования, из общего числа выделены 558 некропсий (118 - в Туле и 440 - в Москве), по результатам которых выявлена ТЭЛА любой локализации и давности. Изучены протоколы аутопсий трупов 207 мужчин и 351 женщин, возраст которых на момент смерти составил в среднем $67,4 \pm 15,1$ лет. В

ходе работы учитывали данные историй болезни, протоколов и заключений аутопсий, проводили анализ локализации как ТЭЛА, так и тромбоза, который послужил её источником.

1.2. Методы исследования

Обследование больных проводили по принятой в стационаре единой программе ведения таких больных и полностью соответствовало действующим медико-экономическим стандартам. Всего на протяжении стационарного и амбулаторного периодов лечения выполнено около 17 тысяч инструментальных и лабораторных исследований (таблица 1.3).

Лабораторные исследования

Одна часть лабораторных тестов позволила изучить и контролировать общий клинический статус пациентов. Их составили общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови. Значительная часть лабораторной программы была проведена для оценки состояния системы гемостаза, а именно оценки динамики показателей с целью контроля за антикоагулянтной и тромболитической терапией. Для этого определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое (ТВ), протромбиновое время (ПТВ) и уровень фибриногена.

Таблица 1.3 - Тип и количество проведенных инструментальных и лабораторных исследований

Методы исследования	Количество исследований	
	Стационарный этап	Амбулаторный этап
Ультразвуковое ангиосканирование	3310	520
Ангиопульмонография, илиокаваграфия	341	—
КТ грудной клетки с в/в болюсным усилением	452	-
Радионуклидные методы	192	12
Лабораторные методы, включая коагуляционные тесты	9732	—
Другие	2653	—
Всего	17212	

Забор крови для исследования системы гемостаза осуществляли из вены локтевого сгиба, в специальные типовые пробирки «вакутейнер». Определение активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени, фибриногена и протромбинового времени проводили на автоматических анализаторах гемостаза «ACL Elite Pro» и «ACL TOP 700». Значения протромбинового времени выражали в международном нормализованном отношении. Исследования проводили до начала лечения и далее по стандартному протоколу. Дозу нефракционированного гепарина контролировали каждые 6 - 8 часов данными активированного частичного тромбопластинового времени, добиваясь целевых показателей перед очередным введением 60 - 80 сек., далее, после подбора дозы – однократно в сутки. При назначении АВК, международное нормализованное отношение определяли на 3 и 5 сутки терапии, далее в зависимости от его динамики (зав. лабораторией - д.м.н. Т.А. Старовойтова).

Инструментальное обследование

Инструментальные исследования больных включали: ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) вен нижних конечностей, подвздошного сегмента и НПВ, рентгеноконтрастные (КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением, ретроградная илиокавография и ангиопульмонография) и радионуклидные методы. Очередность их выполнения определяли с учетом поставленных задач, выраженности клинической картины, тяжести сопутствующей патологии. Верификацию диагноза венозного тромбоза и легочной эмболии проводили в течение первых 24 часов стационарного лечения.

Ультразвуковая диагностика

Ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) выполняли на аппаратах экспертного класса «Philips HD-11», «MYLAB 70 ESAOTE», «TOSHIBA Aplio MX», «TOSHIBA Aplio 500», «Vivid E90». В отделении реанимации и интенсивной терапии использовали портативные ультразвуковые аппараты «Logic-E», «Logic P6» и «Micro Max Sono Site». Аппараты снабжены разночастотными датчиками: линейный датчик с частотой 6 - 10 МГц для осмотра

поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, конвексные 3,5 - 5,5 МГц для осмотра подвздошных сосудов и нижней полой вены. Протокол исследования стандартизирован. Исследование начинали на уровне паховой складки с визуализации сафено-фemorального соустья и дальнейшего осмотра на всем протяжении в дистальном направлении бедренных вен. Далее осматривалась подколенная вена, затем парные вены голени по ее медиальной и латеральной поверхности. Затем проводился осмотр большой и малой подкожных вен в краниальном направлении. В заключение осматривали подвздошный сегмент и НПВ, последняя в том числе в положении пациента на левом боку. Для уточнения проходимости венозной магистрали используют метод компрессии венозной стенки и цветового картирования кровотока.

Исследование проводили у всех больных с целью верификации диагноза, оценки распространенности тромбоза и характера поражения магистральных вен, уточнения расположения верхушки тромба и степени ее фиксации к венозной стенке. Учитывая высокую информативность и безопасность метода, неинвазивность, с его помощью оценивали состояние тромботических масс в динамике стандартно на 5 сутки лечения и далее по мере необходимости, затем амбулаторно через 1,3 и 6 месяцев от начала лечения. С его помощью проводили оценку состояния кава-фильтра к моменту окончания лечения. На основании полученных результатов делали заключение об эффективности терапии.

Целью ультразвукового исследования на амбулаторном этапе было выявление рецидива тромбоза глубоких вен, а также анализ динамики восстановления проходимости основных венозных магистралей на фоне различных режимов вторичной антикоагулянтной профилактики. Регистрация полноценного кровотока и полное сжатие вены при ее компрессии датчиком свидетельствовали о полной реканализации венозного сегмента. При выполнении проксимальной и дистальной компрессионных проб выявляли признаки клапанной недостаточности. Использование цветового кодирования кровотока позволяло дифференцировать степень реканализации ранее тромбированных вен. «Мозаичный» вид кровотока при цветовом кодировании и невозможность

полного сдавления сосуда при мануальной компрессии считали признаками частичной реканализации вен.

Для количественной оценки динамики состояния тромбированных вен в ходе лечения нами был использован УЗ-показатель «quantitative duplex scan score», расчёт которого проводили по методике Lopez-Berret. Для балльной оценки УЗ-показателя применяли следующую градацию: 4 балла соответствовало окклюзии сосуда (100%), 3 балла при появлении реканализации на 61-99%, 2 балла при реканализации 31-60%, 1 балл при сохраняющихся изменениях в просвете вены на 1-30% и 0 баллов при полной проходимости вены. По данной схеме исследовали следующие сосуды: подколенную вену, поверхностную и общую бедренную вены, наружную и общую подвздошные вены, нижнюю полую вену. Исключение в данном принципе подсчета составляли глубокие вены голени. Расчёт УЗ-показателя при наличии тромбоза на этом уровне проводили из расчета $\frac{1}{2}$ балла за каждую тромбированную вену (двойные передняя, задняя большеберцовые, малоберцовая; мышечные – икроножная и камбаловидная). Такой подход обусловлен большим количеством глубоких вен на этом уровне и трудностями, возникающими при их визуализации.

Таким образом, максимальная сумма баллов при распространении тромба на НПВ равнялась 28, при локализации ниже паховой складки (бедренный сегмент) – 16, а максимальное количество баллов у пациентов с тромбозом голеноподколенного сегмента - 8.

Эхокардиография (Эхо-КГ) широко использована в нашем исследовании. Её выполняли по стандартной программе на аппарате экспертного класса «Vivid E90» с секторальным датчиком с частотой 2,5 – 5 МГц. Показанием к ней было подозрение на ТЭЛА. На основании полученных результатов анализировали ее тяжесть, а также оценивали эффективность тромболитической терапии. Данные Эхо-КГ использованы в разработке лечебно-диагностический алгоритм у больных с ТЭЛА.

Общеклиническое УЗИ выполняли всем пациентам, которое было необходимо, например, в части поиска причины венозного тромбоза. Основным в

соответствии с медико-экономическим стандартом было ультразвуковое исследование органов брюшной полости, однако в зависимости от наличия показаний, оно могло быть дополнено ультразвуковым исследованием органов малого таза, мочевого пузыря, предстательной и щитовидной желез.

Исследования были выполнены сотрудниками 46 отделения ГKB №1 им. Н.И. Пирогова (зав. отделением - к.м.н. В.М. Куликов).

Рентгеноконтрастные исследования

Рентгеноконтрастные исследования проводили на аппарате SIEMENS Axiom Artis (Германия) по стандартной методике, используя кубитальный доступ. С целью уточнения объема поражения легочного артериального русла (до 2013 года) выполняли ангиопульмонографию. Оценку тяжести проводили путем вычисления индекса Миллера. В тех единичных случаях, когда результаты УЗАС не позволяли достоверно судить о характере и локализации верхушки тромба в подвздошных либо нижней полой венах выполняли ретроградную илиокавографию.

За время набора материала для диссертационного исследования выполнена имплантация 292 различных моделей кава-фильтров в типичную позицию. Все имплантации осуществляли через вышеуказанный доступ. После выполнения кавографии, определения устьев почечных вен, размера НПВ проводили размещение соответствующего фильтрующего устройства. Учитывая расположение тромба до уровня почечных вен и выше, у 14 больных выполнена эндоваскулярная катетерная тромбэктомия из НПВ. Отмечено одно осложнение, миграция кава-фильтра в правые отделы сердца, что потребовало перевода пациента в кардиохирургический стационар.

Исследования выполнены сотрудниками 19 отделения рентгенохирургических методов ГKB №1 им. Н.И. Пирогова (зав. отделением - к.м.н. М.А. Масленников).

Компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением

КТ проводили для верификации диагноза ТЭЛА. Исследование выполняли на двух аппаратах. Пациенты располагались в кранио-каудальном направлении с задержкой на вдохе в момент сканирования. Использовали мультисрезовый рентгеновский компьютерный томограф Philips Brilliance 40. Исследование проводили по программе болюсного сканирования с триггером, установленным на легочный ствол. Пороговая плотность крови для начала сканирования (Threshold) = 150 единиц Хаусфилда (150 едН). Сначала выполняли сканирование по нативной программе, затем с минимально возможной задержкой от начала отслеживания контраста в просвете легочного ствола (примерная задержка 4,2-4,6 секунд). Внутривенное введение рентгеноконтрастных средств, которое осуществляли через периферический либо ранее установленный центральный венозный катетер, выполняли с помощью автоматического иньектора Mallinkrodt, объем вводимого контраста - 100 мл («Оптирей», «Омнипак») с концентрацией йода 350 мг/мл.

Также использовали однотрубочный одноэнергетический компьютерный томограф Toshiba Aquilion Prime (160-ти срезовый, Japan). Исследование проводили сначала без введения контрастного препарата, затем в раннюю артериальную фазу контрастирования после введения 60-70 мл контрастного препарата (Оптирей 350 мг/мл) двухколбовым иньектором (Stellant), на 3-й и 5-й секундах (ранняя артериальная фаза). При введении контрастного препарата создавался болюс за счет введения изотонического физиологического раствора, тем самым общий объем составлял до 100 мл, который вводили со скоростью 4,5 мл/сек. Локалайзер устанавливался в области бифуркации трахеи для определения целевого места повышения плотности в целях достижения ранней артериальной фазы. Сканирование начиналось при достижении пороговой плотности в легочной артерии 160 ед. Н.

Исследования выполнены сотрудниками отделения КТ и МРТ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова (зав. отделением - к.м.н. Э.Г. Кошелев).

Радионуклидные исследования

Радионуклидные исследования проводили на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе, совмещенным с рентгеновским томографом (ОФЭКТ+КТ) Discovery 670 компании «General Electric» с использованием альбумина меченого Tc⁹⁹ по стандартной методике. Перфузионную сцинтиграфию легких проводили до начала терапии прямыми антикоагулянтами для выявления ТЭЛА (в том числе бессимптомной) и после их отмены – для оценки эффективности антикоагулянтной терапии в профилактике легочной эмболии.

Исследования выполнены сотрудниками отделения изотопных методов исследования ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова (зав. отделением - д.м.н. А.В. Каралкин).

Дополнительные исследования

Они проводились наблюдаемым пациентам за время госпитализации, не стали объектом анализа в работе. Они выполнялись для дифференциальной диагностики различных патологических состояний, помогая в постановке окончательного клинического диагноза, а также с целью выявления ряд осложнений проводимого лечения. Среди них такие стандартные, как электрокардиография и рентгенография грудной клетки. Значительная часть дополнительных исследований (в том числе указанных ранее) были выполнены с целью онкопоиска либо выявления состояний, угрожающих пациенту при проведении ему тромболитической или антикоагулянтной терапии. Среди них эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, КТ брюшной полости и малого таза в том числе с контрастным усилением, МРТ малого таза. Общее количество исследований - 2653.

1.3. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи программ IBM SPSS Statistics for Windows 16.0® SPSS Inc. (Chicago, IL, USA) и WinPEPI 10.0 (J.H.Abramson). Расчёт размеров выборок осуществлялся при помощи модуля SampleSize, программы COMPARE2.

В таблицах для количественных переменных приводятся следующие показатели: количество наблюдений (пациентов), среднее значение, стандартное отклонение, минимум, максимум, медиана, 25 и 75-й перцентили (они же - 1-й и 3-й квартили, соответственно). Для категориальных переменных приводится распределение численности пациентов, по категориям (подгруппам) данного показателя, то есть количество пациентов, относящихся к каждой категории, в круглых скобках - процент этого количества от общего числа пациентов, по которым есть данные для этого показателя, в квадратных скобках - 95%й доверительный интервал (для показателей, предполагающих 2 категории, этот доверительный интервал рассчитывался по методу Клоппера-Пирсона, а для показателей с более чем с 2 категориями - по методу Гудмана).

Сравнение количественных переменных (средних значений) между группами производилось с помощью теста Манна-Уитни. Для категориальных переменных использован точный тест Фишера, критерий χ^2 Пирсона. В таблицах и тексте приведены значения p-value (уровня значимости) соответствующей тестовой статистики. Если p-value менее 0,05 значит, различия между двумя группами пациентов статистически значимы на 5%-ном уровне значимости, при p-value менее 0,01, то различия значимы на 1%-ном уровне значимости. Если количество сравниваемых подгрупп превышало 2, тогда в части случаев проводили омнибусный тест на сравнение средних значений или распределений переменных, а затем, в случае значимости омнибусного теста, пост-хок тест Даннета, чтобы понять, между какими именно подгруппами различия значимы. В других случаях, средние значения количественных переменных между всеми парами подгрупп сравнивались с помощью теста Манна-Уитни, категориальные - с помощью теста χ^2 , а затем полученные уровни значимости корректировались с помощью метода Холма. При сравнении более двух подгрупп также использовали критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок, а также дисперсионный анализ (ANOVA).

В качестве возможных методов выявления взаимосвязей между различными характеристиками пациентов выбрана многофакторная оценка

регрессии Кокса. Поскольку имеющиеся данные являются перекрестными (cross-sectional), в качестве основы для статистических выводов относительно указанных взаимосвязей мы можем рассчитать либо коэффициент распространённости (в тексте диссертации этот показатель чаще обозначали, как частота встречаемости или распространённости) для различных категорий пациентов (prevalence ratio, PR), либо отношение шансов для этих категорий (prevalence odds ratio, POR). Считается, что если заболевание острое и если речь не идёт об оценке долгосрочных рисков, то оценка коэффициентов распространённости является более предпочтительной по сравнению с оценкой отношения шансов. Кроме того, этот показатель проще интерпретировать, хотя при относительно небольшой частоте исхода (заболевания) в контрольной группе отношение шансов можно считать равным коэффициенту распространённости и интерпретировать результат аналогичным образом.

Зависимой переменной в регрессии Кокса выступала переменная, принимавшая значение 1 в случае, если у пациента было диагностировано какое-либо событие и 0 - в обратном случае.

В число объясняющих переменных были включены:

- пол пациента (0 - для женщин (это базовая категория для данной переменной), 1 - для мужчин);
- возраст пациента: отдельно оценивались спецификации, в которые возраст включался в виде количественной переменной (в годах) или категориальной переменной (с базовой категорией «менее 50 лет», остальные две категории – 51-70 лет, более 70 лет);
- локализация тромбоза при поступлении в стационар: отдельно оценивались спецификации, в которых локализация включалась как переменная с 7 категориями (подколенная вена, поверхностная бедренная вена, общая бедренная вена, наружная подвздошная вена, общая подвздошная вена, НПВ с базовой категорией «Голень») или как переменная с 3 категориями (бедренный сегмент, илиокавальный сегмент с базовой категорией «голеноподколенный сегмент»). Для лиц с

двусторонним тромбозом учитывался проксимальный из уровней обеих сторон тромбоза;

- характер основного тромбоза при поступлении в стационар (0 - неэмболоопасный, 1 - эмболоопасный). Для индивидов с двусторонним тромбозом, при наличии эмболоопасного тромба хотя бы с одной стороны, присваивалось значение 1, т.е. «эмболоопасный». Оценивали также спецификацию, где вместо переменной «характер тромбоза» включалась переменная длина свободной части тромба, которая принимала значение 0 для пациентов с не эмболоопасным тромбозом, а для пациентов с флотирующими тромбами с обеих сторон - максимальное значение из длин свободной части тромба. Эта переменная участвовала в регрессии либо как количественная (в см), либо как категориальная (базовая категория - 0 см, т.е. не флотирующий тромб, остальные категории флотирующий тромб протяжённостью: 0,1 - 3 см; 3,1 - 4,5 см; 4,6 - 7,0 см; более 7 см);
- наличие двустороннего тромбоза при поступлении (0 - нет, 1 - да);
- посттромботические изменения вен нижних конечностей (0 - нет, 1 - да);
- проведение пациенту какой-либо операции в последние 45 дней перед поступлением в стационар (0 - нет, 1 - да);
- наличие у пациента травматологического анамнеза (0 - нет, 1 - да);
- наличие у пациента онкоанамнеза (0 - нет, 1 - да);
- наличие у пациента терапевтической патологии (0 - нет, 1 - да);
- тип антикоагулянтной терапии, проведённой в стационаре (базовая категория - «Гепарин», остальные категории: Гепарин в комбинации с Варфарином, НМГ, НМГ в комбинации с Варфарином, Ривароксабан).
- установка пациенту кава-фильтра в стационаре (принимает значение 1, если фильтр был установлен, и 0 - в противном случае);
- пациент поступил в стационар по поводу ТЭЛА (принимает значение 1, если да, и 0 - в противном случае).

Коэффициенты, полученные по результатам оценки регрессии Кокса для каждой объясняющей переменной, обычно называются отношениями рисков (hazard ratios, HR), но в случае применения данной модели оценивания к перекрёстным данным с присвоением всем наблюдениям одинакового времени до наступления события (в нашем случае ТЭЛА) их корректнее называть коэффициентами распространённости (PR). Для категориальной переменной коэффициент распространённости показывает, во сколько раз, в среднем, частота какого-либо события, например ТЭЛА, среди данной категории пациентов превосходит распространённость её среди пациентов, относящихся к базовой категории данной переменной, при прочих равных условиях. Соответственно, отношение коэффициентов распространённости для не базовых категорий даст коэффициент распространённости ТЭЛА для категории, PR которой был в числителе, по сравнению с категорией пациентов, PR которой был в знаменателе.

Для количественной переменной коэффициент распространённости показывает, во сколько раз, в среднем, возрастает частота события (ТЭЛА) при увеличении данной переменной на единицу, при прочих равных условиях.

Глава 2. ХАРАКТЕР ТЭЛА И ЕЁ ИСТОЧНИКИ ПО ДАННЫМ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО И КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ

Сведения о характере ТЭЛА и её источниках крайне важны для клинициста, поскольку они позволяют целенаправленно планировать диагностические и лечебные мероприятия при подозрении на это патологическое состояние и в определенной степени предсказывать это осложнение или его рецидив, что может иметь решающее значение для судьбы пациента.

2.1. Частота тромбоэмболии легочных артерий, её характер и источники в госпитальной популяции по данным аутопсий

На протяжении многих десятилетий результаты аутопсии были единственным источником знаний о характере эмболического поражения лёгочного артериального русла и его источниках. Не случайно первым, кто осознал взаимосвязь венозного тромбоза и тромбоэмболов в лёгочных артериях, стал патолог Рудольф Вирхов (1856). С тех пор прошло уже более полутора веков. В наши дни клиницистам стали доступны высокоточные методы прижизненного выявления лёгочной эмболии и венозного тромбоза и, казалось бы, пора предать забвению этот способ получения информации о данном патологическом процессе. Вместе с тем и сейчас появляются работы, в которых не только патологоанатомы, но и клиницисты анализируют результаты посмертных исследований ТЭЛА [25, 143, 328].

С чем это связано? Во-первых, многие случаи как «мелкой» (периферической), так и массивной эмболии лёгочных артерий прижизненно не диагностируют. Во-вторых, результаты аутопсий позволяют получить неоценимые сведения о причинах фатальной эмболии, которые невозможно обрести в клинических условиях. В-третьих, часто данные о коморбидности и даже генетической предрасположенности к венозным тромбоэмболическим осложнениям становятся очевидными только в результате

патологоанатомического исследования [143]. Вот почему мы в своей работе решили анализ характера ТЭЛА и её источников начать с изучения этих вопросов по результатам аутопсий.

Опыт работы университетской хирургической клиники им. академика В.С. Савельева свидетельствует о том, что значение ТЭЛА в структуре смертности многопрофильного стационара часто недооценивают либо, наоборот, переоценивают как лечащие врачи, так и патологоанатомы. Целью этого этапа исследования стало получение современных данных о частоте развития ТЭЛА, её характере и источниках, сравнительный анализ динамики эпидемиологии заболевания с 70-х годов прошлого века до настоящего времени.

По данным литературы, в общей популяции смертность от ТЭЛА колеблется от 6 до 15%, а в случае значительных гемодинамических нарушений и сочетания с другими сопутствующими заболеваниями увеличивается до 20-30% [25, 53, 265]. Mismetti P. с соавт. [248] установили, что частота послеоперационных венозных тромбозов у пациентов общехирургического профиля составляет 15-30%, из них у 0,2-0,9% развивается фатальная ТЭЛА; эмболическое поражение легочных артерий среди пациентов, перенесших большие ортопедические операции колеблется от 0,9 до 28%, а фатальная ТЭЛА составляет не менее 10-18% случаев [20, 55]. Легочную эмболию в США ежегодно регистрируют у 600 тыс. человек [309]. В исследовании Oger E. (2000), проведенном среди жителей Бретани (Франция), ТЭЛА выявлена у 6 человек на 10000 населения [329]. Вместе с тем, практически все вышеперечисленные авторы указывают, что истинная распространенность легочной эмболии остается неустановленной, недостаточно исследований, основанных на результатах аутопсий, неизвестно количество бессимптомных ТЭЛА.

Сохранение высокого процента смертности от ТЭЛА, несмотря на разработку и внедрение в клиническую практику современных способов антикоагулянтной и хирургической профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), диктует необходимость проведения всестороннего анализа результатов аутопсий, выполненных по поводу ТЭЛА [44, 50, 143, 218, 328].

Проведен ретроспективный анализ 1136 вскрытий трупов, выполненных в ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница» и ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер» в 1999-2005 гг., а также 2042 аутопсий, проведенных в 2011-2013 гг. в патологоанатомическом отделении ГБУЗ ГKB №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ. Исходя из цели исследования, из общего числа выделены 558 некропсий (118 в г. Тула и 440 в г. Москва), по результатам которых выявлена ТЭЛА любой локализации и давности. Изучены протоколы аутопсий трупов 207 мужчин и 351 женщин, возраст которых на момент смерти составил в среднем $67,4 \pm 15,1$ лет. В ходе работы учитывали данные историй болезни, протоколов и заключений аутопсий, проводили анализ локализации как ТЭЛА, так и тромбоза, который послужил её источником. Кроме того, в работе использованы данные аутопсий, выполненных в ГБУЗ ГKB №1 им. Н.И. Пирогова в 1964-1973 гг. [53] и Департамента здравоохранения г. Москвы по всем стационарам [25]. Использованы также сведения о 3211 больных с тромбозом магистральных вен и ТЭЛА, которые проходили лечение в ГKB №1 им. Н.И. Пирогова с 2003 по 2017 г., и статистические данные больницы об уровне летальности.

Сравнительная оценка частоты ТЭЛА. Для объективизации сведений о частоте ТЭЛА и её динамике в работе использованы данные патологоанатомического отделения ГБУЗ ГKB №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ за 1964-1973 гг. и сведения Департамента здравоохранения г. Москвы по всем стационарам за 2011-2013 гг. (таблица 2.1). Анализ частоты выявления ТЭЛА по результатам патологоанатомических исследований в ГБУЗ ГKB №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ в 2011-2013 гг. показал, что данное заболевание выявляли с частотой 21,5%. Фатальная ТЭЛА, т.е. легочная эмболия, приведшая к смерти пациента, обнаружена в 190 случаях, составив 9,3% из всех аутопсий за трехлетний период и 43,2% от всех выявленных лёгочных эмболий. Данные, представленные в таблице, указывают на рост частоты посмертной регистрации ТЭЛА на протяжении последних десятилетий. Если в течение 1964-1973 гг. её обнаруживали лишь в 4,4% наблюдений, то в 2011-2013 гг. частота ее выявления

возросла в 4,9 раза. Фатальная легочная эмболия в течение 2011-2013 гг. установлена в 9,3% случаев против 2,5% в 1964-1973 гг.

Таблица 2.1 - Частота обнаружения ТЭЛА по данным патологоанатомических исследований в 1973-2013 гг. в различных лечебных стационарах

Источники данных	Лечебное учреждение	Годы	Общее число аутопсий (n)	Общее число ТЭЛА по данным аутопсий n (%)	Фатальная ТЭЛА по данным аутопсий n (%)
Савельев В.С. и соавт., 1979 [53]	ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ	1964-1973	16485	725 (4,4)	412 (2,5)
Результаты настоящего исследования	ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница» и ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»	1999-2005	1136	118 (10,4)	97 (8,6)
	ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ	2011-2013	2042	440 (21,5)	190 (9,3)
Департамент здравоохранения г. Москвы [20]	Все стационары Москвы	2011-2013	90543	-	6519 (7,2)

Безусловно, столь высокий процент ТЭЛА, обнаруживаемой при аутопсиях в ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ отчасти обусловлен тем, что на протяжении последних 15 лет она служила центром лечения данной патологии и подавляющее большинство пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, бригады скорой медицинской помощи доставляли именно в этот стационар. За этот период времени в стационар были госпитализированы 3211 больных с тромбозом магистральных вен и ТЭЛА, с летальностью в этой группе пациентов в 13,7%. Вместе с тем, нельзя не отметить, что количество случаев ТЭЛА по данным аутопсий в ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ в сравнении с периодом сорокалетней давности возросло почти в 5 раз, а число смертельных ТЭЛА увеличилось в 3,7 раза. Следует обратить внимание на данные Департамента здравоохранения Москвы, согласно которым летальность от ТЭЛА по всем стационарам города в эти годы достигла 7,2%. Частота обнаружения

ТЭЛА в стационарах г. Тулы заняла промежуточное значение между этими показателями.

Между тем в России за последние годы отмечено снижение показателей смертности населения. Так, например, по данным Департамента здравоохранения Москвы общая летальность при гастродуоденальных перфорациях снизилась с 11,4% в 1993 г до 5,1% в 2013 г., при острой кишечной непроходимости – с 10,9% в 1993 г. до 1,6 в 2014 г. [20]. В РФ смертность от cerebrovasкулярных заболеваний взрослого населения уменьшилась в 2016 г. на 69,9% по сравнению с 2010 г. [55]. В ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова общая смертность снизилась с 4,7% в 1993 г. до 1,9% в 2013 г. Наряду с этим летальность от ТЭЛА увеличилась с 2,5% до 9,3%, то есть на 6,8%! Интересно, что в США за последние 2 десятилетия частота ТЭЛА возросла с 23 (1993 г.) до 65 (2012 г.) на 100 000 населения в год. Также участилась госпитализация пациентов с этим заболеванием и летальность от него, несмотря на общее снижение госпитальной летальности [309]. В Канаде 30-дневная и годовичная частота летальности у пациентов с предполагаемым и достоверным диагнозом ТЭЛА составляет 10,6% и 23,0% соответственно с некоторым превышением в последней группе [329].

Отдельно остановимся на значении ТЭЛА в летальности пациентов, лечившихся в ряде отделений ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова в разные годы (таблица 2.2).

Таблица 2.2 - Частота обнаружения ТЭЛА как причины летального исхода среди пациентов отделений ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ в разные годы

Отделения больницы	Периоды изучения материалов патологоанатомического отделения	
	1976-1979 гг. (В.С. Савельев и соавт., 1979)	2011-2013 гг.
Абдоминальная хирургия	8,3%	9,7%
Гинекология	11,2%	19,4%
Неврология	10,4%	14,4%
Сосудистая хирургия	-	43,8%
Травматология	29,8%	47,1%
Урология	7,1%	12,2%

Как представлено в таблице 2.2, относительная частота летальности от массивной ТЭЛА возросла во всех приведенных специализированных отделениях. Наиболее заметно это в неврологии (на 4%), урологии (на 5,1%), гинекологии (8,2%) и травматологии (в 1,6 раза!). В отделении сосудистой хирургии, которое было организовано относительно недавно (в 70-е годы оно не существовало) частота летальности, обусловленная лёгочной эмболией, достигает 43,8%. Это произошло, несмотря на внедрение в клиническую практику антикоагулянтной профилактики ВТЭО у пациентов, находящихся на стационарном лечении. Столь существенное возрастание частоты летальной ТЭЛА отчасти связано со значительным расширением показаний к тяжёлым операциям, выполняемым порой по экстренным показаниям (гистерэктомия, нефрэктомия, остеосинтез бедра, протезирование тазобедренного сустава и др.) у пациентов пожилого и старческого возраста с тяжёлой коморбидностью.

Источники ТЭЛА. Анализ соотношения уровня тромботического поражения системы нижней полой вены и других возможных источников ТЭЛА с локализацией тромбоэмболов в легочном артериальном русле показал следующие результаты (таблица 2.3).

Таблица 2.3 - Источники ТЭЛА различной локализации по результатам патологоанатомического исследования

Локализация эмболов в лёгочных артериях (ЛА)	Локализация тромбоза источника ТЭЛА - n (%)						Не обнаружен
	Поверх- ност- ные	Сегменты системы НПВ			Систе- ма ВПВ	Прав. сердце	
		Берцово- подко- ленный	Бедрен- ный	Илио- каваль- ный			
Сегментарные и долевые ЛА (n = 339)	1 (0,3)	223 (65,8)	65 (19,2)	37 (10,9)	1 (0,3)	1 (0,3)	11 (3,2)
Главные ЛА и лёгочный ствол (n = 219)	0	102 (46,5)	75 (34,2)	19 (8,7)	3 (1,4)	8 (3,7)	12 (5,5)
Всего (n = 558)	1 (0,2)	325 (58,3)	140 (25,1)	56 (10,0)	4 (0,7)	9 (1,6)	23 (4,1)

Из таблицы 2.3 следует, что источник ТЭЛА не был обнаружен лишь в 4,1% случаев. Это может быть, как следствием миграции всего тромба (целиком) из места своего возникновения в лёгочное сосудистое русло, так и дефектами методики поиска источника эмболизации, когда не изучаются некоторые зоны возможной локализации тромбоза – источника эмболии (система внутренних подвздошных вен, гонадные вены и др.). В литературе встречаются указания на значительно более высокую частоту отсутствия венозного тромбоза при ТЭЛА по результатам патологоанатомического исследования, которая достигает 22,6% [328] и даже 36% [44]. Следует отметить, что в некоторых клинических работах с использованием современных диагностических методов (контрастная МРТ), частота обнаружения тромбоза, который стал источником легочной эмболии не превышает 55,6% [218]. С этих позиций представленные результаты несомненно заслуживают интереса.

2.2. Характер ТЭЛА и её источники у пациентов, госпитализируемых с этим заболеванием

Результаты патологоанатомического изучения случаев ТЭЛА, несомненно, важны для клиницистов, но как они соотносятся с тем, что врачи наблюдают в своей повседневной практике? Ведь не секрет, что стандартное посмертное исследование трупов обычно не предполагает изучения всех возможных источников эмболизации лёгочного сосудистого русла. Вне поля зрения часто остаются протяженность тромботического поражения русла нижней полой вены и проксимальная локализация тромбоза, что очень важно для хирурга, решающего вопрос о необходимости профилактических оперативных вмешательств. Кроме того, «выпадает» информация о зонах первичного тромбообразования и случаях биполярного тромбоза.

В клинической части исследования анализировали результаты обследования 602 пациентов, поступивших в Университетскую хирургическую клинику им. В.С. Савельева, работающей на базе ГБУЗ ГKB №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ с признаками ТЭЛА в период с 2012 по 2014 гг. (292 случая) и с 2016 по 2017 гг.

включительно (310 наблюдений). Среди них было 306 мужчин и 296 женщин, средний возраст которых составил $58,8 \pm 15,7$ лет. У всех у них диагноз лёгочной эмболии был верифицирован с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным контрастным усилением и/или рентгеноконтрастной ангиопульмонографии либо комбинацией радионуклидного перфузионного сканирования лёгких с Эхо-КГ. Во всех 602 случаях был осуществлён целенаправленный поиск источника эмболизации малого круга кровообращения. Основным методом его обнаружения служило ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) всей системы нижней поллой вены (НПВ). В ряде случаев использованы результаты МСКТ и ретроградной илиокавографии. Данные об источниках ТЭЛА представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 - Источники ТЭЛА различной локализации у пациентов клинической группы

Локализация эмболов в лёгочных артериях (ЛА)	Локализация тромбоза источника ТЭЛА - n (%)					Тромбоз не обнаружен
	Поверхностные	Венозный сегмент (проксимальный)			Из них билатеральный	
		Берцово-подколенный	Бедренный	Илиокавальный		
Сегментарные и долевые ЛА (n = 277)	6 (2,2%)	76 (27,4%)	130 (46,9%)	50 (18,1%)	49 (17,7%)	15 (5,4%)
Главные ЛА и лёгочный ствол (n = 325)	0	93 (28,6%)	156 (48,0%)	57 (17,5%)	78 (24,0%)	19 (5,9%)
Всего (n = 602)	6 (0,9%)	169 (28,1%)	286 (47,5%)	107 (17,8%)	127 (21,1%)	34 (5,7%)

Из таблицы 2.4 следует, что периферический венозный тромбоз (голено-подколенного сегмента) был выявлен у пациентов с ТЭЛА, как периферической, так и массивной менее, чем в 1/3 случаев (суммарно в 28,1% наблюдений). На 19,4% чаще выявляли тромбоз, локализующийся в бедренных венах. В 17,8% случаев обнаруженного «остаточного» источника ТЭЛА (как массивной, так и «мелкой») был тромбоз илиокавального сегмента, что делает обязательным его обследование в каждом случае эмболического поражения лёгочного сосудистого

русла. Любое пренебрежение этим постулатом чревато диагностическими ошибками и фатальными последствиями.

Обращают на себя внимание следующие обстоятельства. Во-первых, оказалось, что у каждого 5 пациента (21,1% наблюдений, а при массивной эмболии - в 24,0%) был зарегистрирован двусторонний тромбоз вен нижних конечностей. Это указывает на системное воздействие причин венозного тромбообразования и необходимость тщательного обследования всего бассейна НПВ в каждом случае лёгочной эмболии. Во-вторых, чаще всего источником ТЭЛА служил тромбоз бедренного венозного сегмента. Это относилось как к эмболическому поражению долевых и сегментарных лёгочных сосудов, так и лёгочного ствола, и главных его ветвей. В-третьих, достаточно часто (5,3% наблюдений) источник эмболизации малого круга кровообращения не был обнаружен, что мало отличается от результатов патологоанатомического исследования (4,1%). Отсутствие данных об источнике эмболизации могло быть связано как с иной, нежели русло НПВ, его локализацией (хотя большинству пациентов с ТЭЛА выполнялась эхокардиография), либо с так называемой «эмболией без остатка», когда весь тромботический материал из венозного русла мигрирует в лёгочное сосудистое русло. В некоторых случаях мы смогли обнаружить тромбы в правых отделах сердца, но это были эмболы, которые частично «задержались» там (на несколько часов и даже дней, а иногда на более длительное время) во время транзита в систему лёгочных артерий. Об этом свидетельствовали подтверждённое наличие источника - венозного тромбоза и сам вид внутрисердечных тромбов, обнаруживаемых с помощью Эхокардиографии (рисунок 2.1) или контрастной КТ.

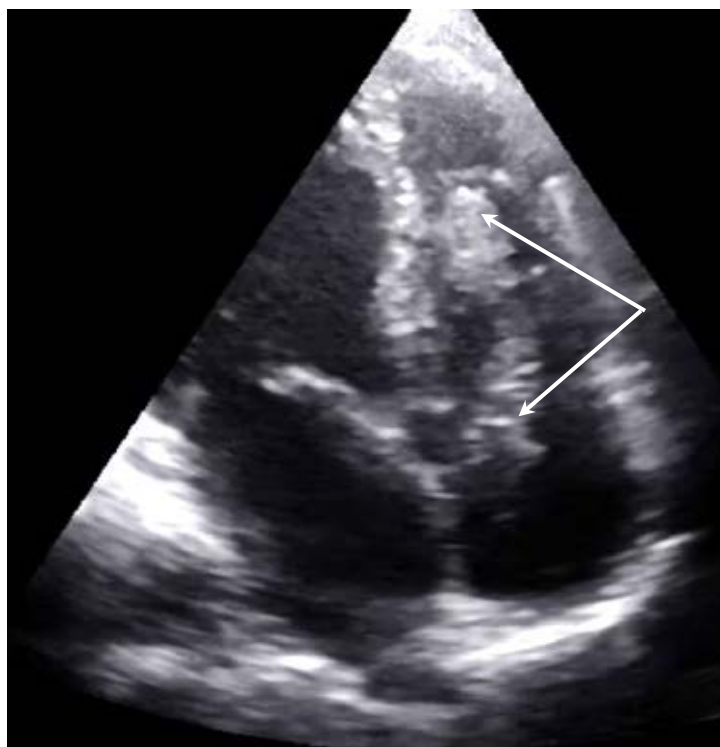


Рисунок 2.1 - Эхокардиограмма пациента с венозным тромбозом и ТЭЛА: из правого предсердия в правый желудочек пролабирует тромб (указан стрелками).

В случаях выявления источника эмболии (568 наблюдений) мы смогли оценить характер проксимально расположенных в венозном русле тромбов (таблица 2.5).

Таблица 2.5 - Характеристика проксимальной части тромбов, послуживших источником ТЭЛА (n=568)

Характер венозного тромба	Локализация венозного тромбоза (проксимальной его части)				Всего
	Поверх- ностные вены	Венозный сегмент			
		Голено- подколенный	Бедренный	Илиокавальный	
Окклюзивный	6 (1,1%)	98 (17,3%)	87 (15,3%)	38 (6,6%)	229 (40,3%)
Неокклюзивный (пристеночный)	-	31 (5,5%)	76 (13,4%)	27 (4,8%)	134 (23,6%)
Флотирующий	-	40 (7,0%)	123 (21,7%)	42 (7,4%)	205 (36,1%)
Всего	6 (1,0%)	169 (29,8%)	286 (50,4%)	107 (18,8%)	568 (100%)

Из таблицы 2.5 следует, что чаще всего окклюзивный тромб выявляли в периферических венах нижних конечностей, а флотирующий - в бедренном и илиокавальном сегментах. Из всех проксимальных тромбов, локализующихся в голено-подколенном сегменте, флотирующими были 23,7%, в бедренных венах - 43,0%, а в илиокавальном - 39,3%. Это, возможно, указывает на опасность рецидива ТЭЛА, который предположительно чаще встречается при флотирующих тромбах проксимальных отделов системы [44, 265].

Остановимся на локализации билатеральных венозных тромбозов. С точки зрения патофизиологии, такой тромбоз указывает на возможность одновременного или последовательного формирования тромбов в различных отделах венозного русла при возникновении соответствующих условий (гиперкоагуляция, угнетение фибринолиза, замедление кровотока за счет обездвиженности пациента и пр.). Подробнее расположение таких тромбозов у больных с ТЭЛА представлена в таблице 2.6.

Таблица 2.6 - Локализация тромбоза при билатеральном поражении системы НПВ
(n=127)

Локализация контрлатерального тромбоза	Локализация проксимальной границы тромба (n)			Всего
	Венозный сегмент			
	Голено- подколенный	Бедренный	Илио- кавальный	
Поверхностные вены	0	2	1	3
Голено-подколенный сегмент	48	38	9	95
Бедренный сегмент	0	15	8	23
Илиокавальный сегмент	0	0	6	6
Всего	48	55	24	127

Из таблицы 2.6 следует, что чаще всего контрлатеральный тромбоз был периферическим, то есть локализовался в берцово-подколенном сегменте (95 случаев - 74,8%), причем в 48 наблюдениях (37,8%) выявлен двусторонний

тромбоз глубоких вен голени, в ряде случаев распространяющийся на подколенную вену. Тромбоз бедренных вен достаточно часто сочетался с поражением этого венозного сегмента с другой стороны (15 из 55 случаев – 27,3%). Илиокавальный тромбоз в 17 случаях сопровождался (70,8% из 24) тромботическим поражением более дистальных отделов контрлатеральной конечности, и у 6 пациентов (25,0%) – с тромбозом подвздошных вен противоположной стороны.

Таким образом, источником ТЭЛА, в тех случаях, в которых он был обнаружен, послужил тромбоз в системе нижней полой вены. Чаще всего венозный тромбоз – источник эмболии локализовался в бедренном и илиокавальном сегментах. У большого числа пациентов (более 20%) венозный тромбоз поражал обе нижних конечности.

При сравнительном анализе результатов патологоанатомического и клинического исследований установлено, что в большинстве случаев (по данным патологоанатомического исследования) источником ТЭЛА служит тромбоз в системе НПВ (по нашим данным - 97,6% случаев с выявленным источником). Тромбоз в системе ВПВ стал источником ТЭЛА в 0,7% из всех случаев с обнаруженным источником эмболизации, правые отделы сердца – в 1,7%. Необходимо заметить, что данные о тромботическом поражении правого предсердия и желудочка могут быть завышены: в ряде случаев тромбы, которые там обнаруживают могут иметь венозную природу (они в силу разных причин задерживаются там по пути в лёгочные артерии).

Если судить по приведенным ранее в таблице 2.4 данным, основным источником ТЭЛА служит периферический тромбоз в системе НПВ – берцово-подколенный сегмент (58,3%): несколько чаще при поражении сегментарных и долевых лёгочных артерий (65,8%) и на 19,3% реже – главных лёгочных артерий и лёгочного ствола ($p < 0,05$). Вместе с тем к этим данным следует относиться с осторожностью. Строго говоря, венозный тромб, который мигрировал из места своего возникновения в легочное сосудистое русло, уже находится в легочных артериях, а в венозном русле остается только периферическая его часть. Вот

почему мы можем только ориентировочно оценить локализацию тромба, который стал тромбоэмболом по его диаметру и «остаткам» тромботического материала в венозном русле. Это относится не только к патологоанатомическому исследованию, но и к клинической ситуации. В тоже время, как тромбоэмболом становится проксимальная часть, расположенного в венозном русле тромба, вены голени могут быть местом первичной локализации тромботического процесса либо зоной, на которую он распространился при первичном возникновении в бедренной или подвздошной венах.

Считается, что именно тромбоз подвздошно-бедренного сегмента наиболее часто сопровождается развитием массивной ТЭЛА - окклюзией главных ветвей и ствола ЛА [50] (рисунки 2.2 и 2.3). Массивную ТЭЛА в сочетании тромбозом берцово-подколенного сегмента выявляли в 102 (46,5%) из 219 аутопсий с этой локализацией тромбов. Может показаться, по данным нашего патологоанатомического исследования, что тромботическое поражение бедренно-подвздошного венозного сегмента как минимум с аналогичной частотой осложняется массивной ТЭЛА, как и тромбоз берцово-подколенного сегмента. Считаем данные по голено-подколенному сегменту завышенными, учитывая, что значимая часть тромботических масс при массивной эмболии уже располагаются в легочном русле, а следовательно исходный уровень тромбоза до развития ТЭЛА, распространялся как минимум на бедренный сегмент. Полученные нами результаты аналогичны мнению Tadlock M. и соавт. [328], что венозный тромбоз, явившийся причиной летальной ТЭЛА, в подавляющем большинстве случаев локализуется выше уровня коленного сустава.



Рисунок 2.2 - Тромбоэмболы в лёгочном стволе и главных лёгочных артериях



Рисунок 2.3 - Остаточный тромб в бедренной и наружной подвздошной венах, послуживший источником ТЭЛА, представленной на предыдущем рисунке.

Рассматривая частоту развития ТЭЛА в целом на фоне венозного тромбоза различной локализации, нами отмечено, что дистальный тромбоз служил источником легочной эмболии более чем в половине случаев (58,3%), что как мы уже отмечали является завышенным показателем прежде всего для больных с массивной эмболией. Безусловно, массивная ЛЭ несет наибольшую угрозу жизни

пациентам, но нельзя не признать, что возникновение тромбоэмболии сегментарных и долевых ветвей ЛА у пациентов с тяжелой соматической патологией, перенесших инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения либо тяжелую хирургическую операцию значительно ухудшает их прогноз, влечет за собой возникновение новых осложнений, связанных с обструкцией легочного артериального русла, значительно удлиняет сроки и повышает стоимость лечения пациентов, сводит на нет усилия хирургов, выполнивших, зачастую, технически сложное оперативное вмешательство. Неправильная оценка рисков, связанных с тромбозом берцовых и подколенных вен обуславливает возможность нарастания уровня тромбоза, развития рецидивирующей ТЭЛА. Все это указывает на необходимость раннего выявления и проведения адекватной антикоагулянтной терапии пациентам с дистальными формами тромбозов в системе нижней полых вен, т.к. в ходе аутопсии обнаруживают лишь фиксированные к стенке берцовых и подколенных вен тромбы, нефиксированная часть которых уже мигрировала в легочное артериальное русло.

Рассмотрим ещё раз таблицы, характеризующие источник ТЭЛА по данным патологоанатомического и клинического исследований (таблицы 2.4 и 2.5). Сведения, представленные в них, имеют как сходства, так и отличия. В чем они схожи? *Во-первых*, и в тех и других наблюдениях в подавляющем большинстве случаев обнаруженных источников лёгочной эмболии тромбоз локализовался в системе НПВ: 97,6% (522 из 535 случаев с выявленным источником) по данным аутопсий и 100% (568 из 568 с обнаруженным источником) по результатам клинических исследований. *Во-вторых*, только 0,9% при этом приходится на тромбоз поверхностных вен (полагаем, что в этих случаях эмболия всё же была обусловлена распространением тромбоза на глубокую венозную систему). *В-третьих*, отмечается сходная частота (4,1% в патологоанатомической группе и 5,7% - в клинической) отсутствия обнаружения тромбоза, который мог быть источником эмболизации лёгочного артериального русла. Не исключено, что это

как раз те случаи, при которых весь тромботический «материал» мигрировал в сосудистое русло лёгких без остатка.

В чём заключаются различия рассматриваемых показателей? *Во-первых*, бросается в глаза отсутствие в клинической группе существенных отличий в локализации источника массивной и периферической ТЭЛА: менее 1/3 (28,6% и 27,4% соответственно - см. таблицу 2.4) приходится на берцово-подколенный венозный тромбоз и 2/3 (65,5% и 65% соответственно) на тромботическое поражение бедренного и илиокавального сегментов (рисунок 2.4 и 2.5).

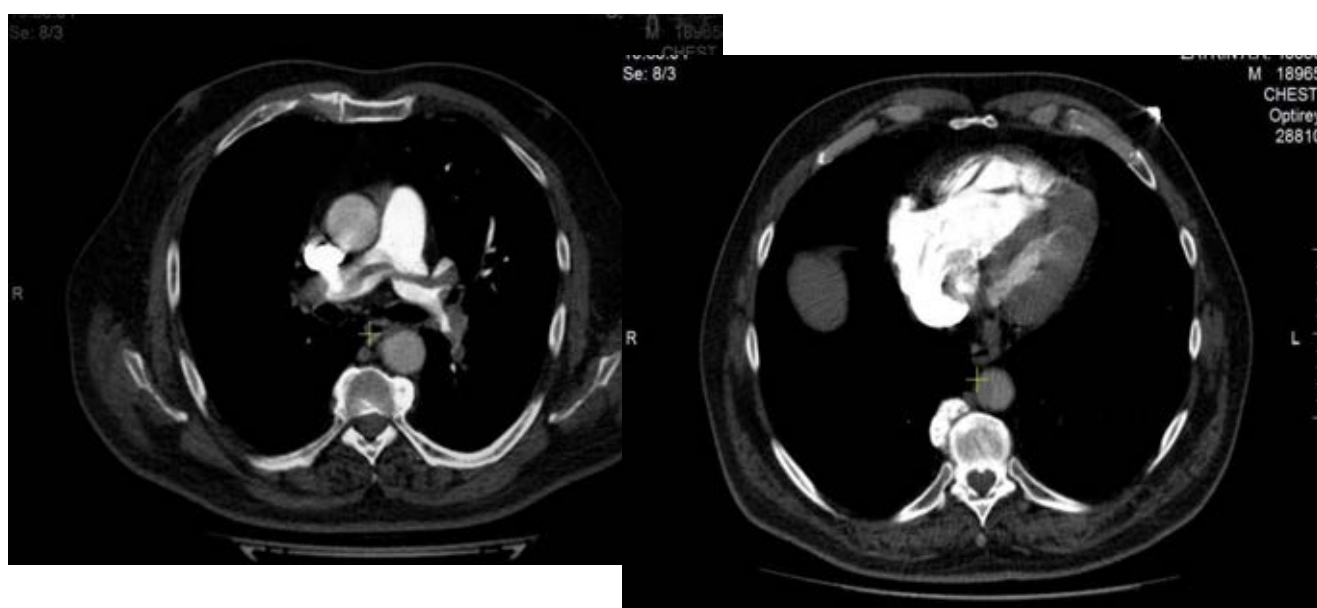


Рисунок 2.4 - КТ-ангиопульмонограмма пациента с массивной ТЭЛА: в правой и левой лёгочных артериях видны тромбоэмболы и признаки перегрузки правых отделов сердца



Рисунок 2.5 - Ультразвуковая сканограмма: определяется «остаточный» тромб в бедренной вене у того же пациента с ТЭЛА

Наряду с этим, результаты аутопсии однозначно продемонстрировали преобладание периферического венозного тромбоза в качестве источника ТЭЛА как при поражении лёгочного ствола и главных лёгочных артерий, так и при долевой и сегментарной эмболии: 65,8% и 46,5% соответственно (в среднем 58,3%). Основные различия приходятся на бедренный венозный сегмент, тромбоз которого по результатам секционных исследований послужил причиной ТЭЛА в 34,2% случаев массивной эмболии и 19,2% - периферической. *Во-вторых*, только при аутопсии были выявлены тромбы в системе ВПВ и правых отделах сердца, которые были признаны источником ТЭЛА. Что касается тромбоза ВПВ и её притоков, то в силу ряда анатомических и физиологических особенностей он возникает там значительно реже, чем в НПВ, и ещё реже становится источником эмболизации малого круга кровообращения - в 1,1% случаев [328]. Тромбоз правого предсердия и/или желудочка, конечно, не может быть исключён в качестве источника ТЭЛА особенно для долевой и сегментарной эмболии, но трудно представить возможность первичного формирования больших размеров тромба в этих регионах, который бы при миграции мог вызвать окклюзию лёгочного ствола и главных лёгочных артерий. Как было указано выше подобного

размера тромбозмболы могут попадать в правое предсердие и желудочек при миграции из системы НПВ и находиться там довольно длительное время. *Третье отличие* заключается в частом выявлении билатерального и биполярного венозного тромбоза у пациентов с ТЭЛА, что отмечено в 17,7% случаев сегментарной и долевой лёгочной эмболии и 24,0% - массивной.

Закономерен вопрос, который, несомненно, возникнет при прочтении диссертации: каким данным следует больше доверять - клиническим или патологоанатомическим? Мы полагаем, что сходные результаты этих исследований однозначно свидетельствуют об объективно существующей реальности: в подавляющем большинстве случаев тромбоз, который обусловил возникновение ТЭЛА, локализуется в системе НПВ. В случаях расхождения сведений об источниках ТЭЛА более достоверными нам представляются данные клинического исследования. Выявление «остаточного» тромба в глубоких венах голени во время вскрытия трупов лиц, погибших от лёгочной эмболии, лишь подтверждает гипотезу о месте их наиболее частого первичного формирования и клинические данные об источниках прежде всего фатальной эмболии. Следует всё же учитывать возможность (хотя и крайне редкую) иной, нежели система НПВ, локализации тромбоза, который приводит к ТЭЛА.

2.3. Особенности венозного тромбоза, осложнившегося ТЭЛА

В данном разделе приведен сравнительный анализ данных о пациентах, которые проходили стационарное лечение в хирургических отделениях ГБУЗ ГKB №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ в период с 2012 по 2017 годы. Первую группу составил 751 пациент с острым венозным тромбозом различной локализации, вторую (с ТЭЛА) - 621. Всего анализированы данные обследования 1372 больных. Диагноз тромбоза был подтверждён с помощью ультразвукового сканирования венозного русла (во всех случаях), наличие ТЭЛА - по результатам контрастной МСКТ и АПГ (в 425 и 41 случаях соответственно), либо радионуклидной скинтиграфии лёгких (155 наблюдений).

Факторы, определяющие развитие ТЭЛА при венозном тромбозе.

Влияние возраста и гендерной принадлежности. В первой группе было 337 мужчин (44,9%) и 414 женщин (55,1%) ($p=0,031$), а во второй соответственно 315 (50,7%) и 306 (49,3%).

Распределение пациентов в зависимости от возраста представлено в таблице 2.7.

Таблица 2.7 - Распределение пациентов по возрасту в исследуемых группах

Возрастная группа	ТЭЛА		Всего, n=1372 (%)
	Нет, n=751 (%)	Да, n=621 (%)	
≤ 30 лет	51 (6,8%) [4,2-10,8]	34 (5,5%) [3-9,7]	85 (6,2%) [4,3-8,9]
31-40 лет	53 (7,1%) [4,4-11,1]	63 (10,1%) [6,6-15,3]	116 (8,5%) [6,2-11,5]
41 – 50 лет	101 (13,4%) [9,6-18,5]	103 (16,6%) [12-22,5]	204 (14,9%) [11,8-18,6]
51 – 60 лет	138 (18,4%) [13,9-23,9]	115 (18,5%) [13,6-24,7]	253 (18,4%) [15-22,4]
61 – 70 лет	165 (22%) [17,1-27,8]	155 (25%) [19,3-31,6]	320 (23,3%) [19,5-27,6]
71 – 80 лет	185 (24,6%) [19,5-30,6]	117 (18,8%) [13,9-25]	302 (22%) [18,3-26,2]
≥ 80 лет	58 (7,7%) [4,9-11,9]	34 (5,5%) [3-9,7]	92 (6,7%) [4,7-9,5]
p-value (тест Хи-квадрат)	0,013		

Установлено, что средний возраст мужчин и женщин в первой группе был $56,7 \pm 15,9$ и $62,4 \pm 16,6$ лет. У пациентов второй группы, перенесших на догоспитальном этапе ТЭЛА, данные показатели составили $54,3 \pm 14,5$ и $60,6 \pm 16,4$ лет соответственно. Средний возраст пациентов группы 1 достигал $60,1 \pm 16,5$ лет, тогда как у пациентов с ТЭЛА $58,1 \pm 15,8$ лет ($p=0,008$). На первый взгляд ТЭЛА, как будто, чаще случается у более молодых людей, но это не так. Видимо, пациенты старшей возрастной группы, состояние многих из которых существенно отягощено коморбидной патологией, чаще умирают вне стационара в домашних условиях, не дождавсь госпитализации.

В таблице 2.8. представлены результаты оценки регрессий Кокса для вероятности ТЭЛА среди всех пациентов с тромбозом в системе НПВ.

Таблица 2.8 - Результаты оценки регрессий Кокса для вероятности ТЭЛА среди всех пациентов с тромбозом вен нижних конечностей

Переменная/ Категория	Коэффициент распространённости ТЭЛА [95% доверительный интервал]							
	Спецификация							
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
Мужчины (Баз.кат. - Женщины)	1.145* [1.016,1.291]	1.138* [1.008,1.284]	1.136* [1.011,1.277]	1.135* [1.008,1.277]	1.144* [1.015,1.290]	1.137* [1.007,1.283]	1.136* [1.010,1.277]	1.134* [1.007,1.277]
Возраст (лет)	0.99*** [0.987,0.995]		0.990*** [0.986,0.994]		0.991*** [0.987,0.995]		0.990*** [0.986,0.994]	
Возраст (Баз.кат. – менее 45 лет)								
45-59 лет		0,958 [0.804,1.141]		0,928 [0.782,1.102]		0,965 [0.811,1.148]		0,933 [0.787,1.107]
60-74 года		0.813* [0.683,0.969]		0.806* [0.679,0.957]		0.818* [0.687,0.974]		0.811* [0.683,0.962]
более 74 лет		0.665*** [0.538,0.821]		0.659*** [0.537,0.810]		0.668*** [0.541,0.825]		0.663*** [0.540,0.814]
Локализация тромбоза на момент поступления в стационар, максимальный уровень (Баз.кат. - Голень (дистальный тромбоз))								
Проксимальный тромбоз	1,209 [0.991,1.473]	1.221* [1.002,1.489]			1.229* [1.014,1.490]	1.236* [1.020,1.499]		
Характер тромбоза (Баз.кат. - Неэмболоопасный)								
Эмболоопасный	1,11 [0.982,1.255]	1,09 [0.963,1.233]	1,101 [0.981,1.237]	1,087 [0.967,1.221]				
Длина свободной части тромба (см), максимальная					1,014 [0.997,1.033]	1,013 [0.995,1.031]	1,016 [0.999,1.034]	1,015 [0.997,1.033]
Двусторонний тромбоз (Баз.кат. - Нет)	1.383*** [1.205,1.586]	1.380*** [1.203,1.584]	1.335*** [1.165,1.529]	1.337*** [1.167,1.531]	1.390*** [1.212,1.594]	1.386*** [1.209,1.590]	1.339*** [1.170,1.533]	1.340*** [1.171,1.534]
Посттромботические изменения вен нижних конечностей (Баз.кат. - Нет)	0,924 [0.786,1.086]	0,923 [0.784,1.085]	0,931 [0.795,1.090]	0,931 [0.795,1.090]	0,928 [0.789,1.092]	0,926 [0.788,1.089]	0,935 [0.799,1.095]	0,934 [0.798,1.094]
Проведение пациенту какой-либо операции до поступления в стационар (Баз.кат. - Нет)	1,13 [0.912,1.401]	1,119 [0.902,1.389]	1,153 [0.939,1.414]	1,149 [0.936,1.411]	1,134 [0.915,1.406]	1,121 [0.904,1.391]	1,155 [0.941,1.416]	1,15 [0.937,1.411]
Травматологический анамнез (Баз.кат. - Нет)	0,879 [0.704,1.098]	0,889 [0.712,1.111]	0,833 [0.669,1.036]	0,844 [0.678,1.051]	0,879 [0.704,1.099]	0,889 [0.711,1.112]	0,831 [0.667,1.035]	0,842 [0.675,1.049]

Продолжение таблицы 2.8

Онкология, химиотерапия или метастазы без выявленного первоначального источника (Баз.кат. - Нет)	0.777** [0.651,0.926]	0.763** [0.639,0.912]	0,861 [0.727,1.020]	0,847 [0.714,1.006]	0.777** [0.651,0.926]	0.763** [0.639,0.913]	0,864 [0.729,1.023]	0,849 [0.715,1.008]
Терапевтическая патология (Баз.кат. - Нет)	2.094*** [1.850,2.371]	2.047*** [1.812,2.311]	2.000*** [1.773,2.255]	1.952*** [1.735,2.197]	2.096*** [1.850,2.373]	2.048*** [1.813,2.313]	2.002*** [1.774,2.259]	1.955*** [1.737,2.200]
Кол-во набл.	1336	1336	1336	1336	1336	1336	1336	1336
Псевдо R-квадрат	0,012	0,011	0,016	0,016	0,012	0,011	0,016	0,016
p-value (Wald Chi-square stat.)	0	0	0	0	0	0	0	0
AIC	8343	8348	8306	8311	8344	8348	8305	8311
BIC	8395	8411	8363	8379	8396	8411	8363	8379

Примечание: * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$

На основании регрессионного анализа (таблица 2.8) выявлено, что коэффициент распространённости ТЭЛА для мужчин в 1,1 раза больше, чем для женщин.

Представленные данные свидетельствуют, что при прочих равных условиях с увеличением возраста пациента на 1 год на момент госпитализации встречаемость ТЭЛА уменьшается в 1,01 раза. Возможные причины этого изложены нами выше. Результаты по категориальным переменным возраста дают понять, что его связь с распространённостью ТЭЛА может быть нелинейна: по всей совокупности пациентов (на основании рекомендаций Всемирной Организации Здравоохранения) по сравнению с лицами 44 лет и младше ТЭЛА менее распространена среди лиц в возрасте 60-74 года в 1,2 раза, а среди лиц старше 74 лет - в 1,5 раза. Между возрастными группами младше 45 лет и 45-59 лет нет статистически значимой разницы в распространённости ТЭЛА, при прочих равных условиях.

При анализе зависимости между возрастом пациентов поступивших в стационар и их полом в первой и второй группах установлено достоверное ($p < 0,001$) увеличение процента женщин старшей возрастной группы (≥ 60 лет), что обусловлено, вероятно, их большей продолжительностью жизни.

Таким образом, полученные данные демонстрируют следующие закономерности: тромбоэмболия легочных артерий у пациентов с тромбозом в системе нижней полой вены чаще встречается у лиц мужского пола, среди пациентов поступающих в стационар, частота пациентов переживающих эпизод ТЭЛА с возрастом уменьшается.

Дополнительные факторы риска возникновения ВТЭО. Верификация факторов риска развития венозного тромбоза в период госпитализации чрезвычайно важна. Их своевременное выявление оказывает влияние на выбор лечебной тактики, должно учитываться при решении вопроса о необходимости хирургических методов профилактики ТЭЛА, немаловажно при определении продолжительности антикоагулянтной профилактики рецидива венозного

тромбоза в амбулаторном периоде. На основании сбора данных анамнеза и учета результатов проведенных исследований установлены следующие данные о факторах риска, которые представлены на рисунке 2.6.

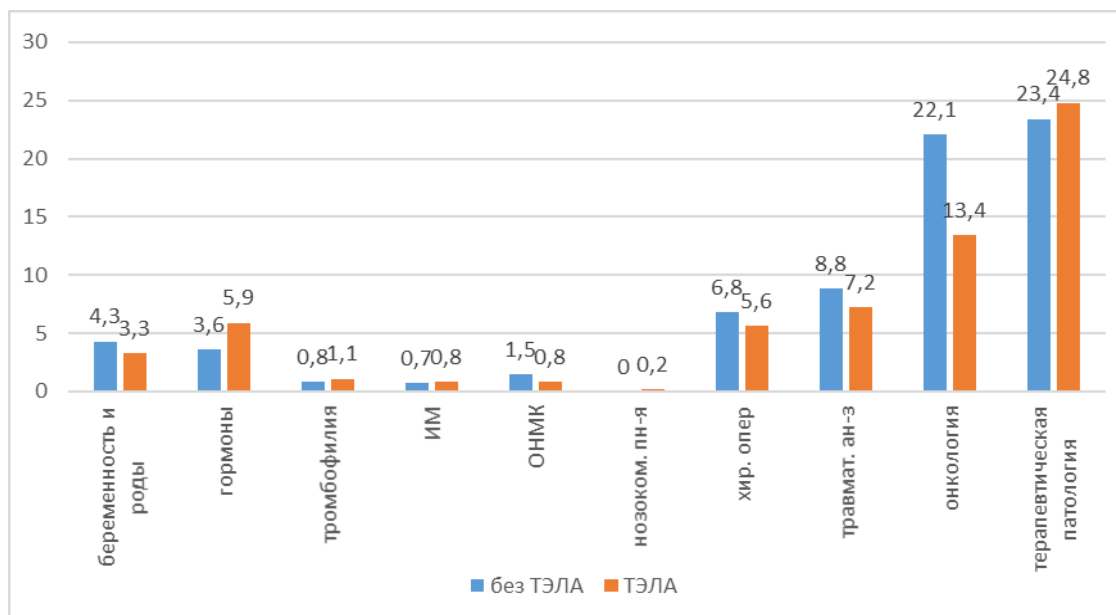


Рисунок 2.6 - Частота выявляемых факторов риска ВТЭО у пациентов с неосложнённым венозным тромбозом и тромбозом, который привёл к ТЭЛА.

Как видно из представленного выше рисунка 2.6, среди пациентов группы 1 развитие тромбоза осложнило течение беременности у 4,3% больных, прием гормональных контрацептивов у 3,6%, наличие генетической тромбофилии (данные при поступлении в стационар) отмечено у 0,8%. Необходимо отметить, что это пациенты молодого возраста, среди которых наследственные тромбофилии встречаются гораздо чаще. Аналогичные факторы риска среди пациенток группы 2 выявлены примерно с той же частотой.

В таблице 2.9 представлены данные регрессионного анализа о влиянии беременности и послеродового периода в течение ближайших 45 суток на вероятность развития ТЭЛА.

Таблица 2.9 - Результаты оценки регрессий Кокса для вероятности ТЭЛА среди женщин

Переменная/ Категория	Коэффициент распространённости ТЭЛА [95% доверительный интервал]			
	Спецификации			
	(1)	(2)	(3)	(4)
Возраст (Баз.кат. – менее 50 лет)				
51-70 лет	0.782*	0.755*	1.091	1
	[0.623,0.982]	[0.601,0.949]	[0.489,2.432]	[0.441,2.268]
более 70 лет	0.604***	0.572***	0.259*	0.252*
	[0.471,0.776]	[0.448,0.732]	[0.089,0.756]	[0.086,0.737]
Локализация тромбоза на момент поступления в стационар, максимальный уровень (Баз.кат. - Голень)				
Подколенная вена	1.223		1.37	
	[0.921,1.624]		[0.326,5.756]	
Поверхностная бедренная вена	1.385*		1.89	
	[1.062,1.805]		[0.525,6.799]	
Общая бедренная вена	1.317*		3.557	
	[1.010,1.717]		[0.996,12.701]	
Наружная подвздошная вена	0.74		1.748	
	[0.479,1.142]		[0.422,7.232]	
Общая подвздошная вена	1.145		3.543*	
	[0.800,1.640]		[1.064,11.803]	
Нижняя полая вена	0.482**		1.483	
	[0.306,0.758]		[0.435,5.058]	
Локализация тромбоза на момент поступления в стационар, максимальный уровень (Баз.кат. - Голено-подколенный сегмент)				
Бедренный сегмент		1.230*		2.294
		[1.024,1.476]		[0.901,5.836]
Илио-кавальный сегмент		0.649**		1.68
		[0.501,0.842]		[0.691,4.084]
Длина свободной части тромба (см)	0.932	0.966	1.026	1.101
	[0.779,1.116]	[0.812,1.149]	[0.552,1.904]	[0.598,2.029]
Двусторонний тромбоз (Баз.кат. - Нет)	1.348***	1.380***	0.831	0.885
	[1.130,1.609]	[1.152,1.652]	[0.369,1.870]	[0.378,2.069]
Посттромботические изменения вен нижних конечностей (Баз.кат. - Нет)	0.748*	0.760*	0.501	0.539
	[0.572,0.978]	[0.578,0.998]	[0.189,1.329]	[0.198,1.462]
Проведение пациенту какой-либо операции до поступления в стационар (Баз.кат. - Нет)	1.151	1.137	1.308	1.267
	[0.885,1.497]	[0.872,1.483]	[0.474,3.607]	[0.444,3.617]
Травматологический анамнез (Баз.кат. - Нет)	0.816	0.797	0.875	0.911
	[0.598,1.113]	[0.585,1.087]	[0.289,2.649]	[0.300,2.768]
Онкология, химиотерапия или метастазы без выявленного первоначального источника (Баз.кат. - Нет)	0.817	0.816	0.941	0.983
	[0.654,1.021]	[0.651,1.022]	[0.439,2.017]	[0.445,2.169]
Терапевтическая патология (Баз.кат. - Нет)	2.318***	2.314***	2.308*	2.328*
	[1.924,2.794]	[1.920,2.788]	[1.143,4.660]	[1.165,4.654]
Беременность или роды в последние 45 дней (Баз.кат. - Нет)	1.244	1.081	1.148	1.024
	[0.700,2.210]	[0.602,1.939]	[0.260,5.062]	[0.238,4.405]
Длительность заболевания до появления клиники тромбоза (дней)			1.005	1.005
			[0.985,1.025]	[0.985,1.026]

Продолжение таблицы 2.9

Кол-во набл.	698	698	405	405
P-value (Wald Chi-square stat.)	0	0	0.295	0.215
AIC	3658.678	3659.159	468.745	464.484
BIC	3731.45	3713.738	536.811	516.534
Псевдо R-квадрат	0.025	0.023	0.047	0.039

Примечание: * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$

Представленные в таблице 2.9 данные свидетельствуют, что такие анализируемые факторы риска как беременность или послеродовой период в течение 45 суток не увеличивают вероятность развития ТЭЛА при венозном тромбозе.

Данные на ранее представленном рисунке 2.6 показывают, что острая кардиологическая и неврологическая патология существенно реже осложняется ВТЭО, но этот факт в определённой мере может быть связан с продолжением лечения таких пациентов в профильных отделениях без перевода в отделения сосудистой хирургии. Значительно чаще тромбоэмболические осложнения развиваются после различных общехирургических вмешательств - от 6,8% в первой и 5,6% во второй группе соответственно. При этом удельный вклад в общую частоту осложнений наибольший среди больных гинекологического профиля (до 5,2%) и наименьший после урологических операций - до 0,8%.

Следует отметить, что у 5,6% пациентов второй группы, перенесших ранее какое-либо хирургическое вмешательство, послеоперационный период осложнился не только венозным тромбозом, но и тромбоэмболией легочных артерий. При этом частота ВТЭО в первые 5 суток с момента операции составила 6,1%, с 6 по 14 день - 36,7%, в период с 15 по 30 день - 53,1%, более 30 дней - 4,1%.

Нами установлено, что вероятность возникновения тромбоэмболического события зависит от сроков, прошедших с момента оперативного вмешательства, что представлено в таблице 2.10.

Таблица 2.10 - Результаты оценки регрессий Кокса для вероятности ТЭЛА среди пациентов, перенесших хирургическую операцию

Переменная/ Категория	Коэффициент распространённости ТЭЛА [95% доверительный интервал] Спецификации	
	(1)	(2)
Мужчины (Баз.кат. - Женщины)	1.452 [0.845,2.496]	1.115 [0.657,1.893]
Возраст (Баз.кат. – менее 50 лет)		
51-70 лет	0.410** [0.220,0.761]	0.456** [0.253,0.823]
Более 70 лет	0.331** [0.147,0.743]	0.378* [0.177,0.808]
Локализация тромбоза на момент поступления в стационар, максимальный уровень (Баз.кат. - Голень)		
Подколенная вена	0.703 [0.356,1.387]	
Поверхностная бедренная вена	0.528 [0.235,1.187]	
Общая бедренная вена	1.822 [0.786,4.224]	
Наружная подвздошная вена	0.332 [0.048,2.320]	
Общая подвздошная вена	1.222 [0.257,5.800]	
Нижняя полая вена	0.563 [0.117,2.709]	
Локализация тромбоза на момент поступления в стационар, максимальный уровень (Баз.кат. - Голено-подколенный сегмент)		
Бедренный сегмент		1.094 [0.607,1.972]
Илио-кавальный сегмент		0.554 [0.195,1.577]
Характер тромбоза (Баз.кат. - Неэмболоопасный)		
Эмболоопасный	0.806 [0.462,1.405]	0.713 [0.428,1.187]
Двусторонний тромбоз (Баз.кат. - Нет)	3.743*** [2.003,6.995]	2.906*** [1.648,5.123]
Посттромботические изменения вен нижних конечностей (Баз.кат. - Нет)	0.716 [0.354,1.448]	1.178 [0.586,2.365]
Травматологический анамнез (Баз.кат. - Нет)	1 [1.000,1.000]	1 [1.000,1.000]
Онкология, химиотерапия или метастазы без выявленного первоначального источника (Баз.кат. - Нет)	0.592 [0.309,1.132]	0.705 [0.325,1.526]
Терапевтическая патология (Баз.кат. - Нет)	2.593** [1.373,4.899]	1.867* [1.096,3.180]
Период, прошедший с момента операции пациенту (Баз.кат. – менее 14 дней)		
Более 14 дней	0.422*** [0.253,0.704]	0.643* [0.416,0.992]
Кол-во набл.	48	48
P-value (Wald Chi-square stat.)	0	0
AIC	226.197	220.753

Продолжение таблицы 2.10

ВІС	254.265	241.337
Псевдо R-квадрат	0.061	0.049

Примечание: * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$

Из таблицы 2.10 следует, что частота возникновения ТЭЛА у больных с венозным тромбозом связана со сроком, прошедшим с момента хирургической операции: среди пациентов, перенесших оперативное вмешательство более 2 недель назад, она в 1,6-2,4 раза ниже, чем среди тех, у которых операция состоялась в предшествующие 2 недели.

Наличие травмы с иммобилизацией либо оперативного вмешательства по поводу травмы было верифицировано среди пациентов обеих групп с частотой в среднем 8,0%. Срок возникновения ВТЭО в обеих группах достигал 30 дней. Этот факт указывает на целесообразность пролонгированной профилактики венозного тромбоза и ТЭЛА после травматологических вмешательств.

Сопутствующие онкологические заболевания (а точнее заболевания, на фоне которых возникли эти осложнения) отмечены почти у пятой части (18,1%) от всех пациентов, включенных в это исследование. Из них в 2,7% - это больные, находящиеся в процессе химиотерапии и, что принципиально важно, не получавшие антикоагулянты в процессе очередного курса. Развитие тромбоза у данной категории пациентов увеличивает среди них риск осложнений и летального исхода, нарушает планируемые сроки химиотерапевтического лечения, что неблагоприятно в плане течения основного заболевания. В среднем у 17,9% больных ВТЭО были связаны с онкологическими заболеваниями: пациенты либо находились под активным наблюдением онколога и им проводилось специфическое лечение или они получали его ранее, либо злокачественное новообразование было выявлено в процессе лечения венозного тромбоза и ТЭЛА непосредственно в стационаре. В 0,8% таких случаев установлена IV стадия онкологического процесса при не верифицированной первичной локализации опухоли. Кроме того, каждый четвертый пациент имел тяжелую сопутствующую терапевтическую патологию, которая могла осложнить проведение

антикоагулянтной терапии. Немаловажен и тот факт, что у более чем половины больных с венозным тромбозом, несмотря на активный диагностический поиск, причина его возникновения не была выявлена.

Таким образом, наиболее часто встречающимися факторами риска возникновения венозного тромбоза были злокачественные новообразования, травма и оперативные вмешательства, но ни одно из этих состояний существенным образом не влияло на частоту развития ТЭЛА.

Получив такой результат, нами был продолжен поиск и анализ других факторов, которые могли бы увеличивать вероятность возникновения ТЭЛА при венозном тромбозе. Далее представлены данные, которые непосредственно связаны с характеристикой тромбоза. *Рецидивный характер тромбоза* отмечен у 235 (17,1%) пациентов обеих групп, то есть они когда-либо ранее перенесли, как минимум, один эпизод венозного тромбоза. Полученные данные о частоте повторных случаев венозного тромбоза в анализируемых группах представлены на рисунке 2.7.

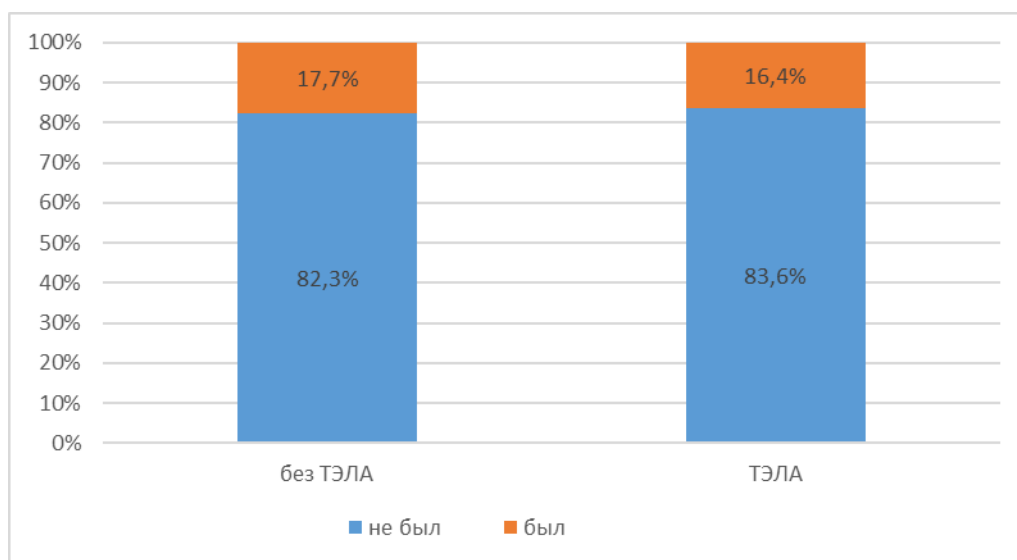


Рисунок 2.7 - Частота рецидивного тромбоза в анализируемых группах

О факте перенесенного ранее тромбоза свидетельствовала выявляемая при ультразвуковом ангиосканировании реканализация вен нижних конечностей либо анамнестический факт перенесенного ранее тромбоза. Данные на рисунке 2.7

свидетельствуют об отсутствии значимых отличий между анализируемыми группами.

Нами проведен анализ *продолжительности заболевания* у пациентов сравниваемых групп (рисунок 2.8).

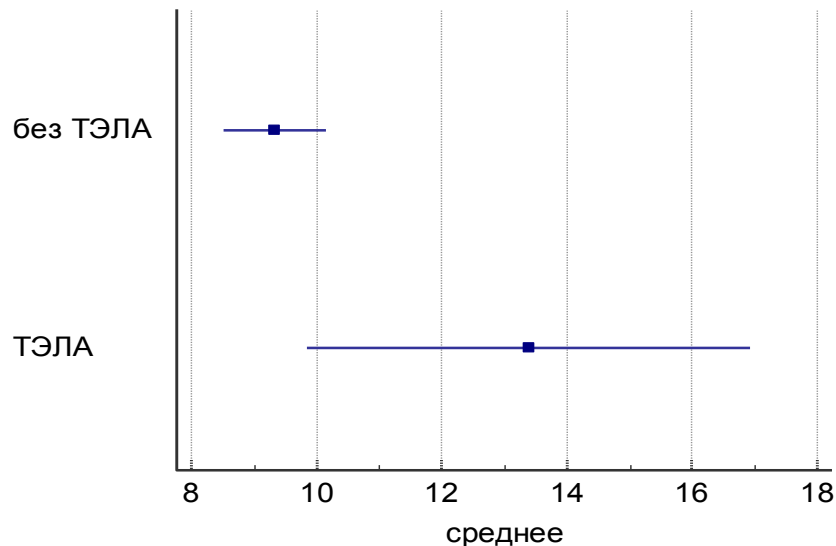


Рисунок 2.8 - Длительность заболевания в анализируемых группах

Из представленных на рисунке 2.8 данных следует, что в первой группе (венозный тромбоз без ТЭЛА) средняя длительность заболевания к моменту поступления в стационар составила $9,3 \pm 1,1$ дней. У пациентов второй группы (венозный тромбоз, осложнённый ТЭЛА) первые симптомы тромботического поражения в системе нижней полой вены появились значительно раньше - за $12,5 \pm 2,8$ суток до момента госпитализации. Различия в длительности заболевания между двумя группами оказались статистически значимы ($p=0,002$).

Результаты межгруппового анализа длительности заболевания с учетом гендерного фактора представлен на рисунке 2.9.

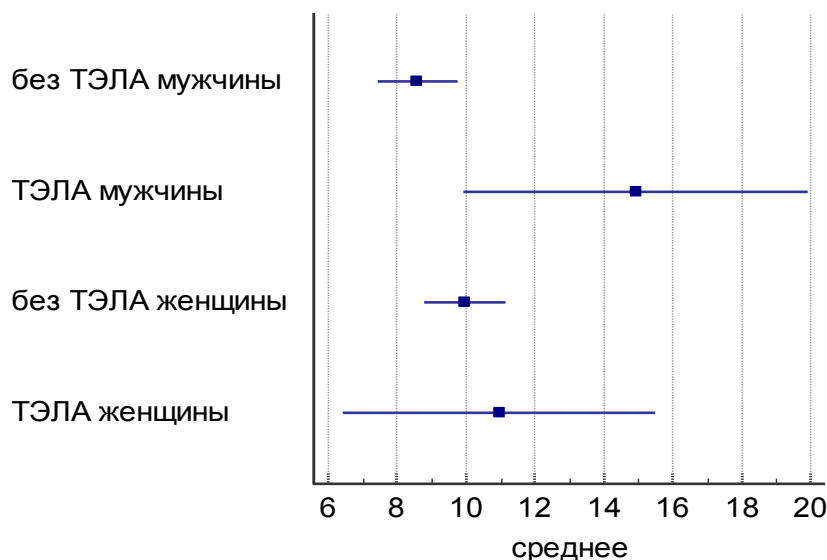


Рисунок 2.9 - Длительность заболевания до поступления в стационар в исследуемых группах

Установлено (рисунок 2.9), что у пациенток, имеющих ТЭЛА (вторая группа), длительность заболевания различается лишь на 1 сутки ($p=0,67$), тогда как среди мужчин – более чем на 6 дней ($p=0,001$).

Гипотеза о возможной зависимости между распространенностью тромбоза в системе НПВ и длительностью заболевания до момента поступления в хирургический стационар не нашла своего подтверждения. Установлено, что наиболее продолжительным был анамнез лишь у больных с тромбозом илиокавального венозного сегмента, составив $18,1 \pm 22,4$ дня.

Характер и локализация проксимальной части тромбоза в системе НПВ представляется наиболее значимым фактором, определяющим лечебную тактику. Этот критерий важен настолько, что в одном случае может позволить лечить пациента амбулаторно, а в другом – «приковать» к койке хирургического отделения до момента выполнения экстренного оперативного вмешательства с целью предотвращения ТЭЛА.

На рисунке 2.10 представлен анализ частоты встречаемости различных форм тромбоза в системе НПВ у пациентов в группе 1.

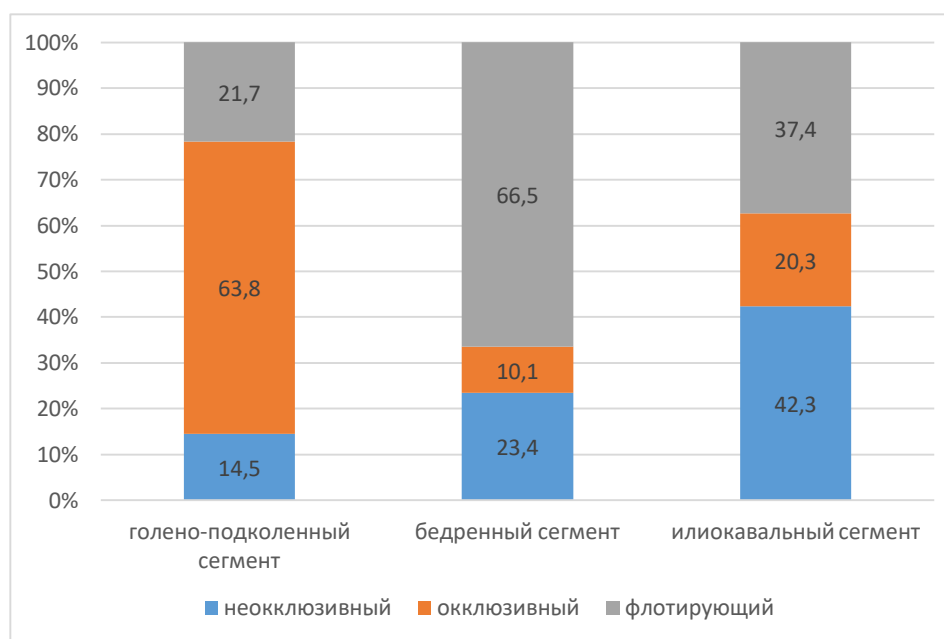


Рисунок 2.10 - Локализация и частота различных форм тромбоза в группе 1

Среди пациентов первой группы была достоверно большая частота обнаружения флотирующей проксимальной части тромба в бедренном и илиокавальном сегментах, чем в голеноподколенном ($p < 0,001$), что создавало потенциальную угрозу развития массивной тромбоэмболии легочных артерий.

Распространенность тромботического поражения и характер проксимальной части тромба во второй группе представлены на рисунке 2.11.

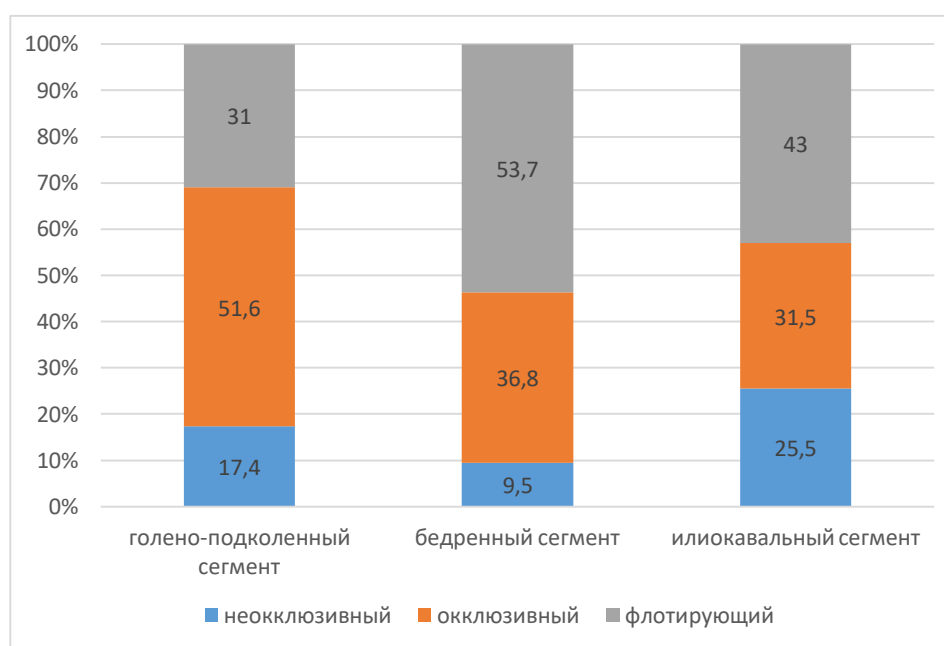


Рисунок 2.11 - Локализация и частота различных форм тромбоза в группе 2

Характер проксимальной части тромба в голеноподколенном сегменте также не имел достоверных различий при межгрупповом анализе, что представлено на рисунках 2.10 и 2.11 ($p=0,073$). Следует подчеркнуть, что среди пациентов второй группы, уже имевших к моменту поступления в стационар эпизод ТЭЛА, так же, как и в первой группе больных, флотирующие тромбы чаще выявляли в бедренном и илиокавальном сегментах, чем в голеноподколенном ($p<0,001$).

Частота встречаемости неокклюзивных форм тромбоза в бедренном сегменте среди больных второй группы оказалась существенно ниже чем в первой, а окклюзивных выше. Данный факт может объясняться развитием у них ТЭЛА на догоспитальном этапе. Кроме того, среди больных второй группы достоверно чаще ($p=0,044$), чем в первой выявляли флотирующий характер проксимальной части тромба в илиокавальном сегменте, что сохраняло у них потенциальную угрозу рецидива ТЭЛА уже в стационаре.

Локализация проксимального тромба (в ряде случаев тромбоз носил двусторонний характер, об этом см. ниже) в анализируемых группах на момент поступления в стационар представлена в таблице 2.11.

Таблица 2.11 - Локализация проксимального тромба в системе НПВ у анализируемых групп пациентов

Венозный сегмент	Наличие ТЭЛА		Всего n=1372 (%)
	Нет n=751 (%)	Да n=621 (%)	
Голено- подколенный	207 (27,6%) [23,8-31,7]	184 (29,6%) [25,2-34,1]	391 (28,5%) [25,4-31,9]
Бедренный	218 (29%) [25,2-33,2]	307 (49,4%) [44,4-54,4]	525 (38,3%) [34,9-41,5]
Илиокавальный	326 (43,4%) [39,1-47,9]	130 (21%) [17,4-24,6]	456 (33,2%) [30,2-36,5]
p-value (тест Хи-квадрат)	<0,001		

Из представленных в таблице 2.11 данных следует, что частота венозного тромбоза проксимальнее подколенной вены в анализируемых группах не различалась, достигая 72,4% и 70,4% соответственно, статистически значимо различаясь между собой только в бедренном и илиокавальном сегментах.

Значительное число пациентов в обеих группах (217 больных или 15,8%) имели двустороннюю локализацию тромботического поражения магистральных вен нижних конечностей либо таза (рисунок 2.12).

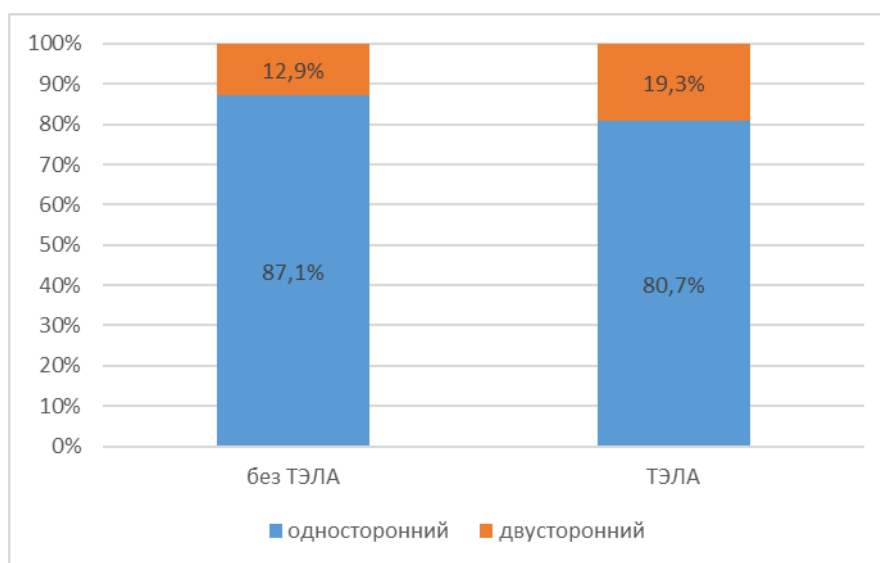


Рисунок 2.12 - Частота двусторонней локализации тромбоза в анализируемых группах пациентов

Данные представленные на рисунке 2.12 демонстрируют, что частота такого тромбоза в первой группе составила 12,9% (97 пациентов), во второй - достоверно ($p=0,001$) чаще - 19,3% (120 больных).

У 174 из них (80,2%) проксимальная часть контрлатерального тромба имела окклюзивный или пристеночный (неэмболоопасный) характер, тогда как у остальных 43 (19,8%) свободно омывалась током крови в просвете вены. Среди пациентов второй группы флотирующий тромб на контрлатеральной конечности выявлен у 20 больных (16,7%), имея среднюю длину нефиксированной части $3,8 \pm 1,6$ см. Проведенный регрессионный анализ (ранее представленная таблица 2.8) выявил, что наличие у пациента двустороннего тромбоза положительно

связано с частотой обнаружения ТЭЛА, а именно: среди лиц с двусторонним тромбозом она встречается в 1,3 раза чаще, чем среди пациентов с односторонним поражением.

Таким образом, нами получены следующие результаты: длительность заболевания к моменту обращения в стационар у пациентов с изолированным венозным тромбозом достоверно меньше, чем при развитии у них легочной эмболии (наибольшая среди мужчин, перенесших ее на догоспитальном этапе), предположение о взаимосвязи между распространенностью тромботического процесса в системе нижней полой вены и длительностью заболевания нашло свое подтверждение лишь среди больных с бедренным и илиокавальным тромбозом, какой-либо связи между характером проксимальной части тромба и длительностью заболевания не выявлено. В 71,5% случаев среди пациентов обеих групп встречается тромботическое поражение системы нижней полой вены проксимальнее подколенной вены. Флотирующие тромбы в обеих группах достоверно чаще локализовались в бедренном и илиокавальном сегментах чем в голеноподколенном; среди пациентов, перенесших легочную эмболию на догоспитальном этапе достоверно чаще выявляли флотирующий характер проксимальной части тромба в илиокавальном сегменте, что сохраняло у них потенциальную угрозу рецидива ТЭЛА уже в стационаре. Двусторонняя локализация венозного тромбоза увеличивает риск возникновения легочной эмболии в 1,3 раза.

2.4. К вопросу об эмболоопасном тромбозе

В нашей стране выявление эмболоопасных форм венозного тромбоза (протяжённых флотирующих тромбов) до сегодняшнего дня играет решающую роль в вопросе о хирургической профилактике ТЭЛА. При этом, какой тромб считать эмболоопасным, за исключением определения, что его проксимальная часть не фиксирована к стенкам, омывается со всех сторон током крови, в результате чего он может совершать колебательные движения, имея в основании

одну точку фиксации [50, 51, 53, 58, 250] ни в отечественной ни в зарубежной литературе нет.

Нами проанализирована протяженность нефиксированной части тромба в различных сегментах нижней полой вены, полагая при этом, что чем больше её длина и чем проксимальнее она расположена, тем, по-видимому, выше вероятность ее отрыва и миграции в легочное артериальное русло с тяжёлыми гемодинамическими последствиями. Средняя протяженность флотирующей части тромба среди больных первой группы (тромбоз без ТЭЛА), у которых она была диагностирована при ультразвуковом ангиосканировании (n=312 больных) составила $5,2 \pm 2,7$ см (рисунок 2.13).

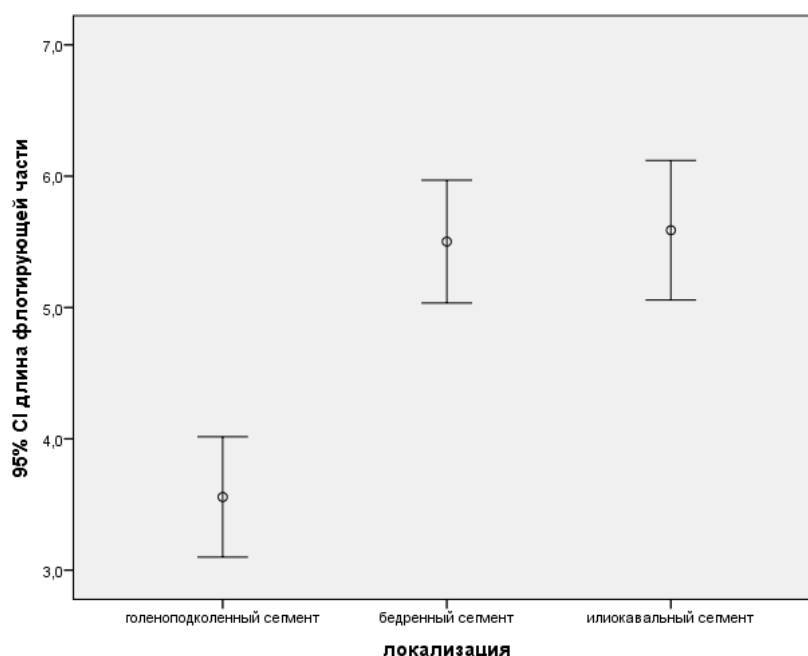


Рисунок 2.13 - Протяженность нефиксированной проксимальной части тромба в зависимости от ее локализации у больных группы 1

Данные на рисунке 2.13 демонстрируют, что при локализации проксимальной части тромба в бедренном либо илиокавальном сегментах протяженность флотирующей части тромба была достоверно больше ($p < 0,001$) таковой в голеноподколенном ($5,5 \pm 2,9$ см, $5,6 \pm 2,6$ см и $3,5 \pm 1,6$ см соответственно). При сравнении локализации тромба в бедренном и

илиокавальном сегментах между собой достоверных различий в протяженности флотирующей части не выявлено. Таким образом, у 41,5% пациентов 1-ой группы при поступлении выявляли флотирующие проксимальные формы тромбоза (поражение бедренного и илиокавального сегментов) протяженностью в среднем 5,5 см.

Средняя протяженность флотирующей части тромба во второй группе (n=278 больных) составила $5,2 \pm 2,8$ см (рисунок 2.14).

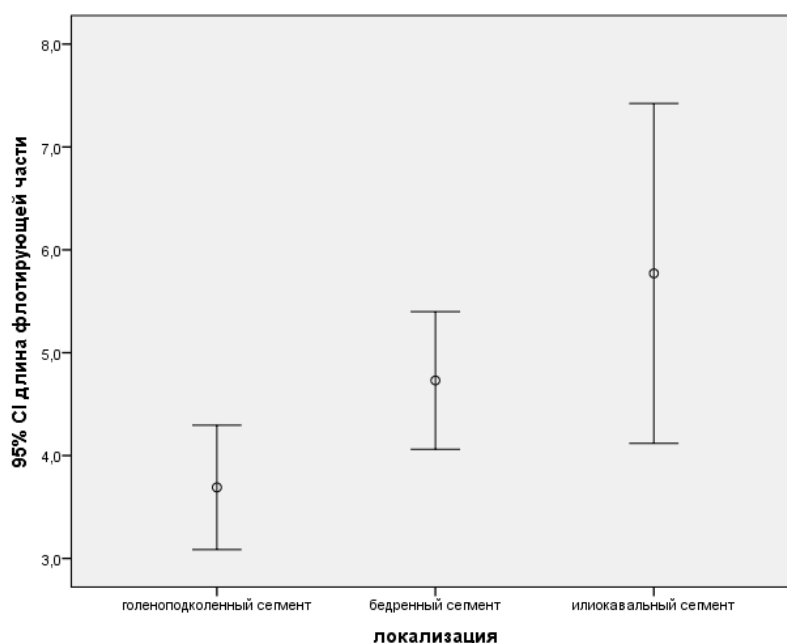


Рисунок 2.14 - Протяженность нефиксированной проксимальной части тромба в зависимости от ее локализации у больных 2-ой группы

Из рисунка 2.14 следует, что при локализации проксимальной части тромба в бедренном либо илиокавальном сегментах протяженность флотирующей части тромба, также, как и в первой группе, была достоверно больше ($p < 0,01$), чем когда она располагалась в голенно-подколенном ($4,6 \pm 2,9$ см, $5,7 \pm 2,7$ см и $3,5 \pm 1,6$ см соответственно). При сравнении локализации тромба в бедренном и илиокавальном сегментах между собой достоверных различий в протяженности флотирующей части не выявлено. Таким образом, у 47,5% пациентов, перенесших на догоспитальном этапе ТЭЛА, при поступлении в лечебный стационар сохранялась угроза ее рецидива. У 74,9% из них эмболоопасная верхушка тромба

протяженностью около 5 см локализовалась проксимальнее уровня подколенной вены.

Проведенный межгрупповой анализ протяженности флотирующей части тромба в различных сегментах НПВ представлен на рисунке 2.15.

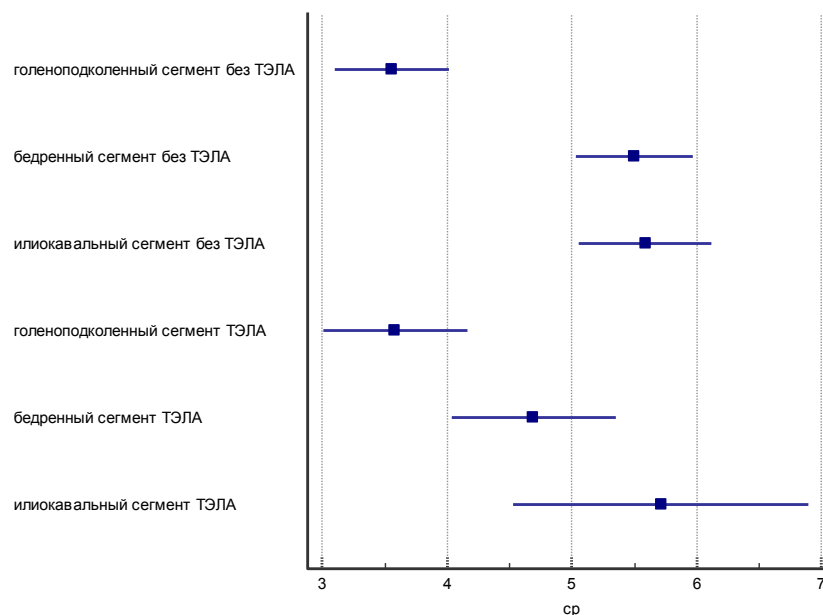


Рисунок 2.15 - Протяженность флотирующей части тромба по сегментам в анализируемых группах

Анализ показал (рисунок 2.15), что какие-либо достоверные различия в протяженности флотирующей части тромба при ее локализации в голеноподколенном и илиокавальном сегментах отсутствовали. Лишь при локализации флотирующего тромба в бедренном сегменте его протяженность у пациентов без легочной эмболии была достоверно выше, чем среди больных второй группы ($p=0,045$). Она составила соответственно $5,5 \pm 2,9$ см и $4,6 \pm 2,9$ см соответственно. Вполне вероятно, что часть его уже оторвалась и мигрировала в лёгочное артериальное русло.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что у 590 (43,0%) больных при поступлении выявлены флотирующие тромбы в системе НПВ, которые в подавляющем большинстве случаев локализовались проксимальнее

уровня подколенной вены, имели среднюю протяженность $5,2 \pm 2,8$ см. Вместе с тем полученные результаты не позволили оценить, оказывает ли характер проксимальной части тромба и его локализация какое-либо влияние на вероятность развития ТЭЛА.

Для ответа на этот вопрос проведена оценка коэффициентов распространённости события (ТЭЛА) с помощью регрессии Кокса с робастными стандартными ошибками (методология подробно описана в Главе 1). В процессе анализа мы столкнулись с некоторыми ограничениями данной методологии. Поскольку имеющиеся данные являются перекрестными, а характеристики всех пациентов фиксировались уже после поступления в стационар, в том числе для перенесших ТЭЛА, мы не можем получить высоко достоверную оценку причинно-следственных связей, то есть выявить факторы, которые увеличивают или уменьшают вероятность развития ТЭЛА у пациентов с тромбозом вен нижних конечностей. Полученные результаты могут характеризовать лишь различия в частоте встречаемости ТЭЛА среди различных групп пациентов.

Кроме того, в результате массивной ТЭЛА велика вероятность смертельного исхода, тогда как в нашей базе (на момент поступления в стационар) имеются данные только по пациентам, выжившим после эмболического эпизода. В связи с этим характеристики пациентов с ТЭЛА в наших данных, вероятнее всего, смещены в сторону более молодых возрастных групп и категорий пациентов с «лучшими» показателями здоровья по сравнению со средними характеристиками всей совокупности индивидов, у которых возникло это патологическое состояние, а также, возможно, со средними характеристиками всех лиц с тромбозом вен нижних конечностей. В связи с этим правильнее говорить о том, что выявленные в результате данного исследования различия будут касаться только различий между пациентами, поступившими в стационар в связи с тромбозом, но без клиники ТЭЛА, и пациентами, поступившими в стационар в связи с ТЭЛА и выжившими после неё. Иными словами, полученные числовые значения нельзя назвать в чистом виде коэффициентами встречаемости ТЭЛА при различных видах тромбоза: по

сравнению с истинными значениями они представляются смещёнными в следствии само отбора (selection bias) и характеризуют, скорее, частоту возникновения ТЭЛА с нелетальным исходом.

Так, если мы ожидаем, что наличие какого-либо из наблюдаемых нами признаков (участвующих в регрессии в качестве объясняющих переменных) положительно связано с вероятностью смерти в результате ТЭЛА, тогда коэффициент при данной переменной в наших оценках будет, вероятнее всего, занижен по сравнению с истинным коэффициентом встречаемости ТЭЛА, независимо от её исхода, в случае отрицательной взаимосвязи - завышенным. В любом случае, если смещение будет противоположным по сравнению с истинным направлением связи между показателем и встречаемостью ТЭЛА и будет достаточно велико по абсолютной величине, мы можем получить статистически значимый коэффициент, свидетельствующий о противоположной, по сравнению с гипотетической, взаимосвязи между соответствующей характеристикой и частотой встречаемости ТЭЛА. Если же смещение будет не столь сильным, но существенным, коэффициент регрессии может оказаться статистически незначимым - и это не позволит нам выявить те различия, которые в действительности существуют.

Всё это накладывает ограничения на интерпретацию результатов регрессионного анализа в отношении частоты встречаемости ТЭЛА. И хотя в интерпретации мы будем стараться делать оговорку о том, что речь идёт об эмболии с не летальным исходом, а не ТЭЛА вообще, заметим, что фактически для корректной оценки распространённости исхода, сформулированного таким образом, по сравнению с пациентами с тромбозом без неё нам не хватает данных о пациентах, умерших в результате ТЭЛА до госпитализации, поскольку в такой формулировке возможных исходов три: отсутствие ТЭЛА, пациент выжил после ТЭЛА, пациент умер в результате ТЭЛА. В идеале и вовсе нужно отдельно оценивать вероятность возникновения легочной эмболии как таковой и вероятность выжить после неё, но, опять же, и в первом, и во втором случае нам не хватает данных о пациентах, умерших в результате ТЭЛА. Получение этих

данных технически невозможно в связи с отсутствием информации о летальных исходах на догоспитальном этапе, а в исследование включены пациенты на момент поступления в стационар. Поэтому в нашем случае частота возникновения ТЭЛА с положительным исходом (выживание пациента) оценивается не в сравнении с прочими возможными исходами - отсутствие ТЭЛА и смерть в результате ТЭЛА - а только по сравнению с первым из них, без учета второго. Тем не менее полагаем, что подобная информация будет полезна клиницистам.

Регрессионный анализ показал (таблица 2.8 представлена ранее), что на момент поступления пациента в стационар ни характер тромбоза, ни длина свободной части тромба не связаны статистически значимым образом с частотой возникновения ТЭЛА, которая не привела к летальному исходу. Так, для пациентов с локализацией тромба в бедренном венозном сегменте частота её возникновения с нелетальным исходом, в среднем, в 1,2 раза выше, чем для пациентов с тромбом в голеноподколенном сегменте, а для пациентов с тромбом на уровне илиокавального сегмента - в 1,7 раза ниже, при прочих равных условиях. Ещё раз считаем необходимым подчеркнуть, что речь в данных выкладках идёт о ТЭЛА, после развития которой пациенты остались живыми! Тем более, что замеры свободной (флотирующей) части тромба пациентам с ТЭЛА были сделаны уже после того, как она состоялась. В связи с этим имеющиеся данные по протяжённости флотирующего тромба скорее всего занижены по сравнению с теми значениями, которые имелись у пациентов до возникновения эмболического эпизода, к тому же часть пациентов, у которых до ТЭЛА был флотирующий тромб, могли попасть в число тех, у кого после эмболии регистрировалась сохранившаяся в венозном русле дистальная часть тромба, которая имеет окклюзивный или пристеночный характер. Как следствие, мы не получаем статистически значимой связи там, где она, возможно, в действительности имеется. Наиболее вероятно, что в случаях летальной эмболии дело обстоит наоборот: такая ТЭЛА может вызываться флотирующими тромбами илиокавального сегмента на догоспитальном этапе! К этому вопросу мы вернемся в 3 Главе, посвящённой хирургической профилактике легочной эмболии.

В тоже время регрессионный анализ позволил установить, что у пациентов с проксимальным тромбозом по сравнению с локализацией тромбоза на уровне голени (дистальная форма), ТЭЛА встречается чаще в 1,2 раза.

Конечно, не исключена возможность её возникновения и при окклюзивной форме венозного тромбоза, на что указывают работы некоторых авторов [19, 271]. Изредка и мы встречались с подобными ситуациями, когда свежий сегментарный окклюзивный тромб в крупной венозной магистрали (обычно в бедренной или подвздошной венах) подпором крови из периферических вен как бы «вышибается» из сосуда и целиком мигрирует в лёгочное сосудистое русло. Но гораздо чаще становились свидетелями возникновения массивной ТЭЛА при протяжённом флотирующем тромбе, когда в силу различных обстоятельств не проводили или не успевали выполнить профилактическое хирургическое вмешательство. В работе М. Monreal с соавт. [250] указывалось, что рецидив ТЭЛА при флотирующих венозных тромбах возникал почти в 39% случаев, а при окклюзивных формах тромбоза только в 11,4% наблюдений. При этом только флотирующий характер тромбоза был значимым фактором риска возникновения эмболии в отличие от других клинических и лабораторных показателей.

Можно полагать, если к моменту поступления у пациентов с верифицированной ТЭЛА (вторая группа) по данным УЗАС протяженность флотирующей части тромба составила $5,2 \pm 2,8$ см, исходная её длина наверняка была больше! Учитывая, что при длине флотирующей части $5,2 \pm 2,7$ см (первая группа) к моменту поступления клинически и инструментально ТЭЛА отсутствовала, следовательно, некая «критическая» протяженность флотирующей части тромба (угрожающая развитием массивной эмболии) скорее всего, начинается от 6 - 8 см, располагаясь чаще всего проксимальнее подколенной вены.

Нами также установлено, что наличие терапевтической патологии связано с увеличением частоты возникновения ТЭЛА в 2 раза, а каждый дополнительный день существования венозного тромбоза до назначения антикоагулянтной терапии увеличивает её вероятность в 1,02 раза.

Результаты патологоанатомического исследования указывают на возрастание частоты ТЭЛА у госпитального контингента больных. Несмотря на снижение летальности от различных заболеваний, это осложнение в последние годы всё чаще регистрируется в качестве причины летального исхода. Особенно существенное увеличение частоты лёгочной эмболии отмечено в травматологии.

Основным источником ТЭЛА по данным патологоанатомического и клинического исследований служит тромбоз в системе нижней поллой вены. В отличие от данных аутопсии клиническая диагностика в качестве источника как массивной, так и периферической лёгочной эмболии чаще выявляет тромбоз бедренного и илиокавального сегментов.

Наиболее значимыми факторами риска возникновения ВТЭО служат злокачественные новообразования, травма и оперативные вмешательства, но ни одно из этих состояний существенным образом не влияет на частоту развития ТЭЛА при венозном тромбозе.

Установлено, что мужской пол является независимым фактором риска развития легочной эмболии. Наличие терапевтической патологии связано с увеличением частоты возникновения ТЭЛА в 2 раза, а каждый дополнительный день длительности заболевания до назначения антикоагулянтной терапии в лечебном стационаре увеличивает её вероятность в 1,02 раза (на 2,0%).

Длительность заболевания к моменту обращения в стационар у пациентов с изолированным венозным тромбозом достоверно меньше, чем при развитии у них легочной эмболии (наибольшая среди мужчин, перенесших ее на догоспитальном этапе), предположение о взаимосвязи между распространенностью тромботического процесса в системе нижней поллой вены и длительностью заболевания не находит подтверждения, какой-либо связи между характером проксимальной части тромба и длительностью заболевания не выявлено. В 71,5% случаев среди пациентов обеих групп встречается тромботическое поражение системы нижней поллой вены проксимальнее подколенной вены. Флотирующие формы тромбоза в обеих группах достоверно чаще локализовались в бедренном и илиокавальном сегментах, чем в голеноподколенном. Среди пациентов,

перенесших легочную эмболию на догоспитальном этапе достоверно, чаще выявляли флотирующий характер проксимальной части тромба в илиокавальном сегменте, что сохраняло у них потенциальную угрозу рецидива ТЭЛА уже в стационаре. Двусторонняя локализация венозного тромбоза увеличивает риск возникновения легочной эмболии в 1,3 раза.

Можно полагать, что некоторая критическая протяженность флотирующей части тромба (угрожающей развитием эмболии) может находиться, начиная от 6 – 8 см, располагаясь на уровне проксимальнее подколенной вены.

Регрессионный анализ показал, что на момент поступления пациента в стационар ни характер тромбоза, ни длина свободной части тромба не связаны статистически значимым образом с частотой возникновения ТЭЛА, которая не привела к летальному исходу. Для пациентов с локализацией тромба в бедренном сегменте частота возникновения ТЭЛА с не летальным исходом, в среднем, в 1,2 раза выше, чем для пациентов с тромбом в голеноподколенном сегменте, а для пациентов с тромбом на уровне илиокавального сегмента - в 1,7 раза ниже, при прочих равных условиях. В тоже время при проксимальной форме тромбоза системы нижней поллой вены частота встречаемости ТЭЛА в 1,2 раза выше, чем при его дистальной локализации.

Глава 3. ИМПЛАНТАЦИЯ КАВА-ФИЛЬТРА С ЦЕЛЬЮ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ТЭЛА

Клиническая практика указывает на то, что в целом ряде случаев только хирургические вмешательства на магистральных системы НПВ могут надёжно предотвратить ТЭЛА или её рецидив. Несомненно, антикоагулянтная терапия, служит действенным способом предотвращения венозного тромбоза и его нарастания, тем самым предотвращая развитие ТЭЛА и её рецидива. Вместе с тем клиническая практика изобилует случаями возникновения лёгочной эмболии у пациентов с тромбозом магистральных вен, которым проводится лечение антикоагулянтами. В таких случаях задним числом становится ясна необходимость применения хирургических мер предупреждения ТЭЛА. Но их следует использовать ДО развития этого патологического состояния, иначе неизбежна реальная угроза для жизни наших пациентов. На сегодняшний день наиболее востребованным хирургическим способом предотвращения ТЭЛА и её рецидива служит имплантация кава-фильтра. Но в каких случаях его следует применять? Какие модели лучше использовать? Насколько эффективна эта процедура? Однозначных ответов на эти вопросы пока нет. В этой главе мы постараемся решить эти непростые задачи.

3.1. Оперативные вмешательства, используемые для недопущения легочной эмболии при венозном тромбозе (обзор литературы)

Среди хирургических вмешательств, выполняемых с целью профилактики ТЭЛА выделяют операции, проводимые непосредственно на нижней полой вене либо на бедренном венозном сегменте [21, 43, 49, 51, 65, 372]. К первым относят имплантацию кава-фильтра, пликацию, клипирование или перевязку нижней полой вены, ко вторым – изолированную перевязку магистральных вен иногда в сочетании с тромбэктомией из них.

История операций на магистральных венах конечности берет свое начало с конца XVIII столетия, когда John Hunter (13 February 1728 - 16 October 1793), впервые в

1784 году, выполнил *перевязку бедренной вены* [121, 255]. Предложение о создании «барьера» проксимальнее венозного тромба для предотвращения миграции тромбоэмбола в легочное русло высказано в работах Armand Trousseau в конце XIX века [121], которое реализовалось в прямом хирургическом вмешательстве - *перевязке нижней полой вены*, выполненной Bottini в 1893 году. Но довольно скоро из-за развития тяжелых форм посттромбофлебитической болезни нижних конечностей после различных методик лигирования общей бедренной, подвздошной либо нижней полой вен от них решено было отказаться.

Операция *перевязки поверхностной бедренной вены*, претерпевшая многократную модификацию, сохранилась сегодня лишь в Российской флебологической школе [8, 102, 297]. Она заключается в полном временном переключении оттока крови из конечности на глубокую вену бедра и большую подкожную вену при сохраненной проходимости последних, в связи с чем, степень венозной недостаточности конечности в послеоперационном периоде не бывает выраженной.

Неблагоприятные последствия полного прерывания кровотока по нижней полой вене обусловили внедрение в практику методов парциальной её окклюзии - *пликации* [17, 18, 53, 121, 254, 293, 315], а затем и имплантации кава-фильтров (подробно этот способ будет обсуждён ниже).

Альтернативным способом хирургического предотвращения ТЭЛА явилась *тромбэктомия из магистральных вен*, предложенная J. Haller и B. Abrams [134]. Она одновременно решала задачу восстановления венозного кровотока и предотвращения хронической венозной недостаточности нижних конечностей [125, 133, 187, 225, 354]. Наибольший интерес к ней возник после создания Т. Fogarty в 1965 году баллонного катетера. Казалось, что его применение сделает возможным удалять тромбы непрямым способом, как из дистального, так и проксимального отделов магистральных вен, используя для этого флеботомию в удобном для оперативного доступа месте, по аналогии с операциями при острой артериальной непроходимости. К сожалению, большие надежды довольно быстро сменились горьким разочарованием. В силу двух основных моментов: низкие скоростные

характеристики венозного кровотока, особенно при распространенных формах тромбоза с вовлечением вен голени (это встречается наиболее часто), и невозможность выполнить радикальную тромбэктомию в силу фиксации тромботических масс к стенке вены на различных ее уровнях служили причиной частого ретромбоза в ближайшем послеоперационном периоде.

С целью увеличения скорости венозного кровотока и уменьшения частоты послеоперационных ретромбозов после тромбэктомии в 1974 году было предложено формирование артериовенозной фистулы [3, 134, 280]. Ряд авторов продемонстрировал эффективность данной методики [132, 134, 232]. Сторонники активной хирургической тактики выполняют тромбэктомию до сих пор с использованием артериовенозных фистул или без них, отмечая, как преимущества, так и недостатки, предложенных методик [101, 187, 279, 283]. Временные артериовенозные фистулы характеризуются постепенно возрастающим в них кровотоком, что, с одной стороны, предотвращает развитие ретромбоза даже при неполной дезобструкции венозного сегмента [37, 50], но с другой - может приводить к развитию изменений миокарда из-за перегрузки работы сердца в таких условиях [283]. Ещё одним неблагоприятным моментом является тот факт, что лишь 30% артериовенозных фистул самостоятельно прекращают функционировать в течение 4 недель [50]. Ликвидация фистулы путём оперативного вмешательства представляет собой весьма сложную манипуляцию, проводимую в рубцово-измененных тканях. При этом нередки повреждения магистральных сосудов, а также инфекционные осложнения и ретромбозы [279].

Полноценное восстановление проходимости венозного русла с помощью тромбэктомии возможно лишь при малом сроке от начала заболевания [50, 279] и сегментарных формах тромбоза. В то же время, в клинической практике нечасто существует возможность провести операцию в первые дни заболевания - многие пациенты поступают довольно поздно. Кроме того, даже ориентировочно установленная в результате сбора анамнеза дата начала заболевания, далеко не всегда соответствует реальной продолжительности нахождения тромбов в венозном русле, поскольку на начальных этапах тромбоз часто протекает

бессимптомно. Выполненная в сроки 7-14 дней от момента появления первых клинических проявлений тромбэктомия в одной трети случаев (31,2%), по мнению В.Г. Герасимова с соавт. [13], осложняется ретромбозом и, соответственно, новой угрозой легочной эмболии. По данным J. Galloway (1970), из 228 больных, которым была проведена тромбэктомия, у 63 (22%), она осложнилась ТЭЛА, которая в 7 (3%) случаях привела к летальному исходу [236]. Такое положение дел послужило причиной весьма сдержанного отношения к этой операции со стороны большинства хирургов. По мнению D. Bergqvist (1985), венозная тромбэктомия в большинстве случаев применяться не должна [89]. Это утверждение, вероятно, чересчур категорично, однако отражает существующее положение дел.

Эндоваскулярная имплантация различных моделей кава-фильтра прочно заняла своё особое место в современной клинической практике. Чрескожная имплантация фильтрующих устройств в нижнюю полую вену стала возможна с момента создания К. Mobin-Uddin в 1967 году зонтичного фильтра, имевшего полимерное покрытие [31]. Вскоре после этого в 1973 году имплантирован первый цельнометаллический (стальной) фильтр L. Greenfield. В последующие десятилетия частота имплантации различных постоянных и съемных моделей в силу её относительной простоты и высокой эффективности [21, 54, 80, 163, 190, 208, 239, 241, 294, 321, 370] непрерывно возрастала. Одно из ретроспективных исследований продемонстрировало рост частоты данного вмешательства с 1979 по 1999 годы в 25 раз, достигнув в США к 1999 году 49000 случаев [314]. Сегодня в этой стране примерно каждому восьмому пациенту с эпизодом венозного тромбоза и тромбоэмболии легочных артерий уже на начальном этапе лечения выполняют имплантацию кава-фильтра, примерно 20% всех имплантаций проводится пациентам с профилактической целью, например, перед операцией или после травмы при отсутствии каких-либо данных о наличии тромботических осложнений [255].

В нашей стране пионером использования фильтров стала клиника факультетской хирургии 2-го Московского медицинского института (ныне – РНИМУ им. Н.И. Пирогова) в которой автору посчастливилось работать с

момента начала своей профессиональной деятельности. Именно в ней усилиями профессора В.И. Прокубовского и его учеников - С.М. Колодия, С.А. Капранова, В.А. Черкасова были созданы и внедрены в клиническую практику многие отечественные модели фильтрующих устройств [7, 22, 23, 46–48, 54]. Впервые в мире осуществлена пункционная чрескожная имплантация фильтра раньше наших американских коллег.

Существующие на рынке различные модели фильтрующих устройств могут быть разделены на постоянные (несъемные), съемные модели и временные [95, 131, 168, 184, 235, 374]. Последние до настоящего времени проходят клинические испытания и представляют комбинацию фильтра, удерживающих проводов и катетера, идущих от места доступа до места имплантации, предоставляя в том числе возможность для проведения инфузионной терапии (Angel-cateter) [327, 333]. Абсолютно новым направлением, находящимся в настоящее время на стадии разработки и испытаний на биомоделях является создание абсорбируемого кава-фильтра [129, 171, 377].

Каких-либо исследований, указывающих на преимущество одной модели над другой, не существует. Выбор определяется имеющимся ассортиментом, и проводится с учетом возможной потребности его удаления в будущем, диаметра нижней полой вены, каких-либо анатомических особенностей места имплантации, протяженности свободной от тромба «площадки» для позиционирования его в инфраренальном отделе. В тоже время, накопление опыта поставило перед медицинским сообществом целый ряд вопросов: эффективность и безопасность имплантации фильтров, частота случаев рецидива ТЭЛА, несмотря на его установку [48, 104, 181], отдаленные последствия после имплантации фильтра при его поломке, риск развития тромбоза в зоне имплантации [202] с последующим развитием тяжелых форм посттромбофлебитической болезни нижних конечностей [155, 237, 274, 344, 375].

Частота осложнений имплантации кава-фильтра варьирует от 4% до 11%, приводя к летальному исходу в 0,12% случаев [87, 183, 185, 261, 300, 318]. Наиболее часто в практике встречаются тромботические осложнения: тромбоз в

зоне кава-фильтра (2,0-28%) либо нижней полой вены выше или ниже места имплантации (3,6-11,2%), повышение риска рецидива венозного тромбоза и тяжелых форм посттромботической болезни - до 41% больных [75, 157, 183, 238, 262, 300, 326]. Перфорация нижней полой вены (более чем на 3 мм) ножками фильтра наблюдается у 19% больных, из которых в 5% случаев из-за пенетрации в соседние органы требуется хирургическое вмешательство [119]. Наклон фильтра более, чем на 15° снижает эффективность устройства в предотвращении легочной эмболии, требует удаления фильтрующего устройства, что также становится затруднительным (это регистрируется от 2,3% до 41%). Поломка фильтра и миграция его фрагментов не столь частое осложнение, зависящее от модели, которое чаще всего протекает бессимптомно. Данные литературы свидетельствуют, что поломка конструкции может достигать частоты 11%, а миграция его фрагментов – 18% от этого числа, что иногда может проявляться постоянными плевральными болями, некупируемой желудочковой тахикардией, геморрагическим перикардальным выпотом или даже стать причиной внезапной смерти [95]. Редкими ошибками, увеличивающими риск осложнений, являются неправильный выбор размера фильтра (чрезмерно большой - риск перфорации, при малом - миграция конструкции), непреднамеренная установка в супраренальный отдел, либо существенно ниже почечных вен, установка в неправильную позицию. В тоже время вполне безопасно с эффективностью 99,2% по данным литературы имплантация кава-фильтра может быть выполнена «у постели» больного, находящегося в крайне тяжелом состоянии, под контролем ультразвукового исследования [105, 144, 156, 166, 193, 201, 343].

Удаляемые фильтры. Длительное нахождение инородного тела, каковым является фильтр, в нижней полой вене чревато неблагоприятными последствиями. Поэтому в настоящее время отдаётся предпочтение съёмным моделям. После того, как угроза ТЭЛА минует, фильтр целесообразно удалить, исключив тем самым нежелательные его эффекты [141, 253]. Проведенные исследования позволили констатировать, что клинически наиболее выгодно выполнить удаление кава-фильтра в течение первых 90 дней с момента его имплантации [95,

118, 126, 179, 247, 253, 360], хотя на практике частота этой манипуляции редко достигает 30%. В связи с этим вопросы - что имплантировать (какие модели) и в каких случаях - остаются весьма актуальными и, по-прежнему, нерешенными [75, 300].

Снимать или не снимать кава-фильтр? Принятие решения об удалении фильтра ассоциируется с необходимостью наблюдения за пациентом. Чаще всего оно проводится у пациентов молодого возраста (до 55 лет), не имеющих онкологического анамнеза в сроки до 1 года (в зависимости от модели устройства) с момента установки. На практике, частота удаления кава-фильтра не превышает 25-30%, а среди пациентов до 35 лет составляет лишь 42% [150, 203, 246, 253, 298, 324]. На сегодняшний день нет достаточно информации по тактике по отношению к пациентам, которым в силу ряда причин был имплантирован постоянный фильтр либо не смогли удалить временный фильтр. Такие пациенты находятся в зоне риска развития ранее перечисленных осложнений, частота которых при неудаленных съемных кава-фильтрах выше [74]. На сегодняшний день отсутствуют рекомендации о необходимости постоянного приема ими антикоагулянтов. Более того, обзор опубликованных данных о пациентах с постоянными фильтрами (средняя продолжительность наблюдения в пределах от 6 до 18 месяцев) показал частоту рецидивирующей ТЭЛА от 2,6% до 3,8% и смертельной ТЭЛА от 0,3% до 1,9%, в зависимости от типа фильтра [260].

Нужен ли вообще кава-фильтр? Как это не парадоксально, остается без окончательного ответа кардинальный вопрос – а стоит ли вообще имплантировать кава-фильтр? Так, по мнению ряда авторов, антикоагулянтная терапия в состоянии в 95% случаев предотвратить ТЭЛА у пациентов с проксимальными формами тромбоза и вопрос хирургической профилактики может быть рассмотрен лишь в случаях высокого риска её рецидива [104, 152].

Более распространено иное мнение: кава-фильтр более эффективен в предотвращении легочной эмболии, чем изолированное применение антикоагулянтов. Так, единственное проспективное исследование PREPIC [152]

показало, что через 12 дней от начала лечения, в группе больных, получающих только антикоагулянты, частота нефатальной легочной эмболии достигает 4,8%, тогда как при выполнении им хирургической профилактики – 1,1% ($p=0,03$). Летальность в исследуемых группах не отличалась. Интересно, что через 3 и 6 месяцев эти показатели составляют 1,5% и 3%, и 2% и 3,5% соответственно. То есть эффект значим только в ближайшие недели наличия фильтра в нижней полой вене.

Анализ этих данных приводит к нескольким выводам: кава-фильтр не исключает развития легочной эмболии (в том числе фатальной) как в остром, так и в отдаленном периодах [114, 152, 196, 197, 215, 317, 319], вероятность легочной тромбоэмболии наиболее высока в первые несколько недель с момента возникновения тромбоза, совокупный вклад антикоагулянтов в предотвращении ТЭЛА заметно больший, чем кава-фильтров (антикоагулянты без кава-фильтра эффективнее, чем кава-фильтр без антикоагулянтов). Результаты этого же исследования показали, что через 2 года частота рецидива венозного тромбоза у этих же больных составила 11,6% и 20,8% ($p=0,02$), а через 8 лет - 27,5% и 37,5% соответственно, то есть при наличии кава-фильтра повторный тромбоз возникает чаще. В 46% случаев в группе больных, перенесших имплантацию кава-фильтра, это тромбозы кава-фильтра. Частота рецидива ТЭЛА, в том числе фатальной также возрастает, но она достоверно выше, как и ожидалось, среди пациентов, получавших ранее только антикоагулянты – 15,5% и 6,2% соответственно ($p=0,008$). Таким образом, без антикоагулянтной терапии в отдаленном периоде (которая в эти сроки как правило отсутствует) с одной стороны, увеличивается риск рецидива тромбоза, особенно среди пациентов, перенесших имплантацию кава-фильтра (и почти в половине случаев это может быть связано с его наличием), с другой - достоверно чаще рецидив тромбоза осложняется фатальной легочной эмболией, если ранее этим больным хирургическая профилактика не была выполнена. Это демонстрирует значимую роль антикоагулянтов, которую зачастую недооценивают, а кроме того необходимость учета и активного

выявления факторов риска развития тромбоза, рецидив которого в отдаленном периоде, например, достоверно ассоциируется с онкопатологией.

Показания к имплантации кава-фильтра. J. D. Brown с соавт. [95], представил данные крупного многоцентрового исследования, проведенного в США, в котором изучались как демографические, так и клинические данные о пациентах, перенесших имплантацию кава-фильтра с 2010 по 2014 годы. Проведенный авторами анализ показал, что у 19,2% из почти 55 тысяч пациентов, имплантация кава-фильтра была выполнена без наличия у них признаков венозного тромбоза и ТЭЛА (иными словами *с профилактической целью*). В остальных случаях показанием явился изолированный венозный тромбоз, либо его сочетание с ТЭЛА.

Приведенные данные абсолютно не согласуются с общеизвестным, принятым еще в 2004 году АССР, постулатом к выполнению хирургической профилактики – наличие противопоказаний к антикоагулянтной терапии у пациентов с доказанным эпизодом венозной тромбоземболии. Большинство исследователей согласны сегодня с данным утверждением, считая его основным, хотя рандомизированных контролируемых подобных исследований не проводилось. Работа, опубликованная ещё в 1960 году, показала, что отсутствие антикоагулянтной терапии у пациентов с острым венозным тромбозом сопряжено с 50% риском легочной эмболии и 25% риском летального исхода в ближайшие 14 дней от начала заболевания [85]. Тем не менее на практике, по данным недавно проведенных исследований, 13-15% больных с острым венозным тромбозом и/или ТЭЛА, не имеющих каких-либо противопоказаний к антикоагулянтам, проводится хирургическая профилактика ТЭЛА [314, 370]. По мнению Y. Yamashita с соавт. [374], лишь 14% пациентов, перенесших имплантацию кава-фильтра, имели противопоказания к антикоагулянтам. В половине случаев профилактика выполнена в связи с обнаружением проксимальной формы тромбоза (илиокавального сегмента). Одно из последних ретроспективных исследований R. White и соавт. показало, что имплантация кава-фильтра у пациентов, не имеющих противопоказания к антикоагулянтам, не уменьшает 30-

дневный риск смерти. Эффективность имплантации фильтра установлена среди пациентов, имеющих абсолютные противопоказания к антикоагулянтам: на 32% снизился риск смерти в первый месяц и на 27% через 3 месяца [371]. В тоже время ряд авторов отмечает, что летальность от размещения кава-фильтра при наличии противопоказаний к антикоагулянтам не уменьшается [159, 200, 258, 319, 350].

Вторым по частоте показанием к выполнению хирургической профилактики лёгочной эмболии является венозный тромбоз у пациентов с верифицированным злокачественным новообразованием. ТЭЛА – одна из основных причин смерти онкологических больных. Возникновение тромбоза сопряжено у них с 2-6 кратным увеличением риска летального исхода [199]. К сожалению, зачастую, показанием к имплантации кава-фильтра у данной группы пациентов является, по мнению ряда клиницистов, не наличие, например, протяженного эмболоопасного тромба, а потенциально возможный риск легочной эмболии на фоне очередного курса химиотерапии, даже при сегментарном тромбозе вен голени, возникший, несмотря на фармакопрофилактику, а также возможный риск кровотечения из любого источника на фоне лечебных доз антикоагулянтов. Частота имплантации фильтрующих устройств среди данной категории пациентов возрастает до 19,6%, при этом лишь в 21% из них действительно имели какие-либо противопоказания к назначению антикоагулянтов. Эти данные получены из исследования 64 онкологических пациентов с венозным тромбозом, получавших фондопаринукс, части из которых также был имплантирован кава-фильтр. Установлено, что его использование (в сравнении с пациентами без фильтра) не уменьшает частоту 30-дневной летальности, частоту лёгочной эмболии, а лишь на 60% увеличивает риск тромбоза в зоне кава-фильтра [96]. В связи с этим, у данной категории пациентов вопрос о хирургической профилактике должен решаться индивидуально.

Вопрос о показаниях к этому хирургическому вмешательству наиболее сложен [127, 159, 207, 252, 270, 314, 322, 323]. В большинстве зарубежных клинических рекомендаций постулируется его применение только в случае невозможности использования антикоагулянтов у пациентов с венозным

тромбозом. В тоже время в рекомендациях Американской Ассоциации эндоваскулярных хирургов в качестве одного из показаний указывается наличие тромбов в илиокавальном сегменте [194].

Частота выполнения хирургической профилактики пациентам с венозным тромбозом и ТЭЛА, начиная с 2009 года после выхода рекомендаций JCS (Japanese Circulation Society) начала постепенно снижаться, хотя по-прежнему остается чрезмерно высокой. По данным Американского демографического исследования в период с 2011 по 2014 годы частота ее снизилась на 33% [95]. Одно из проведенных исследований в Японии показало, что 40,7% пациентов с венозным тромбозом либо ТЭЛА была выполнена имплантация кава-фильтра [260]. В тоже время лишь невозможность применения антикоагулянтов в силу наличия абсолютных противопоказаний к ним (кровотечение какой-либо локализации) у пациентов с острым венозным тромбозом и легочной эмболией является *абсолютным показанием* к использованию эндоваскулярных методов профилактики. Во всех остальных случаях, таких как рецидивирующая легочная эмболия, протяженная флотирующая часть тромба, тромбоз во время беременности либо его возникновение у пациентов с онкологией различной локализации, доказательной базы, свидетельствующей о повышении эффективности и безопасности лечения в связи с выполненной имплантацией кава-фильтра недостаточно, что требует дальнейшего изучения этих вопросов [14–16, 32].

Лигатурный метод предотвращения ТЭЛА в современных условиях.

Перевязка нижней поллой вены, как было сказано выше, была оставлена хирургическим сообществом уже давно и ныне представляет лишь исторический интерес. В России в настоящее время всё же используется перевязка поверхностной бедренной вены. Прерывание кровотока на этом уровне, как будто, не имеет право на существования, поскольку может быть применено только при одностороннем тромбозе вен нижних конечностей и не является универсальным оперативным вмешательством при любой локализации венозного тромбоза, как частичное прерывание кровотока по нижней поллой вене. В тоже

время современные диагностические методы способны надёжно выявить эмболоопасный тромбоз, точно определить его локализацию, распространённость и характер. С другой стороны, прерывание кровотока по бедренной вене не несёт сколько-нибудь выраженных гемодинамических последствий, и не представляет угрозы для кровотока по венам контрлатеральной непоражённой конечности.

Удовлетворительные скоростные характеристики кровотока по большой подкожной вене и глубокой вене бедра позволяют избежать тромбоза выше места перевязки. Основной технической особенностью такой операции служит применение рассасывающегося шовного материала и лигирование магистрали тотчас под устьем глубокой вены бедра (по типу профундопластики) без оставления «слепого мешка» в поверхностной бедренной вене [24, 26, 37]. Данная операция может оставаться вариантом выбора у пациентов с односторонней локализацией тромбоза дистальнее паховой связки при сохраненной проходимости глубокой вены бедра [8]. В случае распространения эмболоопасной верхушки тромба на общую бедренную вену операция может быть дополнена прямой либо катетерной тромбэктомией.

Закljučая этот раздел, следует сказать, что по-прежнему остаются нерешенными вопросы необходимости хирургической профилактики при таких клинических ситуациях как рецидивирующая тромбоэмболия легочных артерий, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, острый венозный тромбоз во время беременности, наличии протяженного флотирующего тромба, необходимость имплантации фильтра перед проведением регионарной тромболитической терапии. Все они требуют своего решения.

3.2. Использование кава-фильтров

В факультетской хирургической клинике, долгие годы руководимой академиком В.С. Савельевым, в течение ряда десятилетий подход к оперативным вмешательствам, проводимым для предотвращения ТЭЛА при венозном тромбозе во многом отличался от того, который исповедовали многие другие

хирургические центры. В основу был положен принцип проведения операции, которая не только исключала бы рецидив ТЭЛА (он мог быть для пациента фатальным при невозможности или неэффективности антикоагулянтной терапии), но предупреждала возникновение ТЭЛА при особых видах венозного тромбоза, реально угрожавших развитием этого патологического состояния. Начало этому принципу положили результаты использования ретроградной илиокавографии (РИКГ) при подвздошно-бедренных венозных тромбозах. Оказалось, что почти в трети случаев у пациентов с клиническими признаками одностороннего илиофemorального венозного тромбоза обнаруживался бессимптомный тромбоз НПВ [53]. На серии ангиограмм часто можно было видеть, что кавальный тромб свободно «плавает» (флотирует) в потоке крови, не будучи связан с венозной стенкой, совершая не только колебательные движения от одной стенки сосуда к другой, но и под действием дыхательных движений либо струи рентреноконтрастного препарата, вводимого под давлением, смещался в дистальном направлении, как бы складываясь, а затем расправляясь (см. рисунок 4.14 в разделе 4.1).

Именно такие, названные эмболоопасными, тромбы стали объектами хирургических вмешательств (тромбэктомия, пликация НПВ), и нередко приводили к массивной ТЭЛА, если операция в силу разных причин не проводилась или откладывалась. После внедрения в клиническую практику имплантации кава-фильтров в подавляющем большинстве случаев именно эта эндоваскулярная операция стала методом выбора, поскольку это вмешательство, не требующее наркоза и лапаротомии, могло быть проведено без высокого риска даже у пациентов, находящихся в тяжёлом состоянии в связи с коморбидной патологией или перенесенной лёгочной эмболией. Осознаваемая хирургами высокая угроза ТЭЛА при подобном тромбозе препятствовала проведению рандомизированного исследования по целесообразности использования кава-фильтра с формированием адекватной по характеру тромбоза контрольной группы. В подавляющем большинстве таких исследований врачи не отбирали

пациентов по виду венозного тромбоза, а ориентировались только на сам факт наличия тромбоза либо ТЭЛА.

В нашей практике, результаты которой описываются в этом диссертационном исследовании, использованы два логистических правила, представленные в Российских национальных клинических рекомендациях [2, 52]. В них указывались различные значения длины флотирующих тромбов, при которых предписывалась имплантация противоэмболических венозных фильтров: свыше 4 см (2010 г.) и свыше 7 см (2015 г.). При этом, конечно, учитывались и другие клинические факторы: возможность проведения адекватной антикоагулянтной терапии, наличие неустраняемых факторов риска рецидива ВТЭО (наследственные тромбофилии, злокачественные новообразования, длительная иммобилизация), а также сохранение или отсутствие сердечно-лёгочного резерва после перенесенной ТЭЛА.

Ниже мы приведём результаты имплантаций кава-фильтра у наших пациентов, попытаемся оценить их эффективность и представить современный алгоритм их использования.

3.2.1. В каких случаях имплантировали кава-фильтр

Частота имплантации кава-фильтра среди всех пациентов, включённых в исследование, составила 292 случая (21,3%). То есть далеко не всегда пациентам с флотирующими тромбами проводили оперативные вмешательства, направленные на предотвращение ТЭЛА.

У 312 пациентов (41,5%) из 751 *первой группы* (тромбоз без ТЭЛА) по данным УЗАС, выполненного при поступлении в стационар, верифицирована флотирующая проксимальная часть тромба. Из них всего в 133 случаях (17,7% ко всей группе и менее, чем у половины – 42,6% от пациентов с флотирующим тромбом) выполнена имплантация различных моделей кава-фильтра. Нами проведен анализ локализации проксимальной части тромба среди пациентов, перенесших хирургическую профилактику и тех, у кого она не проводилась (рисунок 3.1).

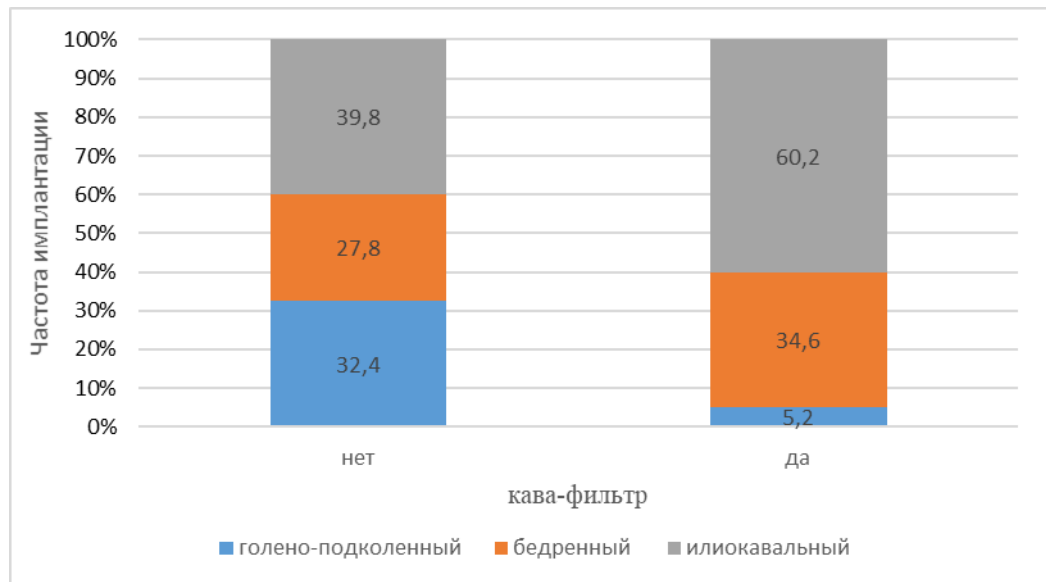


Рисунок 3.1 - Локализация проксимальной части тромба в группе 1 (тромбоз без ТЭЛА) при выполнении/невыполнении хирургической профилактики ТЭЛА

Рисунок 3.1 отражает выявленные статистически значимые различия ($p < 0,001$) в расположении проксимальной части тромба. В пользу эндоваскулярного хирургического вмешательства склонялись достоверно чаще в случаях, когда проксимальная часть тромба локализовалась в илиокавальном сегменте. При тромбозе ниже паховой связки в большинстве случаев ограничивались проведением антикоагулянтной терапии, воздерживаясь от прямых вмешательств на бедренной вене и тем более, от имплантации кава-фильтра.

Среди пациентов *второй группы* (тромбоз, осложнённый ТЭЛА) установлены статистически значимые отличия ($p < 0,001$). У 278 пациентов этой группы (47,5% от 621 наблюдения) была обнаружена флотирующая проксимальная часть тромба. В 159 случаях из них (25,6% ко всей группе и более, чем у половины - 57,2% от пациентов с флотирующим тромбом) выполнена имплантация различных моделей кава-фильтров. Данные о локализации проксимальной части тромба при выполнении/невыполнении имплантации кава-фильтра среди пациентов второй группы представлены на рисунке 3.2.

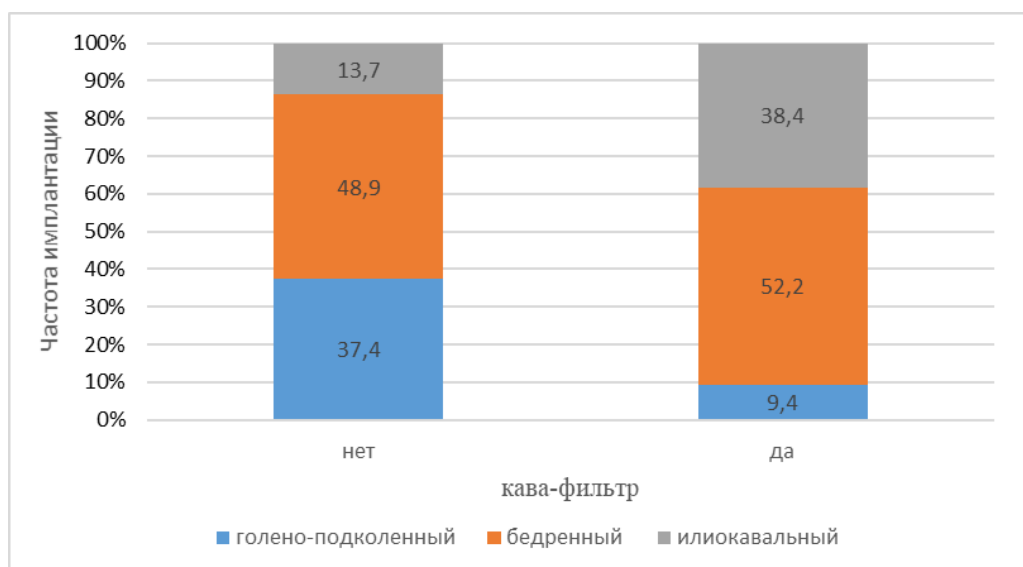


Рисунок 3.2 - Локализация проксимальной части тромба в группе 2 (тромбоз, осложнённый ТЭЛА) при выполнении/невыполнении хирургической профилактики ТЭЛА

Обнаружено (рисунок 3.2), что фильтр имплантировали при локализации тромбоза в бедренном сегменте чаще, чем в первой группе. При такой локализации тромба частота хирургической профилактики и ее отсутствие в рассматриваемой группе одинакова, тогда как при обнаружении флотирующего тромба в илиокавальном сегменте значительно возрастает - с 13,7% до 38,4%.

Чистота имплантации кава-фильтра в анализируемых группах представлена на рисунке 3.3.

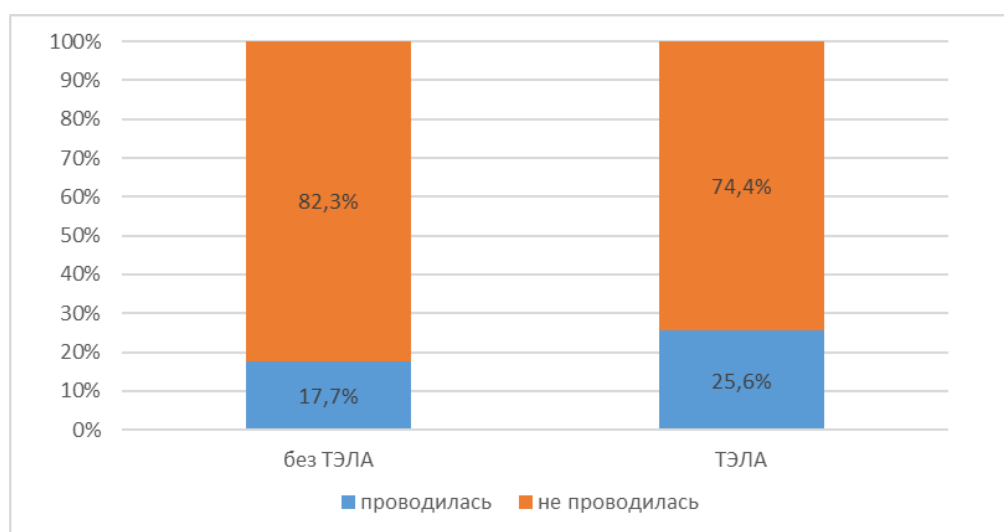


Рисунок 3.3 - Сравнительная частота имплантации кава-фильтра в анализируемых

группах (венозный тромбоз, осложнённый и неосложнённый ТЭЛА)

Полученные результаты (рисунок 3.3) свидетельствуют, что среди пациентов, ранее перенесших ТЭЛА, в сравнении с теми, у кого её не было, частота выполнения хирургической профилактики статистически значимо выше - 25,6% и 17,7% соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, вопрос о хирургической профилактике легочной эмболии либо ее рецидива рассматривался прежде всего при локализации проксимальной части тромба в илиокавальном сегменте. Факт уже перенесенной легочной эмболии - являлся дополнительным критерием при определении показаний к выполнению эндоваскулярного вмешательства.

Данные о частоте имплантации кава-фильтра в зависимости от локализации флотирующей части тромба в обеих группах представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 - Частота имплантации кава-фильтра в анализируемых группах в зависимости от локализации флотирующей части тромба в момент поступления пациентов в хирургический стационар.

Отсутствие или наличие ТЭЛА	Локализация флотирующего тромба (сегменты)	Фильтр имплантирован		Фильтр не использовали		Всего пациентов (n)
		n	%	n	%	
Группа 1 (без ТЭЛА)	Голено-подколенный	7	15,6%	38	84,4%	45
	Бедренный	46	31,8%	99	68,2%	145
	Илио-кавальный	70	57,4%	52	42,6%	122
	Всего пациентов	123*	39,4%	189	60,6%	312
Группа 2 (ТЭЛА)	Голено-подколенный	10	17,5%	47	82,5%	57
	Бедренный	62	37,6%	103	62,4%	165
	Илио-кавальный	41	73,2%	15	26,8%	56
	Всего пациентов	113**	40,6%	165	59,4%	278

Примечание: У 10 больных первой группы* и 46 второй** - вопрос об имплантации кава-фильтра решен не сразу при поступлении, а позже в таких случаях, как неэффективность антикоагулянтной терапии, сохраняющийся значительный перфузионный дефицит после

проведения тромболитической терапии, а также при проксимальных, даже небольших флотирующих тромбах у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Проведенный межгрупповой анализ, представленный в таблице 3.1 показал, что лишь при локализации эмболоопасной верхушки тромба в илиокавальном сегменте и перенесенной ранее ТЭЛА, имплантация кава-фильтра проводилась чаще чем, когда эмболия отсутствовала - 73,2% и 57,4% соответственно. При локализации тромба дистальнее: в бедренном и голеноподколенном сегментах - факт уже имеющейся эмболии не играл существенной роли в решении вопроса о хирургической профилактике.

3.2.2. Протяжённость флотирующего тромба, как критерий необходимости имплантации фильтра

Ранее мы уже касались вопроса о протяженности флотирующей части тромба среди наших пациентов. В данном разделе мы анализируем протяженность и локализацию флотирующего тромба, при которых была выполнена/не выполнена хирургическая профилактика. Данные о больных первой группы (тромбоз без ТЭЛА) представлены на рисунке 3.4.

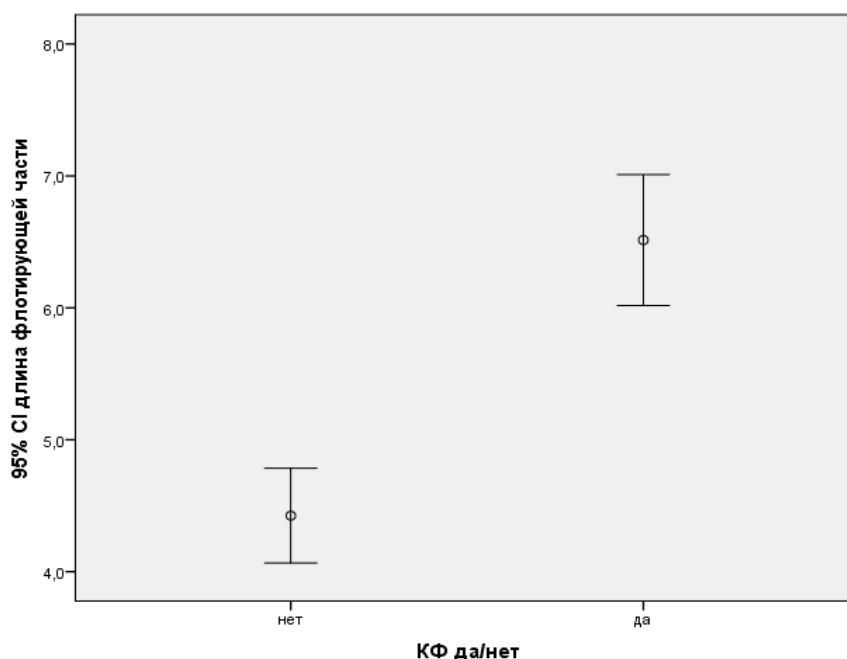


Рисунок 3.4 - Протяженность флотирующего тромба среди пациентов группы 1, которым выполнена/не выполнена хирургическая профилактика

Данные рисунка 3.4 демонстрируют, что среди пациентов первой группы с изолированным флеботромбозом, которым имплантирован кава-фильтр, протяженность флотирующей части тромба была достоверно ($p<0,001$) больше: $6,5\pm2,7$ см, чем среди тех, кому проводилась только антикоагулянтная терапия - $4,4\pm2,5$ см (рисунок 3.4).

Результаты во второй группе больных (тромбоз, осложнённый ТЭЛА) отражены на рисунке 3.5.

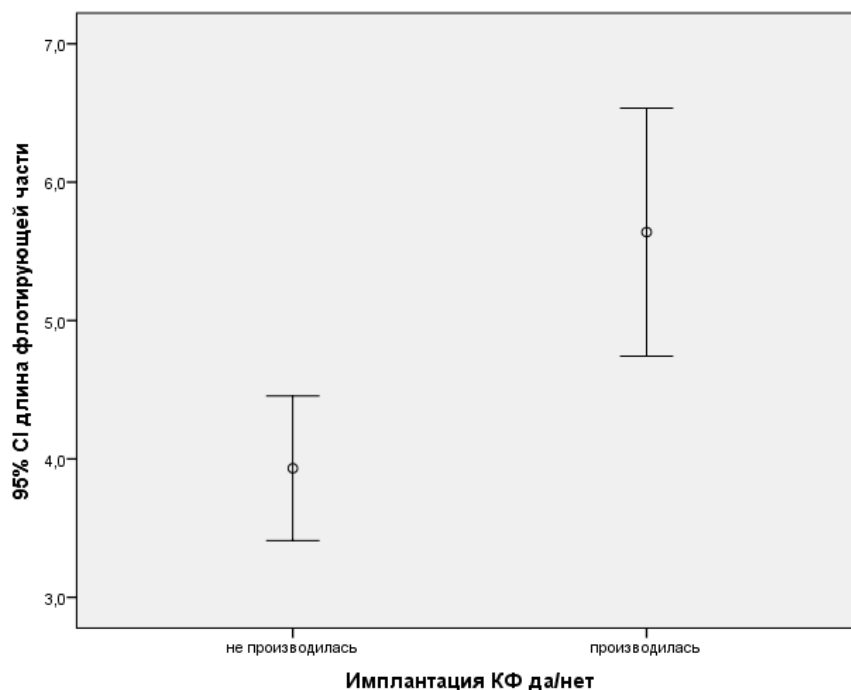


Рисунок 3.5 - Протяженность флотирующего тромба среди пациентов группы 2 (тромбоз, осложнённый ТЭЛА), которым выполнена/не выполнена хирургическая профилактика

Установлено (рисунок 3.5), что у пациентов, которым выполнена имплантация кава-фильтра, протяженность флотирующего тромба также была достоверно больше ($5,6\pm2,9$ см), чем среди тех, кому проводилась только антикоагулянтная терапия ($3,8\pm2,3$ см; $p<0,001$), но эта величина была в среднем меньшей, чем у пациентов без ТЭЛА.

Таким образом, к вопросу о необходимости профилактических мероприятий обращались в случаях предупреждения именно рецидива легочной эмболии даже

при меньшей протяженности флотирующей части тромба. В наших случаях можно выделить два основных показания, к выполнению хирургической профилактики: флотирующий тромб в илиокавальном сегменте с протяженностью более 6 см, факт имевшей место лёгочной эмболии. У остальных больных антикоагулянтная терапия оказалась единственной эффективной мерой предупреждения первичной, либо рецидивной ТЭЛА.

3.2.3. Выбор модели фильтра

Для хирургической профилактики ТЭЛА мы использовали как съёмные, так и постоянные модели кава-фильтров (рисунок 3.6).

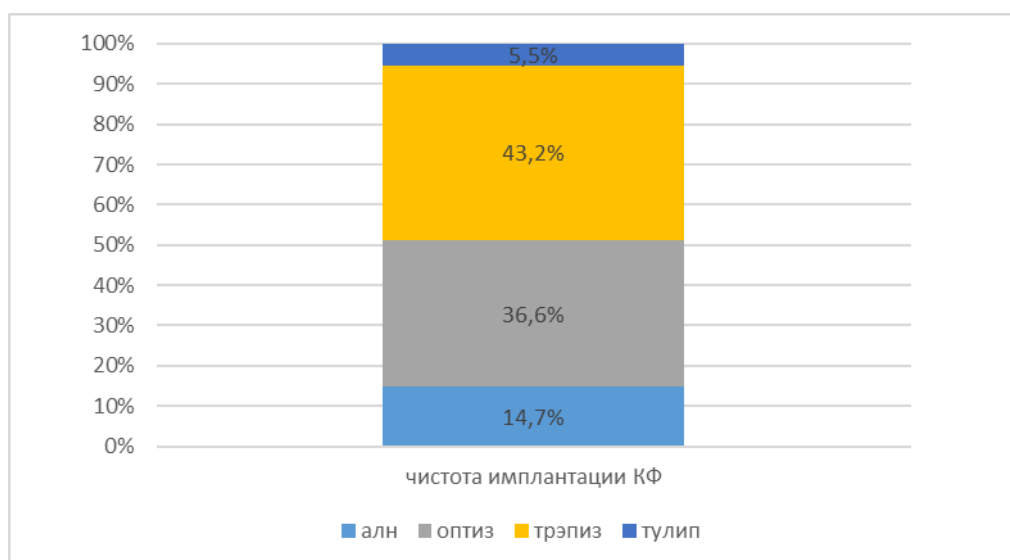


Рисунок 3.6 - Частота имплантации различных моделей кава-фильтров

Анализ имплантаций в обеих группах различных фильтрующих устройств 292 больным, представленный на рисунке 3.6 выявил, что съёмные модели установлены 166 пациентам (56,8%), при этом, фильтры с небольшим сроком снятия составляли, большую часть - 107 или 64,4%.

Средний возраст пациентов, перенесших хирургическую профилактику путем имплантации различных моделей кава-фильтров, представлен на рисунке 3.7.

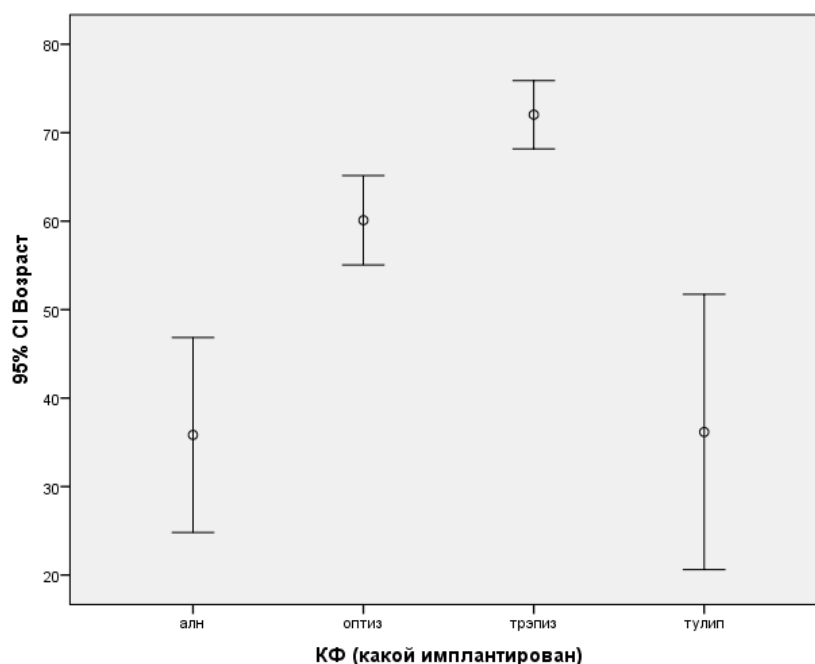


Рисунок 3.7 - Возраст пациентов, у которых использовали разные кава-фильтры

По данным рисунка 3.7, средний возраст пациентов, перенесших имплантацию кава-фильтров с длительным сроком снятия («Tulip» и «Aln») был статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем у больных у которых использовали устройство «Optease», удаляемое в течение 3-х недель или постоянного – «Trease»: $37 \pm 8,9$ лет; $58,9 \pm 14,1$ и $67,7 \pm 11,1$ лет соответственно.

Нами также анализированы факторы риска, при которых венозный фильтр чаще имплантируют. Оказалось, что наиболее часто фильтр устанавливали больным после каких-либо хирургических вмешательств (8,2%), перенесших травму (9,8%) и имеющим злокачественные новообразования (18,0%). Анализ взаимосвязи между факторами риска развития венозного тромбоза у пациента и имплантацией тех или иных кава-фильтров выявил, что всем пациентам молодого возраста с устранимыми факторами риска выполняли установку моделей только с большим сроком их удаления.

Среди таких факторов были беременность (25,0%), ранее перенесенная операция травматологического, хирургического либо гинекологического профиля. У больных, перенесших имплантацию постоянных моделей, преобладали больные с онкологическими заболеваниями (33,4%), преклонного возраста,

перенесшие различные хирургические либо травматологические вмешательства (14,8%). Ещё 23,6% - имели тяжелую сопутствующую терапевтическую патологию. Кава-фильтры с малым сроком удаления использовали у 5 – 7% пациентов после хирургических операций: до 14,4% из них имели травматологический либо онкологический анамнез (16,3%), еще 25,4% - значительную терапевтическую патологию.

3.3. Причины окклюзии НПВ в зоне фильтра

К моменту окончания стационарного лечения нам удалось оценить состояние кава-фильтра и НПВ в зоне его нахождения у 267 пациентов, что составило 91,4% от общего числа имплантаций. Среди тромботических событий после имплантации кава-фильтра нами рассматривались эмболия в фильтр либо развитие тромбоза *in situ* в зоне его установки. Кроме того, возможна прогрессия исходного тромбоза илиокавального сегмента в тех случаях, когда не проводилась эндоваскулярная тромбэктомия из инфраренального отдела НПВ, и фильтр как-бы «насаживался» на верхушку тромба, но эту причину окклюзии фильтра невозможно отличить от тромбоза *in situ* в зоне его установки.

У 144 (79,6%) пациентов в зоне кава-фильтра, имплантированного в связи с эмболоопасным характером проксимальной части тромба на момент поступления в стационар, в ближайшем периоде после его размещения отсутствовали признаки его эмболической либо тромботической окклюзии. Если это так, то полученные данные, казалось бы, показывают, что показания к хирургической профилактике в этих случаях были завышены. С другой стороны, вопрос о целесообразности имплантации кава-фильтра следует рассматривать при анализе более продолжительного периода времени, точнее до момента, когда тромб перестанет быть эмболоопасным, что в подавляющем большинстве случается лишь на амбулаторном этапе лечения пациента.

Тем не менее полученные данные свидетельствуют, что частота тромбоза *in situ* достигает 15,0% независимо от модели устройства (40 больных). В случаях

внезапной артериальной гипотензии, болевого синдрома с локализацией в поясничной области, данных УЗИ, при котором в проекции кава-фильтра визуализируется тромбоэмбол, а протяжённость исходного флотирующего тромба уменьшается, эмболический генез окклюзии не вызывает сомнений. Ее частота в ближайшие сроки после имплантации фильтра, по нашим данным, достигает 17,2% (46 пациентов).

Все выше обозначенные пациенты, перенесшие имплантацию кава-фильтра (267 человек), были разделены на три группы в зависимости от состояния фильтра к моменту окончания стационарного этапа лечения: фильтр проходим (n=181), тромбирован (n=40) или имеются признаки его эмболической окклюзии (n=46). Между ними проведено сравнение по локализации проксимальной части тромба на момент имплантации кава-фильтра, что представлено в таблице 3.2.

Таблица 3.2 - Локализация проксимальной части тромба на момент имплантации кава-фильтра и итог лечения в хирургическом стационаре

Проксимальная локализация тромбоза: сегменты	Состояние кава-фильтра по итогам лечения в стационаре			Всего пациентов n=267 (%)
	Проходим n=181 (%)	Тромбирован n=40 (%)	Эмболическая окклюзия n=46 (%)	
Голено-подколенный	18 (9,9%) [5,7-16,7]	2 (5%) [1,1-20,7]	3 (6,5%) [1,8-21,3]	23 (8,6%) [5,3-13,8]
Бедренный	78 (43,1%) [34,4-52,2]	12 (30%) [15,9-49,3]	28 (60,9%) [43-76,2]	118 (44,2%) [37-51,7]
Илиокавальный	85 (47%) [38,1-56]	26 (65%) [45,7-80,4]	15 (32,6%) [18,6-50,7]	126 (47,2%) [39,9-54,6]
p-value (тест Хи-квадрат с коррекцией Хольма)				
Проходим		0,194	0,194	
Тромбирован			0,03	

Полученные данные, представленные в таблице 3.2 позволяют констатировать, что локализация проксимальной части тромба оказывает непосредственное влияние на генез окклюзии фильтрующего устройства. Чаще всего фильтр был проходим при исходном тромбозе голено-подколенного сегмента: в 78,3% случаев (18 из 23 наблюдений). Эмболическая окклюзия зоны фильтра при тромбозе бедренного сегмента в 2,3 раза встречалась чаще, чем

тромботическая. В тоже время частота окклюзии фильтра при исходном тромбозе илиокавального сегмента отмечена в 32,5% наблюдений (41 из 126 случаев), при этом тромботическая её природа зарегистрирована в 1,7 раза чаще, чем эмболическая.

Среди пациентов, распределенных в подгруппы в зависимости от конечного состояния кава-фильтра к моменту окончания стационарного этапа лечения, проведено сравнение по ряду дополнительных характеристик. Обнаружено, что межгрупповые различия по демографическим критериям между ними отсутствовали. Ни длительность заболевания, ни факт перенесенной легочной эмболии до поступления в стационар, ни какие-либо ранее изученные факторы риска не оказывали достоверного влияния на состояние фильтра в процессе стационарного лечения. Выявленная ранее положительная корреляция между двусторонним характером тромбоза и частотой тромбоэмболии легочных артерий в данном случае не нашла своего подтверждения. Среди пациентов всех групп, частота выявления двустороннего тромботического поражения не различалась, составляя в среднем 28,5%.

Результаты анализа взаимосвязи между локализацией проксимальной части тромба в системе нижней поллой вены на момент имплантации кава-фильтра и его состоянием к моменту выписки пациента из стационара представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 - Точная локализация проксимальной части тромба на момент имплантации кава-фильтра и итог лечения в стационаре

Проксимальный уровень тромбоза	Состояние кава-фильтра по итогам лечения в стационаре			Всего больных n=267 (%)
	Проходим n=181 (%)	Тромбирован n=40 (%)	Эмболическая окклюзия n=46 (%)	
Вены голени	3 (1,7%) [0,3-9,3]	2 (5%) [0,6-30,9]	0 (0%) [0-21,5]	5 (1,9%) [0,4-7,6]
Подколенная вена	15 (8,3%) [3,5-18,5]	0 (0%) [0-23,9]	3 (6,5%) [1,1-30,6]	18 (6,7%) [3-14,4]
Поверхностная бедренная вена	33 (18,2%) [10,2-30,4]	6 (15%) [4-42,8]	17 (37%) [17,2-62,3]	56 (21%) [13,5-31]

Продолжение таблицы 3.3

Общая бедренная вена	45 (24,9%) [15,4-37,6]	6 (15%) [4-42,8]	11 (23,9%) [9-50,1]	62 (23,2%) [15,4-33,5]
Наружная подвздошная вена	42 (23,2%) [14-35,9]	10 (25%) [9-53]	10 (21,7%) [7,7-47,9]	62 (23,2%) [15,4-33,5]
Общая подвздошная вена	20 (11%) [5,2-22]	4 (10%) [2-37,1]	2 (4,3%) [0,5-27,8]	26 (9,7%) [5-18,1]
НПВ	23 (12,7%) [6,3-24]	12 (30%) [11,9-57,7]	3 (6,5%) [1,1-30,6]	38 (14,2%) [8,3-23,4]
p-value (тест Хи-квадрат с коррекцией Хольма)				
Проходим		0,094	0,137	
Тромбирован			0,023	

Из таблицы 3.3 следует, что эмболическая окклюзия статистически значимо ($p=0,023$) чаще развивается при локализации тромба в бедренных венах, тогда как его начальная локализация в подвздошных или нижней полой вене чаще является причиной тромботической окклюзии.

Нами установлено, что на состояние кава-фильтра оказывает влияние не только локализация тромбоза, но и его характер, что отражено в таблице 3.4.

Таблица 3.4 - Характер проксимальной части тромба на момент имплантации кава-фильтра и исход лечения в стационаре

Характеристика проксимальной части тромба	Состояние кава-фильтра по итогам лечения в стационаре			Всего больных $n=267$ (%)
	Проходим $n=181$ (%)	Тромбирован $n=40$ (%)	Эмболическая окклюзия $n=46$ (%)	
Флотирующий	144 (79,6%) [72,9-85,2]	28 (70%) [53,5-83,4]	46 (100%) [92,3-100]	218 (81,6%) [76,5-86,1]
Окклюзивный или пристеночный	37 (20,4%) [14,8-27,1]	12 (30%) [16,6-46,5]	0 (0%) [0-7,7]	49 (18,4%) [13,9-23,5]
p-value (тест Хи-квадрат с коррекцией Хольма)				
Проходим		0,188	0,002	
Тромбирован			<0,001	

Из таблицы 3.4 следует, что до 30,0% пациентов с тромботической окклюзией кава-фильтра на момент имплантации имели даже неокклюзивный характер проксимальной части тромба.

Особую роль в частоте и причине тромботического события в зоне расположения кава-фильтра имеет протяженность свободной (нефиксированной) части тромба. Полученные нами данные представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 - Зависимость состояния фильтра от протяженности флотирующего тромба

Характеристика флотирующего тромба	Состояние кава-фильтра по итогам лечения в стационаре			Всего больных* (n=218)
	Проходим (n= 144)	Тромбирован (n=28)	Эмболическая окклюзия (n=46)	
Средняя длина (см)	6,1	6,8	7,6	6,5
Стандартное отклонение	2,3	3,6	2,6	2,6
Минимум (см)	2,3	2	2	2
Максимум (см)	15	16	15	16
Медиана (см)	6	5,8	8	6
25-й перцентиль (см)	4,6	4	6	5
75-й перцентиль (см)	7	8	9	8
p-value (тест Хи-квадрат с коррекцией Хольма)				
Проходим		0,745	<0,001	
Тромбирован			0,192	

Примечание: * - Учтены только пациенты, у которых перед имплантацией кава-фильтра обнаружен тромб, имеющий флотирующий характер.

Как следует из таблицы 3.5, среди пациентов, имевших при контрольном ультразвуковом исследовании признаки эмболического поражения кава-фильтра, протяженность флотирующей части тромба на этапе его установки была статистически значимо больше ($7,6 \pm 2,6$ см), чем у пациентов с проходным кава-фильтром - $6,1 \pm 2,3$ см ($p < 0,001$).

Анализ протяженности флотирующего тромба, оставшегося после эпизода тромботического события, подтвердил гипотезу об эмболическом генезе окклюзии НПВ в зоне фильтра. Протяженность свободной части в данной группе уменьшилась до $4,7 \pm 2,2$ см, тогда как у больных с проходным кава-фильтром составила $5,9 \pm 2,6$ см, т.е. не изменилась. У больных, у которых мы предполагали

тромбоз кава-фильтра, длина свободной части также уменьшилась до $5,1 \pm 2$ см, в связи с чем можно предполагать, что у части пациентов этой группы также первоначально имела место эмболия в кава-фильтр, что не было своевременно верифицировано из-за отсутствия ярких клинических проявлений и обнаружено уже по данным УЗИ в виде тромбоза НПВ, как в зоне кава-фильтра, так и инфраренальном ее отделе. Статистически значимых различий между группами в протяженности свободной части тромба выявлено не было.

Изменилась ли локализация проксимальной части тромба по данным контрольного УЗИ среди пациентов анализируемых групп? Полученные данные (от числа пациентов, у которых тромбоз в системе НПВ сохранился) представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 - Локализация проксимальной тромба по данным контрольного УЗАС в анализируемых группах больных

Уровень тромбоза на момент выписки из больницы	Состояние кава-фильтра по итогам лечения в стационаре			Всего больных n=267 (%)
	Проходим n=181 (%)	Тромбирован n=40 (%)	Эмболическая окклюзия n=46 (%)	
Вены голени	3 (1,7%) [0,3-9,3]	0 (0%) [0-23,9]	1 (2,2%) [0,1-24,8]	4 (1,5%) [0,3-7,1]
Подколенная вена	16 (8,8%) [3,8-19,2]	0 (0%) [0-23,9]	5 (10,9%) [2,6-36]	21 (7,9%) [3,7-15,8]
Поверхностная бедренная вена	29 (16%) [8,6-27,8]	3 (7,5%) [1,3-34,1]	12 (26,1%) [10,2-52,2]	44 (16,5%) [10-26]
Общая бедренная вена	49 (27,1%) [17,1-40]	2 (5%) [0,6-30,9]	3 (6,5%) [1,1-30,6]	54 (20,2%) [12,9-30,2]
Наружная подвздошная вена	43 (23,8%) [14,5-36,5]	2 (5%) [0,6-30,9]	7 (15,2%) [4,4-40,9]	52 (19,5%) [12,3-29,4]
Общая подвздошная вена	16 (8,8%) [3,8-19,2]	2 (5%) [0,6-30,9]	1 (2,2%) [0,1-24,8]	19 (7,1%) [3,3-14,8]
НПВ	25 (13,8%) [7,1-25,3]	31 (77,5%) [49,4-92,4]	17 (37%) [17,2-62,3]	73 (27,3%) [18,8-37,9]
p-value (тест Хи-квадрат с коррекцией Хольма)				
Проходим		<0,001	0,002	
Тромбирован			0,005	

Данные таблицы 3.6 свидетельствуют, что среди пациентов с проходимым кава-фильтром локализация тромбоза в венах конечностей и таза осталась без изменений. Наибольшая динамика (уменьшение частоты его встречаемости на 17,4%) выявлена у пациентов с эмболической окклюзией кава-фильтра при исходной локализации тромба в общей бедренной вене, что, возможно, связано с наличием в данной области крупных магистралей (глубокая бедренная вена, большая подкожная вена). Среди пациентов с тромботической окклюзией кава-фильтра наибольшие изменения были в подвздошных венах.

3.4. Оценка риска отрыва флотирующего тромба

Как было отмечено в предыдущем разделе, специфика имеющихся данных не позволила нам оценить коэффициенты распространённости или вероятность развития ТЭЛА у разных категорий пациентов с тромбозом вен нижних конечностей до момента их поступления в стационар. Тем не менее, имеющиеся данные позволяют оценить риски отрыва тромба в процессе лечения, т.е. вероятность ТЭЛА или эмболии в кава-фильтр, в том числе в зависимости от различных характеристик пациента и полученного им лечения.

В данном случае мы также воспользуемся оценкой регрессии Кокса, но уже в её классическом варианте: событием была ТЭЛА во время лечения или эмболия в кава-фильтр (эта переменная принимает значение 1, если данные явления были зафиксированы у пациента, и 0 - в противном случае), а временем наступления события (или временем цензурирования для пациентов, не столкнувшихся с ТЭЛА или эмболией в кава-фильтр во время лечения) - срок пребывания пациента в стационаре (в днях).

В число объясняющих и контрольных переменных были включены:

- пол пациента (0 - для женщин (это базовая категория для данной переменной), 1 - для мужчин);
- возраст пациента: отдельно оценивались спецификации, в которые возраст включался в виде количественной переменной (в годах) или

категориальной переменной (с базовой категорией менее 50 лет, остальные две категории - 51-70 лет, более 70 лет);

- локализация тромбоза при поступлении в стационар: отдельно оценивались спецификации, в которых локализация включалась как переменная с 7 категориями (подколенная вена, поверхностная бедренная вена, общая бедренная вена, наружная подвздошная вена, общая подвздошная вена и НПВ с базовой категорией «вены голени») или как переменная с 3 категориями (бедренный сегмент, илиокавальный сегмент с базовой категорией «голеноподколенный сегмент»). Для лиц с двусторонним тромбозом учитывался проксимальный из уровней тромбоза;
- характер основного тромбоза при поступлении в стационар (0 - не флотирующий, 1 - флотирующий). Для индивидов с двусторонним тромбозом, при наличии эмболоопасного тромба хотя бы с одной стороны, присваивалось значение 1, т.е. «флотирующий». Оценивалась также спецификация, где вместо переменной «характер тромбоза» включалась переменная длина свободной части тромба, которая принимала значение 0 для пациентов с не эмболоопасным тромбозом, а для пациентов с не флотирующими тромбами с обеих сторон - максимальное значение из длин свободной части тромба. Эта переменная участвовала в регрессии либо как количественная (в см), либо как категориальная (базовая категория - 0 см, т.е. не флотирующий тромб, остальные категории флотирующий тромб протяжённостью: 0,1 - 3 см; 3,1 - 4,5 см; 4,6 - 7,0 см; более 7 см);
- двусторонний тромбоз при поступлении (0 - нет, 1 - да);
- проведение пациенту какой-либо операции в последние 45 дней перед поступлением в стационар (0 - нет, 1 - да);
- травматологический анамнез (0 - нет, 1 - да);

- наличие у пациента хотя бы одного из факторов риска в категории «онкология, химиотерапия и/или метастазы без выявленного первичного источника» (0 - нет, 1 - да);
- наличие у пациента терапевтической патологии (0 - нет, 1 - да);
- тип антикоагулянтной терапии, проведённой в стационаре (базовая категория - «Гепарин», остальные категории: Гепарин в комбинации с Варфарином, НМГ, НМГ в комбинации с Варфарином, Ривароксабан).

Экспонированные значения коэффициентов, полученных по результатам оценки регрессии Кокса для каждой объясняющей переменной, будут показывать отношение рисков отрыва тромба (hazard ratios, HR): для категориальной переменной - среди данной категории пациентов по сравнению с группой пациентов, относящихся к базовой категории данной переменной; для количественной переменной - в среднем, при увеличении значения переменной на единицу.

Поскольку в наших данных всем пациентам проводилась антикоагулянтная терапия во время пребывания в стационаре, выявленные с помощью нашего анализа взаимосвязи будут характерны только для пациентов, проходящих подобное лечение. Для пациентов, не получающих какой-либо подобной терапии, могут быть характерны иные наборы характеристик, связанных с риском эмболии. Кроме того, в зависимости от состояния больного и его динамики лечение могло корректироваться (мог быть назначен низкомолекулярный гепарин вместо нефракционированного гепарина, добавлен к терапии варфарин), то есть отношения рисков отрыва тромба, которые мы получим для переменной «тип антикоагулянтной терапии», могут быть смещёнными в силу обратного влияния со стороны состояния пациента, в свою очередь, связанного с риском эмболии, на выбор терапии.

Наконец, проводимое лечение могло влиять или не влиять на состояние тромба у пациентов: в случае эффективности переводить тромб из флотирующего в не флотирующий или уменьшать длину флотирующей части тромба, в случае неэффективности - не мешать росту последней. Поэтому те характеристики

тромбоза, которые были зафиксированы в момент поступления пациента в стационар и которые мы включаем в регрессию в качестве объясняющих переменных, могли меняться во время пребывания больных в стационаре, причём направление этого изменения могло быть разным в зависимости от эффективности лечения для каждого пациента в отдельности. Иными словами, нам неизвестны характеристики тромбоза пациентов, у которых случилась эмболия в кава-фильтр или ТЭЛА во время лечения, на тот момент, когда это событие произошло - только на момент поступления в стационар. Если эффективность лечения коррелирует с этими характеристиками (например, один и тот же тип терапии менее эффективен для пациентов более старшего возраста, имеющих эмболоопасный тромб большей длины) и если мы не можем с помощью какой-либо переменной контролировать эффективность лечения, тогда отношения шансов при тех характеристиках, которые, предположительно, связаны с эффективностью терапии, будут смещёнными из-за влияния этой ненаблюдаемой переменной, то есть будут отчасти отражать её связь с риском отрыва тромба.

Результаты оценки спецификаций регрессии Кокса для отрыва тромба во время лечения в стационаре представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 - Результаты оценки регрессий Кокса для риска отрыва тромба во время лечения в стационаре

Переменная/ Категория	Отношение рисков отрыва тромба [95% доверительный интервал]					
	Спецификация					
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Мужчины (Баз.кат. - Женщины)	1.117 [0.601,2.078]	1.28 [0.694,2.359]	0.998 [0.522,1.909]	1.164 [0.621,2.182]	0.915 [0.483,1.734]	1.103 [0.585,2.080]
Возраст (лет)	1.007 [0.987,1.029]	1.012 [0.995,1.030]	1.023 [1.000,1.047]	1.031** [1.009,1.054]	1.016 [0.993,1.039]	1.024* [1.004,1.045]
Локализация тромбоза на момент поступления в стационар, максимальный уровень (Баз.кат. - НПВ)						
ПВ	1.047 [0.249,4.407]		2.073 [0.485,8.866]		2.352 [0.522,10.593]	
ПБВ	2.879 [0.915,9.057]		2.066 [0.687,6.211]		2.839 [0.880,9.158]	
ОБВ	2.488 [0.724,8.546]		3.688* [1.256,10.828]		4.319* [1.219,15.307]	

Продолжение таблицы 3.7

НарПВ	3.597*	2.963	2.824			
	[1.010,12.805]	[0.950,9.241]	[0.815,9.784]			
ОбщПВ	0.771	0.464	0.401			
	[0.187,3.175]	[0.102,2.099]	[0.082,1.955]			
Локализация тромбоза на момент поступления в стационар, максимальный уровень (Баз.кат. - Голено-подколенный сегмент)						
Бедренный сегмент	2.588	1.715	1.568			
	[0.826,8.112]	[0.493,5.967]	[0.482,5.098]			
Илио-кавальный сегмент	1.774	0.977	0.725			
	[0.538,5.854]	[0.268,3.564]	[0.202,2.598]			
Характер тромбоза (Баз.кат. - Неэмболоопасный)						
Эмболоопасный	22.328***	25.624***				
	[4.828,103.256]	[5.727,114.653]				
Длина свободной части тромба (см), максимальная	1.357***	1.339***				
	[1.262,1.459]	[1.251,1.432]				
Длина свободной части тромба, максимальная (Баз.кат. - 0 см, неэмболоопасный тромб)						
0.1 - 3 см		3.158	4.043			
		[0.394,25.292]	[0.524,31.216]			
3.1 - 4.5 см		7.034*	8.969*			
		[1.225,40.380]	[1.593,50.487]			
4.6 - 7.0 см		22.478***	27.249***			
		[4.454,113.431]	[5.657,131.264]			
Более 7 см		64.058***	69.401***			
		[12.636,324.748]	[13.743,350.474]			
Двусторонний тромбоз (Баз.кат. - Нет)	1.235	1.219	1.872	1.59	1.608*	1.283
	[0.553,2.759]	[0.583,2.548]	[0.855,4.098]	[0.747,3.384]	[0.772,3.351]	[0.626,2.629]
Проведение пациенту какой-либо операции до поступления в стационар (Баз.кат. - Нет)	1.113	0.937	0.845	0.779	0.925	0.769
	[0.296,4.190]	[0.263,3.337]	[0.275,2.600]	[0.270,2.253]	[0.243,3.520]	[0.207,2.853]
Травматологический анамнез (Баз.кат. - Нет)	2.004	1.894	2.213*	2.245*	1.441	1.458
	[0.876,4.584]	[0.828,4.335]	[1.019,4.806]	[1.035,4.871]	[0.669,3.106]	[0.686,3.102]
Онкология, химиотерапия или метастазы без выявленного первоначального источника (Баз.кат. - Нет)	2.791**	2.364*	2.260*	1.979*	1.865	1.619
	[1.333,5.845]	[1.139,4.909]	[1.120,4.562]	[1.023,3.827]	[0.900,3.867]	[0.819,3.197]
Терапевтическая патология (Баз.кат. - Нет)	0.306**	0.331**	0.316**	0.353**	0.270***	0.291**
	[0.144,0.651]	[0.157,0.698]	[0.144,0.692]	[0.166,0.747]	[0.124,0.585]	[0.138,0.615]
Тип антикоагулянтной терапии в стационаре (Баз.кат. - Гепарин нефракционированный)						
Гепарин и Варфарин	3.043***	2.917**	4.183***	3.575***	2.145*	1.869
	[1.571,5.893]	[1.514,5.623]	[2.094,8.353]	[1.827,6.995]	[1.071,4.298]	[0.931,3.751]
НМГ	1.567	1.484	2.176	1.778	1.858	1.561
	[0.652,3.764]	[0.627,3.514]	[0.860,5.505]	[0.703,4.498]	[0.838,4.115]	[0.707,3.447]

Продолжение таблицы 3.7

НМГ и Варфарин	4.521 [0.557,36.670]	3.492 [0.423,28.802]	5.11 [0.977,26.732]	4.553 [0.708,29.289]	2.148 [0.227,20.313]	1.91 [0.201,18.158]
Ривароксабан	0.139 [0.011,1.781]	0.132 [0.010,1.683]	0.234 [0.017,3.157]	0.259 [0.021,3.220]	0.124 [0.008,2.036]	0.135 [0.009,2.084]
Кол-во набл.	1298	1298	1298	1298	1298	1298
Псевдо R-квадрат	0.192	0.181	0.225	0.208	0.244	0.231
p-value (Wald Chi-square stat.)	0	0	0	0	0	0
AIC	540	541	519	524	513	515
BIC	633	618	612	601	622	608

Примечание: * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$

Полученные нами результаты, представленные в таблице 3.7 состоят в следующем:

- 1) С увеличением возраста пациента на 1 год риск отрыва тромба возрастает, в среднем, в 1,03 раза, при прочих равных условиях.
- 2) Риск отрыва тромба существенно выше при локализации тромба на уровне бедренного сегмента, а точнее общей бедренной вены по сравнению с нижней поллой веной.
- 3) Риск отрыва флотирующего тромба более чем в 25 раз превышает риск отрыва тромба при окклюзивном или пристеночном характере проксимальной его части. При этом каждый дополнительный сантиметр флотирующей части тромба повышает риск отрыва в 1,3 раза, при прочих равных условиях. Риск отрыва тромба, если длина его свободной части не превышает 3 см, статистически значимо не отличается от риска эмболии при исходно не флотирующем тромбе - существенная разница появляется для групп с длиной флотирующего тромба более 3 см. Если же сравнивать подгруппы пациентов с флотирующим тромбом и разной длиной его свободной части, то группы 0,1 - 3 см и 3,1 - 4,5 см существенно не различаются между собой по риску эмболии, поэтому можно сказать, что устойчивое возрастание риска отрыва свободной части тромба, как по сравнению с не флотирующим тромбозом, так и по сравнению с относительно небольшой длиной свободной части тромба, возникает при его

длине более 4,5 см. Мы не можем установить более точное значение эмболоопасной длины флотирующей части тромба, ниже которой можно считать риск отрыва тромба незначительным, а значит, не требующим установки кава-фильтра - только то, что с ростом этой длины риск, в среднем, увеличивается. Связано это с тем, что всем пациентам в нашей выборке проводилась антикоагулянтная терапия, поэтому полученные данные говорят о соотношении эмболоопасности разных длин тромбов только на фоне лечения. Если лечение эффективно, тогда вероятность эмболии уменьшается, в том числе для тех тромбов, которые без этого лечения могли быть наиболее эмболоопасными, то есть мы получаем завышенную среднюю длину неопасных тромбов. Если, наоборот, лечение «не работает» или недостаточно эффективно, тогда опасными могут стать и тромбы с относительно меньшей длиной, чем у пациентов с эффективной терапией.

- 4) Двусторонний характер тромбоза связан с увеличением риска отрыва тромба примерно в 1,6 раза по сравнению с односторонним тромботическим поражением. Наличие злокачественного новообразования или метастазов без выявленного первичного источника и прохождение курса химиотерапии увеличивают риск отрыва тромба в 2,0 раза, травматологический анамнез – в 2,2 раза.

Учитывая, что ключевым моментом при проведении регрессионного анализа у наших больных является прием ими антикоагулянтов хотелось бы отметить, что тромбоз кава-фильтра также наиболее часто возникал в сроки 5 месяцев, 1 и 3 года от момента его имплантации (в среднем $3,1 \pm 5,1$ лет). В течение первого года основной причиной этого служит несоблюдение пациентами регламента приема антикоагулянтов, либо неправильное их назначение врачами на амбулаторном этапе лечения. Лишь 11,1% пациентов с рецидивом венозного тромбоза при повторной госпитализации в стационар с тромбозом НПВ до кава-

фильтра принимали какие-либо антикоагулянты. Вопросы, связанные с ее проведением, будут рассмотрены нами далее.

В заключении этой главы следует подчеркнуть следующие моменты. *Во-первых*, имплантация кава-фильтра служит надёжным средством предотвращения ТЭЛА и её рецидива, несмотря на довольно высокую частоту тромботической окклюзии НПВ в зоне его расположения, которая достигает 15,0%. Эмболическая окклюзия фильтра в течение периода госпитализации развивается в 17,2% наблюдений. То есть с такой частотой фильтр предотвращает ТЭЛА или её рецидив. То есть, фильтр примерно у каждого 6 пациента реально предотвратил ТЭЛА!

Во-вторых, риск отрыва флотирующего тромба более, чем в 25 раз превышает таковой при окклюзивном или пристеночном тромбозе. При этом каждый дополнительный 1 см флотации повышает риск отрыва в 1,3 раза. Устойчивое возрастание риска отрыва свободной части тромба, как по сравнению с не флотирующим тромбозом, так и по сравнению с относительно небольшой длиной сводной части тромба, возникает при его длине более 4,5 см.

В-третьих, риск отрыва тромба существенно выше при локализации флотирующего тромба в бедренной вене (HR-4,319 по сравнению с НПВ).

В-четвёртых, опасность отрыва флотирующего тромба повышается при билатеральном тромбозе (в 1,6 раза), наличии у пациента злокачественного новообразования (в 2 раза), травматологического анамнеза в 2,2 раза.

И, наконец, *в-пятых*, имплантация кава-фильтра оправдана только при правильном выборе показаний для его применения.

Глава 4. ОСОБЫЕ СЛУЧАИ В ХИРУРГИИ МАГИСТРАЛЬНЫХ ВЕН У РАССМАТРИВАЕМОГО КОНТИНГЕНТА БОЛЬНЫХ

В настоящее время стандартной хирургической процедурой, направленной на предотвращение ТЭЛА служит имплантация кава-фильтра. Вместе с тем в клинической практике нередки случаи, когда проведение такой операции невозможно или, в силу разных обстоятельств, нежелательно. Речь идёт о тромбозе НПВ, который распространился на ренальный или супраренальный её сегменты, флотирующих тромбах бедренной вены, когда частичная блокада кровотока по НПВ представляется нежелательной, опухолевых тромбах илиокавального сегмента и, наконец, осложнениях имплантации кава-фильтра, которые угрожают жизни пациента. Именно о таких ситуациях пойдёт речь в этой главе.

4.1. Тромбоз ренального и супраренального отделов НПВ

В практике хирурга встречаются случаи, когда очевидна необходимость хирургического вмешательства, направленного на предотвращения ТЭЛА, но характер тромбоза не позволяет выполнить стандартную имплантацию кава-фильтра. Это особая группа пациентов, у которых к моменту поступления в лечебный стационар флотирующий тромб распространился (что бывает чаще всего) или первично сформировался (встречается редко) в ренальном или супраренальном отделе НПВ. Что может предпринять хирург в таких ситуациях?

Возможны три варианта лечебных мероприятий. *Первый* – осуществить открытое оперативное вмешательство на НПВ, если позволяют состояние пациента и хирургическая ситуация. *Второй* – попытаться с помощью фильтра и некоторых методических приёмов «низвести» верхушку флотирующего тромба в инфраренальный отдел НПВ и имплантировать кава-фильтр тотчас ниже устьев почечных вен, при этом иногда фиксируя фильтром верхушку тромба к венозной стенке. *Третий* – выполнить эндоваскулярное удаление флотирующего тромба целиком или его проксимальной части, располагающейся на уровне и

выше почечных вен. Вслед за этим может быть при необходимости имплантирован фильтр. Возможен и *четвёртый вариант* – имплантировать фильтр в супраренальный отдел выше тромба, что изредка описывается нашими коллегами [77, 78, 344, 359]. Подобное тактическое решение нам кажется самым неудачным, поскольку таит в себе угрозу блокады венозного оттока из почек со всеми вытекающими неблагоприятными последствиями. Мы избегали выполнения подобного вмешательства, но в безвыходной ситуации оно, видимо, может быть использовано в качестве временной меры. Три первых описанных варианта используются нами в практической деятельности.

4.1.1. Открытые операции на НПВ

Открытая тромбэктомия из НПВ может быть осуществлена через срединную лапаротомию или правосторонний подреберный доступ. На деталях этой операции позволим себе не останавливаться, она достаточно стандартна и ранее была описана в «Руководстве по флебологии» под редакцией В.С. Савельева [50]. До внедрения в практику эндоваскулярных методов подобное оперативное вмешательство было достаточно типичным. В настоящее время оно резервируется нами для случаев, когда рентгенэндоваскулярное вмешательство представляется небезопасным или необходимо одномоментное вмешательство на органах брюшной полости, как это видно из следующего клинического наблюдения.

Клиническое наблюдение №1.

Пациентка О., 53 лет, поступила в клинику с жалобами на похудание на 4-5 кг за последние 6 месяцев, общую слабость, плохой аппетит, чувство тяжести в верхних отделах живота, периодические боли в эпигастрии после приема пищи. При выполнении ЭГДС амбулаторно была выявлена опухоль желудка, гистологически низкодифференцированная аденокарцинома. При подготовке к плановому оперативному лечению в одном из онкологических стационаров г. Москвы при УЗИ органов брюшной полости диагностирован флотирующий тромб супраренального отдела НПВ, на 2,5 см переходящий на правое предсердие, заподозрен его опухолевый генез. Для дальнейшего лечения пациентка была переведена в ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ. В ходе дообследования, при выполнении

КТ с внутривенным контрастным усилением верифицирован тромбоз супраренального отдела нижней полой вены с пролабированием вершины тромба в правое предсердие (рисунок 4.1).

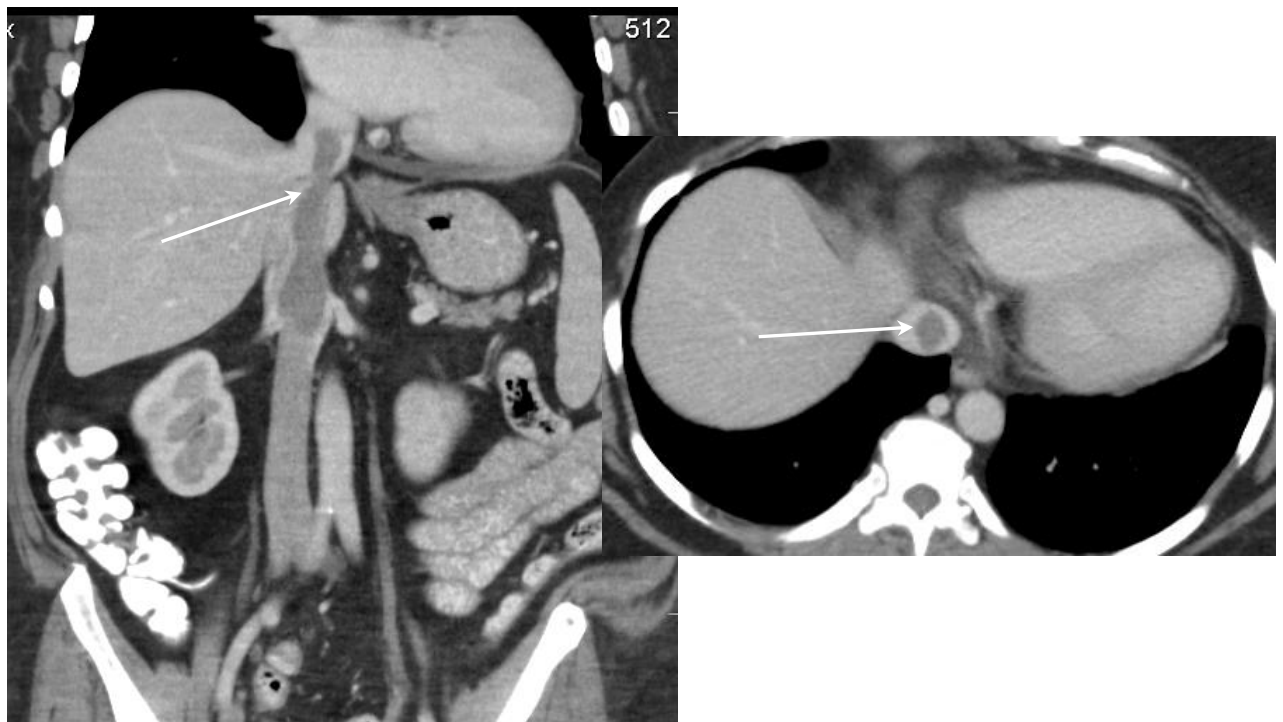


Рисунок 4.1 - Контрастная КТ в прямой и поперечной проекциях: в супраренальном отделе нижней полой вены определяется флотирующий тромб (указан стрелками)

При Эхо-КТ в полости правого предсердия визуализирован тромб длиной 4,0 см, исходящий из НПВ. При КТ органов брюшной полости и грудной клетки диагностировано утолщение стенок тела желудка, увеличенный лимфатический узел в проекции малой его кривизны. Учитывая наличие флотирующего тромба, угрожающего массивной ТЭЛА, распада опухоли с кровоизлияниями и угрозой профузного кровотечения, анемии, было принято решение о неотложном оперативном вмешательстве.

Пациентке выполнена лапаротомия (оперировал академик А.И. Кириенко), при ревизии брюшной полости установлено, что в теле желудка по большой кривизне имеется опухоль размерами 12х8х6 см, деформирующая его просвет по типу «песочных часов». В желудочно-ободочной связке дополнительно определяется бугристое опухолевидное образование серого цвета размерами 6х6х5 см. Опухоль желудка подвижная, по большой и малой кривизне видны увеличенные лимфоузлы диаметром до 10 мм. Селезенка увеличена в размерах, определяются увеличенные лимфоузлы по ходу желудочно-ободочной связки. Других метастазов не

выявлено. Печень визуально и пальпаторно не изменена. В супраренальном отделе НПВ пальпируется подвижный плотный тромб. Инфраренальный отдел НПВ проходим. Интраоперационный диагноз: рак тела желудка T4aNxM0, флотирующий тромб супраренального отдела НПВ. В связи с угрозой массивной ТЭЛА принято решение первоначально выполнить тромбэктомию. Мобилизована левая доля печени. Двенадцатиперстная кишка мобилизована по Кохеру, выделены инфраренальный и супраренальный отделы НПВ до печёночных вен, почечные вены. Они взяты на турникеты. Сосуды пережаты, выполнена продольная флеботомия выше устьев почечных вен. Из супраренального отдела НПВ удален тромб размерами 10х3х2 см, исходящий из устья правой почечной вены (рисунок 4.2), получен мощный ретроградный кровоток.

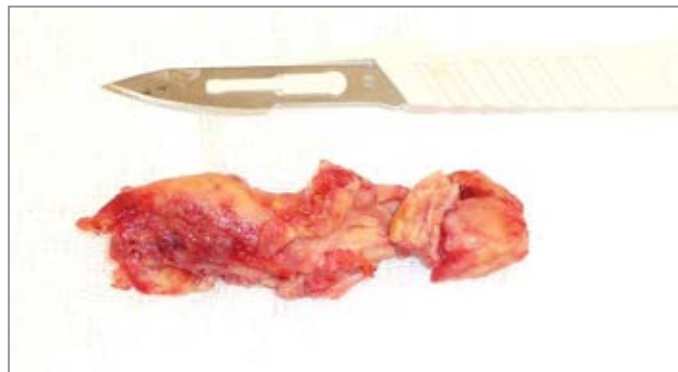


Рисунок 4.2 - Тромб, удаленный из нижней полой вены

Далее выполнена тромбэктомию из правой почечной вены, получен хороший ретроградный кровоток (почки пальпаторно не изменены). Инструментальная ревизия терминального отдела НПВ выявила тромб, плотно фиксированный к стенке правого предсердия. Попытки удалить его вызывали нарушения ритма сердечных сокращений. Тяжесть состояния больной, обусловленная распадом опухоли, кровотечением и анемией, не позволяла выполнить одномоментную торакотомию и удаление фиксированного к правому предсердию тромба. Решено торакотомию выполнить вторым этапом после стабилизации состояния больной. Флеботомия ушита обвивным швом, кровоток восстановлен (рисунок 4.3). Время пережатия почечных вен и НПВ - 11 минут. Далее выполнена гастрэктомия с лимфодиссекцией D₂ с удалением селезенки (рисунок 4.4). В ходе операции использовался аппарат Cell Saver, реинфузировано около 1700 мл эритроцитарной массы. В послеоперационном периоде проводилось лечение эноксапарином (80 мг 2 раза в день подкожно).

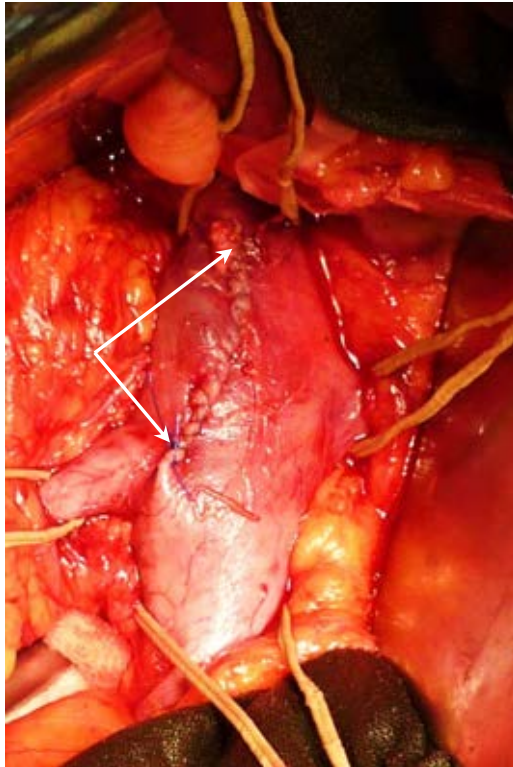


Рисунок 4.3 - НПВ после завершения тромбэктомии: сутажи-держалки лежат на нижней полой и левой почечной венах, на передней стенке ушитая флеботомия (указана стрелками)

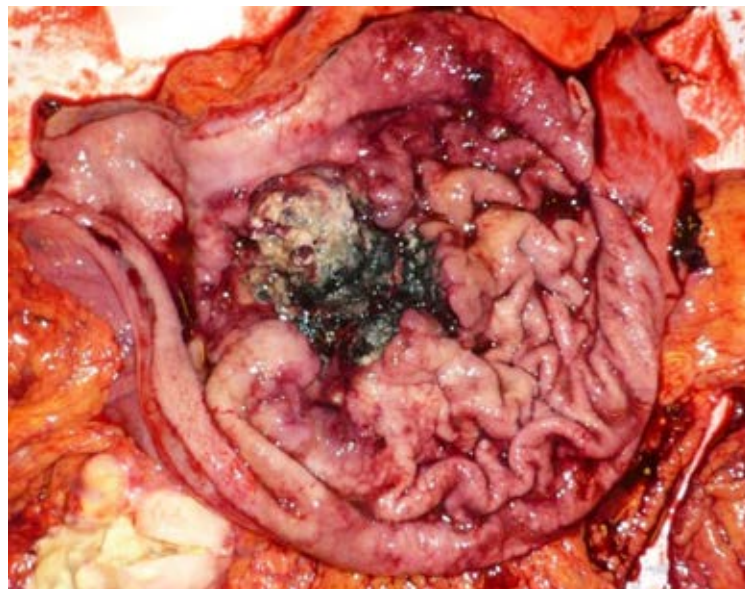


Рисунок 4.4 - Макропрепарат удаленного желудка: в теле и антральном отделе определяется распадающаяся опухоль

Предполагалось повторное оперативное вмешательство в случае опухолевого характера тромба - удаление проксимальной части тромба из правого предсердия. При гистологическом исследовании материала выявлен распадающийся рак желудка с участками муцинозной трансформации (ослизнением), прорастающий все слои стенки желудка. В верхнем и нижнем краях резекции желудка воспалительные изменения слизистой оболочки, R0. В двух лимфатических узлах малой кривизны желудка метастазы анапластического рака, в одном из лимфатических узлов явления реактивной гиперплазии. В тромбе из нижней полой вены признаки организации, асептического лизиса, признаков опухолевого роста нет. Учитывая гистологические результаты, от повторного оперативного вмешательства было решено отказаться. В послеоперационном периоде была диагностирована забрюшинная гематома, которая была дренирована под ультразвуковым наведением. На 15 сутки пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии. В течение 6 месяцев получала эноксапарин (сначала в лечебной дозе, потом - промежуточной, последние 3 месяца – в профилактической), осматривалась в динамике в условиях ГБУЗ ГKB №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ, через 1 и полтора года - данных за рецидив не выявлено. При Эхо-КГ тромб в полости правого предсердия не определяется. Клинических и инструментальных признаков тромбоза в системе НПВ нет. При УЗАС вен - нижняя полая вена на всем протяжении проходима, несколько сужена в области ушитой флеботомии.

В данном наблюдении проксимальное расположение тромба не позволяло выполнить стандартную хирургическую процедуру, направленную на предотвращение ТЭЛА - имплантацию кава-фильтра или пликацию НПВ. В связи с чем, была предпринята тромбэктомия. Удалить проксимальную часть тромба, фиксированную к стенке правого предсердия, не удалось. Вместе с тем удаление желудка с кровоточащей опухолью сделало возможным проводить стандартную антикоагулянтную терапию в лечебных дозах. На ее фоне тромб в правом предсердии перестал определяться. Подобные исходы внутрисердечного тромбоза описаны в работах кардиологов [40]. Мы полагаем, что тромб в условиях адекватной гипокоагуляции подвергся эндогенному гуморальному и клеточному лизису.

Тромбоз в системе НПВ нередко осложняет течение послеоперационного периода у больных со злокачественными образованиями. Это связано как со

значительной операционной травмой, так и с особенностями онкологического процесса, который сам по себе служит индуктором тромбообразования. В связи с этим в настоящее время пациентов, подвергающихся хирургическому лечению различных опухолей, относят к группе высокого риска послеоперационных ВТЭО и им проводят антикоагулянтную профилактику. Сложнее обстоит дело в тех случаях, когда венозный тромбоз выявляют перед хирургическим вмешательством. Такая ситуация встречается не столь уж редко [11, 56]. При целенаправленном обследовании с помощью ультразвукового дуплексного сканирования, его обнаруживают в 10% случаев. Порой это расценивают признаком «запущенного» ракового процесса и больным отказывают в радикальном хирургическом лечении. Вместе с тем такие пациенты подчас могут и должны быть оперированы. Для того, чтобы обезопасить их от возможной ТЭЛА перед операцией им выполняют имплантацию кава-фильтра или проводят пликацию нижней полой вены перед основным этапом оперативного вмешательства. В случаях, подобных описанному выше, необходима тромбэктомия. Вот почему в арсенале хирурга должны оставаться открытые операции на НПВ, которые иногда представляются единственно возможными адекватными и безопасными мерами предотвращения массивной ТЭЛА.

Другим показанием для открытой операции при высоком кавальном тромбозе может стать небезопасность эндоваскулярного вмешательства из-за высокой вероятности интраоперационной ТЭЛА, как в следующем нашем наблюдении.

Клиническое наблюдение №2

Пациентка Ш., 40 лет, переведена в хирургическое отделение из перинатального центра 14.08.17. Четверо суток назад перенесла оперативное родоразрешение путем операции кесарево сечение по поводу первых своевременных родов. Перед выпиской из акушерского стационара выполнено контрольное УЗИ, выявлен тромбоз НПВ. При поступлении состояние средней тяжести, ЧСС – 94 уд. в мин., масса тела 60 кг, живот мягкий безболезненный. Отмечаются скудные кровянистые выделения из половых путей. При УЗАС выявлен протяжённый тромбоз НПВ, исходящий из тромбированной правой яичниковой вены. Тромб узкий, свободно

«плавает» в потоке крови, верхушка его определяется на 3 см ниже впадения в правое предсердие (рисунок 4.5).



Рисунок 4.5 - УЗ-сканограмма. В НПВ определяется тромб (указан стрелкой)

Лабораторно в общем анализе крови: гемоглобин 110 г/л, эритроциты $3,70 \times 10^{12}$, гематокрит 33,4%, тромбоциты - 189×10^9 /л, лейкоциты $9,78 \times 10^9$ /л, СОЭ – 40 мм/час. В связи с высокой опасностью ТЭЛА принято решение об экстренной операции (операцию проводил доцент Д.А. Сон). Под эндотрахеальным наркозом выполнена продольная трансректальная лапаротомия справа. Двенадцатиперстная кишка мобилизована по Кохеру. Выделены НПВ (диаметром около 3 см), правая и левая почечные вены (диаметр их около 0,8 см) и устье правой яичниковой вены (таким же диаметром). Пальпаторно гонадная и нижняя полая вены содержат тромбы. НПВ и яичниковая вена взяты в турникеты. Дистальный отдел полой вены пережат, проксимальный – выше почечных вен контролировался держалкой и цифровой компрессией. В зоне устья гонадной вены выполнена продольная флеботомия на протяжении 1,5 см (рисунок 4.6). Окончатым зажимом из НПВ удалён тромб длиной около 15 см (рисунок 4.7). Флеботомия ушита обвивным синтетическим швом на атравматической игле. Устье яичниковой вены лигировано. Кровопотеря - 150 мл. Операционная рана передней брюшной стенки послойно ушита наглухо. В послеоперационном периоде пациентка получала эноксапарин по 60 мг два раза в сутки, затем через 3 дня по 80 мг в сутки однократно в течение 1,5 месяцев. Контрольное УЗАС показало отсутствие тромбов в НПВ, начальные признаки реканализации гонадной вены. Осмотрена спустя 3 месяца. Состояние удовлетворительное, клинических и ультразвуковых признаков тромбоза в системе НПВ нет.

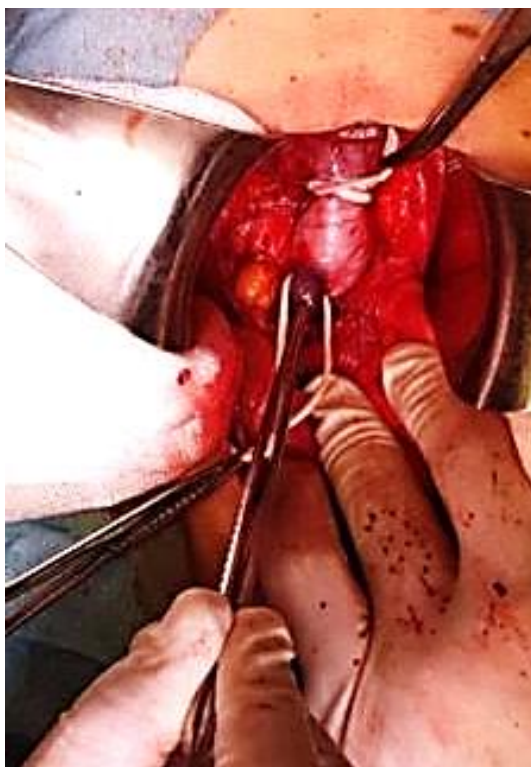


Рисунок 4.6 - Момент операции: на супраренальный отдел НПВ наложена держалка, через флеботомию в устье правой яичниковой вены окончатными щипцами удаляется тромб



Рисунок 4.7 - Тромб, удалённый из НПВ

В приведенном наблюдении протяжённый флотирующий кавальный тромб, исходящий из правой яичниковой вены, большая часть которого располагалась в супраренальном отделе НПВ, создавал реальную угрозу ТЭЛА. Исход эндоваскулярного вмешательства представлялся сомнительным из-за

значительной протяжённости тромб практически до предсердия, что в ряде случаев делает невозможным открытие и накидывание на тромб петли тромбозекстрактора. Открытая операция (тромбэктомия с перевязкой гонадной вены у устья) с минимальной кровопотерей избавила пациентку от угрозы ТЭЛА и возможного прогрессирования тромбоза.

Таким образом открытые операции на НПВ должны оставаться в арсенале хирургов для использования их в описанных непростых клинических ситуациях.

4.1.2. Эндоваскулярное низведение тромба фильтром

В случаях, когда верхушка флотирующего тромба располагается в ренальном сегменте НПВ, можно попытаться во время ангиографической процедуры низвести её в инфраренальный отдел полой вены с тем, чтобы имплантировать фильтр в типичном месте – тотчас дистальнее устьев почечных вен. Как правило, эту манипуляцию целесообразно выполнять у пациентов, состояние которыхотягощено тяжёлой коморбидной патологией (декомпенсированная недостаточность кровообращения, злокачественные новообразования в IV стадии заболевания), когда от расширения вмешательства с использования не только прямой, но и рентгенэндоваскулярной операции лучше воздержаться. Конечно, оставление протяжённого тромба тотчас ниже кавального фильтра, а иногда и фиксация его элементами его конструкции к венозной стенке, чревато нарастанием тромбоза и развитием полной окклюзии инфраренального отдела НПВ. Это может вызвать распространение тромбоза в дистальном направлении на венозное русло исходно непоражённой конечности. Но в указанных обстоятельствах приходится с этим мириться.

Нам пришлось прибегнуть к подобному вмешательству у 7 пациентов, что составляет 2,4% от общего числа выполненных имплантаций или 22,5% от общего числа (31 пациент) с тромбозом нижней полой вены.

В тоже время возникают клинические ситуации, когда подобный вариант был выбран для пациентки молодого возраста, имеющий кратковременный фактор риска.

Клиническое наблюдение №3

Пациентка Л. 37 лет, переведена в наш стационар из родильного дома, где за сутки до этого выполнено оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения. При плановом ультразвуковом исследовании в послеоперационном периоде был диагностирован флотирующий тромб нижней полой вены. При ультразвуковом исследовании в нашем стационаре выявлено, что глубокие вены обеих нижних конечностей проходимы, в супраренальном отделе НПВ визуализируется структура нефиксированная к стенкам вены длиной до 10,8 см, толщиной у видимого основания до 7 мм. В связи с эмболоопасным его характером и локализацией в нижней полой вене после его верификации при кавографии (рисунок 4.8) принято решение о эндоваскулярном его удалении.

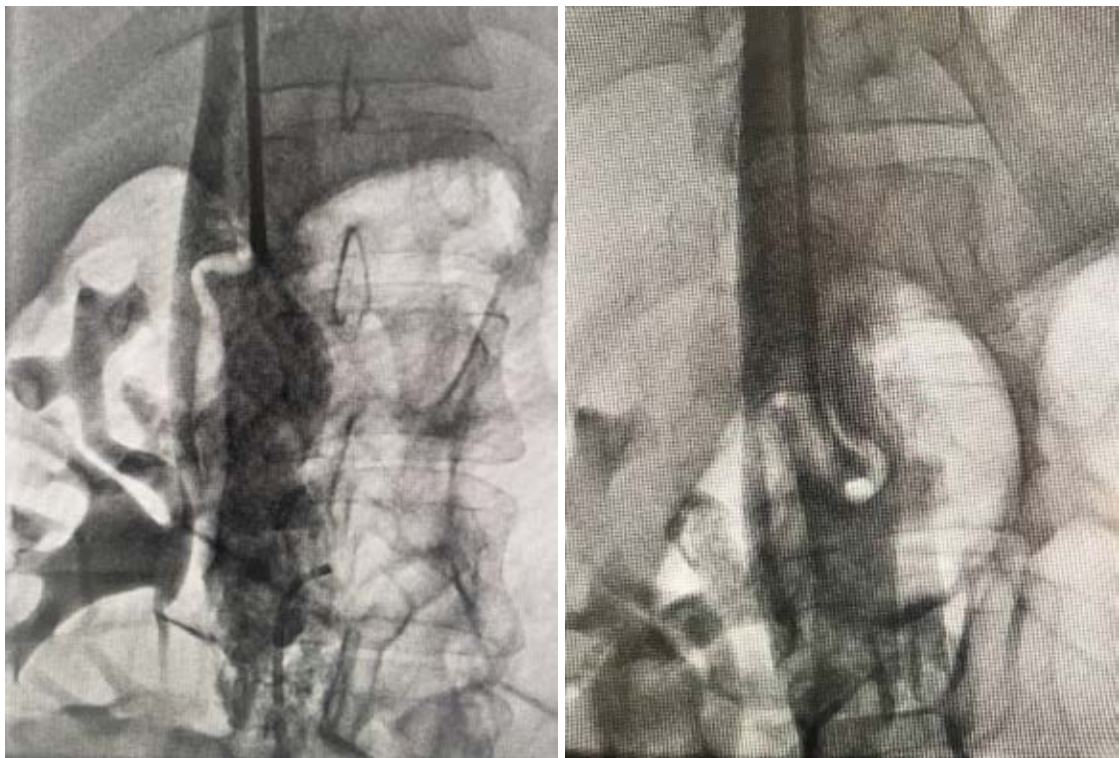


Рисунок 4.8 - Кавограмма: определяется флотирующий в нескольких положениях тромб нижней полой вены

Неоднократные попытки эндоваскулярной катетерной тромбэктомии были безуспешны. При контрольной кавографии сохранялся флотирующий характер тромба в нижней полой вене. Принято решение о низведении тромба кава-фильтром в дистальном направлении (рисунок 4.9). Установлен кава-фильтр «Аln». В послеоперационном периоде проводилась антикоагулянтная терапия ривароксабаном в дозе 15 мг х 2 р/д. При контрольном УЗАС установлено, что тромб исходил из тромбированной правой гонадной вены. Инфраренальный и супраренальный отделы

нижней поллой вены были проходимы, кава-фильтр неокклюзивной тромбирован. Длительность стационарного этапа составила 6 койко-дней, рекомендовано продолжение приема оральных антикоагулянтов.

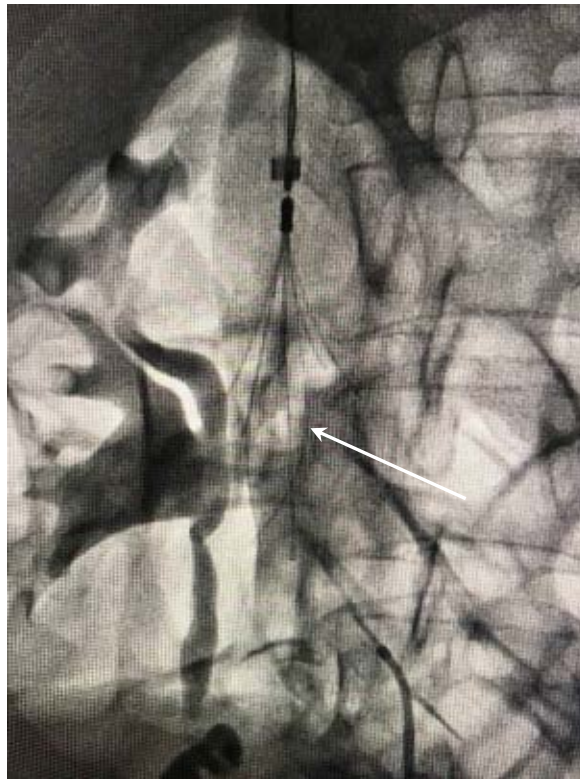


Рисунок 4.9 - Кавограмма: фильтр установлен в типичную позицию, в нем определяется тромб (указан стрелкой)

Повторная госпитализация в стационар через 4 месяца. Контрольное ультразвуковое исследование показало отсутствие тромботических масс в кава-фильтре. По данным кавографии вена и фильтр проходимы. Выполнено его удаление без технических особенностей.

Наш пример демонстрирует один из недостатков данной методики - тромбоз кава-фильтра. У всех 7 больных при контрольном ультразвуковом исследовании в просвете кава-фильтра выявлены тромботические массы, инфраренальный отдел был также тромбирован. В тоже время не было распространения тромба в супраренальный отдел, случаев ТЭЛА, что делает возможным существование этого метода. Это достигалось правильным позиционированием фильтра под устьями почечных вен, хорошим смывом с последних, что препятствовало на фоне антикоагулянтной терапии нарастанию

тромботических масс. Тромботическая окклюзия фильтра в этих случаях не усугубляла венозную недостаточность конечности у большинства пациентов из-за ранее имевшего места распространенного тромбоза, однако у 2 из них – привело к нисходящему тромбозу на контрлатеральной конечности. При сегментарных формах тромбоза (вследствие сохраненной проходимости нижней полой вены на большем ее протяжении) равно как и в части случаев эмболии в кава-фильтр на фоне адекватной антикоагулянтной терапии удастся предотвратить нисходящий тромбоз нижней полой вены и даже в последующем выполнить удаление фильтра.

4.1.3. Эндоваскулярная тромбэктомия

На сегодняшний день оптимальным вмешательством при флотирующем тромбозе супраренального отдела НПВ нам представляется катетерная эндоваскулярная тромбэктомия с помощью устройства Е.Е. Пономаря [282].

Клиническое наблюдение №4

Пациент Л. 41 года, госпитализирован с жалобами на отек и боли распирающего характера в правой нижней конечности. Анамнез 6 дней. Симптомов легочной эмболии на догоспитальном этапе не отмечал. При поступлении состояние средней тяжести. Вес 86 кг. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Дыхание везикулярное, проводится симметрично над всеми отделами легких, хрипов нет. Пульс 90 ударов в минуту, артериальное давление - 125/70 мм рт. ст. Набухания шейных вен нет. Акцент второго тона над легочной артерией не определяется. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий безболезненный. Местно: Левая нижняя конечность обычной окраски, теплая, не отечна. Движения и чувствительность сохранены в полном объеме. Артериальная пульсация сохранена на всем протяжении. Симптомы Хоманса и Мозеса отрицательные. Правая нижняя конечность цианотична, теплая, отек до паховой складки: голень и бедро в средней их трети плюс 3,5 см. Подкожный венозный рисунок усилен. Движения и чувствительность сохранены. Артериальная пульсация отчетливая на всем протяжении. Симптомы Хоманса и Мозеса положительные. На основании клинической картина сформулирован диагноз - илиофemorальный флеботромбоз справа. По данным УЗАС глубокие вены правой нижней конечности и подвздошный сегмент окклюзивно тромбированы, в нижней полой вене определяется флотирующий тромб длиной до 7 см, который не доходит до устьев почечных вен около 1,5 см (рисунок 4.10).

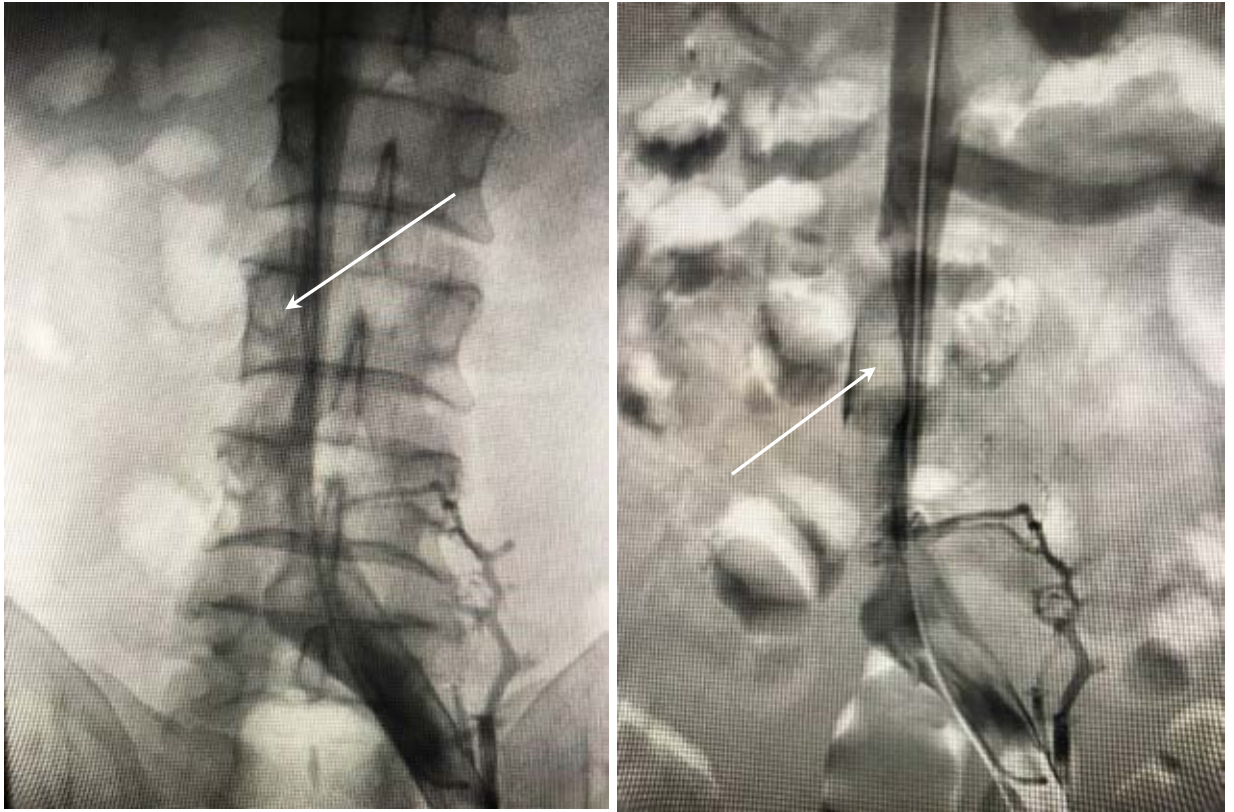


Рисунок 4.10 - Кавограмма: флотирующий тромб НПВ (указан стрелкой)

С учетом данных ультразвукового исследования принято решение с целью профилактики легочной эмболии выполнить кавографию, при подтверждении тромбоза - катетерную тромбоэкстракцию. После выделения правой внутренней яремной вены под местной анестезией выполнена катетерная тромбоэктомия из нижней полой вены, извлечен тромб размером 9 на 1,5 см (рисунок 4.11, 4.12 и 4.13). При выполнении контрольной каваграфии нижняя полая вена проходима. От имплантации кава-фильтра решено воздержаться. Флеботомия на яремной вене ушита нитью пролен 5/0. Ушивание раны. В послеоперационном периоде проводилась антикоагулянтная терапия фраксипарином 0,9 мл два раза в день, эластическая компрессия нижних конечностей (трикотаж второго класса компрессии). По данным Эхо-КГ признаков легочной гипертензии не выявлено. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости - без патологии. При контрольном ультразвуковом исследовании нижняя полая вена и глубокие вены левой нижней конечности проходимы, справа глубокие вены включая общую подвздошную тромбированы окклюзивно. Длительность стационарного этапа - 3 койко-дня. Выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендацией приема антикоагулянтов на протяжении 6 месяцев.



Рисунок 4.11, 4.12 - Момент катетерной тромбэкстракции и флебографии после нее, нижняя полая вена проходима



Рисунок 4.13 - Удаленный тромб из НПВ

Следует подчеркнуть, что эта операция и по сей день не является широкотиражируемой. Освобождая инфраренальный отдел нижней полой вены, изначально пытались решить две задачи: одна - создать площадку для размещения

кава-филтра, другая - максимально удалить тромботические массы для улучшения гемодинамических показателей и уменьшения риска нарастания тромба с тромбозом кава-филтра. Однако со временем, после выполнения «идеальной» тромбэктомии, когда весь инфраренальный отдел становится свободным, мы стали воздерживаться от установки кава-филтра. Сегодня частота таких тромбэктомий без размещения с профилактической целью фильтрующего устройства достигает 30,0%.

В другом нашем наблюдении пациентки с ТЭЛА нарушение алгоритма УЗАС едва не стало причиной тактической ошибки, поскольку в сознании многих врачей укоренилось мнение о том, что тромб, который мигрирует в лёгочное артериальное русло, первоначально всегда формируется в глубоких венах нижних конечностей. Это иногда приводит к неправильным действиям врача лучевой диагностики, когда он ограничивается исследованием вен ниже паховой связки. Действительно, вены голени нередко становятся зоной первичного тромбообразования в системе НПВ. Вместе с тем работы ряда отечественных и зарубежных исследователей показывают, что возможен первичный тромбоз внутритазовых и подвздошных вен, который при распространении на НПВ может стать источником массивной ТЭЛА [28, 50, 264, 347, 378]. Более того, клинический опыт свидетельствует о нередком одномоментном возникновении тромбов в венозном русле обеих нижних конечностей (билатеральный тромбоз) либо на разных уровнях одной и той же конечности (биполярный тромбоз) [2, 26, 50]. В таких ситуациях врач, обследующий пациента с ТЭЛА, должен быть очень внимателен, строго следовать протоколу исследования. Даже выявив несомненный тромбоз в какой-либо одной зоне, он обязан исследовать ВСЮ систему НПВ с тем, чтобы избежать диагностических ошибок.

Клиническое наблюдение №5

Больная М., 48 лет поступила в ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ с направительным диагнозом геморрагический инсульт, левосторонний гемипарез, флотирующий тромб левой подколенной вены, ТЭЛА мелких ветвей. Из анамнеза известно, что 7 дней назад поступила в отделение неврологии одной из клинических больниц г. Москвы с геморрагическим инсультом,

левосторонним гемипарезом. На 6 сутки появились признаки тромбоза глубоких вен левой голени, ТЭЛА без выраженных гемодинамических и дыхательных нарушений. При УЗАС выявлен тромбоз вен левой голени с флотацией проксимальной части тромба в подколенной вене длиной 5 см. Пациентка переведена в наш стационар.

В приёмном отделении выполнены Эхо-КГ (систолическое давление в правых отделах сердца 40 мм рт.ст.), при УЗАС подтвержден диагноз тромбоза вен голени и подколенной вены слева, но врач лучевой диагностики, как и его коллега из лечебного учреждения, в котором пациентка находилась ранее, не осмотрел илиокавальный венозный сегмент. Было принято решение назначить профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов, выполнить имплантацию кава-фильтра в связи с высокой вероятностью повторной ТЭЛА и невозможностью адекватной антикоагулянтной терапии из-за геморрагического инсульта. Во время проведения предварительной ретроградной илиокавографии для определения расположения почечных вен обнаружен флотирующий тромб, исходящий из левой внутренней подвздошной вены, верхушка которого достигала правого предсердия (рисунок 4.14). Выполнена трансгуглярная катетерная тромбэктомия из нижней полой вены (рисунок 4.15).

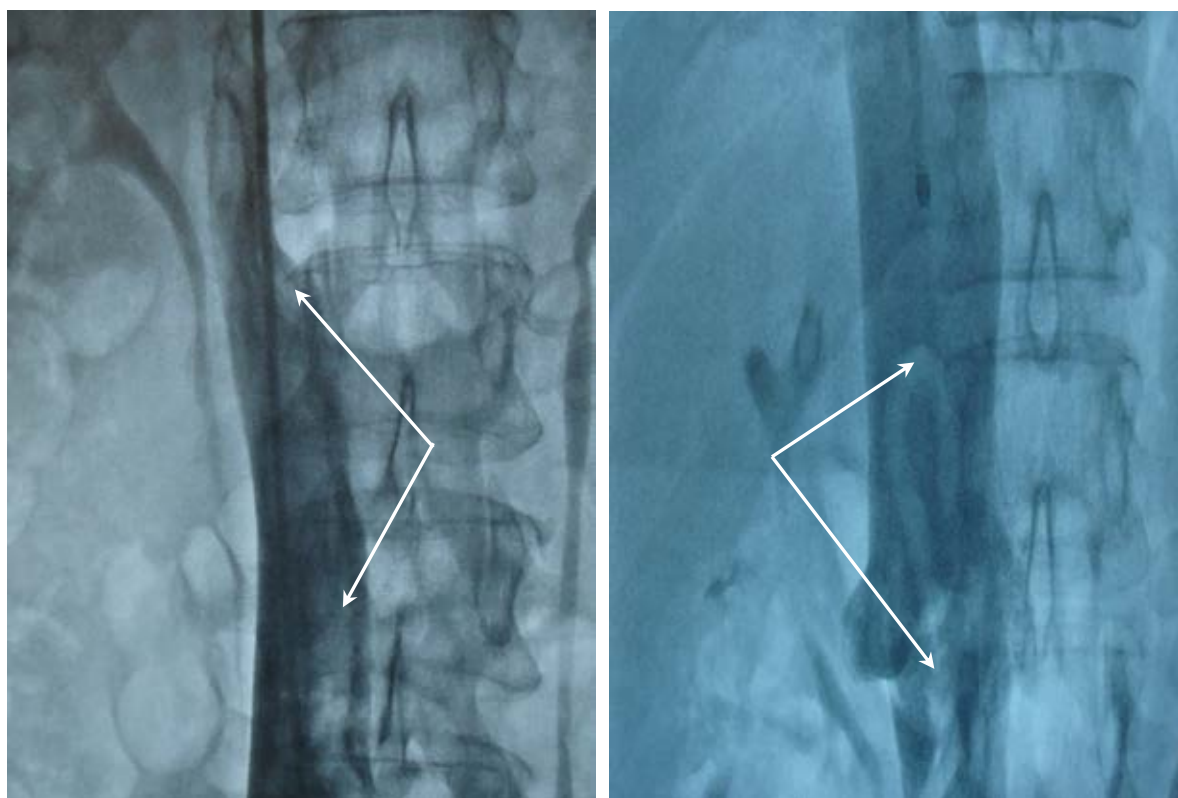


Рисунок 4.14 - Ретроградные каваграммы: протяжённый флотирующий тромб (указан стрелками), достигающий правого предсердия, при введении

контрастного препарата под давлением тромб «складывается» и верхушка его смещается в инфраренальный отдел НПВ (указан стрелкой)



Рисунок 4.15 - Тромб, удалённый из НПВ во время эндоваскулярной катетерной тромбэктомии

В данном наблюдении у пациентки после инсульта развился симультанный тромбоз илиокавального сегмента и тромбоз глубоких вен левой голени, распространяющийся на подколенную вену. Гораздо более опасный тромбоз подвздошной и нижней поллой вен из-за методической ошибки не был обнаружен. Невозможность эффективной антикоагуляции из-за опасности повторного мозгового кровоизлияния без хирургической профилактики ТЭЛА была чревата рецидивом эмболии, даже при относительно небольшом флотирующем тромбе подколенной вены. К счастью, во время подготовки к имплантации фильтра был обнаружен гораздо более опасный большой флотирующий тромб илиокавального сегмента, практически достигающий правого предсердия. В подобной ситуации стандартная имплантация кава-фильтра была невозможна. Только предпринятое эндоваскулярное вмешательство - катетерная тромбэктомия, позволило освободить супраренальный и ренальный отделы НПВ с тем, чтобы поместить фильтр в надлежащую позицию.

В случаях биполярного тромбоза достаточно сложно решить, какой из одновременно возникших тромбов действительно послужил источником эмболии. Ответить на этот вопрос в ряде случаев можно, используя современные визуализационные методики. Для эмболоопасного (флотирующего) тромба,

постепенно формирующегося в потоке крови, характерна округлая форма верхушки. Выявление «обрубленного», неровного её контура (так называемой «площадки отрыва»), свидетельствует об отрыве проксимальной части тромба и миграции его в лёгочное сосудистое русло. В описываемом наблюдении такой вид имел тромб в подколенной вене.

Одной из причин, приведших к неправильному первоначальному заключению о характере тромбоза, послужило отсутствие симптомов тромботического поражения илиокавального венозного сегмента. Несмотря на значительную протяженность, тромбоз НПВ, исходящий из левой внутренней подвздошной вены, не препятствовал оттоку крови из нижних конечностей, что и объясняло отсутствие клинических признаков проксимального тромбоза. С подобными ситуациями мы неоднократно сталкивались в своей практике. Нередко первыми проявлениями такого тромбоза служат симптомы ТЭЛА.

В работах наших зарубежных коллег редко встречается описание протяжённых флотирующих тромбов. Вероятнее всего, это связано с более ранней диагностикой и своевременным началом антикоагулянтной терапии, что препятствует формированию флотирующих тромбов большой длины. Возможно поэтому так редки случаи использования тромбэкстрактора Е. Пономаря или похожего устройства [282]. Тромботические массы из венозного русла они удаляют с помощью катетеров, разрушающих тромб механически и медикаментозно [70, 124, 229, 348]. Ниже (в разделе 4.3.) мы опишем возможности такого метода восстановления кровотока по НПВ.

4.2. Флотирующие тромбы бедренной вены

Для выбора оптимальной тактики при использовании хирургической профилактики путем операции на бедренной вене необходимо учитывать локализацию проксимальной границы тромба, состояние основных венозных магистралей бедра, давность заболевания, наличие факта ТЭЛА, сроки её

развития и объем поражения лёгочного сосудистого русла, а также сопутствующий коморбидный фон пациента.

Показанием к данному методу профилактики является протяженный эмболоопасный тромб бедренной вены, угрожающий развитием фатальной ТЭЛА. Локализация проксимальной части тромба определяется данными ультразвукового ангиосканирования, при этом обязательно оценивают проходимость глубокой вены бедра и большой подкожной вены.

Данные о длительности заболевания актуальны при распространении тромба на общую бедренную вену в связи с тем, что с увеличением длительности заболевания вероятность беспрепятственного выполнения тромбэктомии снижается. Последнее не желательно при сроке заболевания более 5 суток. Из-за риска геморрагических осложнений в ближайшие 10 суток после вмешательства на бедренной вене тромболитическая терапия у пациентов с массивной ТЭЛА противопоказана.

Способ анестезии определяется предпочтениями хирурга и безопасностью пациента (следует учитывать опасность пункции при спинальной/эпидуральной анестезии на фоне антикоагулянтов). Для доступа чаще используют латеральный доступ, снижающий количество лимфореи в послеоперационном периоде. При его выполнении кожу, подкожную клетчатку и фасцию рассекают в вертикальном направлении, отступив на 3-4 см латеральнее от, определённой по пульсации, проекции бедренной артерии. Медиальный край портняжной мышцы после его мобилизации отводят латерально. После вскрытия сосудистого влагалища становится видна бедренная артерия, которую не мобилизуют, но медиальнее неё в пределах раны выделяют поверхностную, общую и глубокую бедренные вены (рисунок 4.16). Полная проходимость глубокой вены бедра и отсутствие признаков её тромбоза, установленные при УЗАС и подтверждённые данными интраоперационной ревизии, являлись обязательными условиями для лигирования поверхностной бедренной вены. Последняя перевязывается тотчас под устьем глубокой вены бедра только лигатурой с коротким сроком рассасывания (например, нитью викрил) (рисунок 4.17).

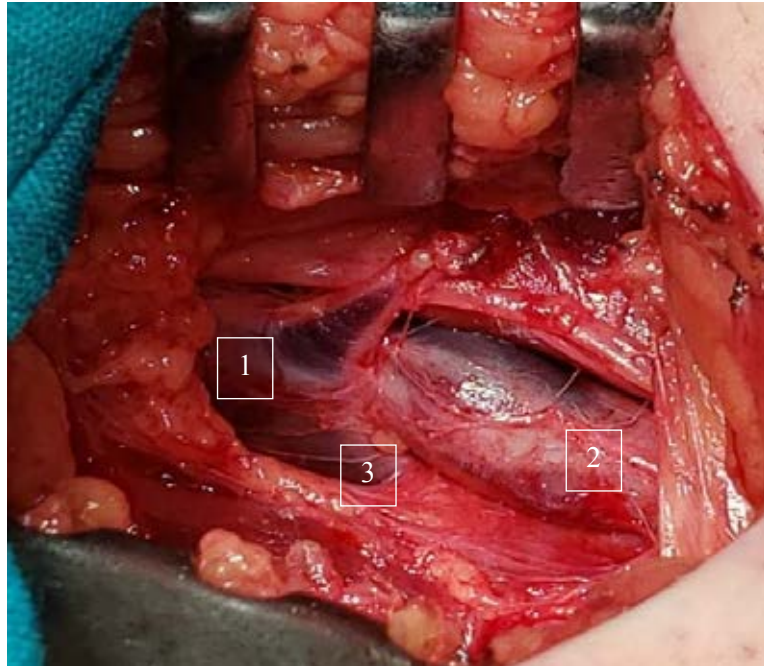


Рисунок 4.16 - Выделение бедренных венозных магистралей: общая бедренная вена (1), поверхностная бедренная вена (2) и глубокая вена бедра (3)

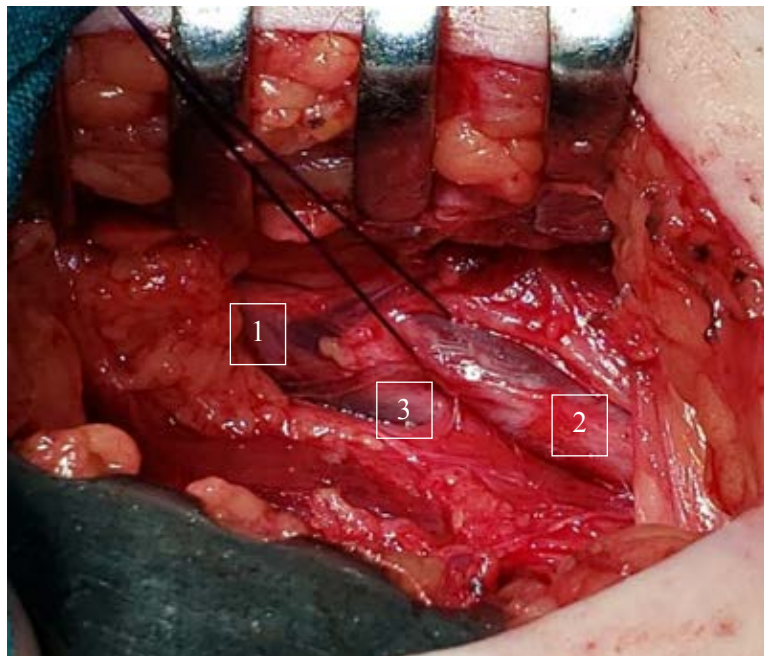


Рисунок 4.17 - Лигирование поверхностной бедренной вены: общая бедренная вена (1), поверхностная бедренная вена (2), глубокая вена бедра (3)

При распространении тромба на общую бедренную вену предварительно выполняют тромбэктомию из неё через продольное флеботомическое отверстие, расположенное на поверхностной бедренной вене, после взятия ее притоков в турникеты. При наличии в общей бедренной вене протяженного свободного фрагмента с целью предотвращения его миграции, вена проксимальнее него может быть сдавлена путем дигитальной компрессии либо взята в турникет. После ушивания флеботомического отверстия поверхностная бедренная вена лигируется. На сегодняшний день мы отказались от использования нерассасывающегося шовного материала с целью перевязки поверхностной бедренной вены либо ее пересечения.

У наших больных выполнено 35 вмешательств, что составило 8,7% от всех флотирующих тромбов, расположенных в голеноподколенном и бедренном сегментах (таблица 4.1). Частота его выполнения к настоящему времени сократилась, за последние 15 лет более чем в 2 раза.

Таблица 4.1 - Протяжённость флотирующих тромбов и наличие/отсутствие ТЭЛА у пациентов с профилактическими вмешательствами на бедренной вене

Протяженность свободной части тромба	Наличие ТЭЛА		Всего больных с тромбозом ниже паховой связки
	Имеется	Отсутствует	
менее 7 см	1	6	7
7 – 10 см	15	9	24
более 10 см	3	1	4
Всего операций	19	16	35 (8,7%)

Из таблицы 4.1 следует, что у 2/3 пациентов данный метод хирургической профилактики предпринят при длине нефиксированной части тромба 7 - 10 см. Среди осложнений метода - тромбоз выше места перевязки, обнаруженный у 6 больных (17,1%). У 1 пациента (2,9%) он явился источником массивной ТЭЛА.

Летальных исходов не было, все случаи нарастания тромбоза проксимальнее лигатуры лечили консервативно, имплантации кава-фильтра не потребовалось.

Проведённый анализ результатов лечения показал, что данное хирургическое вмешательство у больных с эмболоопасными тромбами в различных сегментах бедренной вены достаточно надёжно предотвращает ТЭЛА. Угроза проксимального распространения тромбоза в послеоперационном периоде существует, однако она контролируема и может быть минимизирована корректно проводимой антикоагулянтной терапией. Частота развития ТЭЛА в послеоперационном периоде после подобных операций составила 2,9%. Наш опыт показывает, что перевязка бедренной вены в отдаленной перспективе не увеличивает риск развития рецидива тромбоза и тяжесть проявлений хронической венозной недостаточности. Полученные нами данные подтверждают эффективность и безопасность данной методики. Какое же место она может занимать в предотвращении ТЭЛА. Конечно, метод не универсален, но может быть использован только при одностороннем тромбозе, который распространяется не выше паховой связке. В принципе возможна двусторонняя перевязка бедренных вен, однако это повышает травматичность вмешательства, что нежелательно на фоне активного тромботического процесса.

С другой стороны, более значимо следующее: в 91,3% из всех случаев флотирующего характера тромба, расположенного в голеноподколенном или бедренном сегментах, проводимая антикоагулянтная терапия позволила предотвратить легочную эмболию и воздержаться от какого-либо оперативного вмешательства. Вопрос о последнем с учетом полученных данных может рассматриваться при протяженности нефиксированной части тромба от 7 и более см.

4.3. Особенности противэмболических хирургических вмешательств при опухолевых тромбах в системе нижней поллой вены

В клинической практике не так уж редко встречаются случаи вторичных опухолевых тромбов в системе нижней поллой вены [42, 45, 57]. С одной стороны,

они служат свидетельством распространения опухолевого процесса за пределы зоны поражения и могут осложниться лёгочной эмболией, с другой - даже при злокачественном характере новообразования онкологическая операция, сопровождаемая удалением тромба из венозного русла (обычно в III стадии заболевания), приводит к приемлемому сроку ремиссии. Пятилетняя выживаемость у пациентов без отдаленных метастазов составляет 50,7% [351].

Наш опыт включает 7 случаев хирургических вмешательств при почечно-клеточном раке (4) и лейомиоматозе (3). Все они имели протяжённый характер (вплоть до правых отделов сердца) или сопутствующий распространенный венозный тромбоз и были оперированы в хирургической клинике в течение 2007-2017 гг. Пациенты с почечно-клеточным раком и опухолевыми тромбами на уровнях I и II (не выше печеночных вен) оперировались в урологическом отделении больницы (за этот период времени выполнено 25 оперативных вмешательств).

Развитие опухолевого тромба при раке почки встречается в 4 - 14% наблюдений. Первично он формируется в почечной вене, но чаще всего его обнаруживают в ренальном и супраренальном отделах нижней полой вены, при этом дистальное венозное русло может быть интактным. Удаление такого тромба во время нефрэктомии входит в стандартный протокол операции, что чаще всего не сопровождается какими-либо техническими трудностями и выполнимо из абдоминального доступа. В ряде случаев приходится прибегать к резекции пораженного участка нижней полой вены с протезированием. В тоже время не ясно, как поступать при распространении тромба на правые отделы сердца. Если отсутствует плотное сращение его с эндокардом, то он может быть удалён поддиафрагмальным доступом, хотя при этом существует опасность неконтролируемой мобилизации тромба и его миграции в лёгочную артерию, что угрожает летальным исходом оперативного вмешательства. Поэтому в подобных ситуациях можно дополнительно выполнить продольную стернотомию и использовать искусственное кровообращение на период внутрисердечного вмешательства. Вместе с тем нефрэктомия после тотальной гепаринизации

чревата плохо контролируемым кровотечением, кроме того в большинстве стационаров, в которых выполняют операции при опухолях почки, отсутствует возможности для стандартных кардиохирургических вмешательств. Выходом из такой ситуации может быть использование второго - торакального доступа, при котором проксимальная часть тромба может быть удалена во время временного пережатия полых вен.

На наш взгляд, во время оперативных вмешательств этап удаления опухолевого тромба должен предшествовать мобилизации и удалению новообразования, которое послужило его причиной. Во всяком случае там, где это возможно, поскольку первичное вмешательство на опухоли чревато отрывом опухолевого тромба и его миграцией в легочное сосудистое русло, что трудно предугадать. Подобный порядок действий позволяет снизить риск интраоперационной легочной эмболии. Он рационален и в случае распространения опухолевого тромба на правые отделы сердца. При этом целесообразна первоначальная ревизия брюшной полости и забрюшинного пространства с определением состояния абдоминального отдела нижней полой вены, выделение её и взятие в турникеты для контроля кровотечения. Логичность указанной последовательности этапов хирургического вмешательства наглядно иллюстрирует одно из наших наблюдений.

Клиническое наблюдение №6

Больной Л., 57 лет, был госпитализирован в хирургическое отделение ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ для хирургического лечения рака правой почки (сT₃N_xM₀). При УЗИ органов брюшной полости кроме опухоли обнаружен тромб (опухолевый), исходящий из правой почечной вены, захватывающий ренальный и супраренальный отделы нижней полой вены с распространением на правое предсердие. Вены нижних конечностей тромбов не содержат. По данным КТ с внутривенным контрастным усилением в паренхиме нижнего и среднего сегментов определяется гиподенсивное гиповаскулярное образование (опухоль) с неровными бугристыми контурами с переходом на чашечно-лоханочный комплекс размерами 52х56х69 мм. Опухоль оттесняет полую вену влево. Подтверждено наличие тромба, который исходит из устья правой почечной вены, захватывает устье левой почечной вены и распространяется по полой вене на правое предсердие (общая протяженность около 17 см).

Внутрисердечный дефект контрастирования меняет локализацию (флотирует) во время сердечных сокращений. Выявлено плотное предлежание тромба к стенке вены в печеночном её сегменте (рисунок 4.18, 4.19), где вена существенно расширена. Кроме того, обнаружена эмболия правой нижнедолевой лёгочной артерии. Оклюзия нижней полой вены и лёгочная эмболия клинически себя не проявляли. Учитывая характер тромба, его размеры и опасность интраоперационной эмболии лёгочных артерий, решено провести операцию из двух доступов: лапаротомного и правосторонней боковой торакотомии. Удаление тромба из предсердия предполагалось выполнить в условиях временной остановки кровообращения, при этом попытаться через предсердие удалить большую часть опухолевого тромба из печёночной порции полой вены.



Рисунок 4.18 - МСКТ с внутривенным контрастным усилением в прямой проекции: определяется опухоль нижнего полюса правой почки (обозначена овалом) и протяжённый опухолевый тромб (указан стрелками)

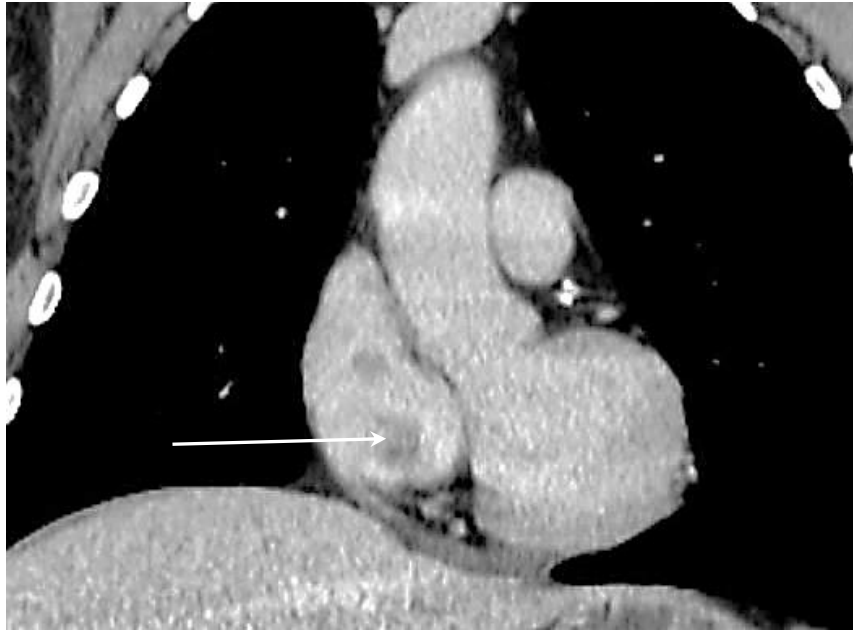


Рисунок 4.19 - МСКТ с внутривенным контрастным усилением: отмечается распространение опухолевого тромба на правое предсердие (указано стрелкой)

Больной оперирован 30.10.15 г., под общей анестезией выполнена двусторонняя субкостальная лапаротомия. Выпота в брюшной полости нет. В правом подреберье выраженный спаечный процесс (ранее пациент перенёс холецистэктомию). Спайки разделены острым путём. При ревизии брюшной полости патологии печени, желудка, двенадцатиперстной, тонкой и ободочной кишки не выявлено. Двенадцатиперстная кишка мобилизована по Кохеру, обнаружена опухоль правой почки размерами 50 x 60 x 60 мм. Правая почечная вена тромбирована. Тромб распространяется на ренальный и супраренальный отделы нижней полой вены, где он чётко пальпируется. В инфраренальном отделе тромботические массы пальпаторно не определяются. Выделены и взяты на держалки почечные вены, нижняя полая вена выше и ниже места их впадения, а также печёочно-двенадцатиперстная связка. Произведена частичная мобилизация правой почки, правая почечная артерия пересечена и лигирована. Вслед за этим выполнена правосторонняя торакотомия по V межреберью. Кпереди от диафрагмального нерва продольно вскрыт перикард. Наложены турникеты на полые вены, зажимом Сатинского отжато ушко правого предсердия, верхушка последнего отсечена. После пережатия левой почечной вены, инфраренального отдела нижней полой вены, гепатодуоденальной связки и верхней полой вены снят зажим с предсердия. Атриотомия расширена вверх, кровь аспирировалась аппаратом Cell-saver. Из предсердия и грудного отдела нижней полой вены удалён плотный тромб размерами 80 x 15 x 15 мм (рисунок 4.20). Попытки

удалить тромбы из печеночного отдела нижней полой вены зажимом не удалось из-за плотного спаяния их с венозной стенкой. Рана правого ушка ушита, время пережатия верхней полой вены составило 2 мин 30 сек. Пережимать НПВ не потребовалось, поскольку окклюзия её в инфраренальном отделе и затягивание турникетов на почечных венах и печёочно-дуоденальной связке привели к почти полному отсутствию кровотока по ней. После этого продольно рассечена передняя стенка нижней полой вены на протяжении 5 см начиная с уровня правой почечной вены. Окончатым зажимом путём повторных тракций удалены тромботические массы из супраренального отдела нижней полой вены (рисунок 4.21).



Рисунок 4.20 - Опухолевый тромб, удалённый из правого предсердия и грудного отдела нижней полой вены

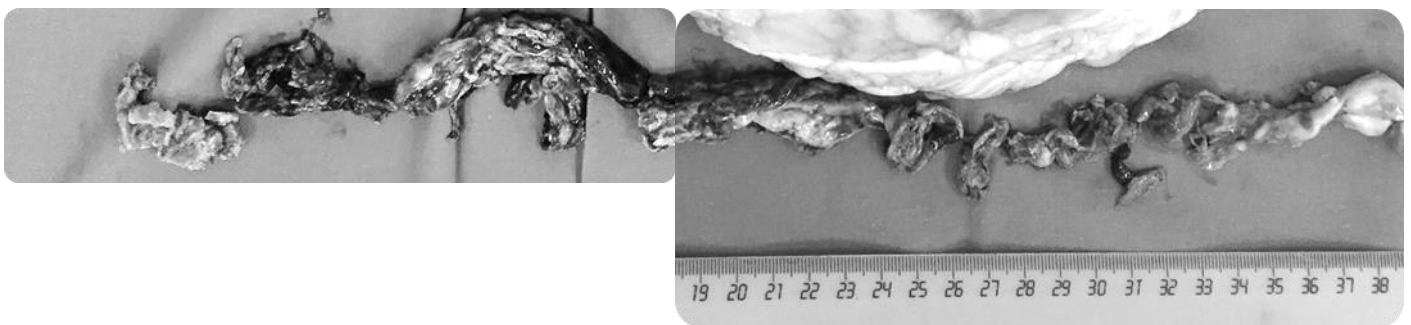


Рисунок 4.21 - Общий вид тромботических масс, удалённых во время операции

Их удаление было сопряжено с техническими трудностями, обусловленными спаянием тромбов с венозной стенкой, и сопровождалось значительной кровопотерей (кровь собиралась аппаратом Cell-saver). Последующая пальпаторная ревизия показала полное удаление тромбов, что привело к восстановлению адекватного ретроградного кровотока. Затем пинцетом и сосудистыми лопаточками отделены и удалены тромбы из устьев почечных вен. Восстановлен

хороший центральный кровоток по левой почечной вене. Устье правой почечной вены обтурировано организованным тромбом, оно отжато зажимом и иссечено. Флеботомия ушита непрерывным проленовым швом (рисунок 4.22).



Рисунок 4.22 - Нижняя полая вена после ушивания флеботомии (указана овалом), под инфраренальный отдел вены подведен сутаж, стрелкой показана левая почечная вена

Сняты турникеты, нижняя полая вена заполнена, пальпаторно мягкая. Кровотечения из места швов нет. Время пережатия левой почечной вены составило 20 мин. Произведена правосторонняя нефрэктомия. Тщательный гемостаз. Общая кровопотеря около 5000 мл. С помощью аппарата «Cell-saver» реинфузировано 2000 мл отмытых эритроцитов. Во время операции введено 2,5 тысячи единиц нефракционированного гепарина.

В послеоперационном периоде, пациент получал профилактические дозы нефракционированного гепарина. При контрольном ультразвуковом исследовании нижняя полая вена проходима на всём протяжении, выявлен периферический билатеральный тромбоз глубоких вен левой голени и правой подколенной вены. На фоне терапии эноксапарином

отмечена положительная динамика, появление признаков реканализации. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога с рекомендациями дальнейшей терапии низкомолекулярным гепарином. Гистологическое исследование выявило светлоклеточный рак правой почки Grade II по классификации Fuhrman с массивными участками распада и инвазией в псевдокапсулу и в подлежащую жировую клетчатку. Тромботические массы из нижней полой вены и правого предсердия имели аналогичную структуру. Заключительная патологоанатомическая стадия pT_{3c}N₀M₀. Больной осмотрен через 4 месяца с момента операции. Состояние удовлетворительное, находится под наблюдением онколога. По данным УЗИ венозное русло проходимо, признаков тромбоза правого предсердия нет.

В приведенном наблюдении, судя по данным КТ, до операции у больного был эпизод лёгочной эмболии, источником которого, по всей видимости, послужил опухолевый тромб. Комбинированный доступ (правосторонняя торакотомия и лапаротомия) дал возможность осуществить необходимый объём операции: не только выполнить нефрэктомия, но и удалить протяжённый опухолевый тромб, который распространялся на правое предсердие и мог обусловить рецидив эмболии во время операции. Кроме того, представленное наблюдение иллюстрирует отсутствие необходимости внутривнутрикардиального выделения устья нижней полой вены с целью контроля кровопотери, что сделать из правосторонней торакотомии не просто. Это стало возможным, благодаря использованию специального приема: пережатия на период кардиального вмешательства перед временной окклюзией верхней полой вены, помимо инфраренального отдела нижней полой вены и почечных вен, гепатодуоденальной связки (приём Прингла). Данная манипуляция останавливает кровоток по воротной вене и печеночной артерии, что исключает поступление крови по печеночным венам в проксимальный отдел НПВ.

Временная окклюзия верхней полой вены, пережатие почечных вен, инфраренального отдела нижней полой вены и гепатодуоденальной связки позволили избежать фатальной кровопотери во время внутрисердечного этапа операции. Указанный приём обеспечил возможность манипуляций на

проксимальном отделе поллой вены без опасного для жизни кровотечения. Массивная кровопотеря при удалении опухолевых тромбов из печёночного сегмента нижней поллой вены была быстро компенсирована аутогемотрансфузией с помощью аппарата Cell-Saver. Таким путём может быть осуществлено удаление протяжённых опухолевых тромбов в правых отделах сердца без использования искусственного кровообращения.

Описанный хирургический приём рационален и эффективен, но на практике может возникнуть ситуация, когда в силу характера новообразования невозможно осуществить ревизию нижней поллой вены ДО удаления опухоли. Это может иллюстрировать следующее наше наблюдение.

Клиническое наблюдение №7

Пациентка Ч., 53 лет, поступила в гинекологическое отделение ГБУЗ ГKB №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ 20.01.2016 с диагнозом опухоль яичника, асцит, кахексия. При поступлении состояние крайне тяжелое, занимает вынужденное положение - лежа на левом боку. Беспокоит одышка, слабость. Больная резко истощена, обращает на себя внимание значительное увеличение живота за счет опухоли (рисунки 4.23).

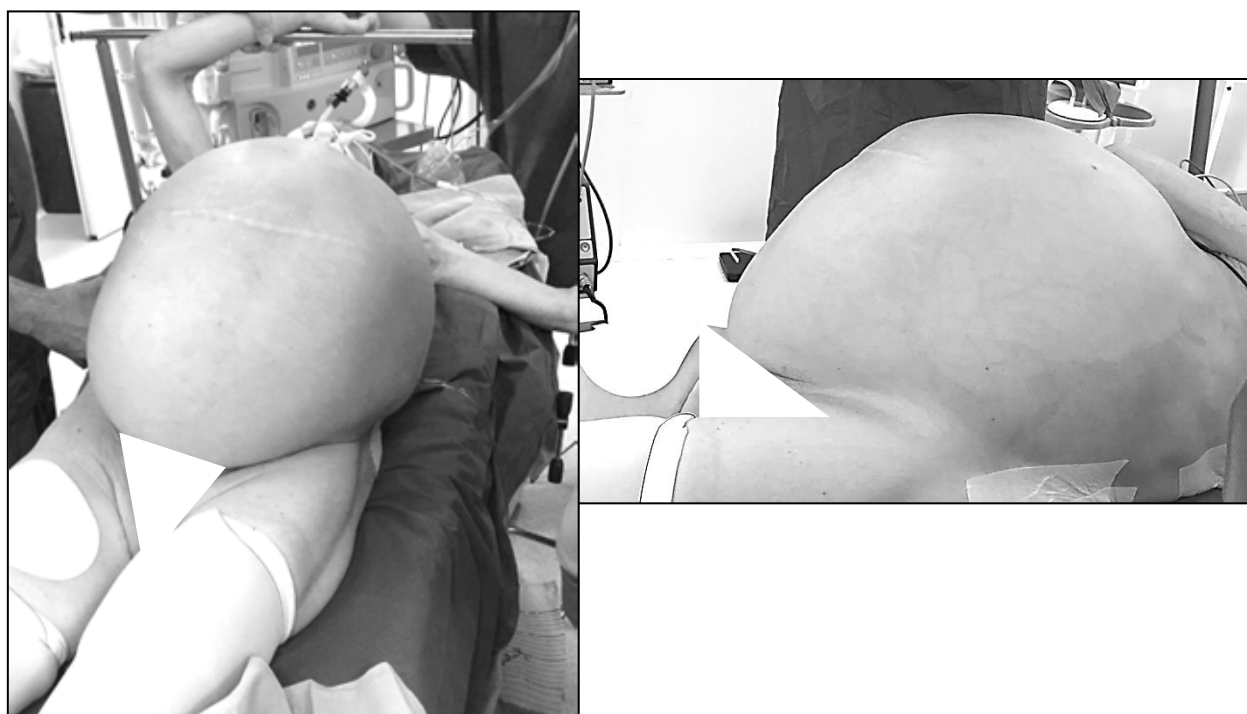


Рисунок 4.23 - Больная Ч: отмечается значительное увеличение живота за счет опухоли

Из анамнеза известно, что около 1,5 лет назад обследовалась в гинекологическом отделении с подозрением на опухоль брюшной полости, анемию. От оперативного лечения в то время отказалась. Постепенно состояние ухудшалось, увеличивался объем живота.

При обследовании, включающем УЗИ и КТ, выявлены больших размеров опухолевидные образования в брюшной полости, исходящие, по-видимому, из матки или ее придатков (рисунок 4.24) и опухолевый тромб, распространяющийся из нижней полой вены на правые отделы сердца, асцит, двусторонний гидроторакс, двусторонний гидронефроз. Обнаружены также хроническая анемия (Hb - 92,0 г/л), увеличение СОЭ до 67 мм/час. Отмечено снижение диуреза, увеличение концентрации креатинина и мочевины крови.

Консультирована кардиохирургом, по тяжести состояния больная признана неоперабельной. Междисциплинарным консилиумом принято решение провести необходимые лечебные мероприятия, при эффективности которых предпринять по жизненным показаниям оперативное вмешательство. Пациентка переведена в отделение реанимации. Проводились повторные пункции плевральных полостей, суммарно эвакуировано более 4,5 л серозной жидкости. Выполнена двусторонняя нефростомия, восстановлен пассаж мочи. После гемотрансфузии гемоглобин - 108,0 г/л.

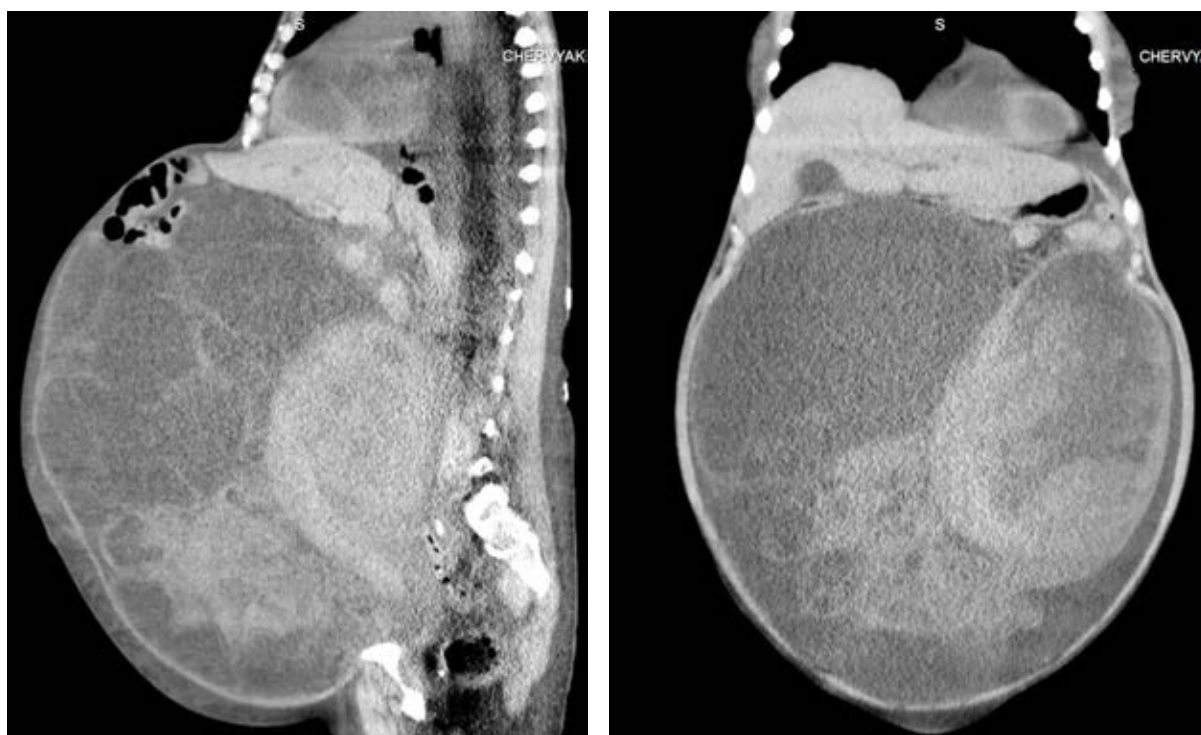


Рисунок 4.24 - МСКТ пациентки Ч: определяется опухоль, занимающая большую часть брюшной полости

На операции всю брюшную полость занимает многоузловая солидная опухоль с жидкостным компонентом с максимальным размером узлов до 45х50х45 см (рисунок 4.25).



Рисунок 4.25 - Огромные опухолевые узлы препятствуют обнажению нижней полой вены

На большом протяжении опухоль подпаяна к поперечно-ободочной, сигмовидной и слепой кишке, мочевому пузырю. Спайки разделены острым путем. Опухоль включает в себя матку и придатки, четко дифференцировать которые не представляется возможным. Произведено удаление опухолевого конгломерата (рисунок 4.26) вместе с маткой и придатками (общая масса удалённого препарата – 32 кг). Влагалище ушито отдельными швами. Выделена нижняя полая, правая и левая почечные вены. В нижней полой вене пальпаторно определяется фиброзный тромб, распространяющийся выше диафрагмы. Правая и левая почечная вена, инфраренальный отдел нижней полой вены, печеночно-двенадцатиперстная связка взяты на турникеты. В 5-ом межреберье справа выполнена торакотомия. Кпереди от диафрагмального нерва вскрыт перикард. Иссечена верхушка ушка правого предсердия. При пальпаторном исследовании определяется верхушка опухолевого тромба, которая распространяется на правый желудочек. Выделена и взята на турникет верхняя полая вена. В условиях временной остановки кровообращения (время пережатия верхней полой вены 2 минуты), выполнено удаление опухолевого тромба, размером 13 см из правых отделов сердца, нижней полой вены (рисунок 4.27).

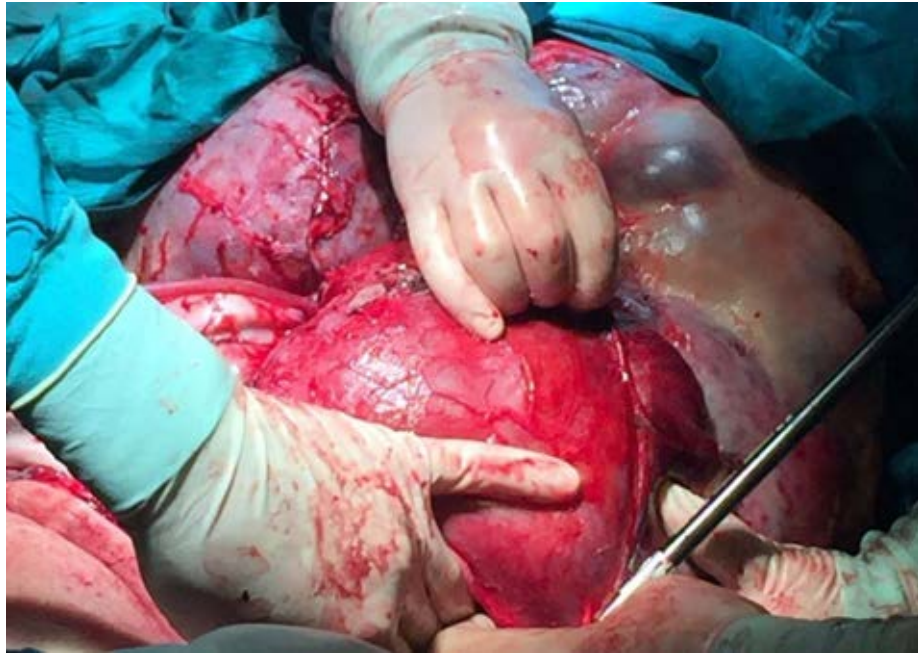


Рисунок 4.26 - Пересечение круглых маточных связок аппаратом LigaSure



Рисунок 4.27 - Опухолевый тромб, удаленный из правых отделов сердца (утолщенная светлая часть) и нижней полой вены (более узкая темная часть)

Атриотомия ушита непрерывным швом. «Окно» в перикарде, края которого сшиты отдельными узловыми швами. Дренаж в плевральный синус. Торакотомная рана ушита. Рассечена передняя стенка нижней полой вены на уровне почечных вен, в ее просвете

определяется оставшаяся часть опухолевого тромба, она удалена. После операции состояние пациентки постепенно улучшалось (рисунок 4.28), стала подниматься с постели, ходить.



Рисунок 4.28 - Пациентка после операции: существенное уменьшение объема живота

Явления дыхательной и миокардиальной недостаточности купированы, асцитическая жидкость из брюшной полости перестала отделяться, поступление серозной жидкости из плевральной полости прекратилось. Гистологическое заключение: кистозная лейомиома. Выписана из стационара 20.02.2016 в удовлетворительном состоянии.

В данном наблюдении интенсивная предоперационная подготовка позволила улучшить состояние больной, и она перенесла обширное и травматичное оперативное вмешательство. Первоначальная ревизия нижней полой вены была невозможной из-за огромных опухолевидных образований, которые делали невозможной доступ к ней. Протяженный опухолевый тромб, значительная часть которого располагалась в правых отделах сердца, узкое его основание в просвете полой вены делали тромбэктомию через просвет вены опасным из-за угрозы интраоперационной массивной легочной эмболией. Кроме того, временная блокада кровотока по НПВ стала возможной только после предварительного удаления опухолевых узлов (общей массой 32 кг). Вот почему

на первом этапе операции после удаления опухоли взяты в турникеты почечные и нижняя полая вена, а также печеночно-двенадцатиперстная связка. Только после этого предпринято удаление тромба через правое предсердие в условиях правосторонней торакотомии и временной остановки кровообращения. Радикальный характер операции, слаженные действия хирургов, гинекологов и анестезиологов позволили изменить крайне неблагоприятный прогноз и предоставили больной шанс на выздоровление. Возникновение послеоперационного тромбоза глубоких вен нижних конечностей с помощью лечебных доз НМГ удалось купировать, предотвратить его прогрессирование и добиться реканализации сосудистого русла. Адекватное ведение пациентки сначала в реанимационном, а затем в гинекологическом отделениях позволили добиться выздоровления пациентки.

Дополнительное выполнение торакотомии для проведения оперативного вмешательства у пациентов с высоким опухолевым тромбом, несомненно, позволяет предотвратить миграцию тромба в лёгочное сосудистое русло, что весьма вероятно в случае попытки извлечь его через флеботомию. Последняя через лапаротомный доступ может быть произведена на уровне или тотчас выше почечных вен, то есть гораздо дистальнее зоны впадения нижней полой вены в правое предсердие. В тоже время дополнительное вскрытие грудной клетки делает оперативное вмешательство гораздо более травматичным. С этих позиций в ряде случаев целесообразно воспользоваться следующим приёмом. Для предотвращения интраоперационной эмболии представляется целесообразным выделять нижнюю полую вену в её проксимальном сегменте внутривнутрикардиально лапаротомным доступом путём рассечения диафрагмы (рисунок 4.29).

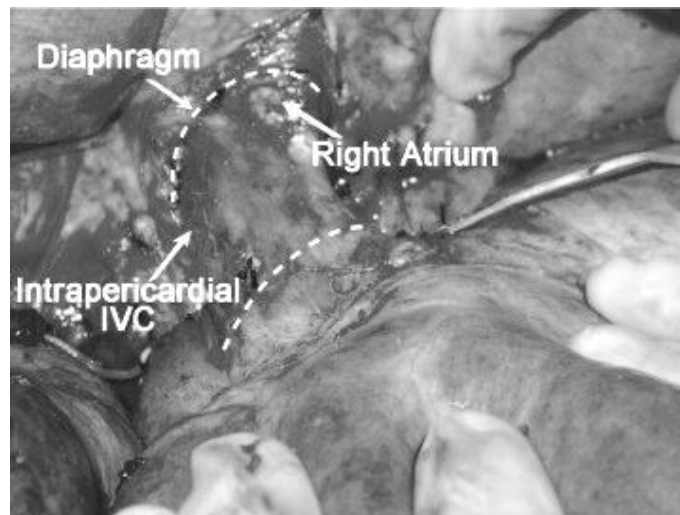


Рисунок 4.29 - Выделение внутригрудного отдела НПВ через диафрагму

В таком случае турникет, наложенный в этой зоне, может препятствовать отрыву тромба и его миграции во время тромбэктомии. Это может быть иллюстрировано следующим нашим наблюдением.

Клиническое наблюдение №8

Больной И., 59 лет, оперирован по поводу рака левой почки $cT_3N_xM_0$, опухолевого тромба левой почечной и нижней полой вен с распространением на правое предсердие (рисунок 4.30). Под общим обезболиванием бикостальным доступом по Шеврону вскрыта брюшная полость. В левой половине брюшной полости определяется объемное образование. После рассечения париетальной брюшины в левом латеральном канале выявлен опухолевый инфильтрат, исходящий из нижнего полюса почки. Выполнена мобилизация передней и задней поверхности почки. Мобилизована левая почечная вена, в её просвете определяется опухолевый тромб. Выделена и клипирована левая почечная артерия. Острым путем опухолевый инфильтрат отделен от хвоста поджелудочной железы, селезенки, дна желудка и диафрагмы. По Кохеру мобилизована 12-ти перстная кишка, выделены почечные вены и нижняя полая вена в инфраренальном отделе и тотчас ниже печеночных вен. Печеночно-двенадцатиперстная связка взята на держалку. Мобилизована диафрагмальная поверхность левой доли печени. Диафрагма вскрыта кпереди от кавального окна, внутриперикардially выделена и взята в турникет нижняя полая вена, содержащая плотный тромб (рисунок 4.31).

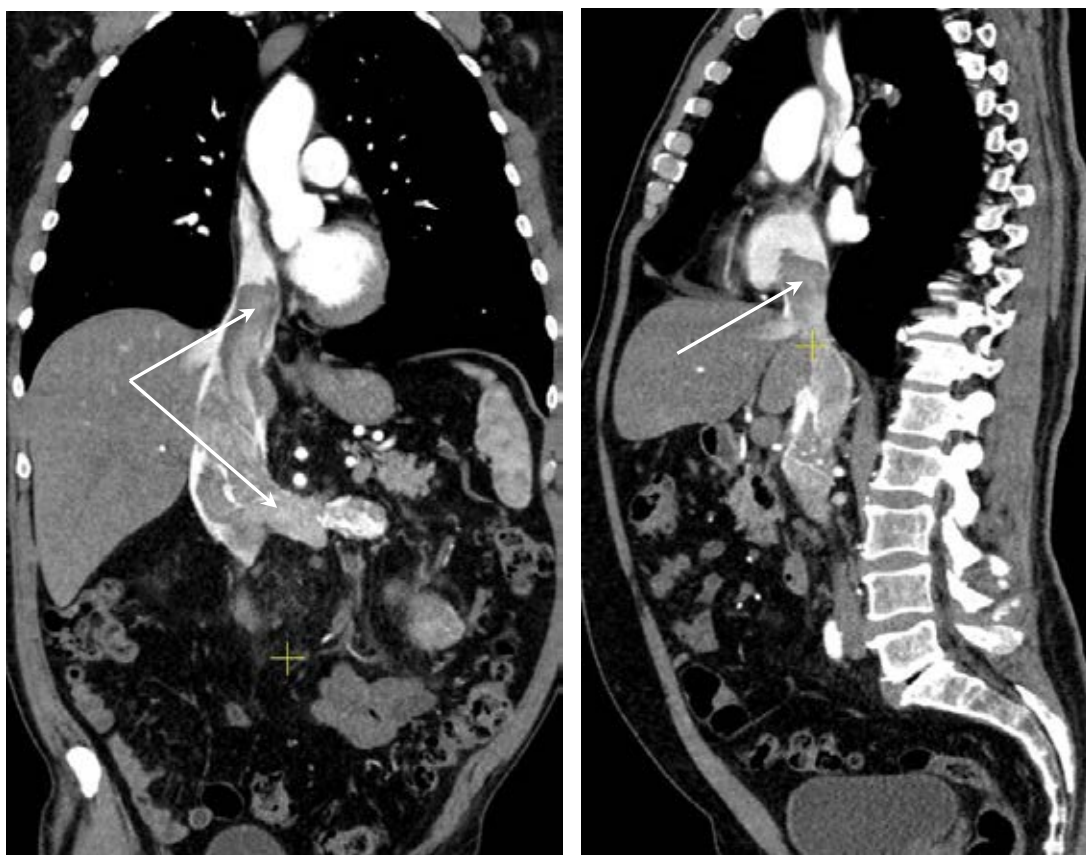


Рисунок 4.30 - МСКТ с контрастным усилением пациента И: опухолевый тромб (указан стрелками) распространяется на правое предсердие

На уровне почечных вен просвет нижней полой вены вскрыт продольно на протяжении 3,0 см. Из просвета полой вены окончательным зажимом извлечено большое количество тромботических масс, в том числе и находившихся в предсердии. Просвет нижней полой вены в интракардиальном отделе периодически пережимался для контроля кровотечения. Тромботические массы удалены полностью. Флеботомия ушита, сняты турникеты. Вена заполнилась, кровотечения нет. Время тепловой ишемии печени составило 20 мин. Кровопотеря около 2500 мл, кровь реинфузирована с помощью аппарата Cell-Saver. Устье левой почечной вены иссечено, наложен непрерывный шов. Печень удалена единым блоком с окружающей клетчаткой (рисунок 4.32 - 4.34). Послеоперационное течение без осложнений.

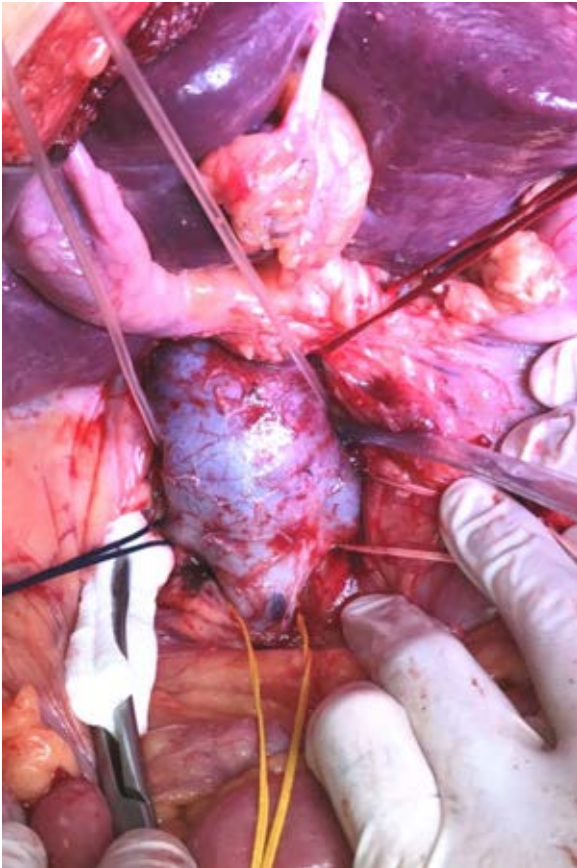


Рисунок 4.31 - Перед удалением высокого опухолевого тромба взяты на держалки почечные и нижняя полая (в инфраренальном и супраренальном отделах) вены, а также печечно-двенадцатиперстная связка

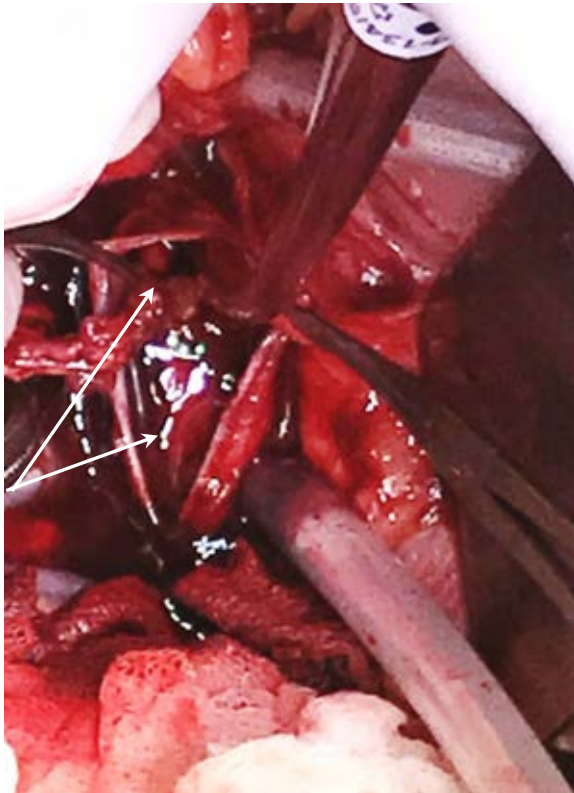


Рисунок 4.32 - Продольная флеботомия в супраренальном отделе НПВ: в просвете опухолевый тромб (указан стрелками). Пережаты турникетами инфраренальный отдел НПВ, почечные вены и печечно-двенадцатиперстная связка. Кровотечение из правого предсердия контролируется дополнительным турникетом, наложенным на внутригрудной отдел НПВ, выделенный после диафрагмотомии

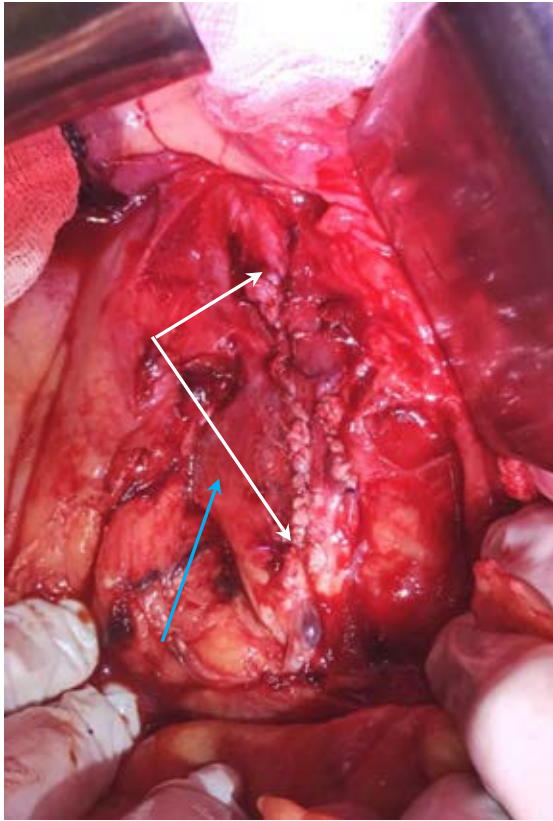


Рисунок 4.33 - После удаления тромба из НПВ и правого предсердия флеботомия ушита (указана белыми стрелками), Голубой стрелкой указано устье правой почечной вены



Рисунок 4.34 - Макропрепарат: левая почка с опухолью и опухолевый тромб, распространявшийся из левой почечной вены на НПВ и правое предсердие

Отсутствие вторичного нисходящего тромбоза дистальнее опухолевого тромба позволило ограничиться удалением опухолевого тромба без пликации НПВ. В случае дистального продолженного тромба (не опухолевого, а «коагуляционного») чаще всего приходится осуществлять вмешательство на этой венозной магистрали, как это следует из другого нашего наблюдения.

Клиническое наблюдение №9

Больной М., 75 лет, поступил в клинику с признаками тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Симптомов ТЭЛА не было. На УЗАС обнаружены признаки посттромботических изменений вен левой нижней конечности до уровня поверхностной бедренной вены, тромботическая окклюзия подвздошно-бедренного венозного сегмента справа с распространением тромба на НПВ, в том числе на супраренальный отдел, где определить его характер не представляется возможным. При каваграфии нижняя полая вена окклюзивно тромбирована до ренального отдела, левая почечная вена контрастируется, правая нет. По данным КТ органов брюшной полости (рисунок 4.35, 4.36) выявлена опухоль правой почки 72 - 80мм, опухолевый тромб правой почечной вены, распространяющийся на супраренальный отдел на 3,8 см.



Рисунок 4.35 - МСКТ в прямой проекции: опухолевый тромб (указан стрелкой) и вторичный коагуляционный тромб в инфраренальном отделе нижней полой вены (указан двумя стрелками).



Рисунок 4.36 - МСКТ в прямой проекции: опухоль почки (указана стрелкой), опухолевый и вторичный коагуляционный тромбы в инфраренальном отделе нижней полой вены (указан двумя стрелками)

По данным перфузионной сцинтиграфии легких имеется картина нарушения перфузии обоих легких по сегментарному и субсегментарному типу. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости левая почка без патологии, в правой в среднем и нижнем сегментах определяется образование 7,2 - 6,6 см. Правая почечная вена тромбирована, тромб на 4 см переходит на нижнюю полую вену. Ниже него определяется тромбоз НПВ до уровня правой гонадной вены. При Эхо-КГ - признаки легочной гипертензии, систолическое давление 33 мм рт. ст.

Больной оперирован, выполнена лапаротомия. Большую часть правой почки занимает опухоль, выделена НПВ, выше почечных вен в ней определяется плотный опухолевый тромб размерами 6 x 5 x 3 см, инфраренальный отдел вены тромбирован. После взятия в турникеты вен (рисунок 4.37) и лигирования правой почечной артерии рассечена стенка правой почечной вены с переходом на нижнюю полую вену. Опухолевый тромб удален (рисунок 4.40), флеботомия ушита (рисунок 4.38). Произведена пликация НПВ механическим швом (рисунок 4.39). Послеоперационное течение гладкое, выписан на амбулаторное лечение с рекомендацией приема Варфарина.

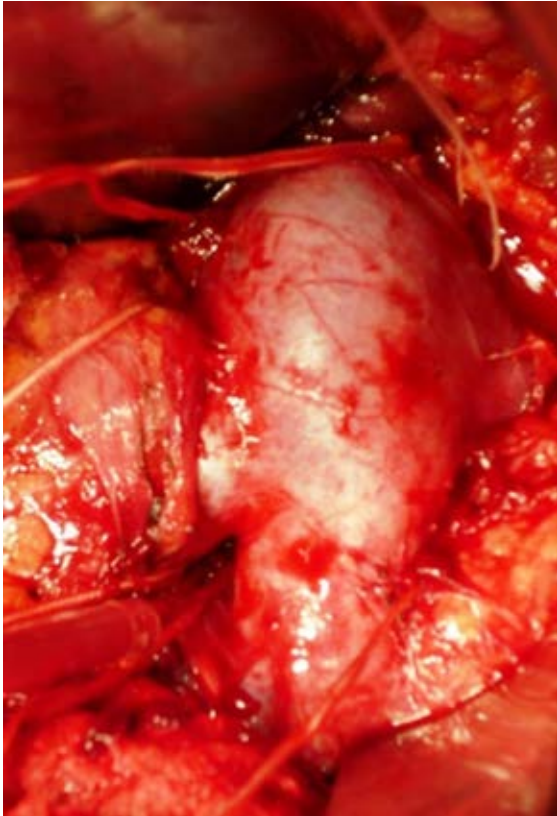


Рисунок 4.37 - Обойдена и взята на держалки нижняя полая вена в супра- и инфраренальном отделах

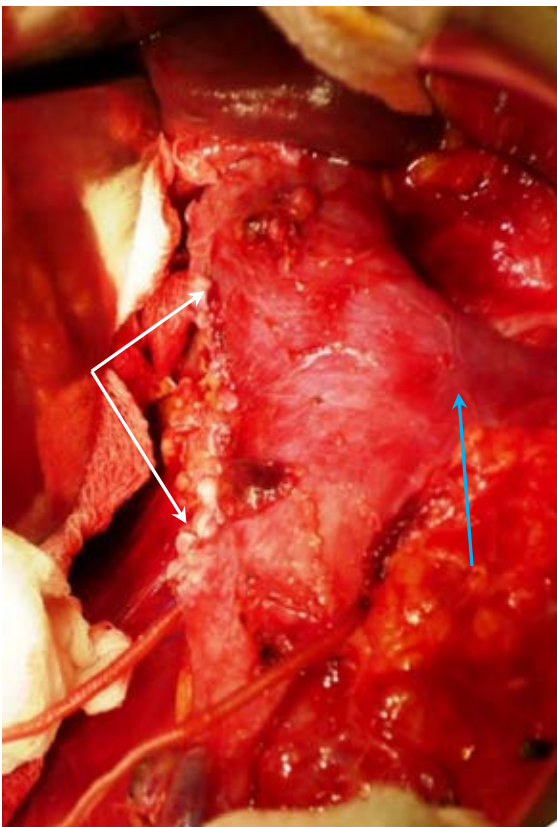


Рисунок 4.38 - Флеботомия ушита (указана двумя стрелками) после резекции участка НИПВ в зоне впадения правой почечной вены, обозначена левая почечная вена (голубой стрелкой)

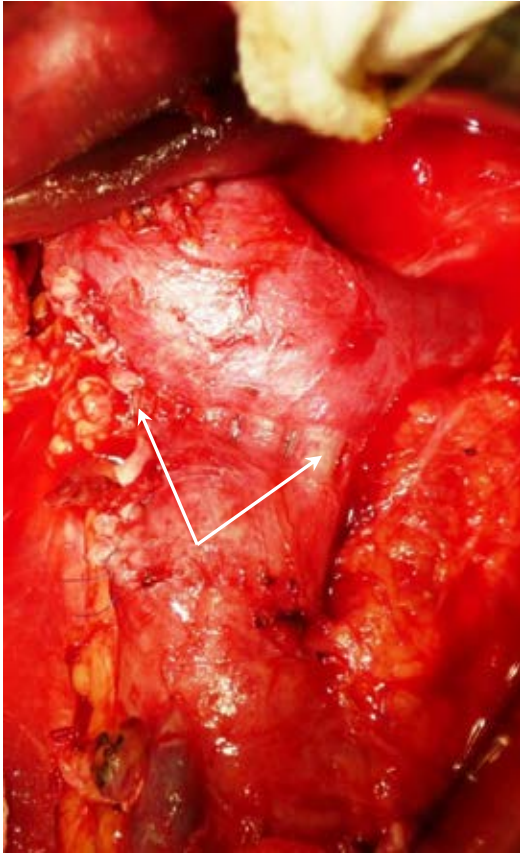


Рисунок 4.39 - Зона пликация НПВ (указана стрелками)

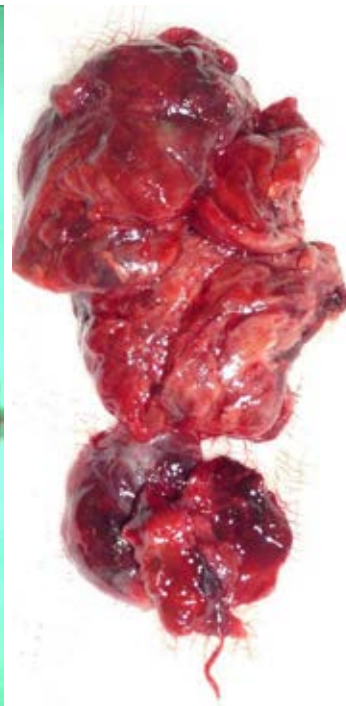
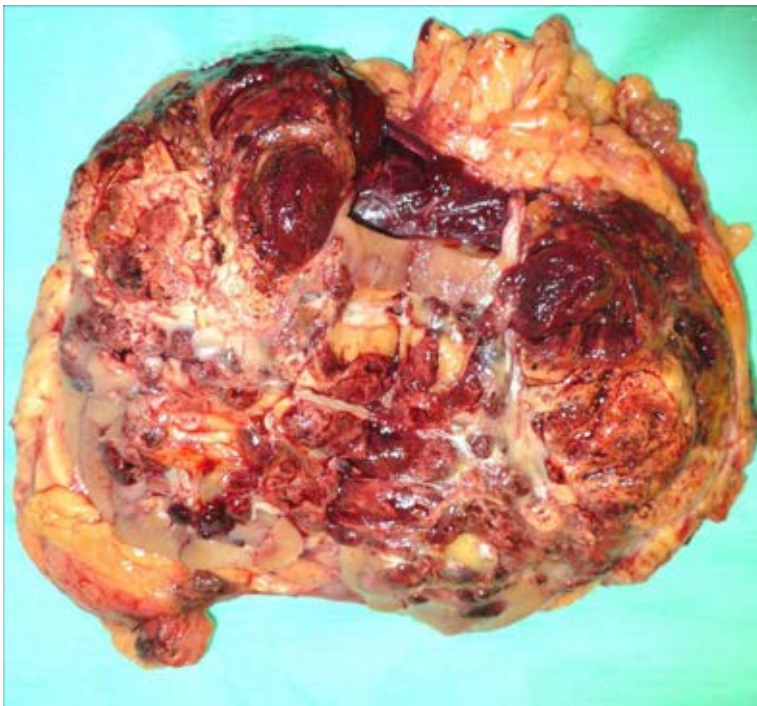


Рисунок 4.40 - Удалённая почка с опухолью и опухолевый тромб

В приведенном наблюдении опухолевый тромб, исходящий из правой почечной вены значительно затруднил отток венозной крови по НПВ и явился одной из причин тромботической окклюзии инфраренального её отдела. Распространенный «коагуляционный» тромбоз после удаления во время операции, практически, наверняка в ближайшем послеоперационном периоде, когда опасность геморрагии вынуждает использовать низкие дозы антикоагулянтов, стал бы быстро нарастать. Это создавало высокий риск ТЭЛА. Вот почему было принято решение о пликации нижней поллой вены, что обеспечило безопасность пациента после оперативного вмешательства. Дальнейшая терапия НМГ способствовала благоприятному течению венозного тромбоза.

Ранее представленные клинические случаи внесены в таблицу 4.2.

Таблица 4.2 - Характер патологии и особенности оперативного вмешательства у пациентов, оперированных по поводу опухолевых тромбов

№ п/п, пол, возраст	Характер опухоли	Локализация опухолевого тромба	Хирургический доступ	Особенности оперативного вмешательства
1. Ж, 45	Лейомиома матки	Повздошные вены, НПВ, правые отде- лы сердца	Срединная лапа- ротомия, пра- восторонняя торакотомия	Выделение НПВ, флеботомия, удаление большой части тромба через атриотомию в условиях пережатия полых вен. Экстирпация матки.
2. Ж, 52	Лейомиома матки	Поздошные вены и НПВ на уровне печеночных вен	Срединная лапаротомия	Удаление тромба через флеботомию на НПВ, экстирпация матки.

Продолжение таблицы 4.2

3. Ж, 53	Деструирующий лейомиоматоз матки и брюшной полости	НПВ, правое предсердие	Срединная лапаротомия, правосторонняя торакотомия	Удаление опухолевых узлов, удаление тромба через атриотомию в условиях пережатия полых вен. Экстирпация матки.
4. М, 57	Рак правой почки	Правая почечная вена, НПВ, правое предсердие	Двусторонняя субкостальная лапаротомия, правосторонняя торакотомия	Мобилизация почки, лигирование почечной артерии, удаление тромба из предсердия в условиях пережатия полых вен, тромбэктомия из НПВ, нефрэктомия.
5. М, 59	Рак левой почки	Левая почечная вена, НПВ, правое предсердие	Двусторонняя субкостальная лапаротомия	Частичная мобилизация почки, лигирование почечной артерии, мобилизация интраперикардальной части НПВ после рассечения диафрагмы удаление тромба из предсердия и НПВ, нефрэктомия.
6. М, 75	Рак правой почки	Опухолевый тромб правой почечной вены и НПВ, «коагуляционный» тромб инфраренального отдела НПВ	Срединная лапаротомия	Удаление опухолевого тромба, тромбэктомия из инфраренального отдела НПВ, пликация НПВ, правосторонняя нефрэктомия.
7. М, 49	Рак правой почки	Правая почечная вена, НПВ, правое предсердие	Правосторонняя торакотомия, бисубкостальная лапаротомия	Удаление опухолевого тромба из правого предсердия и НПВ (через флеботомию в супраренальном отделе с переходом на почечную вену), правосторонняя нефрэктомия.

Обзор случаев хирургического лечения опухолевых тромбозов, представленных в таблице 4.2, показывает, что при всем разнообразии клинических ситуаций существуют общие черты свойственные этому патологическому процессу, так же как и сходные подходы к лечению этой категории больных.

Во-первых, возникновение опухолевого тромба существенным образом осложняет течение злокачественного или доброкачественного новообразования, делая возможной опасной для жизни эмболию легочных артерий опухолевыми или тромботическими массами. Это делает необходимым удаление не только самого новообразования, но и внутрисосудистого источника лёгочной эмболии.

Во-вторых, планируя оперативное вмешательство у данной категории пациентов, следует предусмотреть меры, надежно предотвращающие развитие интраоперационной эмболии, что требует выбора оптимального хирургического доступа и использования специальных приемов, которые должны обеспечить невозможность отрыва и миграции вторичных тромбов и внутрисосудистых новообразований в лёгочное сосудистое русло.

В-третьих, распространение опухолевого тромба на значительном протяжении в правые отделы сердца, требует дополнительного торакального доступа, который позволит удалить внутрисердечные опухолевые тромбы в условиях временной окклюзии полых вен. Если опухолевый тромб проникает в правое предсердие на небольшое расстояние (не более 3-4 см) и не фиксирован к эндокарду, он может быть удалён через разрез в стенке нижней полой вены. В этом случае контроль кровотечения может быть обеспечен наложением турникета на внутривнутрикардиальную часть нижней полой вены, которая может быть выделена из лапаротомного доступа путём рассечения диафрагмы после мобилизации печени.

4.4. Повторные вмешательства после имплантации кава-фильтров

Кава-фильтры с момента их создания продолжают активно использоваться для предотвращения ТЭЛА при венозном тромбозе, что подробно изложено нами

в главе 3. Как и любое хирургическое вмешательство, его имплантация может сопровождаться осложнениями. В настоящее время при использовании пункционного доступа раневых осложнений практически не бывает. Особенности конструкции некоторых фильтров могут обусловить повреждение окружающих НПВ органов и тканей, вызывая вторичные нежелательные явления: болевой синдром, желудочно-кишечные кровотечения, пенетрацию элементов конструкции в аорту или печень, что реально угрожало жизни пациентов. Кроме того, в ряде случаев (они не будут представлены в этом разделе) нам приходилось проводить открытые операции при некорректной имплантации, смещении фильтра или невозможности эндоваскулярного удаления временно установленного устройства.

В подавляющем большинстве этих наблюдений пациенты ранее были оперированы в различных клиниках Москвы или других городах России и ближнего зарубежья. Они обращались в нашу больницу сами либо переводились из других лечебных учреждений поскольку хирурги ГБУЗ ГKB №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ имеют наибольший в нашей стране опыт в хирургии венозного тромбоза и связанных с ним осложнений.

4.4.1. Тромбоз проксимальнее фильтра

Тромб, возникший на проксимальной поверхности кава-фильтра, реально угрожает развитием ТЭЛА, а иногда и приводит к ней, то есть возникает то осложнение, для предотвращения которого он и был имплантирован. Это может быть обусловлено методическими ошибками в проведении операции – выбором неправильной позиции, когда он имплантируется не тотчас ниже устьев почечных вен, а существенно ниже. В таких условиях нарушение кавального кровотока за счет тромботической или эмболической окклюзии устройства создаёт выше него зону замедленного кровотока, то есть своеобразный «слепой мешок», который довольно быстро тромбируется при наличии соответствующих изменений гемостаза, как это случилось у одного из пациентов, который поступил в нашу клинику с рецидивом ТЭЛА.

Клиническое наблюдение №10

Пациент Ж., 53 лет госпитализирован в экстренном порядке с клинической картиной илиофemorального феботромбоза. После выполнения ультразвукового ангиосканирования, в связи с невозможностью верифицировать проксимальную границу тромбоза выполнена МСКТ с контрастным усилением. Обнаружен флотирующий тромб выше фильтра, установленного ранее в зоне слияния подвздошных вен. Верхушка тромба находится в ренальном сегменте НПВ (рисунок 4.41).

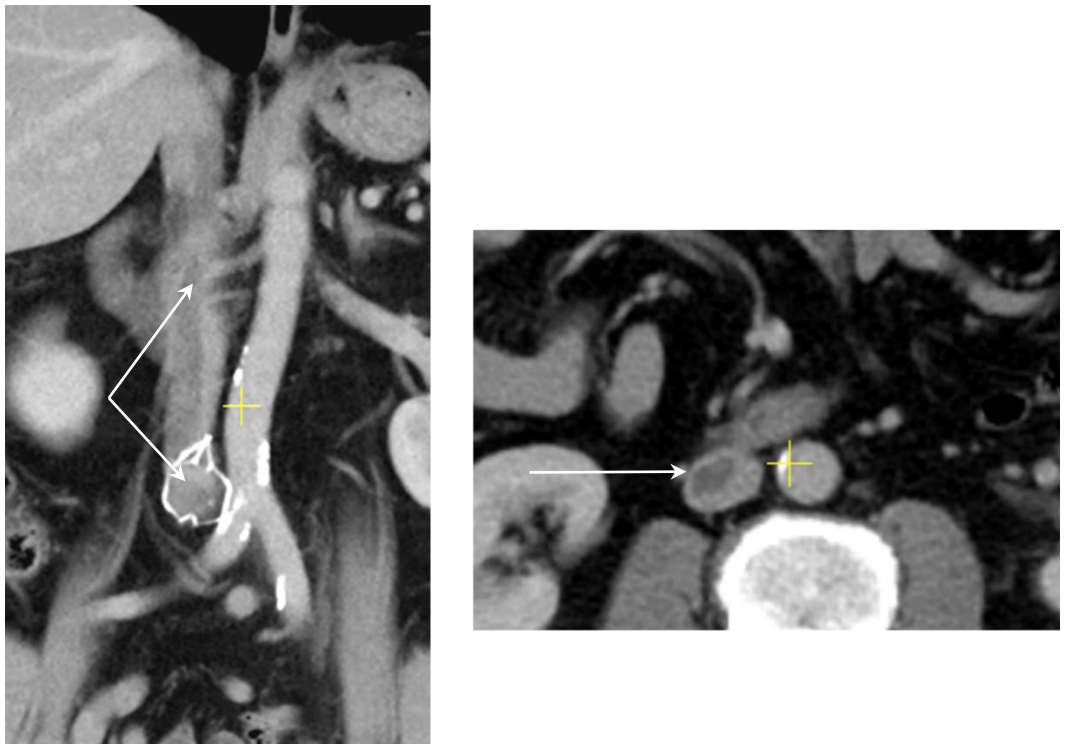


Рисунок 4.41 - КТ-флебограммы: В НПВ определяется флотирующий тромб (указан стрелками), верхушка которого располагается на уровне почечных вен. Ранее установленный фильтр «OptEase» располагается у слияния подвздошных вен

Из анамнеза известно, что ранее в 2006 году в возрасте 40 лет без видимых провоцирующих факторов перенёс тромбоз глубоких вен левой нижней конечности, принимал фенилин в течение двух недель, затем, в связи с кровотечением из геморроидальных узлов аспирин-содержащие средства. В 2011 году по поводу тромбоза глубоких вен правой нижней конечности получал антикоагулянтную терапию гепарином, но в связи с отрицательной динамикой - был имплантирован кава-фильтр, выписан с рекомендацией приёма Варфарина 2,5

таблетки (без указания целевых значений МНО), самостоятельно контролировал МНО каждый месяц, но целевые показатели не превышали 1,7. В 2013 году перенёс ретромбоз глубоких вен левой нижней конечности, лечился в ГБУЗ ГKB №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ, где была выполнена склерооблитерация геморроидальных узлов, подобрана доза Варфарина 8,125 мг (2,75 таблетки). МНО контролировал, последнее значение 1,53 от 07.17, самостоятельно увеличил дозу - стал принимать 3 таблетки Варфарина. Из-за очередного геморроидального кровотечения хирургом поликлиники доза Варфарина снижена до 2,5 таблеток, кровотечение прекратилось, однако стали беспокоить боли в левой нижней конечности. С 09.08.2017-12.09.2017 года находился на стационарном лечении по поводу ретромбоза глубоких вен левой нижней конечности. Через несколько дней возникли симптомы ТЭЛА, больной переведён в отделение реанимации (характер лечения не известен), развилась инфарктная пневмония слева. Выписан с рекомендациями приёма ПОАК.

В связи с рецидивом ТЭЛА и сохраняющейся опасностью повторной эмболии пациенту проведено эндоваскулярное вмешательство. При илиокавографии подтверждено наличие большого флотирующего тромба (рисунок 4.42), который был удалён с помощью тромбэкстрактора (рисунок 4.43), после чего имплантирован второй фильтр в оптимальную позицию (рисунок 4.44).



Рисунок 4.42 - Кавограмма: определяется флотирующий тромб над фильтром (указан стрелками)



Рисунок 4.43 - Кавограмма: после катетерной тромбэктомии НПВ проходима

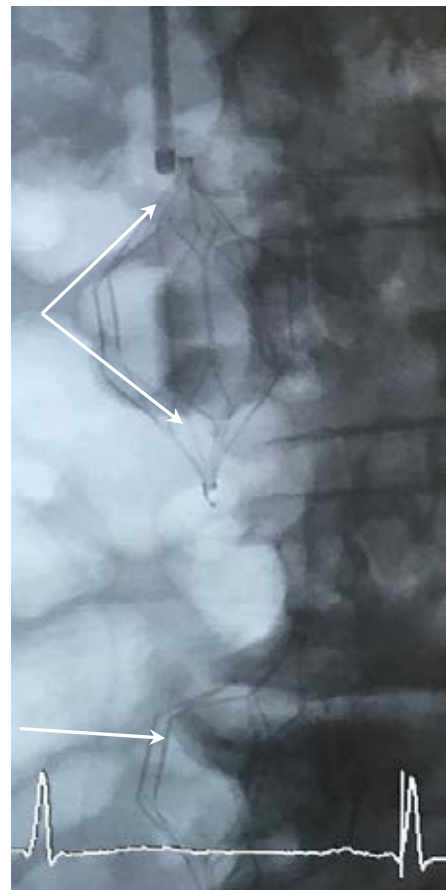


Рисунок 4.44 - Рентгенограмма после имплантации второго фильтра «OptEase» в оптимальную позицию (указан стрелками). Ранее имплантированный фильтр указан одной стрелкой

В данном наблюдении неправильный уровень имплантации фильтра и изменения гемостаза, связанные с отменой антикоагулянтов, обусловили развитие кавального тромбоза и рецидив ТЭЛА. Эндоваскулярная операция позволила выполнить имплантацию второго фильтра в надлежащую позицию после катетерной тромбэктомии.

В тех случаях, когда уровень имплантации был корректным и тромбоз на верхней поверхности фильтра возникал через несколько месяцев или даже лет после этого оперативного вмешательства, обычно мы выполняли открытую операцию: тромбэктомию, удаление кава-фильтра и пликацию НПВ (см. таблицу 4.1). В одном наблюдении во время выполнения пангистерэктомии из лапаротомного доступа без удаления низкорасположенного фильтра выполнена пликация НПВ механическим швом тотчас под почечными венами выше верхушки флотирующего тромба.

4.4.2. Эмболическая окклюзия фильтра

Тромбоэмболическую окклюзию кава-фильтра мы не считаем осложнением, ведь он имплантируется только для того, чтобы задержать потенциальный эмбол – оторвавшуюся часть тромба, и не позволить ему мигрировать в лёгочное сосудистое русло. Вместе с тем внезапное прекращение кавального кровотока в этой зоне чревато неблагоприятными последствиями. В большинстве случаев оно приводит к кратковременной артериальной гипотензии из-за внезапного уменьшения венозного возврата к сердцу. Как правило, артериальное давление самопроизвольно восстанавливается и симптомы, связанные с этим (коллапс, обморочное состояние или кратковременная потеря сознания) проходят. Лишь иногда стойкая системная гипотензия требует активной инфузионной терапии. Вместе с тем при стечении неблагоприятных обстоятельств: гиперкоагуляция, тромбофилия, активный бластоматозный процесс, приводят к быстрому нарастанию тромбоза ниже зоны окклюзии, распространению в дистальном направлении и возникновению синдрома НПВ. К такому развитию событий врачи должны быть готовы, поскольку достаточно трудно объяснить пациенту почему

до профилактического оперативного вмешательства у него отекала одна нога, а после него прогрессивно стал развиваться отёк обеих нижних конечностей.

Подобное последствие, с точки зрения хирурга, приемлемый результат имплантации кава-фильтра, который предотвратил ТЭЛА, возможно, летальную. К сожалению, крайне редко, но все же после эмболической окклюзии фильтра возникает так называемая синяя флегмазия нижних конечностей - патологическое состояние, которое характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Механизмы его развития до конца не ясны. Полагают, что возникновение флегмазии связано с внезапной полной блокадой венозного оттока из поражённой нижней конечности, сопровождающейся нарушением артериального притока к ней за счет ангиоспазма, депонированием большого количества крови в нижней части тела и гиповолемическим шоком. Если лечение безуспешно или запаздывает смерть может наступить уже через несколько часов [81]. В тех случаях, когда гемодинамические расстройства удаётся устранить, дело может закончиться гангреной конечности. Синяя флегмазия при венозном тромбозе приводит к ампутации конечности в 50% наблюдений и смерти 40% пациентов [228]. Как поступать в таких случаях неясно, некоторые авторы предлагают использовать тромболитики [267], либо выполнять открытую тромбэктомию, но ведь тромболитическая терапия может дать эффект только спустя более или менее продолжительное время, а выполнение операции у большинства подобных пациентов невозможно в связи с тяжёлым коморбидным статусом. Наше следующее наблюдение демонстрирует возможность адекватной помощи таким пациентам с помощью современных лечебных технологий.

Клиническое наблюдение №11

Пациент К., 60 лет, госпитализирован с признаками тромбоза глубоких вен правой нижней конечности. Заболел около 10 дней назад, когда впервые отметил появление отека и болей в голени. Эпизодов потери сознания, кашля, кровохаркания, болей в грудной клетке не отмечал. Ранее пациент по поводу рака левого лёгкого перенес пульмонэктомию слева с последующими 2 курсами химиотерапии. Антикоагулянты в процессе лечения не получал.

При поступлении состояние удовлетворительное, определяется отёк правой нижней конечности, артериальная пульсация на обеих нижних конечностях ослаблена. Проведено

ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей. Обнаружен окклюзивный тромбоз глубоких вен правой голени, подколенной и поверхностной бедренной вен, в проксимальном отделе последней выявлен флотирующий тромб, который переходит на общую бедренную вену до устья v. saphena magna. Флотирующий тромб длиной 7,0 см, диаметром 0,9 см. Глубокая вена бедра и большая подкожная вена проходимы, малая подкожная вена тромбирована. Венозное сосудистое русло левой нижней конечности, подвздошные и нижняя полая вены проходимы, тромбов не содержат. При рентгенологическом исследовании определяется интенсивное затемнение левого лёгочного поля в сочетании со смещением средостения вправо, ампутация левого главного бронха. В анализах крови незначительное снижение гемоглобина - 114 г/л, гематокрит - 35,5%. Учитывая высокую угрозу ТЭЛА, наличие онкологического заболевания и низкий кардиопульмональный резерв имплантирован кава-фильтр «OptEase» в типичную позицию. Пациенту продолжена терапия нефракционированным гепарином. Через сутки возникли интенсивные боли в нижних конечностях, их похолодание и цианоз, ограничение активных движений, резкая общая слабость и головокружение, артериальная гипотензия до 50/30 мм рт.ст. Пациент переведен в реанимационное отделение. Выполнена катетеризация подключичной вены, центральное венозное давление не более 3 см водного столба. После введения анальгетиков и инфузионной нагрузки отмечено улучшение гемодинамических показателей давление 100/55 мм рт. ст., ЧСС 110, ЧД 20 в мин. По данным УЗАС отмечена тромбоэмболическая окклюзия НПВ в зоне кава-фильтра, протяжённость флотирующего тромба в бедренной вене уменьшилась до 2 см. Брюшная аорта не визуализируется, в подвздошных артериях справа кровоток магистральный, измененный за счёт атеросклеротических бляшек, поверхностная бедренная артерия в средней и нижней третях окклюзирована, в подколенной артерии слабый коллатеральный кровоток, в артериях голени кровоток не определяется, артерии сжимаемы. В левых подвздошных артериях кровоток не определяется, в бедренных и подколенной артериях кровоток коллатеральный, на артериях голени не определяются. Диагностирована эмболическая окклюзия НПВ в зоне фильтра, окклюзия артерий таза и нижних конечностей. Характер изменений артериального русла был не вполне ясен, не исключался тромбоз на фоне атеросклеротического их поражения. Решено выполнить ангиографическое исследование. Во время экстренной ангиографии доступом через правую плечевую артерию катетеризирована аорта. Выполнена ангиография артерий таза и нижних конечностей. Выявлена атеросклеротическая окклюзия левых общей и наружной подвздошной артерий, дистальнее отмечается слабый коллатеральный кровоток. Справа обнаружены множественные атеросклеротические стенозы общей и наружной подвздошных артерий до 60-70% их просвета (рисунок 4.45), окклюзия поверхностной бедренной артерии в среднем сегменте, заполнение дистального артериального русла происходит по коллатералам.



Рисунок 4.45 - Аортография: Определяется окклюзия подвздошных артерий слева, стенозы подвздошных артерий справа, тень кава-фильтра (указан стрелкой)

Через ранее установленный подключичный катетер катетеризирована НПВ, выполнена флебография. Выявлена окклюзия НПВ и подвздошных вен ниже кава-фильтра (рисунок 4.46).

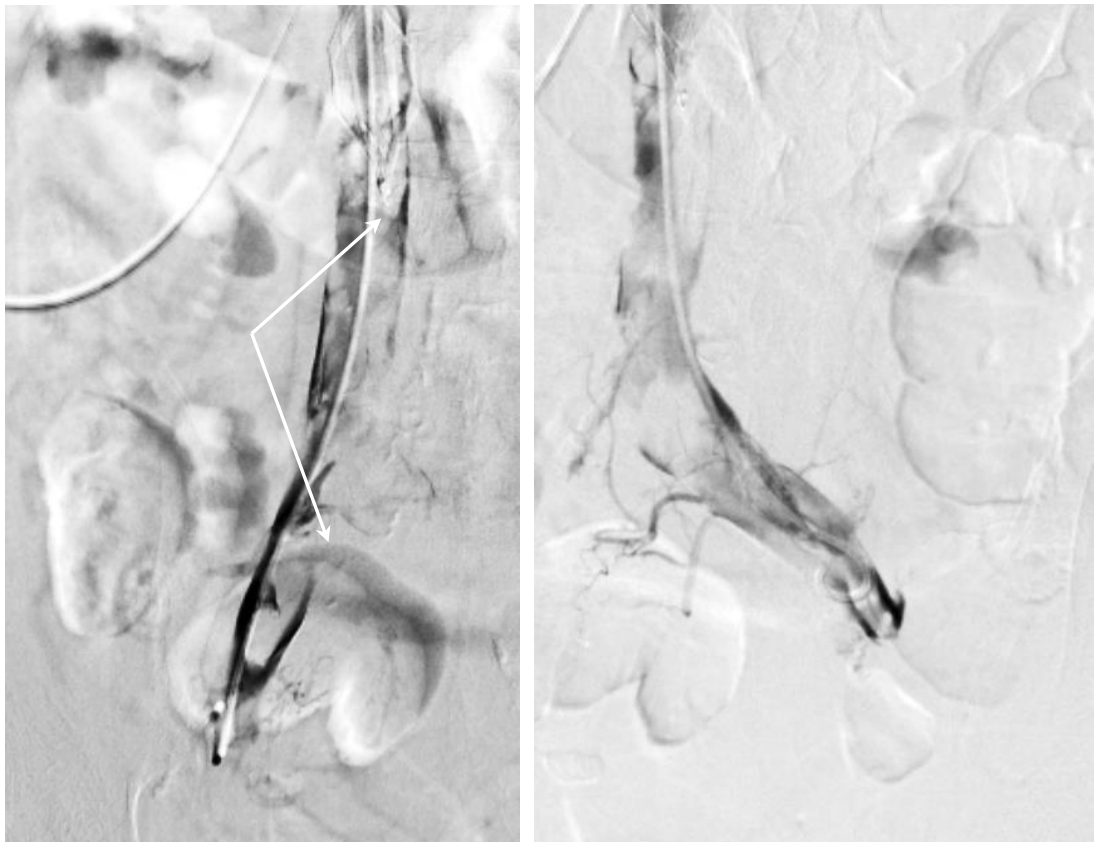


Рисунок 4.46 - Ретроградные илиокавограммы: Неокклюзивные тромбоэмболы

в нижней полости и подвздошных венах (показаны стрелками)

Было заподозрено, что выраженная ишемия нижних конечностей связана с возникновением синей флегмазии, обусловленной тромботической блокадой кровотока по илиокавальному сегменту, причиной которой послужила эмболия кава-фильтра. Хроническая артериальная патология (синдром Лериша) явилась фоном, который, возможно, ускорил возникновение ишемических расстройств в нижних конечностях. Тяжесть состояния пациента и неблагоприятный прогноз в случае консервативного лечения требовали незамедлительных мероприятий, направленных на скорейшее восстановление кровотока по магистральному венозному руслу. Решено предпринять эндоваскулярное вмешательство. Используя баллонный катетер 6,0 на 150 мм проведена баллонная ангиопластика подвздошных и нижней полых вен до уровня кава-фильтра многократным раздуванием баллона. Далее выполнен селективный лизис тромбов в подвздошных венах, используя 20 мг тканевого активатора плазминогена. При контрольной флебографии отмечен положительный эффект от этих манипуляций (рисунок 4.47)

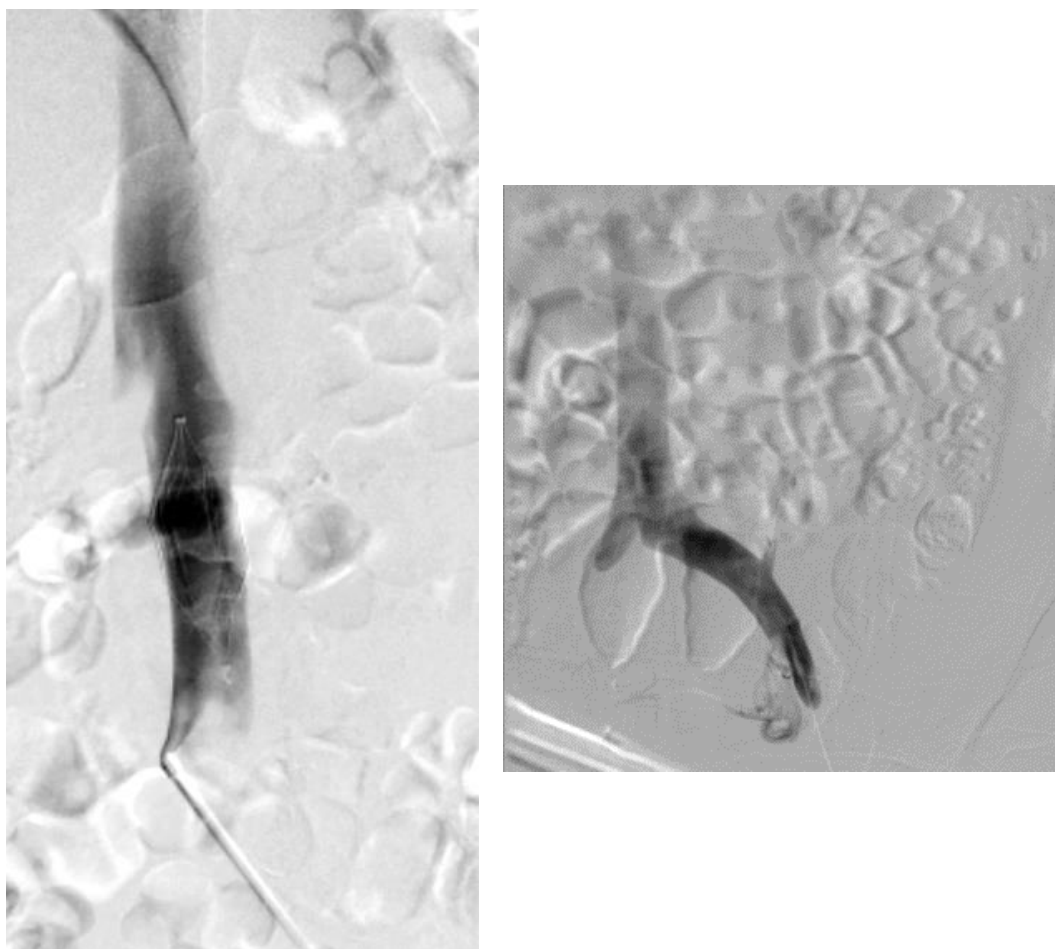


Рисунок. 4.47 - Ретроградные илиокавограммы после фармакомеханической реканализации нижней полости и подвздошных вен

После окончания ангиографии артериальное давление 105/75 мм рт. ст., пульс 88 ударов в минуту, частота дыхания 20 в минуту. Сатурация крови 98%. Движения в ногах в полном объёме, сохраняется мраморная их окраска, начато согревание нижних конечностей. Продолжено в/в введение гепарина в дозировке 1300 ЕД в час. Спустя 3 часа пациент отметил значительное улучшение самочувствия. Обе нижних конечностей обычной окраски, движения и чувствительность в них в полном объёме, сохраняется умеренный отёк правой конечности, левая - незначительно отёчна (рисунок 4.48).



А



Б

Рисунок 4.48 - Нижние конечности пациента: А - исходное состояние после возникновения окклюзии НПВ, Б - после восстановления проходимости нижней полой и подвздошных вен

Далее проводилась инфузионная терапия, коррекция дозы НФГ под контролем АЧТВ. затем назначен Ривароксабан в стандартной дозе. При контрольном УЗАС выявлена начальная реканализация вен голени и подколенной вены справа. Подвздошные и общая бедренная вены тромбированы неокклюзивно, сохраняется окклюзия поверхностной бедренной вены. НПВ реканализована до кава-фильтра. Слева – венозное русло полностью проходимо. В процессе наблюдения выявлено транзиторное повышение мочевины до 13,3 ммоль/л (норма до 7,5 ммоль/л) и креатинина крови - 178,0 мкмоль/л. Через 3 дня биохимический анализ крови нормализовался. Выписан на амбулаторное лечение с рекомендацией приема ривароксабана в течение 6 месяцев.

В данном наблюдении развитие синей флегмазии нижних конечностей было обусловлено тромбозомболической окклюзией НПВ в зоне стояния фильтра. С одной стороны, это устройство выполнило свою задачу: предотвратило массивную ТЭЛА, с другой – поставило под угрозу жизнь пациента в связи с развитием двусторонней синей флегмазии нижних конечностей. Такой механизм развития этого осложнения описан ранее [81], правда в том наблюдении это патологическое состояние развилось, спустя 15 лет после имплантации фильтра. Обращает на себя внимание и особенности механизма появления ишемических расстройств в конечностях. Обычно при флегмазии ишемия конечностей связана с распространенным артериальным спазмом, в нашем наблюдении ишемические расстройства в определенной мере были обусловлены существующим атеросклеротическим поражением подвздошных и бедренных артерий, что в условиях внезапного резкого снижения венозного возврата и сердечного выброса, гипотензии привело к быстрой декомпенсации артериального кровотока в нижних конечностях. Если бы не удалось достаточно быстро стабилизировать гемодинамические показатели, неизбежно было бы возникновение гангрены конечностей и полиорганной недостаточности (судя по приведенным выше анализам крови, у пациента функция почек уже пострадала в результате гемодинамических расстройств и ишемии). Ранее мы неоднократно наблюдали изменения центральной гемодинамики при эмболической окклюзии кава-фильтра, которые довольно быстро купировались инфузионной терапией, увеличивая

венозный возврат и сердечный выброс. Но развития флегмазии не наступало.

Выраженные признаки артериальной ишемии заставили нас в первую очередь выполнить аортоартериографию. Отсутствие ангиографических признаков острой артериальной непроходимости указало на ведущую роль в генезе возникшего осложнения высокой венозной окклюзии, что и обусловило переход к флебографии и эндоваскулярным манипуляциям на венозном русле. В отличие от некоторых сообщений [267] мы не выполняли аспирационную тромбэктомия, поскольку отсутствовали специальные устройства, а провели катетерную баллонную реваскуляризацию и регионарный тромболизис. Использование баллонов небольшого диаметра было связано с наличием лишь таких катетеров, хотя для манипуляций на венозном русле желательны баллонные катетеры большего диаметра. Но использование даже таких катетеров позволило добиться частичного восстановления кровотока по окклюзированным венам. Применение меньшей, чем стандартная, дозы тромболитика связана с опасением получения неконтролируемого кровотечения из зоны венозного доступа (подключичный катетер) у пациента с онкологическим заболеванием и снижением числа тромбоцитов (до 169 тысяч). Несмотря на низкую дозу тромболитика, его введение непосредственно в тромботические массы после их реканализации, наряду с параллельно проводимой активной инфузионной терапией позволило достаточно быстро восстановить проходимость магистральных вен и артериальный кровоток в нижних конечностях.

4.4.3. Опасные для жизни повреждения анатомических структур

В результате открытых оперативных вмешательств в нашей клинике были удалены 9 кава-фильтров «Зонтик», 8 - «РЭПТЭЛА», 6 - «OptEase», 5 - «Ёлочка», 3 - «ALN», 2 - «Осот» и по одному - «Корона», Gunther Tulip и Bird's Nest. Всего 36 противоэмболических устройств. В настоящем разделе диссертации нами будут представлены только случаи, в которых оперативное удаление фильтров выполняли при повреждении жизненно важных анатомических структур. О 8 случаях было упомянуто в разделе 4.4.1, в котором говорилось о развитии

тромбоза выше фильтра.

В 3-х наблюдениях пациенты были оперированы в связи с пенетрацией «ножками» фильтра двенадцатиперстной кишки, что проявлялось повторными кровотечениями в желудочно-кишечный тракт (рисунок 4.49).



Рисунок 4.49 - КТ брюшной полости: пенетрация «ножек» кава-фильтра «Зонтик» в просвет 12-перстной кишки

В одном наблюдении фильтр сместился в печёночный сегмент НПВ, и большая часть его мигрировала в ткань печени (рисунок 4.50). Ещё в одном случае «ножки» фильтра пенетрировали в просвет аорты (рисунок 4.51). Всем этим пациентам выполнялись открытые оперативные вмешательства, которые сопровождались техническими трудностями, связанными с плотным спаянием стенок НПВ в зоне стояния фильтра с указанными анатомическими структурами. В одном из наблюдений понадобилась пликация НПВ в связи с наличием «свежего» тромбоза дистальнее фильтра, что угрожало ТЭЛА в послеоперационном периоде.



Рисунок 4.50 - КТ брюшной полости 3D-моделирование: обойма кава-фильтра (указана стрелкой) определяется вне просвета НПВ и предлежит к задней поверхности воротной вены

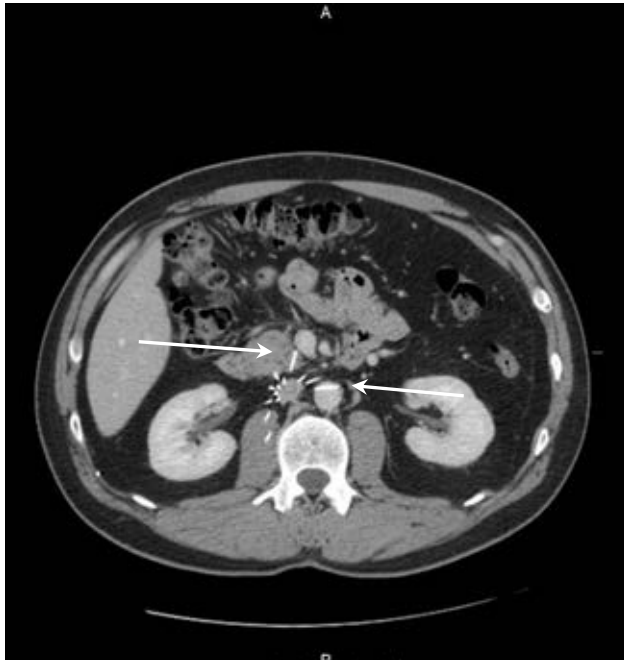


Рисунок 4.51 - КТ брюшной полости: Неверная позиция кава-фильтра «Aln», ножки петрируют в просвет аорты, поджелудочную железу (указаны стрелкой)

В таблице 4.3 указаны виды оперативных вмешательств, о которых шла речь в этом разделе диссертации.

Таблица 4.3 - Виды вмешательств, выполненных по поводу жизнеугрожающих осложнений имплантаций кава-фильтров (n=14)

Вид хирургического вмешательства	Количество операций
Открытая тромбэктомия, удаление фильтра, пликация НПВ	7
Катетерная тромбэктомия из НПВ, имплантация второго фильтра в правильную позицию	1
Фармакомеханическая реканализация илиокавального сегмента при синей флегмазии	1
Пангистерэктомия, пликация НПВ в инфраренальном отделе проксимальнее тромбированного фильтра и флотирующего тромба	1
Открытое удаление фильтра, ушивание дефектов стенки 12-перстной кишки	2
Открытое удаление фильтра, ушивание дефектов стенки 12-перстной кишки, пликация НПВ	1
Удаление фильтра из паренхимы печени и печёночного сегмента НПВ	1
Всего	14

Из таблицы видно, что все оперативные вмешательства проведены по абсолютным показаниям и чаще всего требовали открытого доступа к НПВ. В настоящее время описаны случаи лапароскопического удаления кава-фильтра, но в большинстве наших наблюдений эта технология не подходила. Нам встречались пациенты, у которых лапароскопическое удаление фильтра было возможным, но у них отсутствовали осложнения, которые представляли бы угрозу для их жизни. Проводить же такую длительную и непростую операцию чреватую осложнениями по относительным показаниям мы не посчитали необходимым.

В заключении данной главы считаем необходимым ещё раз подчеркнуть, что выбор оперативного вмешательства, направленного на предотвращение ТЭЛА

должен быть индивидуализирован. В трудных нестандартных клинических ситуациях хирург имеет возможность воспользоваться одним из довольно обширного арсенала открытых или эндоваскулярных оперативных вмешательств. Выбор той или иной операции следует осуществлять с учётом вида тромба, его локализации, наличия или отсутствия предшествующей ТЭЛА, состояния сердечно-лёгочного резерва и коморбидного статуса пациента.

Глава 5. АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ КАК СПОСОБ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ТЭЛА И ЕЁ РЕЦИДИВА

Основой лечения пациентов с венозным тромбозом и ТЭЛА служит терапия антикоагулянтами [182, 197, 211]. Их использование должно: 1) предотвращать распространение тромбоза в проксимальном и дистальном направлении, 2) способствовать восстановлению проходимости венозного и лёгочного артериального русла, 3) не допускать появления тромбов, которые могли бы послужить источником ТЭЛА, 4) устранять опасность рецидива венозного тромбоза и ТЭЛА, 5) сопровождаться минимальным риском геморрагических осложнений. С точки зрения рассматриваемой проблемы значение имеют 3, 4 и 5 задачи, возможности решения которых мы постараемся рассмотреть в настоящей главе.

5.1. Роль антикоагулянтной терапии в предотвращении легочной эмболии (обзор литературы)

Применению антикоагулянтов в качестве метода лечения венозного тромбоза и ТЭЛА уже более 50 лет, разработка и внедрение в клиническую практику всё новых лекарственных средств, обладающих антикоагулянтной активностью, свидетельствует о его эффективности.

Исследование, проведенное ещё в 1960 году Barritt D.W. и Jordan S.C., показало [85], что отсутствие антикоагулянтной терапии у пациентов с острым венозным тромбозом сопряжено с 50% риском легочной эмболии и 25% риском летального исхода в ближайшие 14 дней от начала заболевания. В основе метода лежит прерывание коагуляционного каскада и прекращение тем самым процесса тромбообразования.

Современные представления о функционировании системы гемостаза позволяют осуществить выбор лекарственных средств для проведения консервативной терапии больным с острым тромбозом в системе НПВ. Суть процесса свертывания крови заключается во взаимодействии белков плазмы

(факторов свертывания) и форменных элементов крови (тромбоциты) с поврежденным эндотелием или субэндотелиальными структурами. Первыми на повреждение эндотелия реагируют тромбоциты. В дальнейшем, тромбообразование поддерживает дисбаланс в плазменном звене коагуляции на фоне ингибирования фибринолитической системы. Ключевым ферментом свертывания крови служит тромбин [120]. Во-первых, он обеспечивает трансформацию фибриногена в нерастворимый фибрин, составляющий структурную основу тромба. Во-вторых, принимает активное участие в инициации гемокоагуляции за счет положительных обратных связей. Так, тромбин активирует факторы V, VIII, тем самым значительно ускоряя свое собственное образование, воздействует на тромбоциты, а также, возможно, факторы VII и XI [39, 41]. Именно поэтому антикоагулянты в течение многих лет остаются основными лекарственными средствами, применяемыми в лечении больных с венозным тромбозом и ТЭЛА.

Принципы антикоагулянтной терапии. Концепция использования антикоагулянтов у пациентов с тромбозом в системе НПВ и ТЭЛА условно включает их назначение в «остром» периоде болезни (до 10-14 дней), «отсроченном» (до 3 мес.) и «расширенном» периодах [146]. В проведении первого и второго этапов терапии нуждаются все без исключения пациенты как с ТЭЛА, так и ТГВ независимо от его распространенности [182, 197, 211, 242, 266, 285, 369]. Решение о назначении «расширенного» (в ряде случаев пожизненного) использования антикоагулянтов принимают индивидуально [36, 251]. Задачами первого периода терапии является прерывание коагуляционного каскада, что предупреждает повторение легочной тромбоэмболии, второго и третьего - профилактика ранних и поздних рецидивов [227, 302].

ТЭЛА представляется тяжелым, нередко инвалидизирующим, а порой и фатальным осложнением ТГВ, риск развития которого выходит далеко за рамки острого периода. Выживаемость среди пациентов с ТЭЛА и венозным тромбозом к 7 суткам заболевания составляет 59% и 96% соответственно, через 1 месяц - 56% и 94%, а через 1 год - 48% и 85% [160]. Более 4% больных повторно

госпитализируют в стационар с аналогичными симптомами в течение первого года с момента эпизода легочной эмболии, при этом 80% из них поступают уже в течение первых двух месяцев с момента предыдущего нахождения в лечебном стационаре [217, 376].

Судя по данным литературы, по-прежнему остаются нерешенными вопросы, связанные с предполагаемой длительностью «расширенного» периода профилактики, продолжается поиск каких-либо прогностических факторов, влияющих на неё. Около 11% больных, спустя год с момента первого эпизода венозной тромбоэмболии, имеют рецидив заболевания, через 5 лет - 29,1% [285]. Основными предикторами возможного повторения заболевания, являются, по мнению ряда авторов, ранее имевшие место эпизоды венозного тромбоза и ТЭЛА. Более того, они не равнозначны в сравнении между собой [67, 111]. По мнению Carrier M. с соавт. (2010), пациент, имевший ранее помимо венозного тромбоза легочную эмболию, имеет в будущем риск смертельной эмболии в 2-3 раза выше чем в случае, если бы ранее у него она отсутствовала [100].

Все большее внимание при определении длительности антикоагулянтной профилактики в «расширенном» режиме теперь уделяют установлению причины (фактора риска), приведшему к венозному тромбозу. Риск прежде всего рецидива тромбоза и, возможно, ТЭЛА выше при наличии у пациента неустранимого фактора риска, что несомненно должно оказывать влияние, на продолжительность антикоагулянтной терапии. Ряд авторов отмечают, что после отмены антикоагулянтов, в случае, если причиной тромбоза ранее был устранимый фактор, ожидаемый риск рецидива в течении года составляет 3 - 5%, при неустранимом, например, наличие онкологического заболевания, возрастает до 10% - 15%, при неустановленном - около 10% в течение 2 лет наблюдения и до 30% в течение 5 лет [67, 109, 111].

Прием антагонистов витамина К в течение 18 месяцев (длительное лечение) пациентами, получившими ранее стандартное 6 месячное лечение по поводу идиопатического, впервые возникшего эпизода венозной тромбоэмболии, позволило снизить частоту рецидива тромбоза с 13,5% (плацебо-группа) до 3,3%

($p=0,001$). Прекращение терапии и наблюдение за пациентами в течение 42 месяцев показало выравнивание частоты рецидива тромбоза и ТЭЛА в обеих группах до 24% и 20,8% соответственно [111]. Таким образом остается неясной тактика у этих пациентов – продолжать ли приём лекарственных средств, а если - да, то как долго?

Помимо учета факторов риска развития тромбоза в качестве предикторов его рецидива, некоторые исследователи отдают предпочтение определению в динамике уровня D-димера [272, 272, 352, 365], его комбинации с исследованием методом ультразвукового ангиосканирования степени реканализации венозных магистралей нижних конечностей [273], анализируют степень восстановления проходимости лёгочных артерий после перенесенного эпизода ТЭЛА [148]. Проводятся попытки построения шкал (моделей), с помощью которых будет возможным персонализация определения длительности «расширенного» периода использования антикоагулянтов.

Модели «Vienna prediction score», «DASH score», «HER DOO-2» включают такие разнообразные параметры как возраст и пол пациента, индекс массы тела, данные о распространенности тромбоза, наличии либо отсутствии лёгочной эмболии, злокачественного новообразования, отёка конечности, уровень D - димера. На основании полученных числовых данных проводят анализ степени риска рецидива заболевания [130, 339, 341].

Используемые средства. Антикоагулянтные свойства нефракционированного гепарина (НФГ) известны уже более века, после открытия его J. McLean [304]. Механизм действия, благодаря его структуре, заключается в активации антитромбина, что приводит к инактивации факторов Ха, IXa, XIa, XIIa, калликреина, ингибированию различными путями тромбина, а также подавлению агрегации тромбоцитов [4, 39, 164, 170]. В связи с развитием в кратчайшие сроки эффекта от его парентерального введения и не позднее часа после подкожного, нефракционированный гепарин используется на начальном этапе лечения с целью скорейшего достижения гипокоагуляционных показателей. Большинство авторов единодушны во мнении, что непрерывный внутривенный

путь введения наиболее эффективен [27, 41, 50, 174], частота рецидива тромбоза не превышает 5,2%. Вне зависимости от выбранного пути введения, необходим тщательный лабораторный контроль (активированного частичного тромбопластинового времени) проводимой терапии [50, 149, 176, 178, 340]. Даже при этом частота случаев геморрагических осложнений достигает 8%, что по мнению ряда авторов может быть связано не столько с передозировкой препарата, сколько наличием у пациента факторов риска их возникновения [99, 367].

Низкомолекулярные гепарины позволяют избежать многих неблагоприятных эффектов их тяжеловесного, длинноцепочечного предшественника. Благодаря структуре они обладают преимущественной анти-Ха фактор активностью [4, 71, 92, 112, 220, 361] и в гораздо меньшей степени антитромбиновой, не имея в том числе влияния и на тромбоциты. Малые размеры молекулы приводят к их высокой биодоступности при подкожном введении, они легко дозируются в зависимости от массы тела, не требуют лабораторного контроля. Применение подкожно даже однократно в сутки, как минимум столь же эффективно как и нефракционированного гепарина путем непрерывной внутривенной инфузии и значительно безопаснее. Рецидив тромбоза возникает в 1,6 – 7,1%, геморрагические осложнения не более чем в 3,6% случаев [41, 50, 98, 138, 173, 191, 192, 197, 222–224, 231, 243]. Стало возможным амбулаторное лечение больных не только с венозным тромбозом, но и с ТЭЛА среди пациентов с низким риском летального исхода на основании индекса PESI [216, 219, 226, 306, 363, 364], что повлекло за собой существенное снижение затрат на лечение [316, 355].

Назначение антагонистов витамина К на амбулаторном этапе с профилактической целью давно уже стало стандартом лечения пациентов с венозным тромбозом и/или ТЭЛА. Многочисленными исследованиями доказано, что использование их под контролем международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом коридоре от 2,0 до 3,0 эффективно (частота рецидива заболевания около 1-2%) и безопасно. Доказанная минимальная продолжительность их применения должна составлять 3 месяца [86, 196, 197]. Его

сокращение сопряжено с резким увеличением частоты рецидива с 5,4% до 20,1% на 100 пациенто-лет (при двухлетнем периоде наблюдений) [94].

Вместе с тем большинство авторов отмечали ряд неудобств, связанных с применением антагонистов витамина К - это необходимость соблюдать диету, проводить тщательный лабораторный контроль, как на начальном этапе лечения - при их комбинации с гепаринами, так и в последующем, при автономном их использовании, отсутствие этих условий чревато тяжелыми геморрагическими осложнениями [91, 100, 135, 165, 245, 268, 349, 356].

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), вышедшие на рынок более 5 лет назад, существенно потеснили клинические позиции антивитаминов К. В настоящее время они представлены двумя классами препаратов - ингибиторы Ха-фактора (ривароксабан, аписабан и их аналоги) и тромбина (дабигатрана этексилат), основным преимуществом которых помимо орального пути применения следует признать наличие стандартной дозировки, независимой от почечной функции (учитывать необходимо только случаи почечной недостаточности) и отсутствие необходимости в лабораторном контроле [66, 84, 177, 197]. Опубликовано не менее 6 крупных сравнительных рандомизированных исследований, результаты которых свидетельствуют, что терапия ПОАК столь же эффективна, как и стандартная терапия (комбинация низкомолекулярных гепаринов с антивитаминами К) [59, 60, 69, 97, 109, 180, 288, 291, 292, 303, 362]. Частота рецидива тромбоза и ТЭЛА при их использовании составляет около 2% (2,1% и 1,8% соответственно). При этом частота малых геморрагических осложнений сопоставима между группами - 10,3% и 11,4%, а больших - достоверно ниже в группе прямых оральных антикоагулянтов (1,1% и 2,2% соответственно, $p=0,003$) [61, 97, 103, 135].

Зависит ли противэмболическая эффективность антикоагулянтов от характера тромбоза? На этот вопрос однозначного ответа пока нет. Большинство работ, датируемых 80-90-ми годами прошлого века показывают, что даже на фоне антикоагулянтной терапии могут возникать рецидивы ТЭЛА [122, 169, 299]. При этом частота рецидивной эмболии мелких ветвей варьирует по

данным разных авторов от нуля до 19%, фатальной - не превышает 3 - 5% [128, 373]. В ряде случаев подобные результаты могут быть объяснены неадекватностью проводимой терапии, в частности при использовании НФГ. Так, например, ряд исследований продемонстрировали, что эффективность гепаринотерапии зависит от того, удалось ли в течение первых-вторых суток лечения достичь необходимых значений АЧТВ. В тех случаях, когда в эти сроки сохранялась нормо- или гиперкоагуляция, частота рецидива венозного тромбоза достигала 23,3%, по сравнению с 4 - 6%, когда были отмечены терапевтические значения гипокоагуляции [72, 174, 175].

Вместе с тем даже в эру применения высокоэффективных НМГ, не требующих обычно специального лабораторного контроля, данные М. Monreal с соавт. показали, что и адекватно проводимая антикоагулянтная терапия не исключает рецидива тромбоза. Проведенное ими исследование указывало, что наличие протяженных эмболоопасных (флотирующих) проксимальных частей тромба (в сравнении с окклюзивными формами) сопряжено с достоверным увеличением частоты рецидива легочной эмболии с 5,7% до 20,5% ($p=0,01$) [250].

В тоже время, по мнению Scott Norris C. и Greenfield L.J., обнаружение при флебографии флотирующего тромба не представляет собой существенного риска ТЭЛА [265]. Исследование G. Rasouret с соавт. демонстрировало, что у пациентов с флотирующей проксимальной частью тромба не наблюдается повышенного риска легочной эмболии [271]. Терапия НМГ в сочетании с антагонистами витамина К эффективно предотвращала развитие у них лёгочной эмболии, частота которой не превышает 3,3% - 3,7%. Детальный анализ данного исследования позволил установить, что авторы делают свой вывод на основании включения в исследование пациентов, у которых в 91% случаев тромбоз локализовался дистальнее паховой связки (в трети случаев в подколенной вене), со средней протяженностью флотирующей части тромба 12 ± 10 см, тогда как М. Monreal с соавт. проводили анализ среди пациентов с тромбозом подвздошного венозного сегмента и протяженностью нефиксированной части тромба более 5 см. Авторы отмечают, что частота рецидива ТЭЛА у пациентов, поступивших с

стационар с лёгочной эмболией и эмболоопасным тромбозом достигает, несмотря на антикоагулянтную терапию, 38,6%, тогда как её отсутствие при госпитализации и выявлении окклюзивных форм тромбоза - не превышает 3% [250].

По данным литературы, частота встречаемости тромбов с нефиксированной проксимальной частью в венозном русле нижних конечностей и таза колеблется от 6% до 59% [63, 90, 353]. Частота бессимптомной легочной эмболии при поступлении в стационар может достигать 50%.

Нефракционированный гепарин и более предпочтительно его низкомолекулярные фракции эффективно предотвращают развитие ТЭЛА либо ее рецидива, частота которых при их использовании не превышает 5% [139, 213, 226]. По мнению Rajasekhar A. с соавт., это позволяет воздержаться от хирургических методов профилактики даже при протяженной флотирующей части тромба [289]. Заключение авторы делают на основании нескольких исследований, в которых оценивалась динамика состояния тромба методом ультразвукового сканирования. Выполненное последовательно в сроки до 30 дней оно позволило установить, что в 55% случаев происходит фиксация свободной части тромба, у 9% пациентов отмечается увеличение его флотирующей части, у 24% протяженность уменьшается, а еще у 12% остается без динамики. Авторы делают вывод, что лишь 13% всех флотирующих тромбов угрожают развитием клинически значимой легочной эмболии, в то время как большинство из них на фоне антикоагулянтной терапии фиксируются к стенке вены либо уменьшаются вследствие ретракции тромба [82, 353].

Таким образом, антикоагулянтную терапию можно считать основным патогенетически обоснованным как методом лечения венозного тромбоза и ТЭЛА, так и профилактики их рецидива. При возможности выполнения хирургической тромбэктомии, регионарного тромболизиса – антикоагулянты рассматриваются как неотъемлемая составляющая комплексного лечения больных с данной патологией. Использование хирургических методов (например, имплантации кава-фильтра) в дополнение к антикоагулянтам в ряде клинических

ситуаций остается спорным и требует уточнения. Данная концепция подтверждена большинством исследователей, в том числе и на одной из последних согласительных конференций [197].

Осложнения антикоагулянтной терапии. При назначении антикоагулянтов с целью предотвращения ТЭЛА и её рецидива, а также при решении вопроса о пролонгации терапии, следует учитывать возможные осложнения такого лечения, в первую очередь - геморрагические [91, 100, 135, 186, 206, 245, 268, 349, 356]. Частота больших кровотечений при использовании антагонистов витамина К в пределах значений международного нормализованного отношения (МНО) 2,0 - 3,0 не превышает, по данным разных авторов, 2%, новых оральных антикоагулянтов - 1% [286]. Продemonстрировано, что снижение интенсивности терапии антивитаминами К до значений МНО 1,5 - 1,9 сопряжено с увеличением частоты рецидивов тромбоза при сохранении прежней частоты малых и больших кровотечений, но в сравнении с плацебо - такая терапия гораздо эффективнее [195, 295]. Для оценки вероятности возникновения геморрагических осложнений у пациентов, получающих антагонисты витамина К были разработаны соответствующие шкалы, которые, впрочем, не могут быть использованы с подобной целью у больных, получающих ПОАК [82]. Прием с целью вторичной профилактики рецидива ВТОЭ на протяжении 6 месяцев ривароксабана в сравнении с варфарином демонстрирует наряду с лучшей эффективностью и большую безопасность [5, 109, 180, 362]. К шестому месяцу терапии частота больших кровотечений была достоверно ниже (HR = 0,68) [108]. Сравнительное исследование применения различных прямых ингибиторов Ха-фактора между собой выявило большую безопасность апиксабана в сравнении с ривароксабаном на основании данных многопараметрической регрессионной модели Кокса. Частота серьезных кровотечений составляла три и шесть на 100 человеко-лет соответственно [113]. По данным Cohen A.T. с соавт. (2015), применение апиксабана сопряжено с меньшей частотой больших (клинически значимых), а дабигатрана - малых кровотечений при сравнении их с другими ингибиторами Ха-фактора (ривароксабаном и эноксабаном) [107, 117, 311].

Закljučая небольшой обзор специальной литературы, следует сказать, что окончательная продолжительность антикоагулянтной профилактики после первого эпизода легочной эмболии по-прежнему не определена. Это особенно важно для пациентов, у которых попытка установить причину развития венозного тромбоза оказалась безрезультатной. Особую актуальность данный вопрос приобретает в связи с тем, что почти у половины больных с впервые возникшим тромбозом причина, несмотря на активный поиск, остается неизвестной. Следует также помнить, что у примерно четверти из них в последующем диагностируется различные злокачественные новообразования. Антикоагулянты, в том числе неограниченно долго у таких больных в «расширенном» периоде должны назначаться с учетом риска развития геморрагических осложнений, которые в большей степени, связаны с пациентом, с его сопутствующей либо основной патологией, а не с принимаемым лекарственным препаратом.

5.2. Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике

Нами проведен ретроспективный анализ результативности различных видов антикоагулянтной терапии, проведенной в стационаре пациентам с венозным тромбозом и ТЭЛА, включенным в исследование. Для этого определены критерии, по которым оценивали её, на основании данных повторного УЗАС русла НПВ. *Неэффективной* мы считали терапию, при которой регистрировали нарастание уровня тромбоза в проксимальном направлении (рецидив), что было свидетельством прогрессирования тромботического процесса и потенциально чревато возникновением ТЭЛА. *Эффективным* полагали лечение, при котором сохранялась прежняя локализация проксимальной части тромба, либо выявлялись уменьшение его размеров и регистрировались начальные явления реканализации без развития эмболии легочных артерий либо кава-фильтра.

Мы оценили динамику состояния 1481 тромба в нижних конечностях (из исходно имевшихся 1589 в связи с двусторонним его характером). В связи с

отсутствием контрольного ультразвукового исследования нами не оценена динамика состояния кава-фильтра у 25 пациентов, в связи с чем, они исключены из общего числа больных для анализа (всего 1372) на момент окончания лечения. Результаты представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 - Частота рецидива ТГВ (по данным повторного УЗАС) при различных видах антикоагулянтной терапии проводимой в стационаре

Применяемые антикоагулянты	Кол-во обследованных пациентов n (%)	Рецидив ТГВ		Критерий Фишера	
		Всего случаев n	% от случаев с данным видом терапии	ϕ	p
НФГ ^{1*}	616 (45,7%)	56	9,1%		
НФГ и Варфарин (раннее ² /позднее ³ назначение)	305 (99/206) (22,6%)	7 /20	7,1%/9,7%	1,648 3,241	$p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,01$
НМГ ⁴	239 (17,7%)	7	2,9%	3,543	$p_{1-4} < 0,01$
НМГ и Варфарин ⁵	40 (3%)	2	5%	0,65	$p_{4-5} > 0,05$
Ривароксабан ⁶	113 (8,5%)	4	3,5%	2,31 0,313	$p_{1-6} < 0,01$ $p_{4-6} > 0,05$
Дабигатрана этексилат	34 (2,5%)	0	0		
Всего	1347 (100%)	96	7,1%		

Примечание: * - при выписке назначены ПОАК.

Первое, что обращает на себя внимание - это высокая частота применения НФГ, которая достигает почти 70%. Лишь в последние 2 года (период написания работы) нам в подавляющем большинстве случаев удалось отказаться от его использования для лечения больных с флелотромбозом. Между тем, с учетом финансового положения лечебных стационаров в нашей стране, данный показатель вполне отражает сегодняшние реалии. Следующее, на что следует

обратить внимание, это низкая частота применения АВК. Их назначали лишь у четверти всех больных с тромбозом и ТЭЛА. В последние годы в связи с активным внедрением в клиническую практику ПОАК этот показатель стремительно снижается. Доля ПОАК в нашем исследовании составила 11,0%, при этом к сегодняшнему дню она выросла более чем в 5 раз. В настоящий момент - 2019 г., она достигает 57%. Частота применения тех или иных лекарственных средств из этой группы сильно разнится. О причинах этого мы скажем ниже. Прочное место в лечении больных занимали и продолжают удерживать НМГ, частота терапии которыми достигает 20%. Практически полностью отказались от комбинации НМГ и АВК, что скорее связано с предпочтениями специалистов и желанием врачей уйти от постоянного лабораторного контроля за терапией. Мы уже обратили внимание, что появление ПОАК и в первую очередь удобство их применения в стандартной дозе без лабораторного контроля привело к вытеснению АВК, которые, как известно, требуют тщательного подбора дозы, соблюдения диеты. Новые тенденции развития здравоохранения в нашей стране, а именно, сокращение сроков стационарного лечения, крайне сложно сочетать с подбором терапии АВК (как минимум в течение 5 дней) сделало свое дело - значимую долю (46,8%) в терапии больных с венозным тромбозом занимала моно терапия НФГ, назначаемым в условиях коечного отделения подкожно с последующим переводом пациента в амбулаторном периоде на оральные антикоагулянты.

Из таблицы 5.1 также следует, что неэффективной терапия оказалась в 96 случаев (7,1%). Во всех остальных наблюдениях (1251 пациент) она была эффективной, то есть препятствовала нарастанию тромба в проксимальном направлении.

Эффективность антикоагулянтной терапии в предотвращении ТЭЛА оценивали с помощью двукратного исход/контроль выполнения перфузионной сцинтиграфии легких у пациентов с эмболоопасными формами тромбоза. Для этого в исследование включено 37 пациентов, которым повторно был оценен легочный кровоток. Критерием включения были пациенты с флотирующим

тромбом в системе нижней поллой вены, которым при поступлении не выполнялась хирургическая профилактика. Первое исследование проводили с целью обнаружения бессимптомной легочной эмболии, уточняя таким образом ее частоту на догоспитальном этапе, либо, что чаще, при наличии у больного соответствующего анамнеза и зачастую данных Эхо-КГ, свидетельствующих о наличии незначительной легочной гипертензии. При обнаружении на сцинтиграфии изменений перфузии легких характерных для легочной эмболии продолжали начатую антикоагулянтную терапию. После выявления неэмболоопасного тромба при контрольном УЗАС из-за фиксации проксимальной его части к венозной стенке либо при уменьшении его исходного уровня, исследование легких повторяли, сопоставляя полученные результаты с исходными. Нами установлено, что частота бессимптомной легочной эмболии на догоспитальном этапе достигает 23,7%. Среди 37 пациентов по данным контрольной сцинтиграфии усугубления перфузии легких не выявлено, что свидетельствует об эффективности антикоагулянтной терапии в профилактике рецидива легочной эмболии даже у пациентов с флотирующим тромбом системы нижней поллой вены. Среди остальных пациентов, получавших изолированно антикоагулянты, эпизодов симптомной легочной эмболии также не было.

Нами оценена динамика состояния имплантированных в стационаре 267 кава-фильтров, из которых 181 (67,8%) остался к моменту выписки пациента проходим, 40 (15,0%) - был тромбирован вследствие его формирования *in situ*, а 46 (17,2%) были с нарушенной проходимостью в связи с эмболической окклюзией.

Нами также были установлены 83 (6%) наблюдения, в которых при контрольном УЗАС выявлено уменьшение уровня тромбоза и появление признаков реканализации венозных магистралей нижних конечностей (прежде всего голени), при этом отсутствовали клинические и инструментальные признаки ТЭЛА, а также эмболии в кава-фильтр. При анализе установлено, что 18 из них в связи с массивной ТЭЛА была проведена тромболитическая терапия с чем вероятно и связаны найденные изменения. В остальных 65 (4,7%) случаях

изменения в венозных магистральных мы связываем с ретракцией тромба и его частичным лизисом на фоне антикоагулянтной терапии. Подобный результат также расценен как эффективный у пациентов с флеботромбозом.

Проведена оценка двух выбранных нами групп: *первую* составили наблюдения с прежним уровнем тромбоза (эффективная терапия) и *вторая* - нарастание тромбоза (неэффективная терапия) на момент окончания стационарного этапа лечения с целью уточнить, имеются ли среди них какие-либо различия (факторы), влияющие на исход терапии. Установлено, что различия в возрасте пациентов и их гендерной принадлежности отсутствовали. Группы были практически идентичны по частоте тромбоза двусторонней локализации, частоте встречаемости окклюзивных и неокклюзивных его форм, протяженности флотирующей части тромба, наличии таких факторов риска как тромбоз в анамнезе, перенесенное оперативное вмешательство хирургического либо травматологического профиля, наличии злокачественных новообразований либо тяжелой кардиальной или неврологической патологии. Достоверные различия между ними обнаружены только среди пациентов с наследственными тромбофилиями. Частота таких состояний среди пациентов с неэффективной антикоагулянтной терапией достигала 3,1%, тогда как при ее успехе – не превышала 0,4% ($p=0,006$). Полученные данные в очередной раз подтверждают тот факт, что конечные результаты зависят прежде всего от проводимой антикоагулянтной терапии.

Среди анализируемых пациентов с эффективной и неэффективной антикоагулянтной терапией, проведено сравнение уровней тромботических масс (локализации наиболее проксимально расположенной части тромба), установленных исходно при поступлении и по окончании стационарного этапа. В таблице 5.2 мы приводим данные по пациентам, у которых терапия оказалась неэффективной, поскольку именно они заслуживают обсуждения. Локализация тромбоза среди пациентов с эффективной терапией к моменту окончания лечения полностью соответствовала начальным данным.

Таблица 5.2 - Локализация проксимальной части тромба у пациентов с неэффективной антикоагулянтной терапией

Уровень	Локализация проксимальной части тромба	
	Группа неэффективной терапии n=96 (%)	
	При поступлении	При выписке
Вены голени	26 (27,1%) [14,4-45,1]	0 (0%) [0-11,6]
Подколенная вена	12 (12,5%) [4,8-28,9]	19 (19,8%) [9,3-37,3]
Поверхностная бедренная вена	21 (21,9%) [10,7-39,6]	11 (11,5%) [4,2-27,7]
Общая бедренная вена	7 (7,3%) [2,1-22,4]	22 (22,9%) [11,4-40,7]
Наружная подвздошная вена	17 (17,7%) [7,9-35]	4 (4,2%) [0,8-18,1]
Общая подвздошная вена	13 (13,5%) [5,4-30,2]	4 (4,2%) [0,8-18,1]
НПВ	0 (0%) [0-11,6]	36 (37,5%) [22,4-55,5]

Анализ распространенности тромбоза в динамике на фоне проводимой терапии выявил (таблица 5.2), что при ее неэффективности наибольшие изменения регистрировались в илиокавальном сегменте. Так, если на момент поступления в стационар и начала терапии тромбоз НПВ не было ни у одного пациента, а тромбоз подвздошных вен диагностирован у 30, то общее количество пациентов с тромбозом илиокавального сегмента на момент контроля увеличилось на 46,7% (на 14 пациентов), при этом тромбоз НПВ определялся уже у 81,8% из них ($p < 0,001$). Среди больных с исходным тромбозом дистальнее паховой связки неэффективность терапии сопровождалась у 14 из них нарастанием уровня тромбоза из бедренного сегмента в илиокавальный, а распространение из нижележащих отделов до общей бедренной вены еще у 15. В 26% случаев от общего числа неэффективного лечения (25 больных) тромб носил флотирующий характер, длина его свободной части составляла $4,4 \pm 2,2$ см. Следует отметить, что эти данные статистически значимо не отличаются от

пациентов с эффективной терапией и прежним уровнем тромбоза в динамике. Так, среди них тромб носил флотирующий характер у 19,6% (227 больных) ($p=0,66$), а его длина была $4,5 \pm 2,4$ см. Мы изучили также и динамику проксимальной части тромба в этих группах (таблица 5.3).

Таблица 5.3 - Изменение характера проксимальной части тромба по итогам лечения в стационаре

Характер верхушки тромба	Изменение проксимальной части тромба	
	Группа эффективной терапии n=1216 (%)	Группа неэффективной терапии n=96 (%)
Тромбоз был и остался окклюзивным или пристеночным	757 (62,2%) [58,7-66,5]	51 (53,1%) [39,2-66,6]
Тромбоз из флотирующего стал пристеночным	242 (20%) [16,2-23,3]	20 (20,8%) [11,7-34,4]
Тромбоз был и остался флотирующим	185 (15,2%) [13,8-18,8]	13 (13,5%) [6,5-26,1]
Тромбоз из окклюзивного стал флотирующим	32 (2,6%) [1,6-4,1]	12 (12,5%)* [5,8-24,8]

Примечание: * - $p < 0,001$ в случае перехода тромба из окклюзивного во флотирующий

Статистически значимые отличия между группами (таблица 5.3) состоят в переходе в 12,5% случаев окклюзивной формы тромбоза во флотирующую. Таким образом, в связи с отсутствием эффекта от проводимой антикоагулянтной терапии в 45,8% случаев тромбоз стал располагаться в илиокавальном сегменте (преимущественно в НПВ), еще у 23% - в общей бедренной вене.

Лишь 25 (26%) из 96 пациентов имели флотирующий тромб средней протяженностью $4,4 \pm 2,2$ см. Тем не менее, быстрое нарастание уровня тромбоза до общей бедренной вены или распространение на илиокавальный сегмент, наличие в большинстве случаев эпизода эмболии (у 46 пациентов) в анамнезе (в том числе массивной) повлекло за собой вынужденную имплантацию 56 кав-

фильтров, даже при отсутствии флотирующего характера проксимальной части тромба.

Частота хирургической профилактики путем имплантации кава-фильтра среди наших больных составила, следовательно, 21,3%. У 236 (17,2%) она выполнена в ближайшие сутки от поступления, у 56 (4,1%) - вследствие неэффективности антикоагулянтной терапии. Всего лечение было неэффективным у 96 пациентов, получавших антикоагулянты, что составило 7,1% от всех случаев тромбоза в системе НПВ. У пациентов с возникшей в стационаре тромботической окклюзией кава-фильтра антикоагулянтную терапию, по нашему мнению, также следует считать, неудовлетворительной.

Как оценивать действенность терапии у пациентов с эмболической окклюзией кава-фильтра? Полагаем, что в случае присоединения нисходящего тромбоза НПВ (принимая во внимание, что вероятность этого с увеличением размеров тромбоэмбола возрастает) антикоагулянтная терапия была неадекватной еще у 11 пациентов. Таким образом антикоагулянтная терапия была неэффективна у 147 (10,9%) больных. Во всех остальных случаях у 1200 пациентов или в 89,1% антикоагулянтная терапия позволила предупредить развитие ТЭЛА либо ее рецидива.

Нами были изучены все случаи неэффективности терапии и прежде всего ее частота при назначении различных лекарственных средств и их комбинаций (см. таблицу 5.1). Среди пациентов, получавших терапию НФГ, частота случаев неэффективности терапии была наибольшей. Независимо от того, применялся ли он в качестве монотерапии или в комбинации с АВК, назначенными не ранее 72 часов от начала лечения, частота неудовлетворительных результатов была наибольшей и достигала 8,7 - 9,7% соответственно. Лишь раннее назначение антагонистов витамина К в течение первых 48 часов применения НФГ позволило снизить частоту неудовлетворительных результатов до 7,1%.

Терапия низкомолекулярными гепаринами была неэффективна в 3,2% случаев. Полученные результаты сопоставимы с данными лечения 113 больных прямым оральным антикоагулянтом Ривароксабан, когда терапия оказалась

неэффективна в 3,5% случаев. Надо признать, что мы по-прежнему не имеем опыта стационарного использования Дабигатрана этексилата, поскольку он назначался лишь в день выписки из стационара в стандартной дозировке. В связи с этим, полученные результаты эффектом от приема Дабигатрана можно назвать весьма условно. По нашему мнению, такая терапия выглядит не вполне презентабельной, поскольку выписывать пациента на амбулаторное лечение без подтверждения с помощью УЗАС положительного его воздействия на динамику тромботического процесса весьма необычно для российского врача. Хотя, с учетом данных литературы, вероятно, такое лечение достаточно эффективно и безопасно.

Наилучшие результаты в наших наблюдениях обусловлены применением НМГ. Такое лечение обычно резервировалось нами для особых клинических ситуаций: венозный тромбоз в послеродовом периоде, рецидивная ТЭЛА с выраженной гипертензией малого круга кровообращения, канцер-ассоциированный тромбоз у пациентов, которым планируется проведение хирургического и химиотерапевтического лечения злокачественного новообразования.

Получив неудовлетворительные результаты лечения с использованием НФГ, мы изучили значение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) через 48 часов от начала терапии. У 59,4% пациентов, получавших монотерапию НФГ трехкратно в сутки подкожно значения АЧТВ были менее 60 сек. Лишь в 19,3% случаев мы регистрировали должные показатели (60 - 80 сек.), что не потребовало корректировки дозы препарата. Еще у 21,3% наблюдений значения этого показателя превышали 80 сек., что угрожало развитием геморрагических осложнений. Среди пациентов, получавших НФГ совместно с АВК с начала лечения АЧТВ менее 60 секунд было в 50,6% наблюдений (различия статистически значимы p -value теста Хи-квадрат меньше 5%). В 18,2% случаев значения этого показателя соответствовали терапевтическому коридору, в 31,2% - превышали 80 сек. В обеих группах корректировка дозы потребовалась в 81,0% наблюдений. Таким образом, данные

анализа лишь одного единственного (следует отметить основного) теста к концу вторых суток лечения наглядно демонстрируют реалии терапии НФГ: необходимость постоянного лабораторного контроля, а, следовательно, частого забора крови средним медицинским персоналом, потребность в круглосуточном лабораторном обеспечении, логистики получения данных, их анализа и коррекции лекарственной терапии и снова по тому же кругу. Такой процесс даже при отлаженной организации приводит к представленным выше результатам.

Анализ данных по безопасности антикоагулянтной терапии в стационарных условиях показывает значительное число малых геморрагических осложнений (подкожные ненапряженные гематомы, кровоизлияния) у подавляющего числа пациентов с инъекционными формами антикоагулянтов. В тоже время, нами не было зафиксировано ни одного большого геморрагического осложнения у наших больных, в том числе и при назначении нефракционированного гепарина, что, вероятнее всего, свидетельствует о недостаточном её «качестве», и подтверждается данными лабораторного контроля.

5.3. Значение антикоагулянтов в предупреждении легочной эмболии

Прогрессирование тромбоза и нарастание его уровня в связи с неэффективной антикоагулянтной терапией приводят к необходимости прибегать к мерам хирургического предотвращения ТЭЛА (чаще всего имплантации кава-фильтра) и, к сожалению, в последующем нередкой его тромботической окклюзии. Адекватная терапия в определенной степени должна данные риски устранять, что собственно и является основной ее задачей.

Мы провели многофакторный анализ взаимосвязи характеристик пациентов и имеющих у них тромбов различных локализаций с целью оценить вероятностью перехода флотирующего тромба в пристеночный или уменьшения протяженности его свободной части, то есть наступления события, ранее определенного нами как положительный исход антикоагулянтной терапии. Для этого мы воспользуемся данными по тромбам (т.е. одно наблюдение - один

тромб), которые при поступлении пациента в стационар были флотирующими и представляли реальную угрозу ТЭЛА. Как и в предыдущих разделах анализа, мы вновь воспользуемся оценкой регрессии Кокса: событием будет переход флотирующего тромба в пристеночный или уменьшение длины свободного участка тромба (эта переменная принимает значение 1, если длина свободного участка тромба по итогам лечения была меньше длины на момент поступления в стационар, в том числе, если тромб по итогам лечения стал пристеночным, и 0 - в противном случае), а временем наступления события (или временем цензурирования для пациентов, у которых длина свободного участка тромба осталась неизменной или увеличилась) - срок пребывания пациента в стационаре (в днях).

Из оцениваемой выборки пациентов мы исключили, перенесших ТЭЛА во время лечения, а также тех, у кого была зафиксирована эмболия в кава-фильтр. Это необходимо для того, чтобы исключить влияние случаев, в которых длина либо характер свободной части тромба могли измениться в результате отрыва его верхушки (всей или части), а не в результате лечения.

Набор объясняющих и контрольных переменных был следующим:

- пол пациента (0 - для женщин (это базовая категория для данной переменной), 1 - для мужчин);
- возраст пациента: отдельно оценивались спецификации, в которые возраст включался в виде количественной переменной (в годах) или категориальной переменной (с базовой категорией «менее 50 лет», остальные две категории - 51-70 лет, более 70 лет);
- локализация тромбоза при поступлении в стационар: отдельно оценивались спецификации, в которых локализация включалась как переменная с 6 категориями (подколенная вена, поверхностная бедренная вена, общая бедренная вена, наружная подвздошная вена, общая подвздошная вена с базовой категорией «НПВ») или как переменная с 3 категориями (бедренный сегмент, илиокавальный сегмент с базовой категорией «голеноподколенный сегмент»);

- длина свободной части тромба при поступлении в стационар: отдельно оценивались спецификация с количественной переменной, отдельно - с категориальной;
- наличие двустороннего тромбоза при поступлении (0 - нет, 1 - да);
- проведение пациенту какой-либо операции в последние 45 дней перед поступлением в стационар (0 - нет, 1 - да);
- наличие у пациента травматологического анамнеза (0 - нет, 1 - да);
- наличие у пациента хотя бы одного из факторов риска в категории «онкология» (0 - нет, 1 - да);
- наличие у пациента терапевтической патологии (0 - нет, 1 - да);
- установка пациенту кава-фильтра в стационаре (принимает значение 1, если фильтр был установлен, и 0 - в противном случае);
- пациент поступил в стационар по поводу ТЭЛА (принимает значение 1, если да, и 0 - в противном случае);
- тип антикоагулянтной терапии.

Дополнительно для пациентов, принимавших НФГ в сочетании или без антагонистов витамина К, мы оценили зависимость вероятности уменьшения свободной части тромба от дозы гепарина (средней за период пребывания в стационаре) или срока назначения варфарина, соответственно. Кроме того, поскольку в данном случае у пациентов с двусторонними флотирующими тромбами при поступлении в данные будет присутствовать два наблюдения, в связи с чем предпосылка о независимости наблюдений нарушится, чтобы избежать смещений, связанных с этим, мы будем оценивать регрессию со стандартными ошибками, кластеризованными по индивидуумам. Экспонированные значения коэффициентов, полученных по результатам оценки регрессии Кокса для каждой объясняющей переменной, будут показывать отношение рисков уменьшения длины свободной части тромба: для категориальной переменной - среди данной категории пациентов по сравнению с группой пациентов, относящихся к базовой категории данной переменной; для

количественной переменной - в среднем, при увеличении значения переменной на единицу.

Поскольку использование категориальной переменной возраста не выявило значимых различий между отдельными возрастными группами в вероятности уменьшения длины свободной части тромба, а также в связи со статистической незначимостью переменных для ряда факторов тромбоза и переменной для средней дозы НФГ, мы приводим результаты оценки без них, тем более исключение этих переменных не влияет существенным образом на коэффициенты при остальных переменных и их статистическую значимость.

Приводя анализ полученных результатов, нами были выявлены одинаковые статистические закономерности. Тем самым, было подтверждено практическое наблюдение, когда на фоне антикоагулянтной терапии происходит трансформация флотирующего тромба в пристеночный при исключении случаев отрыва его свободной части. Механизмом этого является фиксация свободной части к стенке вены с сохранением его уровня и переходом в неэмболоопасное состояние либо ретракция с частичным лизисом, что проявляется уменьшением его длины либо толщины, как это видно из следующего нашего наблюдения.

Клиническое наблюдение №12

Больная Ш., 32 лет, переведена в клинику из одного из роддомов Москвы, где 3 дня назад перенесла своевременные роды. В связи с плотным прикреплением плаценты и разрывом левой боковой стенки влагалища было произведено ручное отделение плаценты и выделение последа, ушивание разрывов. Осложнённое течение родов заставило провести УЗИ брюшной полости. По результатам ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) выявлен тромбоз НПВ, пациентка переведена в ГБУЗ ГKB № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ.

При поступлении на УЗАС глубокие и поверхностные вены проходимы, тромбов не содержат. В НПВ по правой её стенке в зоне проекции устья правой почечной вены определяется небольших размеров тромб. При контрастной КТ на уровне устья правой почечной вены выявляется тромб, исходящий из расширенной до 9-10 мм и окклюзивно тромбированной правой гонадной вены (впадает в НПВ на 8 мм дистальнее правой почечной вены), верхушка тромба переходит в НПВ на 19 мм и не фиксирована к стенкам сосуда (рисунок 5.1).



Рисунок 5.1 - КТ с контрастным усилением: в НПВ определяется тромб (указан голубой стрелкой) в области устья тромбированной правой яичниковой вены (указана белыми стрелками)

Пациентке проводилась антибактериальная и инфузионная терапия, лечение окситоцином, назначен надропарин кальция по 0,6 два раза в день, при выписке рекомендован приём ривароксана по 15 мг два раза (грудное вскармливание отменено) во время еды в течение трех недель, затем по 20 мг 1 раз в день.

Осмотрена в динамике через 6 месяцев. Состояние удовлетворительное, жалоб нет. При УЗАС начальные признаки реканализации правой яичниковой вены, НПВ проходима, тромбов не содержит (рисунок 5.2). Приём антикоагулянтов рекомендовано отменить.

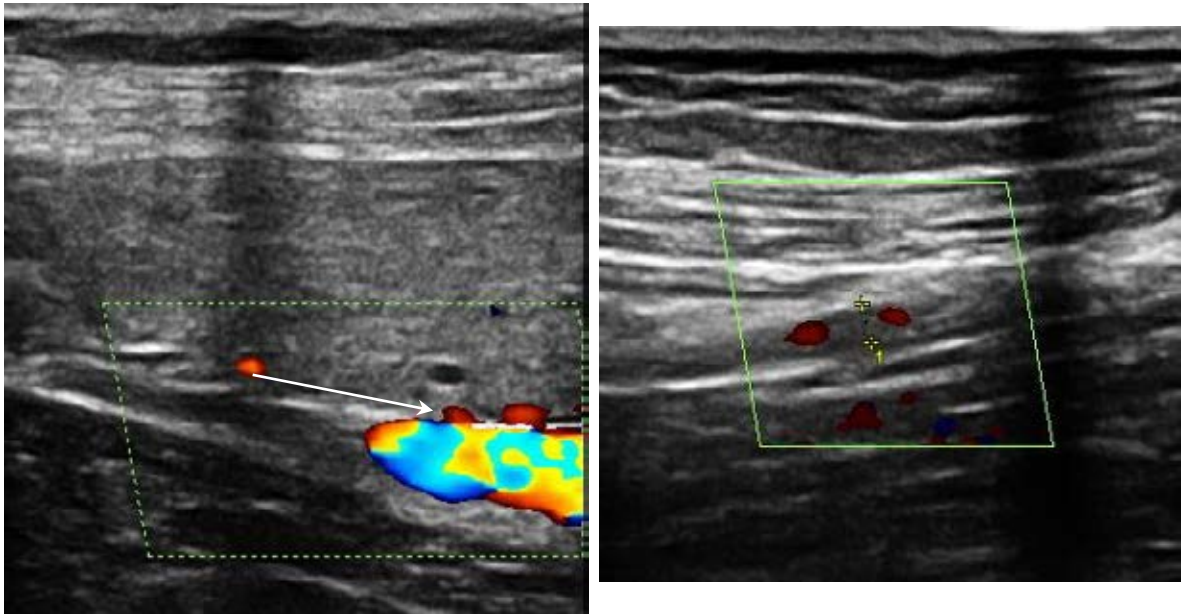


Рисунок 5.2 - Ультразвуковые ангиосканограммы: в НПВ определяется неизменный кровоток без дефектов контрастирования в ней и область устья правой яичниковой вены, правая яичниковая вена с признаками начальной реканализации

В данном случае небольшие размеры тромба в НПВ позволили воздержаться от хирургического вмешательства. Назначение антикоагулянтов привело к исчезновению (ретракция или спонтанный лизис либо плотная фиксация к венозной стенке) флотирующего тромба.

Данные выполненного многофакторного анализа для определения вероятности перехода флотирующего тромба в пристеночный на фоне антикоагулянтной терапии представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 - Результаты оценки регрессий Кокса для перехода флотирующего тромба в пристеночный (все флотирующие тромбы)

Переменная/ Категория	Отношение рисков перехода тромба из эмболоопасного в неэмболоопасное состояние [95% доверительный интервал]			
	Спецификация			
	(1)	(2)	(3)	(4)
Мужчины (Баз.кат. - Женщины)	0.999	0.986	0.945	0.941
	[0.766,1.303]	[0.755,1.286]	[0.726,1.231]	[0.722,1.225]

Продолжение таблицы 5.4

Возраст (лет)	0.994 [0.985,1.003]	0.994 [0.985,1.003]	0.990* [0.981,0.998]	0.990* [0.981,0.998]
Локализация тромбоза на момент поступления в стационар (Баз.кат. - НПВ)				
ПК	2.057* [1.145,3.698]	2.030* [1.131,3.644]		
ПВБ	2.016* [1.131,3.595]	1.996* [1.135,3.508]		
ОВБ	1.114 [0.620,2.003]	1.121 [0.630,1.996]		
НарПВ	1.065 [0.504,2.251]	1.066 [0.510,2.227]		
ОбщПВ	1.713 [0.790,3.715]	1.733 [0.817,3.675]		
Локализация тромбоза на момент поступления в стационар (Баз.кат. - Голенно-подколенный сегмент)				
Бедренный сегмент			0.731* [0.543,0.985]	0.74 [0.548,1.001]
Илио-кавальный сегмент			0.542*** [0.355,0.827]	0.549*** [0.356,0.844]
Длина свободной части тромба (см)	1.044 [1.000,1.091]		1.050* [1.007,1.094]	
Длина свободной части тромба (Баз.кат. - менее 7 см)				
Более 7 см		1.727*** [1.198,2.490]		1.802*** [1.257,2.585]
Пациент поступил в стационар в связи с ТЭЛА (Баз.кат. - Нет)	0.515*** [0.377,0.704]	0.509*** [0.374,0.695]	0.595*** [0.443,0.800]	0.588*** [0.438,0.788]
Кава-фильтр установлен в стационаре (Баз.кат. - Нет)	0.295*** [0.194,0.449]	0.292*** [0.195,0.439]	0.293*** [0.193,0.443]	0.291*** [0.194,0.435]
Тип антикоагулянтной терапии в стационаре (Баз.кат. - Гепарин нефракционированный)				
Гепарин в комбинации с Варфарином	0.635*** [0.469,0.860]	0.632*** [0.469,0.850]	0.606*** [0.449,0.817]	0.603*** [0.450,0.809]
НМГ	0.727 [0.453,1.168]	0.711 [0.443,1.143]	0.674 [0.422,1.075]	0.66 [0.412,1.057]
НМГ в комбинации с Варфарином	1.162 [0.413,3.266]	0.895 [0.289,2.776]	1.029 [0.421,2.517]	0.787 [0.289,2.143]
Ривароксабан	0.627 [0.308,1.274]	0.648 [0.320,1.309]	0.639 [0.296,1.379]	0.661 [0.308,1.419]
С какого дня был назначен Варфарин	0.887*** [0.813,0.968]	0.895*** [0.823,0.973]	0.913* [0.836,0.996]	0.915* [0.841,0.995]
Кол-во набл.	465	465	466	466
Псевдо R-квадрат	0.052	0.054	0.047	0.05
p-value (Wald Chi-square stat.)	0	0	0	0
AIC	2566	2561	2572	2566
BIC	2628	2623	2621	2616

Примечание: * - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001

Представленные данные в таблице 5.4 демонстрируют, что:

1) Вероятность перехода флотирующего тромба в пристеночный, существенно выше для начально более низких уровней тромбоза: по сравнению с НПВ, в случае исходной локализации тромба на уровне подколенной и поверхностной бедренной вен, эта вероятность выше в 2 раза. В целом для флотирующих тромбов, вероятность перехода в пристеночный тромб для исходно расположенных в голеноподколенном сегменте в 1,8 раза выше, чем тромба, расположенного в илиокавальном сегменте.

2) Вероятность уменьшения свободной (флотирующей) части тромба либо его трансформация в пристеночный в среднем, была больше для исходно более протяженных тромбов: каждый дополнительный 1 см исходной протяжённости увеличивает вероятность уменьшения его длины в процессе лечения в 1,05-1,06 раза (на 5-6%). Переход тромба в неэмболоопасное состояние, в среднем, более вероятно для исходно более длинных тромбов: для тромбов более 7 см длиной эта вероятность в 1,7-1,8 раза выше, чем для менее длинных тромбов, при прочих равных условиях.

3) Вероятность перехода исходно флотирующего тромба в пристеночный у пациентов, перенесших на догоспитальном этапе ТЭЛА в 1,7 раза ниже, чем у пациентов без нее. Возможно, факт того, что пациент ранее перенёс ТЭЛА, отражает наличие у него каких-либо неуставленных нами факторов, которые как повышают вероятность ее возникновения, так и влияют на результаты терапии (физические характеристики тромба, активность фибринолитической системы и т.д.). Так же вероятно, что у таких пациентов, требуется больше времени по сравнению с тем, которое они наблюдались в стационаре, чтобы возникли изменения в состоянии тромботических масс.

4) Если пациенту в стационаре был установлен кава-фильтр, это уменьшало вероятность трансформации свободной части тромба в пристеночную форму в 3,4 раза. Вполне вероятно, что в данную группу пациентов попали те, у которых имелись противопоказания для антикоагулянтной терапии вообще либо для назначения терапевтических доз препаратов.

5) С удлинением срока до назначения варфарина на 1 день (от момента начала использования НФГ) вероятность уменьшения свободной части тромба уменьшается в 1,1 раза (на 10%), то есть у пациентов, которым АВК назначался позже, длина свободной части тромба уменьшалась реже, т.е. флотирующий тромб реже становился менее опасным.

В таблице 5.5 представлены результаты многофакторного анализа оценки вероятности уменьшения длины свободной части тромба на фоне антикоагулянтной терапии.

Таблица 5.5 - Результаты оценки регрессий Кокса для уменьшения длины свободной части тромба при всех флотирующих тромбах

Переменная/ Категория	Отношение рисков уменьшения длины свободной части эмболоопасных тромбов [95% доверительный интервал]			
	Спецификация			
	(1)	(2)	(3)	(4)
Мужчины (Баз.кат. - Женщины)	0.988 [0.775,1.259]	0.988 [0.775,1.260]	1.003 [0.790,1.273]	1.008 [0.794,1.280]
Возраст (лет)	0.992 [0.984,1.000]	0.992* [0.984,1.000]	0.991* [0.984,0.999]	0.991* [0.984,0.998]
Локализация тромбоза на момент поступления в стационар (Баз.кат. - НПВ)				
Голень	7.757*** [4.464,13.477]	8.810*** [5.148,15.077]		
ПК	1.996*** [1.199,3.320]	1.956*** [1.178,3.249]		
ПВБ	2.061*** [1.267,3.352]	2.040*** [1.260,3.304]		
ОВБ	1.523 [0.939,2.469]	1.515 [0.938,2.446]		
НарПВ	1.546 [0.873,2.739]	1.535 [0.870,2.706]		
ОбщПВ	1.56 [0.745,3.268]	1.546 [0.749,3.190]		
Локализация тромбоза на момент поступления в стационар (Баз.кат. - Голенно-подколенный сегмент)				
Бедренный сегмент			0.863 [0.637,1.170]	0.875 [0.646,1.184]
Илио-кавальный сегмент			0.634* [0.433,0.929]	0.645* [0.439,0.947]
Длина свободной части тромба (см)	1.038 [0.997,1.080]		1.063* [1.024,1.083]	
Длина свободной части тромба (Баз.кат. - менее 7 см)				
Более 7 см			1.399	1.446*

Продолжение таблицы 5.5

	[0.989,1.979]	[1.028,2.035]		
Пациент поступил в стационар в связи с ТЭЛА (Баз.кат. - Нет)	0.470*** [0.352,0.626]	0.466*** [0.349,0.621]	0.509*** [0.391,0.664]	0.503*** [0.386,0.657]
Кава-фильтр установлен в стационаре (Баз.кат. - Нет)	0.409*** [0.297,0.564]	0.417*** [0.304,0.571]	0.405*** [0.294,0.558]	0.414*** [0.302,0.567]
Тип антикоагулянтной терапии в стационаре (Баз.кат. - Гепарин нефракционированный)				
Гепарин в комбинации с Варфарином	0.564*** [0.433,0.734]	0.565*** [0.436,0.733]	0.567*** [0.436,0.736]	0.567*** [0.438,0.733]
НМГ	0.798 [0.511,1.244]	0.795 [0.508,1.245]	0.722 [0.466,1.120]	0.72 [0.462,1.122]
НМГ в комбинации с Варфарином	0.973 [0.389,2.431]	0.842 [0.321,2.210]	0.782 [0.330,1.854]	0.671 [0.269,1.674]
Ривароксабан	0.619 [0.276,1.389]	0.631 [0.282,1.412]	0.628 [0.270,1.459]	0.64 [0.276,1.482]
С какого дня был назначен Варфарин	0.896*** [0.833,0.965]	0.895*** [0.834,0.960]	0.892*** [0.829,0.960]	0.887*** [0.826,0.952]
Кол-во набл.	499	499	499	499
Псевдо R-квадрат	0.037	0.037	0.035	0.035
p-value (Wald Chi-square stat.)	0	0	0	0
AIC	3452	3451	3452	3451
BIC	3519	3518	3502	3501

Примечание: * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$

Полученные результаты, указанные в таблице 5.5 позволяют констатировать, что:

1) С увеличением возраста пациента на 1 год вероятность уменьшения длины свободной части тромба снижается в 1,01 раза.

2) Вероятность уменьшения свободной части тромба существенно выше для более низких уровней тромбоза. В целом для флотирующих тромбов, вероятность уменьшения длины свободной части тромба для исходно расположенных в голеноподколенном сегменте в 1,6 раза выше, чем для тромба, расположенного в илиокавальном сегменте.

3) Вероятность уменьшения длины свободной части тромба у пациентов, поступивших в стационар с ТЭЛА, в 2 раза меньше, чем среди поступивших по поводу тромбоза без ТЭЛА, при прочих равных условиях.

4) Если пациенту был установлен кава-фильтр в стационаре, это уменьшало риск сокращения длины свободной части тромба в 2,4 раза.

При проведении в главе 3 многофакторного анализа вероятности ТЭЛА или эмболии в кава-фильтр (табл. 3.7), нами были получены результаты, указывающие, что по сравнению с пациентами, получавшими в стационаре только НФГ, среди больных, получавших в дополнение к нему варфарин, риск отрыва тромба, в среднем, в 4,3 раза выше. Анализ этих данных мы перенесли в данную главу, поскольку результат, по нашему мнению, обусловлен проводимой антикоагулянтной терапией. Для ответа на этот вопрос нами анализированы сроки назначения непрямых антикоагулянтов. Установлено, что срок назначения варфарина при флотирующих тромбах в системе НПВ составлял в среднем 5,6 дня от начала терапии НФГ, тогда как при пристеночных и окклюзивных тромбах - 3,6 дня. Более того, у пациентов с протяженностью флотирующего тромба более 4,5 см он был в среднем 6,3 дня, тогда как с меньшей длиной - 4,7 суток). И в том, и в другом случае тест Манна-Уитни свидетельствует о значимых различиях в сроках назначения варфарина на 5%-ном уровне значимости. Иными словами, чем длиннее был флотирующий тромб, тем позднее пациенту, получавшему НФГ назначали варфарин. Это было связано с тем, что в подобных ситуациях врачи откладывали срок назначения антагонистов витамина К, поскольку не исключали проведение в ближайшие дни какой-либо профилактической операции (прямой или эндоваскулярной), проведение которой на фоне такого лечения без нормализации МНО существенно повышало риск геморрагических осложнений.

Далее вместо переменной «тип антикоагулянтной терапии» вводили в регрессию бинарные переменные для получения пациентом каждого препарата в отдельности (НФГ, варфарина, НМГ или ривароксабана). Для всех препаратов, кроме варфарина, отношение рисков отрыва тромба у пациентов, принимавших препарат, по сравнению с теми, кто его не принимал, было статистически незначимым, тогда как для варфарина составило 2,6 раза. И если пациентам с нефлотирующим тромбом или длиной свободной части тромба 4,5 см и менее варфарин назначался примерно в 25%, то пациентам с длиной флотирующей части тромба более 4,5 см - в 37%, то есть мы пытались потенцировать действие НФГ. А поскольку длина свободной части тромба и характер тромбоза

контролировались в регрессии соответствующими переменными, значит, назначение варфарина могло отражать влияние не столько самого этого препарата, сколько не анализируемых факторов, связанных с его назначением - например, неэффективностью терапии НФГ. Данные по состоянию гемостаза на фоне монотерапии НФГ, данные литературы только подтвердили наши результаты.

Таким образом, назначение варфарина, скорее всего, являлось неким маркером неэффективности терапии НФГ. А проводилась подобная терапия, как отмечено ранее, наиболее угрожаемым легочной эмболией пациентам (правда после имплантации кава-фильтра), в результате чего мы наблюдали эмболическую или тромботическую его окклюзию. По нашим представлениям, назначение НФГ (желательно, путём постоянной внутривенной инфузии) и в виде моно терапии возможно в тех ситуациях, когда ещё окончательно не решён вопрос: предстоит ли пациенту проведение тромболитической терапии или неотложное оперативное вмешательство.

Нами также определены риски нарастания тромбоза на фоне антикоагулянтной терапии. Проведена оценка регрессии Кокса - нарастание уровня тромбоза (переменная принимает значение 1, если по итогам лечения в стационаре уровень тромбоза увеличился по сравнению с ситуацией на момент поступления в стационар, и 0 - если уровень тромбоза остался прежним), причем к нарастанию уровня тромбоза не относятся случаи ТЭЛА или эмболии в кава-фильтр во время лечения. Время наступления события (или временем цензурирования для пациентов, у которых уровень тромбоза остался неизменным) - срок пребывания пациента в стационаре (в днях). Случаи, когда пациент перенёс ТЭЛА или эмболию в кава-фильтр во время лечения, не относятся к нарастанию уровня тромбоза, то есть эти пациенты исключены из данной части анализа.

Набор объясняющих и контрольных переменных был прежним.

Дополнительно для пациентов, принимавших НФГ и варфарин, мы оценим зависимость риска изменения уровня тромбоза от дозы гепарина (средней за

период пребывания в стационаре) или срока назначения варфарина, соответственно.

Кроме того, поскольку в данном случае у пациентов с двусторонним флотирующим тромбозом при поступлении в данные будет присутствовать два наблюдения, в связи с чем предпосылка о независимости наблюдений нарушится, чтобы избежать смещений, связанных с этим, мы будем оценивать регрессию со стандартными ошибками, кластеризованными по индивидуумам.

Экспонированные значения коэффициентов, полученных по результатам оценки регрессии Кокса для каждой объясняющей переменной, будут показывать отношение рисков уменьшения или нарастания уровня тромбоза: для категориальной переменной - среди данной категории пациентов по сравнению с группой пациентов, относящихся к базовой категории данной переменной; для количественной переменной - в среднем, при увеличении значения переменной на единицу.

Основные результаты в отношении вероятности нарастания уровня тромбоза представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6 - Результаты оценки регрессий Кокса для нарастания уровня тромбоза (все тромбы)

Переменная/ Категория	Отношение рисков уменьшения уровня тромбоза [95% доверительный интервал]		
	Спецификация		
	(1)	(2)	(3)
Мужчины (Баз.кат. - Женщины)	1.197 [0.726,1.972]	1.217 [0.740,2.002]	1.166 [0.699,1.944]
Возраст (лет)	0.989 [0.975,1.004]		0.989 [0.975,1.003]
Возраст (Баз.кат. – менее 50 лет)			
51-70 лет		0.853 [0.479,1.520]	
Более 70 лет		0.738 [0.392,1.388]	
Локализация тромбоза на момент поступления в стационар (Баз.кат. - Голень)			
ПК	1.156 [0.516,2.593]	1.158 [0.517,2.593]	1.14 [0.496,2.623]
ПВБ	1.157 [0.526,2.545]	1.169 [0.530,2.576]	1.13 [0.486,2.631]
ОВБ	0.336*	0.328*	0.351

Продолжение таблицы 5.6

		[0.133,0.846]	[0.128,0.837]	[0.122,1.011]
	НарПВ	0.916	0.921	0.87
		[0.412,2.039]	[0.414,2.047]	[0.373,2.031]
	ОбщПВ	1.988	2.094	1.948
		[0.912,4.334]	[0.959,4.571]	[0.879,4.317]
Длина свободной части тромба (см)		1.022	1.024	
		[0.930,1.124]	[0.931,1.128]	
Длина свободной части тромба, максимальная (Баз.кат. - 0 см, неэмболоопасный тромб)				
	0.1 - 3 см			1.261
				[0.582,2.730]
	3.1 - 4.5 см			1.213
				[0.525,2.804]
	4.6 - 7.0 см			0.565
				[0.184,1.731]
	Более 7 см			1.855
				[0.688,5.005]
Кава-фильтр установлен в стационаре (Баз.кат. - Нет)		1.066	1.039	1.119
		[0.559,2.033]	[0.542,1.989]	[0.569,2.200]
Тип антикоагуляционной терапии в стационаре (Баз.кат. - Гепарин нефракционированный)				
	Гепарин в комбинации с Варфарином	0.716	0.729	0.776
		[0.422,1.214]	[0.429,1.240]	[0.466,1.292]
	НМГ	0.424	0.43	0.439
		[0.141,1.273]	[0.141,1.312]	[0.143,1.350]
	НМГ в комбинации с Варфарином	0.884	0.995	0.916
		[0.251,3.118]	[0.278,3.567]	[0.260,3.229]
	Ривароксаан	1.338	1.294	1.473
		[0.381,4.698]	[0.372,4.505]	[0.422,5.139]
Кол-во набл.		1074	1074	1074
Псевдо R-квадрат		0.057	0.055	0.061
p-value (Wald Chi-square stat.)		0	0	0
AIC		1005	1008	1007
BIC		1080	1088	1096

Примечание: * - $p<0.05$, ** - $p<0.01$, *** - $p<0.001$

Установлено (таблица 5.6), что риск нарастания уровня тромбоза в случае его локализации на уровне общей бедренной вены оказался в 3 раза ниже, чем при локализации на уровне голени; в 3,4 раза ниже, чем для подколенной и поверхностной бедренной вен; в 2,7 раза ниже по сравнению с наружной подвздошной веной и в 5,9 раза ниже по сравнению с общей подвздошной веной.

Между остальными локализациями статистически значимых различий в риске нарастания тромбоза не оказалось.

5.4. Вторичная антикоагулянтная профилактика рецидива венозного тромбоза и ТЭЛА

Начиная анализ амбулаторного этапа лечения больных с венозным тромбозом и ТЭЛА, с сожалением, приходится констатировать, что предотвращению их рецидива в поликлинических условиях не уделяют должного внимания, что отмечает и ряд других авторов [52, 154, 161, 285]. В большинстве случаев внимание специалистов сконцентрировано лишь на остром периоде заболевания и стационарном лечении, вопросах терапии ТЭЛА либо хирургической её профилактики, выборе антикоагулянтных средств. Между тем от эффективности лечебных мероприятий в амбулаторных условиях зависит общий успех лечения рассматриваемых патологических состояний. Неверная тактика на этом этапе способна свести на нет все самые лучшие врачебные результаты, а пациента вернуть в период мрачных ожиданий: что ещё может с ним случиться.

Большинство врачей-клиницистов под профилактическими мероприятиями чаще всего понимают предупреждение развития первичного тромбоза как такового и назначение соответствующей для этого лекарственной терапии, что в корне неверно и чревато рецидивом венозного тромбоза и ТЭЛА. По данным значительного числа исследований и мета-анализов около 10% всех пациентов с ТЭЛА погибают в течение первых трёх месяцев после установления диагноза [106, 332]. Какова причина этого феномена? Невосстановленный легочный кровоток и прогрессирующая сердечно-легочная недостаточность? Маловероятно. Переносимость различной по тяжести легочной эмболии определяется кардиальным резервом и лимитом времени, пока не наступит декомпенсация сердечной недостаточности. Иначе говоря, наиболее критичным периодом представляется момент возникновения острой легочной гипертензии, для

успешного лечения которой, по мнению большинства авторов, необходимы терапевтические дозы антикоагулянтов [6, 12]. Например, по данным исследования Nationwide Inpatient Sample (NIS) в 96 - 99% наблюдений для лечения ТЭЛА достаточно антикоагулянтной терапии. Это значит, что более критичным, по-видимому, является развитие нескольких (повторных) острых перегрузок миокарда при рецидивирующей легочной эмболии, вследствие неадекватной вторичной профилактики рецидива флеботромбоза и ТЭЛА.

Мы наблюдали многих пациентов с имплантированным кава-фильтром, получавших неадекватную профилактическую антикоагулянтную терапию, в том числе, к сожалению, и с неблагоприятным исходом, в результате возникновения окклюзии инфраренального отдела НПВ эмболического или тромботического генеза с развитием различной степени органических нарушений (сердечно-сосудистой, острой почечной недостаточности). Встречались и случаи развития у них синей флегмазии. Мы имеем опыт клинических наблюдений за пациентами, с тромбозом кава-фильтра, сопровождавшихся флотирующим тромбом супраренального отдела НПВ даже в случаях его корректной имплантации. И это лишь малая часть из возможных проблем, которые могут возникнуть у пациентов в отдалённом периоде после перенесенного венозного тромбоза и ТЭЛА. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия, тяжелые формы посттромбофлебитической болезни в долгосрочной перспективе существенно снижают трудоспособность, качество, а нередко и продолжительность жизни пациентов [188, 287, 301].

Внедрение в клиническую практику ПОАК - селективных ингибиторов Ха фактора (ривароксабан, апиксабан), а также прямого ингибитора тромбина (дабигатрана этексилат) за последние 5 лет кардинально изменило ситуацию с арсеналом лекарственных средств, используемых для вторичной профилактики ВТЭО. Это подтвердил анализ рекомендаций врачей на основании данных выписных эпикризов у наблюдавшихся нами 1372 пациентов. Так, например, в 2014 году доля АВК в рекомендациях достигала 29,3%, НМГ - 40%, ривароксабана - около 30%. Начиная с 2016 года, АВК пациенты используют в

редких случаях (около 1%), доля НМГ сократилась до 12%, остальное место занимает группа ПОАК, соотношение в которой существенно смещено с сторону селективных ингибиторов Ха фактора – до 80% случаев. Широкое использование ПОАК стало возможным, благодаря продемонстрированной ими высокой эффективности и безопасности при многомесячном приеме, который признается обязательным в большинстве случаев венозного тромбоза и ТЭЛА, наряду с удобством применения как для врача, так и для пациента.

Вместе с тем, известные и цитируемые повсеместно данные об эффективности и безопасности ПОАК получены в рандомизированных контролируемых исследованиях [345]. Хотя их высочайший научный и методологический уровень не может быть подвергнут сомнению, у исследований такого рода есть один несомненный недостаток – их проводят с использованием достаточно широких критериев исключения под строжайшим внешним контролем с привлечением в качестве исследователей высококвалифицированных специалистов из хорошо оснащенных и знакомых с проблемой клиник. Это означает, что популяция больных в рандомизированных исследованиях ВТЭО заметно отличается от той, с которой имеют дело в обычной практике врачи, квалификация которых может быть весьма различной, а контроль за пациентами зачастую попросту отсутствует. Требуется дальнейшего изучения безопасности применения ПОАК у онкобольных, беременных, пациентов с искусственными протезами клапанов сердца, тромбофилиях. Не решена лечебная тактика при неэффективности такой терапии и продолжении тромбообразования на фоне применения этих лекарственных средств.

Динамика состояния венозного русла нижних конечностей и таза, а также регистрация возможного рецидива заболевания были оценены нами у 170 пациентов, спустя 1,3 и 6 месяцев после эпизода тромбоза. Пациенты были разделены на 4 группы, в соответствии с характером проводимой вторичной профилактики. В *первую группу* (56 больных) вошли пациенты, которым после выписки из стационара профилактику рецидива ВТЭО проводили НМГ. Расчёт дозы препарата осуществляли в зависимости от массы тела больного. Она

составляла не более 1 мг эноксапарина натрия или 86 МЕ надропарина кальция на один килограмм массы тела пациента с кратностью введения один раз в сутки, подкожно в переднюю брюшную стенку либо бедро. Во *вторую* - были включены 50 человек, которые после выписки из стационара получали АВК под контролем МНО с целевыми показателями в интервале от 2,0 до 3,0. *Третью и четвертую* группы составили пациенты, получавшие ПОАК равароксабан и дабигатрана этексилат - 30 и 34 больных соответственно. Группы были сопоставимы не только по гендерным и возрастным характеристикам, предполагаемой длительности заболевания, но и прежде всего по распространенности тромботического процесса в системе НПВ. Анализ восстановления просвета тромбированных вен в ходе лечения проводили на основании УЗ-показателя (quantitative duplex scan score), расчёт которого проводился по методике Lopez-Berret.

У 2 пациентов (1,2%), получавших в одном случае НМГ, а в другом АВК были зарегистрированы клинические и ультразвуковые признаки рецидива тромбоза. Динамика восстановления проходимости тромбированных венозных магистралей конечности и таза не имела связи с видом используемого антикоагулянта. К 6 месяцу лечения, в сравнении с третьим, значения УЗ-показателя продолжали снижаться у всех пациентов с тромбозом выше голеноподколенного сегмента, что свидетельствует о продолжающейся к этому периоду реканализации. При изолированном поражении глубоких вен голени достоверных отличий в динамике УЗ-показателя через 3 и 6 месяцев лечения не выявлено.

Степень реканализации и динамика этого процесса имели связь с распространенностью тромботической окклюзии. В кратчайшие сроки и наиболее эффективно с учетом УЗ-показателя реканализация отмечается в венах голени и подколенной вене, что по-видимому, обусловлено работой мышечно-венозной помпы.

Отдельно необходимо остановиться на восстановлении проходимости общей бедренной вены, принимающей в себя функционально значимые в плане

оттока венозной крови от конечности глубокую вену бедра, большую подкожную вену и вену огибающую бедренную кость. Быстрое и полное восстановление кровотока по ней (к 6 месяцу у подавляющего числа больных) встречается при тромбозе дистальнее паховой связки из-за, как правило, наличия в ней ранее лишь проксимальной части тромба пристеночного либо флотирующего характера. При тромбозе илиокавального сегмента, реканализация как общей бедренной вены так ее основных притоков происходит гораздо позднее, к 6 месяцу УЗ-показатель для общей бедренной вены близкий к 1 был лишь у каждого пятого больного. Это может свидетельствовать о необходимости более активной лечебной тактики в плане хирургической или фармакомеханической (эндоваскулярной) дезобструкции подвздошных и нижней полых вен в острой стадии заболевания.

Означает ли, что после выписки из лечебного стационара у пациентов, перенесших венозный тромбоз и ТЭЛА, существуют только проблемы с восстановлением венозного кровотока и предотвращением посттромботической болезни? Конечно, нет! Ведь в группу обследованных, которым проводили ультразвуковой контроль состояния венозных магистралей, вошли только хорошо мотивированные больные, которых забота о состоянии своего здоровья заставляла не только регулярно принимать назначенные антикоагулянтные средства, при необходимости контролируя МНО, но и, как минимум, трижды на протяжении полугода прийти в клинику на приём к врачу и для проведения УЗАС. Далеко не все пациенты после госпитального этапа лечения ведут себя подобным образом. В поле нашего внимания попала молодая женщина из врачебной семьи, которая принимала варфарин в течение 1,5 лет в связи с перенесенным после гинекологического вмешательства подвздошно-бедренным венозным тромбозом. За это время она ни разу (!) не сдавала анализ крови на МНО. Значения этого показателя оказались равны 15, хотя никаких жалоб не предъявляла и, к счастью, не были отмечены геморрагические осложнения. С другой стороны, в нашу клинику регулярно госпитализируются пациенты с кровотечениями различной локализации, принимающие АВК. Нами были анализированы 40 пациентов с геморрагическими осложнениями терапии варфарином. Среди них чаще

встречались женщины - 57,5%, средний возраст пациентов составил $62,2 \pm 16,2$ года. Пациенты были сопоставимы по первичной локализации венозного тромбоза и факторам риска, повлекших его развитие. Частота больших кровотечений, как и ожидали, среди госпитализированных пациентов была существенно выше - 87,5% (35 больных). Наиболее часто наблюдали обширные гематомы мягких тканей туловища и забрюшинного пространства (35,0% госпитализированных), макрогематурию (15,0%), внутричерепное кровоизлияние (12,5%), желудочно-кишечное кровотечение различной локализации (10,0%), в жалобах пациентов превалировала соответствующая симптоматика. При этом средние значения МНО находились в пределах $8,8 \pm 2,6$ не имея между собой достоверных различий в зависимости от локализации источника. Иными словами, не уровень гипокоагуляции определяет развитие осложнения, а наличие той или иной коморбидной патологии. Все большие геморрагические осложнения требовали плазмотрансфузии с целью коррекции гипокоагуляции, 23 пациента (67,5%) потребовали гемотрансфузии, а 8 больных - оперативного вмешательства с целью остановки кровотечения. Несмотря на проводимую терапию, в 7,5% случаев зафиксирован летальный исход.

Кроме этого, с 2012 по 2019 годы нами прослежены повторные госпитализации наших пациентов соответственно в сроки от 1,5 до 5 лет. Всего в клинику были госпитализированы 66 пациентов, что составило 4,8%. Иных случаев госпитализации в процессе наблюдения за ними (в том числе при телефонном контакте) не установлено. Поводом к госпитализации стал рецидив венозного тромбоза у 34, при этом у 4 ведущим проявлением были симптомы характерные для ТЭЛА. Еще у 30 верифицирован тромбоз нижней полой вены до кава-фильтра, который ранее был нами установлен, а у 2 - эмболия в кава-фильтр. Таким образом, общая частота тромботических событий среди наших пациентов с периодом наблюдения от 1,5 до 5 лет составила 4,8%. Из них, частота рецидива венозного тромбоза - 2,5%, тромбоз эмболия легочных артерий (либо ее рецидив) - 0,3% от общего числа наблюдающихся, или 11,8% от числа больных с рецидивом тромбоза в системе нижней полой вены, тромбоз кава-фильтра - 10,3%. С другой

стороны, частота рецидива в зоне кава-фильтра достигает 45,5% от общего числа тромботических событий. Мы понимаем, что это деление весьма условно, так как его тромбозу может предшествовать рецидив в ином сегменте нижней полой вены и эпизод эмболии в него. Тем не менее, поставленной задачей было установить в какие сроки рецидивы возникают чаще и получали ли пациенты антикоагулянты. В таблице 5.7 представлены данные о терапии на момент повторения тромботического события.

Таблица 5.7 - Частота рецидива тромбоза в амбулаторном периоде в зависимости от типа вторичной профилактики

Получаемое лечение	Частота n (%)	Число случаев с данным видом терапии (% рецидива)	Критерий Фишера	
			φ	p
АВК без контроля или ничего ¹	42 (63,6%)	211 (19,9%)		
АВК под контролем МНО ²	7 (10,6%)	289 (2,4%)	6,781	$p_{1-2} < 0,01$
НМГ в промежуточной дозе ³	11 (16,7%)	429 (2,5%)	7,148 0,171	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} > 0,05$
ПОАК ⁴	6 (9,1%)	422 (1,4%)	8,148 0,956 1,254	$p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
Всего:	66 (100%)			

Из представленных данных следует (таблица 5.7), что наиболее частой причиной рецидива тромботических событий у наших пациентов было отсутствие адекватно проводимой вторичной профилактики. Учитывая, что наиболее часто бесконтрольный прием сопоставим с его отсутствием (значения МНО много ниже целевого коридора 2,0 – 3,0), а также то, что распределение среди пациентов, получающих антагонисты витамина К и ничего не получающих примерно 50:50, данные о них представлены вместе. Контролируемый прием непрямых

антикоагулянтов не менее эффективен более современных лекарственных средств. Данные о сроках повторения тромбоза представлены в таблице 5.8.

Таблица 5.8 - Сроки повторения тромботических событий у анализируемых больных

Длительность амбулаторного этапа	Тромбоз НПВ до кава-фильтра (n – 30)	Рецидив тромбоза и ТЭЛА (n – 36)
	Частота случаев (%)	Частота случаев (%)
До 30 суток	13 (43,3%)	3 (8,3%)
31 - 90 суток	4 (13,3%)	9 (25%)
91 - 180 суток	3 (10%)	3 (8,3%)
181 - 365 суток	3 (10%)	1 (2,8%)
1 - 3 года	5 (16,8%)	8 (22,2%)
3 - 5 лет	1 (3,3%)	6 (16,7%)
Более 5 лет	1 (3,3%)	6 (16,7%)
Всего	30 (100%)	36 (100%)

Полученные данные (таблица 5.8) показывают разную динамику тромботических событий во времени у пациентов двух анализируемых групп. Так, например, в течение первого месяца после имплантации кава-фильтра, у 13 (43,3%) пациентов развился его тромбоз, а к концу третьего - уже у каждого второго. Это может быть связано с невозможностью в ряде случаев из-за характера сопутствующей патологии проводить полноценную профилактику рецидива тромбоза. Анализ терапии у этих 13 пациентов показал, что половина из них получали антагонисты витамина К без адекватного контроля либо терапия вообще отсутствовала, 2 (15,4%) – получали не прямые антикоагулянты и контролировали значения МНО, у 3 (23,1%) и еще 2 (15,4%) пациентов были назначены низкомолекулярные гепарины и ПОАК. В последующем частота таких событий остается примерно на одном уровне.

Наши результаты были частично подтверждены анализом 119 поступивших к нам больных с тромбозом нижней полой вены до кава-фильтра, который был установлен ранее в различные сроки (до 22 лет), что представлено в таблице 5.9.

Таблица 5.9 - Сроки с момента имплантации кава-фильтра до его тромбоза у поступивших больных

Срок с момента имплантации	Тромбоз НПВ до кава-фильтра (n - 119)
	Частота случаев (%)
До 30 суток	32 (26,9%)
1 - 3 мес	10 (8,4%)
3 - 6 мес	4 (3,4%)
6 - 12 мес	16 (13,4%)
1 - 3 года	18 (15,1%)
3 - 5 лет	12 (10,1%)
Более 5 (до 22 лет)	27 (22,7%)
Всего	119 (100%)

Данные таблицы 5.9 показывают, что около 1/3 всех тромбозов в зоне кава-фильтра возникают в первый месяц с момента его установки. Кроме того, в последующем его наличие является одним из факторов риска рецидива тромбоза и, вероятно, может рассматриваться в том числе при наличии дополнительных провоцирующих моментов к пролонгированию приема антикоагулянтов. Анализ приема последних, пациентами данной группы, выявил сходные результаты с данными, представленными в таблице 5.7. Нередко (9,2% случаев), пациенты используют с профилактической целью дезагреганты, что не может считаться эффективным.

Среди больных без хирургической профилактики, в первый месяц частота ретромбоза относительно не высока, тогда как концу третьего стремительно возрастает. Это может быть связано с неправильным выбором требуемой

длительности вторичной профилактики, недооценкой факторов риска, повлекших развитие тромбоза. Более того, уже через год с момента первого эпизода, стабильно высокой сохраняется ежегодная частота повторений тромбоза в системе нижней полой вены. Нами изучены факторы риска у пациентов с рецидивом тромбоза. Как и ожидали, у 51,8% он ранее, несмотря не предпринятое обследование, установлен не был, у 26,3% - имела место онкопатология, в том числе верифицированная в последующие годы. Также присутствовали тромбофилия и некоторые временные факторы, такие как травма и перенесенная операция.

У подавляющего числа пациентов, как в случаях тромбоза кава-фильтра, так и без ранее выполненной профилактики, рецидивы тромботических событий в отдаленном периоде (от года и далее) возникают у тех, кто не принимает антикоагулянты, либо вынужден временно отменить их в силу ряда причин. Такими могут быть болевой синдром абдоминальной локализации, эпизод кровотечения, посещение стоматолога либо, как у одного из наших пациентов, направляющегося на отдых, невозможность их приема вследствие изъятия при процедуре таможенного контроля. Важную роль играет приверженность пациента к лечению, что также отмечают ряд наших коллег [62]. Так, из всех наших пациентов с повторными эпизодами тромбоза, лишь 8 (12,1%) ранее имели эпизод ТЭЛА различной тяжести. Страх ее повторения заставляет их следовать указаниям и подчас, даже вопреки им, продолжать прием антикоагулянтов, что положительно отражается на результатах.

Таким образом, рецидив венозного тромбоза, который привёл или был чреват возникновением ТЭЛА в подавляющем большинстве наблюдений был связан либо с преждевременным прекращением приёма антикоагулянтов, бесконтрольным их использованием либо применением их «по требованию», то есть тогда, когда пациенту казалось, что это необходимо в связи с изменением самочувствия.

Полученные данные позволяют утверждать, что эффективное предотвращение рецидива венозного тромбоза и ТЭЛА в отдалённом периоде

зависят не от вида использованного антикоагулянта, а от чёткого выполнения пациентом врачебных рекомендаций, правильного их дозирования и регулярного использования на протяжении необходимого периода времени.

Вопрос о длительности профилактики решается с учетом распространенности тромботического процесса в системе НПВ, наличия его осложнений, факторов риска, ставших причиной его развития. При изолированном, впервые возникшем тромбозе глубоких вен голени считаем 3-х месячную профилактику рецидива достаточной. В случае первого рецидива тромбоза любой локализации, при впервые возникшем тромбозе иной его распространенности (проксимальный тромбоз), эпизоде легочной эмболии минимальным необходимым сроком профилактики считаем 6 месяцев, при повторном и более рецидиве - не менее года. Все устранимые факторы риска не оказывают как правило влияние на длительность профилактики, во всех случаях неустранимых (как например наследственная тромбофилия, онкология, выполненная имплантация кава-фильтра) вопрос о пролонгировании срока вторичной профилактики решается индивидуально.

Глава 6. ТАКТИКА ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ТЭЛА И ЕЁ РЕЦИДИВА ПРИ ВЕНОЗНОМ ТРОМБОЗЕ

Недопущение лёгочной эмболии - одна из важнейших задач, которые врач обязан решить при лечении пациента с венозным тромбозом. Тактика предупреждения ТЭЛА, очевидно, должна зависеть от ряда факторов:

1. Локализации и характера тромбоза в системе НПВ;
2. Наличия ТЭЛА на момент госпитализации;
3. Выраженности расстройств гемодинамики и дыхания, вызванных ТЭЛА;
4. Наличия и тяжести коморбидной патологии;
5. Невозможности или ограничения использования антикоагулянтов.

Характер венозного тромбоза представляется доминирующим фактором, и мы уделили ему значительную часть диссертационного исследования. К этому мы ещё вернемся в данной главе, но сначала обсудим возможность оценки тяжести ТЭЛА, то есть выраженности гемодинамических и дыхательных расстройств, на основании клинической симптоматики, данных рентгеноконтрастных и ультразвуковых методов исследования.

6.1. Оценка тяжести ТЭЛА

Традиционно ТЭЛА подразделяют на массивную, подразумевая под этим наличие тромбоэмболов в лёгочном стволе и главных лёгочных артериях, и мелкую (периферическую), относя в эту группу поражение долевых, сегментарных и субсегментарных их ветвей. Такое деление весьма условно, так как учитывает только локализацию эмболического поражения, но не её влияние на кардио-респираторный статус пациента. Конечно, большие эмболы, расположенные в главных лёгочных артериях обычно вызывают более значимые нарушения лёгочного кровотока и, тем самым, существенно утяжеляют состояние пациента. Существует определённая зависимость между локализацией ТЭЛА, суммарным объёмом эмболического поражения лёгочного сосудистого русла и выраженностью клинической симптоматики этого патологического состояния [53,

136]. Но так бывает далеко не всегда. На рисунке 6.1 представлена КТ-ангиограмма одной из наших пациенток, у которой на момент госпитализации вообще отсутствовали какие-либо симптомы, указывающие на ТЭЛА. Только наличие признаков венозного тромбоза и кратковременный эпизод потери сознания в анамнезе послужили основанием для выполнения Эхо-КГ, а затем и компьютерной томографии. С другой стороны, суммарный гемодинамический эффект распространённой периферической эмболии и коморбидного статуса способен обусловить критическое состояние пациента и с относительно небольшой эмболией. Все эти нюансы клиницист должен учитывать, решая вопрос о способах лечения ТЭЛА и предотвращения её рецидива.

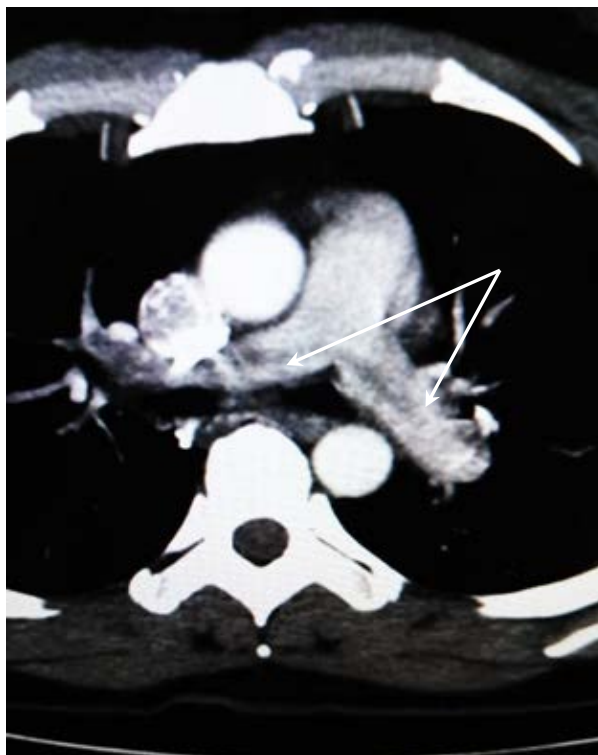


Рисунок 6.1 - КТ-ангиограмма больной с бессимптомной ТЭЛА: в лёгочном стволе и обеих главных легочных артериях виден тромбозмбол (указан стрелками), так называемый тромб-наездник

Известно, что частота клинической манифестации ТЭЛА кардиогенным шоком достигает 10-20%, приводя к летальному исходу в 66% - 95% случаев [147, 182, 278]. Тромболитическая терапия служит высокоэффективным способом восстановления кровотока в легочном артериальном русле у данной категории больных [93, 106, 151]. Приблизительно еще у 5% пациентов с ТЭЛА регистрируют более длительные (растянутые во времени) расстройства гемодинамики и дыхательной функции [147]. Летальность в таких случаях варьирует от 22% до 53% [147, 244]. Декомпенсация сердечно-легочной деятельности в этой группе больных наступает в ближайшие часы, а иногда и дни с момента начала заболевания, и раннее назначение тромболитиков у них также оправдано [38, 221]. Противопоказания для проведения тромболиза в этой группе всегда относительны.

Наиболее спорным остается вопрос о характере терапии пациентам с «субмассивным» поражением лёгочного артериального русла, то есть у тех, у которых имеется распространённое эмболическое поражение лёгочных артерий, но отсутствуют признаки декомпенсации кровообращения. Доля больных с такой формой достигает 40% [30, 204, 210, 212]. Гемодинамические показатели у этих пациентов стабильны (систолическое АД более 90 мм рт. ст.), у них нет признаков шока, однако иногда наблюдается правожелудочковая недостаточность. В покое могут отсутствовать дыхательные расстройства. Летальность в этой группе пациентов варьирует от 8% до 13% [29, 334].

Таким образом, пациентам с жизнеугрожающей эмболией в первую очередь следует попытаться максимально быстро восстановить проходимость лёгочного артериального русла путём тромболитической терапии или эмболэктомии. Если ТЭЛА не столь опасна, первоочередной задачей становится предотвращение рецидива эмболии, которая может усугубить состояние больного, с помощью антикоагулянтной терапии либо хирургических вмешательств на магистральных венах. Итак, сначала необходимо на основании симптоматики и данных неинвазивных методов ответить на вопрос насколько опасна ТЭЛА, то есть какую эмболию считать «массивной» (опасной для жизни пациента) или

«мелкой»? Каким пациентам показано проведение тромболитической терапии, а кому достаточно назначения антикоагулянтов.

Для решения поставленных задач нами были отобраны 466 пациентов, имеющих необходимый для анализа комплекс обследований. Диагноз верифицировали с использованием рентгеноконтрастных методик: ангиопульмонографии (АПГ), которая в основном выполнялась до 2013 г., (41 пациент) и КТ грудной клетки с внутривенным контрастным усилением (425 пациентов). Ещё в 155 случаях диагноз был подтвержден с использованием перфузионной сцинтиграфии легких.

Поражение легочного ствола, по данным рентгеноконтрастных методов, выявлено у 27 (5,8%), главных легочных артерий - у 245 (52,5%) больных (всего 272 наблюдения). При этом 109 из них имели одностороннее поражение правой либо левой легочной артерии, а 136 - двустороннее. Характер поражения был также определен: преимущественно наблюдали неокклюзивный тип - 218 случаев, полная окклюзия одной из артерий была выявлена лишь у 27 пациентов (11%). Наиболее часто встречалась комбинация расположения тромбоэмболов в главных и долевых либо сегментарных ветвях легочных артерий.

У 194 пациентов (41,7%) верифицирована тромбоэмболия долевых и сегментарных ветвей легочных артерий; двустороннее поражение у 155 больных, одностороннее - у 39. Инфарктная пневмония, которая, как правило, уже имела место к моменту поступления пациентов в стационар, подтверждена у 96 (20,6%) больных. Она достоверно чаще ($p=0,006$) развивалась у пациентов, с тромбоэмболией мелких ветвей легочных артерий. Частота ее возникновения при периферической ТЭЛА составляла 44,8%, тогда как при массивной - 22,4%.

В нашем исследовании мы попытались соотнести локализацию эмболического поражения лёгочного артериального русла, установленную при АПГ либо КТ, со степенью выраженности клинических проявлений ТЭЛА и данными Эхо-КГ, как более чувствительного и высокоинформативного неинвазивного метода оценки гемодинамических последствий этого патологического состояния. Нами были анализированы: частота дыхания (ЧД),

частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) в большом круге кровообращения, величина сатурации крови с ингаляцией кислорода и без неё. Для анализа Эхо-КГ были взяты такие стандартные показатели этого исследования, как давление в легочной артерии, диаметр легочной артерии, размеры правого желудочка и правого предсердия, толщина правого желудочка, степень коллабирования НПВ на вдохе, величина трикуспидальной регургитации.

На основании величины давления в малом круге кровообращения, определённого с помощью Эхо-КГ, 466 пациентов разделены на тех, кто имел значимую лёгочную гипертензию (более 50 мм рт. ст.) - 287 пациента и невыраженную (менее 50 мм рт. ст.) - 179 наблюдений. Проведен дисперсионный анализ соответствия локализации поражения легочного артериального русла, определённых по данным рентгеноконтрастных методов, клинических проявлений и выраженности гемодинамических расстройств в малом круге по результатам Эхо-КГ. Установлено, что лишь частота дыхательных движений достоверно коррелирует ($p=0,008$) с локализацией ТЭЛА (рисунок 6.2). Во всех остальных случаях различия оказались недостоверны.

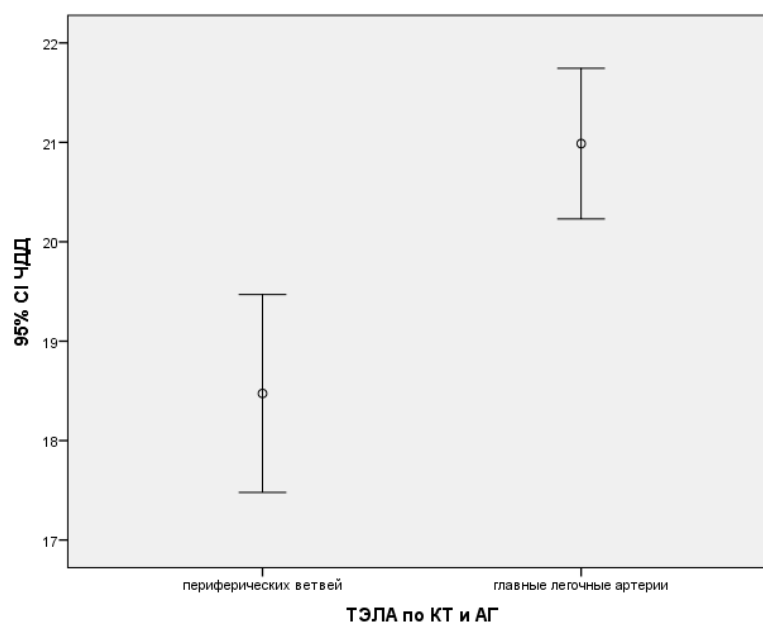


Рисунок 6.2 - ЧДД в зависимости от локализации ТЭЛА, верифицированной по данным ангиопульмонографии и КТ

Среди пациентов, у которых тяжесть ТЭЛА установлена на основании результатов Эхо-КГ, достоверно с уровнем лёгочной гипертензии коррелирует не только ЧДД ($p=0,001$), но и ЧСС ($p=0,0001$) и сатурация крови ($p=0,006$). Данные представлены на рисунке 6.3 и 6.4. Показатели оксигенации крови при дыхании атмосферным воздухом у больных с тромбоэмболией мелких и крупных ветвей оказались равны $93,6 \pm 6,4\%$ и $91 \pm 6,9\%$ соответственно ($p=0,006$).

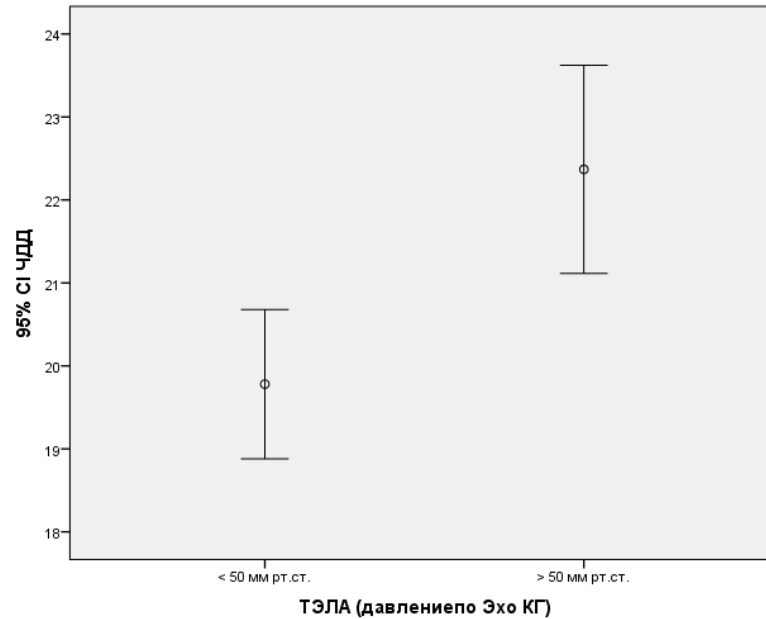


Рисунок 6.3 - ЧДД у пациентов с ТЭЛА в зависимости от уровня давления в малом круге кровообращения, определённого по данным Эхо-КГ

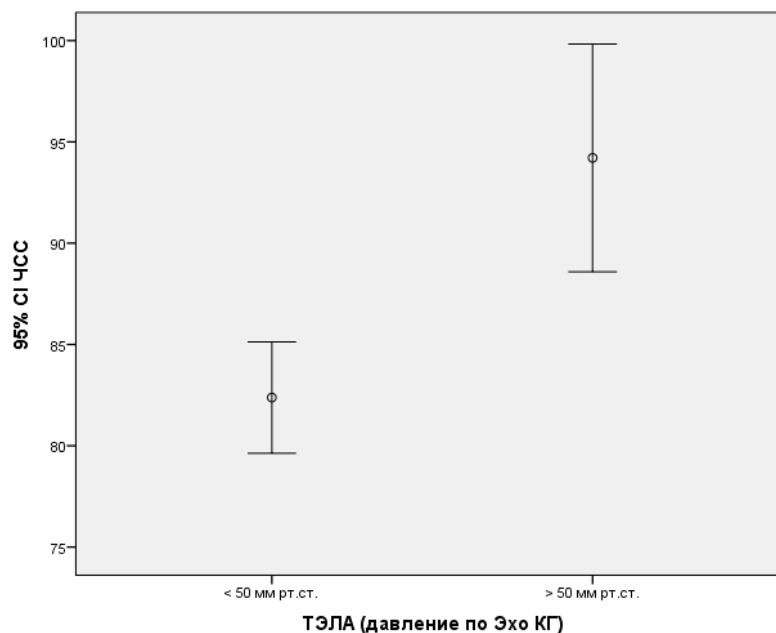


Рисунок 6.4 - ЧСС у пациентов с ТЭЛА, в зависимости от уровня давления

в малом круге кровообращения по данным Эхо-КГ

В связи с полученными результатами проведено сравнение показателей Эхо-КГ при различной локализации ТЭЛА. Установлено, что все они (за исключением, как и ожидалось, толщины стенки правого желудочка) достоверно коррелируют с локализацией эмболической окклюзии лёгочных артерий. Данные представлены на рисунке 6.5 - 6.9.

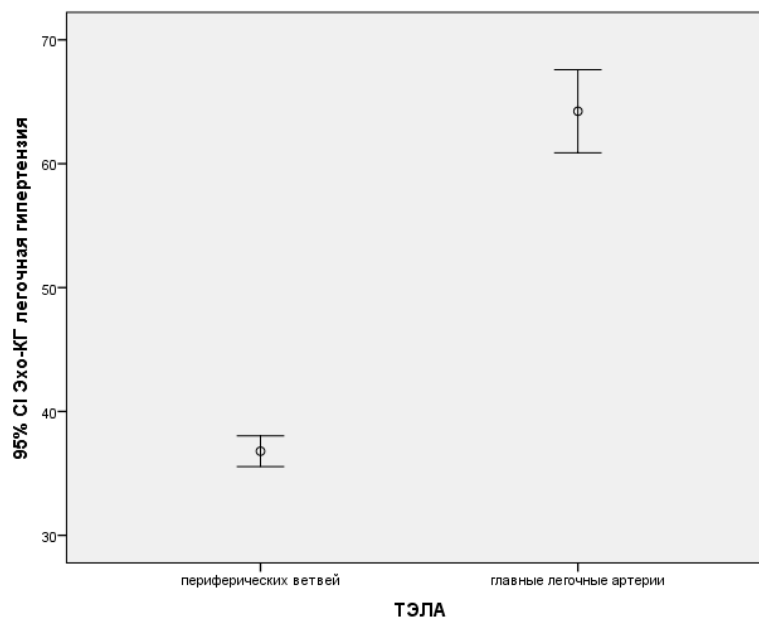


Рисунок 6.5 - Уровень лёгочной гипертензии (в мм рт. ст.) у пациентов с тромбоэмболией главных и периферических лёгочных артерий

Нами не оценивались такие эхокардиографические критерии дисфункции правого желудочка как повышение конечно-диастолического соотношения диаметров правого и левого желудочка (пороговое значение 0,9 - 1) или наличие гипокинеза свободной стенки правого желудочка). Были взяты наиболее простые показатели, как для определения, так и интерпретации.

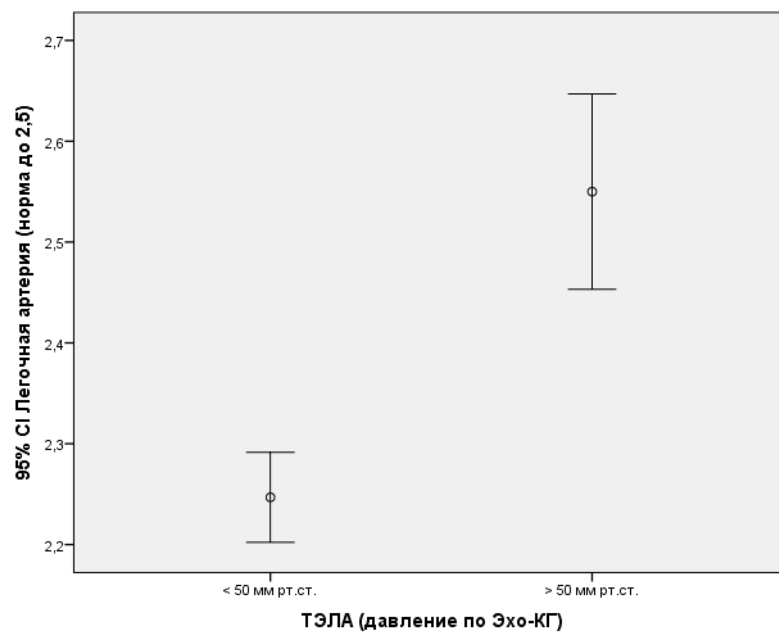


Рисунок 6.6 - Диаметр легочной артерии (см) у пациентов с ТЭЛА при различном уровне лёгочной гипертензии (менее 50 мм рт. ст. и более 50 мм рт. ст.)

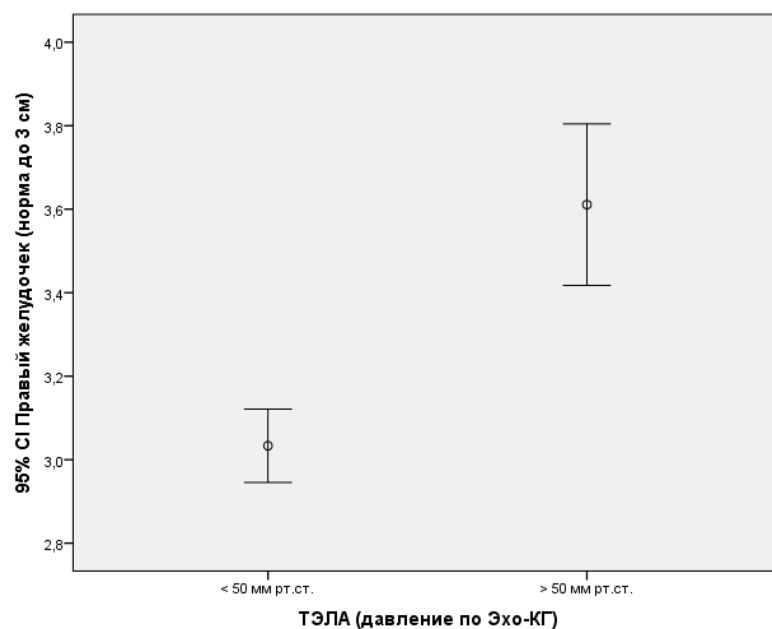


Рисунок 6.7 - Размер правого желудочка у пациентов с ТЭЛА при различном уровне лёгочной гипертензии (менее 50 мм рт. ст. и более 50 мм рт. ст.)

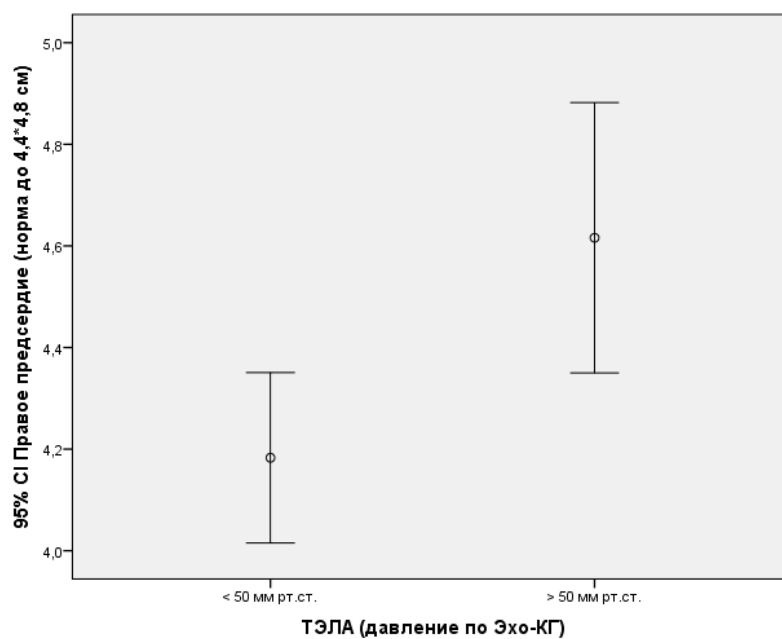


Рисунок 6.8 - Размер правого предсердия (см) у больных с ТЭЛА при различном уровне лёгочной гипертензии (менее 50 мм рт. ст. и более 50 мм рт. ст.)

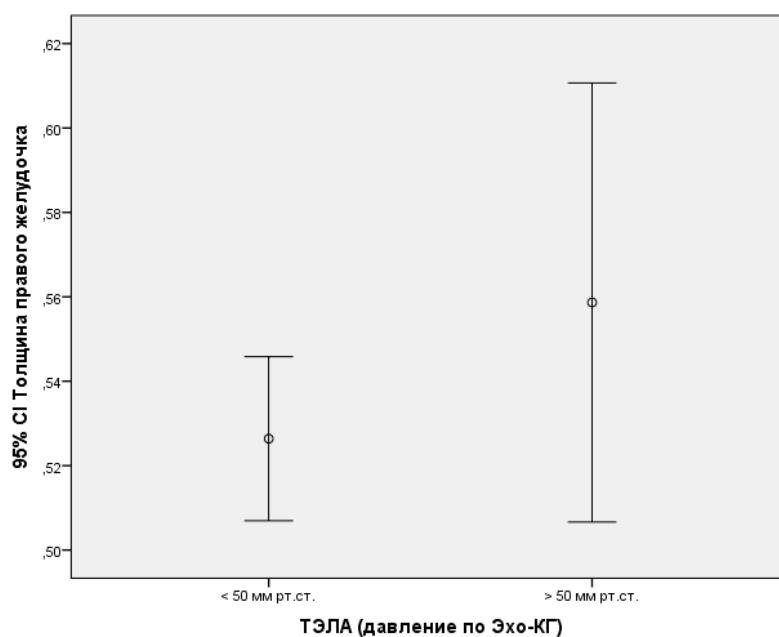


Рисунок 6.9 - Толщина стенки правого желудочка у пациентов с ТЭЛА при различном уровне лёгочной гипертензии (менее 50 мм рт. ст. и более 50 мм рт. ст.)

В таблице 6.1 представлены данные о состоянии НПВ в зависимости от уровня давления в малом круге кровообращения у пациентов с легочной эмболией.

Таблица 6.1 - Частота коллабирования НПВ у пациентов с ТЭЛА при различном уровне лёгочной гипертензии

Уровень лёгочной гипертензии		Коллабирование НПВ		Всего
		нет	есть	
Систолическое давление в малом круге по данным Эхо-КГ	Менее 50 мм рт. ст.	2 (1,2%)	169 (98,8%)	171 (100%)
	Более 50 мм рт. ст.	31 (39,7%)	47 (60,3%)	78 (100%)
Всего больных (%)		33 (13,3%)	216 (86,7%)	249 (100%)

Из таблицы 6.1 следует, что степень коллабирования НПВ (50% и более), как оказалось, позволяет достоверно ($p < 0,0001$) судить о тяжести гемодинамических последствий ТЭЛА.

Полученные данные Эхо-КГ при изучении степени трикуспидальной регургитации у пациентов с ТЭЛА представлены в таблице 6.2.

Таблица 6.2 - Степень регургитации на трикуспидальном клапане у пациентов с различным уровнем эмболической лёгочной гипертензии

Уровень лёгочной гипертензии		Трикуспидальная регургитация (степень)					Всего
		0	1	2	3	4	
Систолическое давление в малом круге по данным Эхо-КГ	Менее 50 мм рт. ст.	44 (19,4%)	125 (53,9%)	49 (21,1%)	14 (6%)	0 (0%)	232 (100%)
	Более 50 мм рт. ст.	5 (3,6%)	8 (5,7%)	29 (20,7%)	82 (58,6%)	16 11,4%	140 (100%)
Всего больных (%)		49 (13,2%)	133 (35,8%)	78 (20,9%)	96 (25,8%)	16 (4,3%)	372 (100%)

Данные таблицы 6.2 показывают, что выявление в ходе Эхо-КГ трикуспидальной регургитации III - IV степени также достоверно характерно (при исключении порока сердца, даже у пациентов с сопутствующей кардиальной патологией) для тромбоэмболии главных лёгочных артерий.

Таким образом, Эхо-КГ - более чувствительный метод, хорошо коррелирующий с выраженностью клинических проявлений ТЭЛА, чем данные о локализации ТЭЛА, определяемые с помощью рентгеноконтрастных исследований. Вместе с тем принципиально важными представляются обе стороны рассматриваемого патологического процесса: локализация и распространённость ТЭЛА наряду с тяжестью её гемодинамических последствий. Рентгеноконтрастные методы представляют информацию о локализации и объёме поражения легочного артериального русла, что лишь опосредованно характеризует тяжесть ТЭЛА (исключение составляют соотношение диастолических размеров правого и левого желудочков по КТ и данные зондирования сердца, которое проводится при АПГ), в ряде случаев завышая её.

Выявление критических (шок) или субкритических (высокая лёгочная гипертензия, правожелудочковая недостаточность) признаков гемодинамических расстройств у пациентов с тромбоэмболией лёгочного ствола и главных лёгочных артерий диктует необходимость первоочередного проведения тромболитической терапии. Если их нет, то в зависимости от локализации, протяжённости и вида тромбоза (флотирующий или нет) врач должен предпринимать меры предотвращения рецидива ТЭЛА: во всех случаях при отсутствии противопоказаний проводить антикоагулянтную терапию, а в особых ситуациях предпринимать хирургические вмешательства на магистральных венах. После начальной терапии (тромболитической или антикоагулянтной) целесообразно оценить её влияние на венозный тромбоз и повторно обсудить целесообразность хирургического предотвращения рецидива ТЭЛА.

Конечно, из этого правила, которому мы неукоснительно придерживаемся, бывают исключения, которые могут быть связаны с особенностями течения

патологического процесса. Это наглядно демонстрирует следующее наше наблюдение.

Клиническое наблюдение №13

Больная Д., 55 лет, госпитализирована в ГБУЗ ГKB №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ 08.11.2017 с диагнозом: рецидивирующая ТЭЛА, саркома матки, повторные маточные кровотечения, анемия, ожирение (масса тела 125 кг). Из анамнеза известно, что в декабре 2016 перенесла перелом костей левой голени, была выполнена гипсовая иммобилизация. В начале февраля 2017 на фоне признаков тромбоза глубоких вен левой нижней конечности появились одышка, сердцебиение, кашель, плевральные боли, кровохарканье. С диагнозом пневмония лечилась амбулаторно. В марте отмечено ухудшение состояния повторно принимала антибиотики в связи с рецидивом пневмонии. В августе вновь возникла одышка, боли в грудной клетке, кровохарканье. Госпитализирована в терапевтический стационар, где впервые диагностирована ТЭЛА. Выписана с рекомендацией приёма ПОАК. В сентябре 2017 г. находилась в кардиологическом отделении, в связи с усилением одышки, слабостью, отеками нижних конечностей. Лечение рецидива ТЭЛА не принесло значимого улучшения. В конце сентября появились обильные кровяные выделения из влагалища. Диагностирована саркома матки, анемия. Антикоагулянты были отменены. В хирургическом лечении отказано из-за перенесенной ТЭЛА.

07.11.2017 после акта дефекации возникли резкая боль за грудиной, удушье, выраженная одышка. При поступлении в клинику состояние тяжелое. Отмечается беспокойное поведение больной, усиленное потоотделение, кожный покров бледный, губы цианотичны, ЧД - 24 в мин., пульс - 110 уд в мин., АД - 100/70 мм рт. ст. Выявлена гипоксемия 88%, анемия (Hb – 97 г/л). В анализе крови – признаки выраженной системной воспалительной реакции. По данным Эхо-КГ - дилатация правых отделов сердца, систолическое давление в правом желудочке 75 мм рт. ст. Источниками лёгочной эмболии, по результатам ультразвукового ангиосканирования, оказались флотирующие тромбы. Один - длиной 8 см, располагался в инфраренальном отделе нижней полой вены (он исходил из правой внутренней подвздошной вены), второй (длиной 3 см) - в правой бедренной вене (биоплярный тромбоз). Имелся также пристеночный тромбоз левой бедренной вены (билатеральный тромбоз). Из половых путей отмечается выделение крови и гноя с резким ихорозным запахом. На МСКТ с контрастным усилением выявлены тромбоэмболы различного срока давности в главных лёгочных артериях (рисунок 6.10). Обнаружены также признаки перегрузки правых отделов сердца: соотношение размеров правого и левого желудочков составило 62 и 37 мм соответственно.

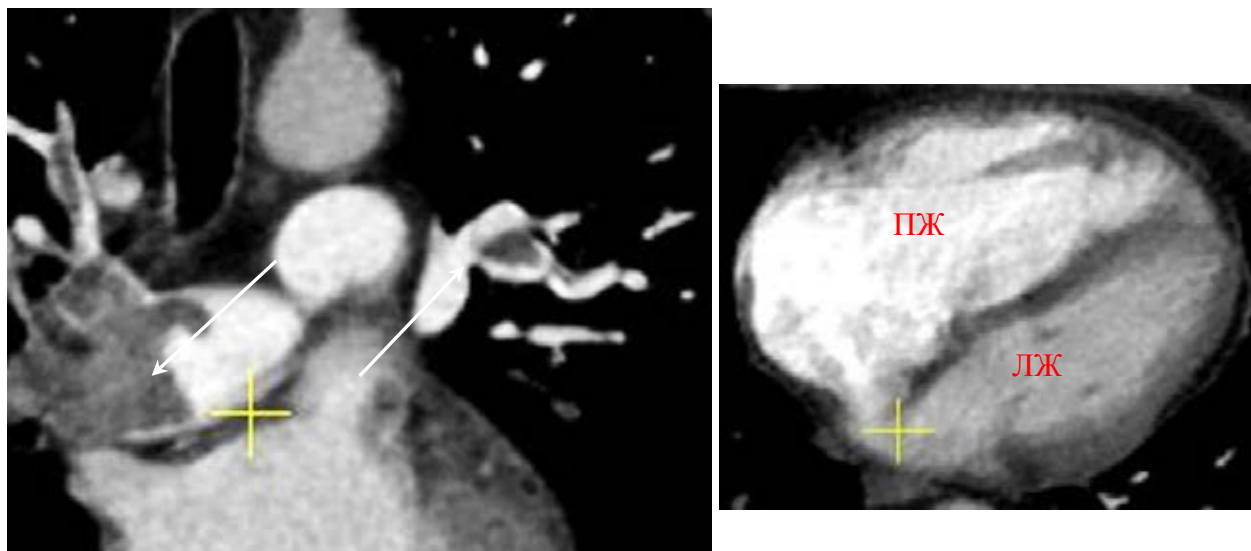


Рисунок 6.10 - КТ-граммы: слева - тромбоемболы в правой и левой главных лёгочных артериях (указаны стрелками), справа - определяется значительная дилатация правого желудочка

Учитывая высокую вероятность рецидива лёгочной эмболии и неминуемую в таком случае гибель больной, а также отсутствие возможности проведения тромболитической и адекватной антикоагулянтной терапии в связи с метроррагией выполнена имплантация каво-фильтра (09.11.2017) на фоне антибиотикопрофилактики. На следующий день в целях прекращения кровотечения из распадающейся опухоли матки и создания условий для полноценного лечения проведена эндоваскулярная эмболизация маточных артерий. С 11.11. кровяные выделения из влагалища прекратились.

В связи с сохраняющимися признаками дыхательной и сердечной недостаточности 13.11.2017 предпринята попытка тромболитической терапии тканевым активатором плазминогена в дозе 100 мг, после чего назначен Эноксапарин в терапевтической дозе. Состояние пациентки улучшилось: купировался акроцианоз, уменьшилась одышка, больная смогла обходиться без ингаляции кислорода. ЧД 15-18 в мин., пульс 87 в мин., АД нормализовалось в пределах 120/80 мм рт. ст. Сатурация крови при дыхании воздухом достигла 96%. По данным Эхо-КГ, систолическое давление в правом желудочке снизилось до 60 мм рт. ст., сократились размеры правых камер сердца.

После стабилизации состояния больной и коррекции анемии, для чего потребовалась гемотрансфузия, 27.11.17 под эндотрахеальным наркозом выполнена лапаротомия, экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника в связи с его метастатическим поражением. Послеоперационный период протекал гладко. Пациентка выписана домой через 16 дней после

операции с рекомендацией продолжить терапию Эноксапарином в промежуточной дозе, так же была рекомендована консультация химиотерапевта.

В данном наблюдении пациентке из-за кровотечения не могла быть проведена адекватная антикоагулянтная терапия, а тем более назначены тромболитики. Вместе с тем выраженные кардио-респираторные нарушения требовали незамедлительной дезобструкции (хотя бы частичной) лёгочного артериального русла. Имплантация кава-фильтра гарантированно предотвращала вполне реальный рецидив ТЭЛА в условиях эмболоопасного венозного тромбоза (флотирующие тромбы на двух уровнях - в бедренной и нижней полой венах). Остановка маточного кровотечения с помощью эмболизации маточных артерий позволила провести лечебный тромболизис, который, несмотря на длительность заболевания, улучшил состояние пациентки, купировал признаки сердечно-лёгочной недостаточности и устранил гипоксемию. Стабилизация состояния больной и правильная предоперационная подготовка предоставили возможность выполнить онкологическую операцию, проведение которой без этого было невозможно.

Тем не менее в подавляющем большинстве случаев тромболизис, по нашему мнению, должен предшествовать имплантации фильтра либо другим вмешательствам, направленным на предотвращение рецидива ТЭЛА.

6.2. Влияние проводимой терапии на характер венозного тромбоза

У значительной части больных с венозным тромбозом и ТЭЛА при УЗАС выявляют флотирующие тромбы в системе НПВ, угрожающие эмболизацией лёгочного артериального русла. Оценке риска ТЭЛА, в том числе и рецидивной, на фоне тромболитической и антикоагулянтной терапии посвящен настоящий раздел диссертации.

На основании изложенных ранее данных 466 пациентов были разделены нами на группы по характеру ТЭЛА. Первую составили 254 пациента с ТЭЛА и небольшой гипертензией малого круга (ниже 50 мм рт. ст.). Вторую - 212

пациентов с различной локализацией ТЭЛА с уровнем лёгочного артериального давления более 50 мм рт. ст. (таблица 6.3).

Таблица 6.3 - Локализация тромбоза при одностороннем поражении у пациентов с ТЭЛА в исследуемых группах

Поражённый венозный сегмент	Группы пациентов с ТЭЛА		Всего n=466 (%)
	Первая (давление в ЛА менее 50 мм рт. ст.) n=254 (%)	Вторая (давление в ЛА более 50 мм рт. ст.) n=212 (%)	
Голено- подколенный	87 (34,3%) [27,4-41,8]	67 (31,6%) [24,4-39,8]	154 (33%) [28-38,6]
Бедренный	117 (46,1%) [38,6-53,7]	117 (55,2%) [46,8-63,3]	234 (50,2%) [44,6-55,8]
Илиокавальный	50 (19,7%) [14,3-26,5]	28 (13,2%) [8,5-19,9]	78 (16,7%) [12,9-21,4]
p-value (тест Хи-квадрат)	0,08		

При сравнении пациентов исследуемых групп между собой (таблица 6.3) установлено, что между ними не было возрастных и гендерных различий. Как и ожидалось, достоверно чаще ($p=0,007$) состояние пациентов второй группы при поступлении в стационар было тяжелым либо крайне тяжелым. Таких больных было 187 или 88,2% из них. Между группами отсутствовала разница в длительности заболевания, от момента возникновения первых клинических проявлений болезни до поступления в стационар. Она составила $9,9 \pm 16,5$ и $11,1 \pm 18,3$ дня соответственно. Локализация венозного тромбоза при его односторонней локализации не различалась между группами ($p=0,08$).

При двустороннем венозном тромбозе, а частота его между группами так же не различалась и составляла 18,9% и 21,2% соответственно, контрлатеральный тромб чаще всего локализовался в голеноподколенном сегменте (80%) и у 20% в бедренном.

У 222 пациентов (47,6%) был выявлен флотирующий тромб в системе НПВ (таблица 6.4).

Таблица 6.4 - Протяженность флотирующей части тромба у пациентов
исследуемых групп

Характеристика флотирующего тромба	Группы пациентов с ТЭЛА		Всего n=222
	Первая (давление в ЛА менее 50 мм рт. ст.) n=113	Вторая (давление в ЛА более 50 мм рт. ст.) n=109	
Среднее (см)	5,2	5	5,1
Стандартное отклонение	2,9	2,6	2,7
Минимум	1,2	1,5	1,2
Максимум	20	15	20
Медиана	4,7	4	4,5
25-й перцентиль	3	3,2	3
75-й перцентиль	7	6,5	6,5
p-value (тест Манна- Уитни)	0,701		

Из таблицы 6.4 следует, что у половины пациентов с ТЭЛА и выраженной острой гипертензией малого круга кровообращения при поступлении в стационар по данным УЗАС в системе НПВ (преимущественно в бедренном и илиокавальном сегментах - 2/3 случаев) выявляются флотирующие тромбы со средней протяженностью нефиксированной части тромба $5 \pm 2,6$ см. Среди пациентов с двусторонним тромбозом лишь в 14 случаях выявляли флотирующий его характер на контрлатеральной конечности, при этом средняя протяженность нефиксированной части в обеих группах не различалась, составляя $2,7 \pm 1,3$ см и $3,1 \pm 0,8$ см соответственно.

Нами оценены факторы риска возникновения венозного тромбоза в анализируемых группах. Это связано с тем, что среди оцениваемых параметров индекса PESI значимое количество баллов отводится наличию онкологического анамнеза, который существенно увеличивает риск летального исхода, а, следовательно, в одинаковой клинической ситуации вероятность проведения тромболитической терапии пациенту без злокачественного новообразования ниже. Но на практике таких пациентов меньше. Напомним, что, проводя

сравнение групп пациентов с ТЭЛА и без неё, нами было установлено, что частота онкоанамнеза у пациентов с ТЭЛА на догоспитальном этапе достоверно ниже, чем без неё: 13,4% и 21,7% соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, факт наличия опухоли к моменту госпитализации зачастую неизвестен. Среди больных, у которых ТЭЛА сопровождается значимой лёгочной гипертензией и без неё частота онкоанамнеза составила 13,4% и 13,7% соответственно. Значимость иных факторов риска также не различалась.

Исходя из представленных в начале главы клинических ситуаций, вопрос о возможной хирургической профилактике на момент поступления может быть рассмотрен лишь у пациентов с ТЭЛА без выраженных гемодинамических расстройств. В клинической практике случаи первичного проведения хирургической профилактики путем имплантации кава-фильтра в случае выраженных расстройств гемодинамики больных единичны, и рассматриваются лишь при протяженных флотирующих тромбах бедренного или илиокавального сегментов либо в случаях высокой угрозы геморрагических осложнений (см. случай, описанный выше). У остальных пациентов тяжесть состояния не позволяет выполнить данную манипуляцию.

В 2 наблюдениях она не была выполнена в связи с крайней тяжестью состояния. Оба поступили в стационар в крайне тяжелом состоянии, с системной артериальной гипотензией и тахикардией выше 120 ударов в минуту, наличием потери сознания в анамнезе, значениями индекса PESI 144 и 137 баллов. По данным УЗАС, у них были выявлены протяженные флотирующие тромбы в системе НПВ: в одном тромб в общей бедренной вены длиной 15 см, в другом - в НПВ длиной 7 см. Учитывая тяжесть состояния больных, им была предпринята попытка тромболитической терапии. Оба пациента погибли в ближайшее время от прогрессирования острой сердечно-сосудистой недостаточности. На аутопсии, достоверных признаков рецидива ТЭЛА выявлено не было (отсутствовала площадка отрыва тромба, верхушка находилась в ранее уточненном с помощью УЗАС сегменте). И в остальных случаях среди пациентов даже с исходно флотирующими тромбами в системе НПВ (со средней протяженностью свободной

части тромба до $5 \pm 2,6$ см) данных за рецидив эмболии в процессе проведения тромболитической терапии мы также не выявляли.

Тромболитическая терапия проведена 212 пациентам (остальные - получали антикоагулянты). После её окончания всем пациентам назначали антикоагулянты (алгоритм представлен на рисунке 6.17. в конце главы). Эффективность лечения оценивали прежде всего на основании динамики клинических проявлений заболевания (снижение тахикардии, уменьшение одышки, увеличение показателей среднего артериального давления, нормализации показателей оксигенации крови). Кроме того, всем пациентам выполняли на следующие сутки после окончания тромболизиса контрольные Эхо-КГ и УЗАС вен нижних конечностей и таза с целью объективного контроля эффективности лечебных мероприятий и оценки риска повторной ТЭЛА.

Контрольное Эхо-КГ выявило достоверное улучшение всех анализируемых ранее показателей, что свидетельствует об эффективности проведенной терапии. Систolicеское давления в лёгочной артерии снизилось с $64,3 \pm 11,1$ мм рт. ст. до $42,9 \pm 11$ мм рт. ст. ($p=0,001$), уменьшились до нормальных показателей диаметр легочной артерии в среднем до $2,3 \pm 0,2$ см ($p=0,016$) и размеры правого желудочка, составив $3,1 \pm 0,4$ см ($p=0,001$), уменьшилась степень трикуспидальной регургитации. Динамика данных по ангиопульмонографии (индекса Миллера с $26,6 \pm 1,9$ баллов до $14,4 \pm 7,8$ балла) и КТ с в/в контрастным усилением также демонстрируют статистически значимые изменения (парный тест Стьюдента, $p<0,001$).

Следует уточнить, что контрольные ангиопульмонографии были единичными, в случаях невозможности выполнить КТ и наличии показаний к хирургической профилактике - имплантации кава-фильтра. Контрольная КТ с внутривенным контрастным усилением не является рутинной после окончания тромболизиса, ее целесообразно выполнять лишь при отсутствии положительных результатов по данным Эхо-КГ. Для оценки эффективности терапии также использовали перфузионную сцинтиграфию легких (рисунок 6.11).

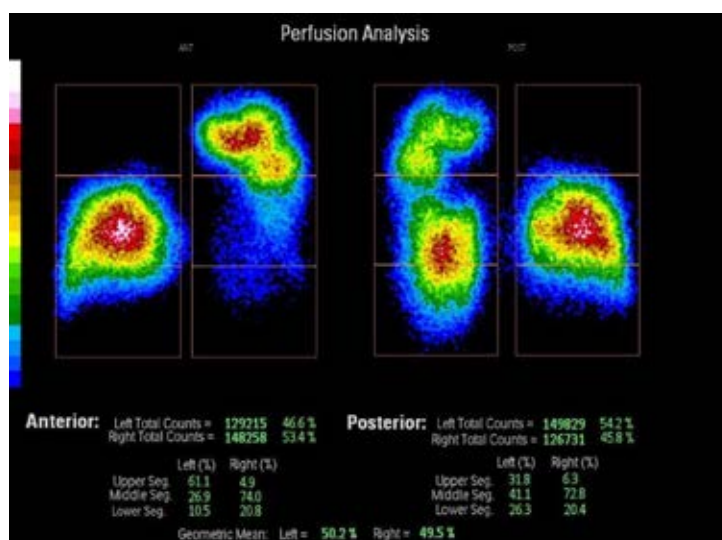


Рисунок 6.11 - Сцинтиграмма пациента с ТЭЛА после тромболитической терапии: в правом легком отсутствует перфузия верхней и нижней доли, в левом легком - отсутствует в нижней доле, снижена в язычковом сегменте

Для оценки локализации тромба в системе НПВ и характера его проксимальной части после тромболиза и в процессе антикоагулянтной терапии (на 5 день) выполняли контрольное УЗАС. Данное исследование считаем обязательным, поскольку тромболитические препараты вводятся в общий кровоток и оказывают системное действие (таблица 6.5).

Таблица 6.5 - Уровень венозного тромбоза в процессе антикоагулянтной терапии и после окончания лечебного тромболиза

Уровень тромбоза в процессе лечения	Пациенты с ТЭЛА, получавшие различную терапию		Всего n=466 (%)
	Антикоагулянты n=254 (%)	Тромболитики n=212(%)	
Прежний	219 (87,6%) [77,9-90,4]	177 (84,7%) [70,1-85,7]	396 (86,3%) [76,8-86,8]
Нарос	20 (8%) [4,4-14,2]	14 (6,7%) [3,3-13,3]	34 (7,4%) [4,7-11,6]
Уменьшился/ реканализовался	11 (4,4%) [2-9,6]	18 (8,6%) [4,6-15,6]	29 (6,3%) [3,8-10,3]
Нет данных	4 (1,6%)	3 (1,4%)	7 (1,5%)
p-value (тест Хи-квадрат)	0,065		

Из таблицы 6.5 следует, что среди пациентов, перенесших тромболитическую терапию в связи с массивной ТЭЛА, уровень тромбоза при одностороннем поражении венозного русла остался неизменным в 84,7% случаев, что соответствует данным у пациентов, получавших только антикоагулянты (87,6%). Лишь у 18 больных (8,6%) после курса системного тромболизиса уровень тромбоза уменьшился либо отмечены признаки начальной реканализации. Аналогичная динамика состояния тромботических масс наблюдается и при двусторонних формах тромбоза. В обеих группах она не различалась, практически у всех пациентов 91,6% (76 больных) уровень тромботических масс в системе НПВ остался без динамики. Таким образом, проведение системного тромболизиса при массивной ТЭЛА не оказывает значимого влияния на распространенность тромботического процесса в системе НПВ, что выражается в сохранении его исходной локализации как при одностороннем, так и двустороннем венозном тромбозе. Динамика состояния проксимальной части тромба после окончания тромболитической терапии и в процессе лечения антикоагулянтами дана в таблице 6.6.

Таблица 6.6 - Динамика состояния проксимальной части тромба в процессе антикоагулянтной терапии и после окончания лечебного тромболизиса (от числа больных с флотирующими тромбами на момент поступления)

Характер вершины тромба в процессе лечения	Пациенты с ТЭЛА, получавшие различную терапию		Всего n=222 (%)
	Антикоагулянты n=113 (%)	Тромболитики n=109 (%)	
Тромбоз из флотирующего стал пристеночным	61 (54,5%) [44,8-63,9]	72 (66%) [56,7-75,1]	133 (60,2%) [53,6-66,8]
Тромбоз был и остался флотирующим	51 (45,5%) [36,1-55,2]	37 (34%) [24,9-43,3]	88 (39,8%) [33,2-46,4]
Нет данных	1 (0,9%)	0	1 (0,4%)
p-value (тест Хи-квадрат)	0,07		

Из представленных данных (таблица 6.6) следует, что у 72 (66,0%) пациентов, поступивших в стационар с массивной ТЭЛА и флотирующими тромбами в системе НПВ, при контрольном ультразвуковом ангиосканировании, выполненном после завершения тромболитической терапии, они стали носить пристеночный характер. Подобная по частоте тенденция наблюдалась и у 61 больного (54,5%), получавшего только антикоагулянты. Угроза повторной легочной эмболии сохранялась соответственно у 34% и 45,5% пациентов исследуемых групп. Средняя протяженность нефиксированной части тромба в обеих группах не различалась и составила $4,5 \pm 2,4$ см при односторонней локализации тромбоза и $3 \pm 0,7$ см при двусторонней. У пациентов с односторонним тромбозом после тромболизиса длина была $4,3 \pm 2,4$ см, при его отсутствии и применении антикоагулянтов $4,6 \pm 2,5$ см ($p=0,614$). Данные анализа пациентов с немассивной/массивной ТЭЛА и исходно неэмболоопасным тромбозом даны в таблице 6.7.

Таблица 6.7 - Динамика состояния проксимальной части тромба (от числа больных с неэмболоопасным тромбозом на момент поступления)

Характер верхушки тромба в процессе лечения	Пациенты с ТЭЛА, получавшие различную терапию		Всего n=244 (%)
	Антикоагулянты n=141 (%)	Тромболитики n=103 (%)	
Тромбоз был и остался неэмболоопасным	130 (94,2%) [88,9-97,5]	93 (92,1%) [84,7-96,4]	223 (93,3%) [89,3-96,1]
Тромбоз из неэмболоопасного стал флотирующим	8 (5,8%) [2,5-11,1]	8 (7,9%) [3,6-15,3]	16 (6,7%) [3,9-10,7]
Нет данных	3 (2,1%)	2 (2%)	5 (2,1%)
P-value (тест Хи-квадрат)	0,49		

Обнаружено (таблица 6.7), что динамика состояния конечной части тромба не зависит от проводимой терапии ($p=0,49$). В подавляющем большинстве случаев характер проксимальной части тромба в обеих группах оставался

неэмболоопасным. После использования тромболитических средств лишь у 8 больных (7,9%) стал определяться флотирующий тромб в системе НПВ, создавая угрозу рецидива ТЭЛА. У пациентов с двусторонними исходно флотирующим тромбами наблюдалась обратная динамика (результаты возможно обусловлены малым количеством наблюдений): независимо от применяемых групп лекарственных средств у 72,7% (8 пациентов) проксимальная часть тромба осталась нефиксированной к стенке вены.

Нами проведен анализ частоты хирургических методов профилактики у пациентов с ТЭЛА, получавших только антикоагулянтную терапию и теми, у которых антикоагулянты были назначены по окончании тромболизиса (таблица 6.8).

Таблица 6.8 - Частота имплантации кава-фильтра у пациентов с ТЭЛА, которым проводилась только антикоагулянтная терапия или назначался тромболизис

Имплантация кава-фильтра	Пациенты с ТЭЛА, получавшие различную терапию		Всего n=466 (%)
	Антикоагулянты n=254 (%)	Тромболитики n=212 (%)	
Не проводилась	193 (76%) [70,2-81,1]	157 (74,1%) [67,6-79,8]	350 (75,1%) [70,9-79]
Проводилась	61 (24%) [18,9-29,8]	55 (25,9%) [20,2-32,4]	116 (24,9%) [21-29,1]
P-value (тест Хи- квадрат)	0,632		

Данные таблицы 6.8 показывают, что частота имплантации кава-фильтра в обеих группах не различалась, она достигала 25%. Это достоверно ($p < 0,001$) чаще, чем среди пациентов без ТЭЛА (17,7%), частота хирургической профилактики путем вмешательства на бедренной вене составила 3%. Следовательно, сам по себе факт наличия ТЭЛА увеличивал вероятность имплантации кава-фильтра, однако исходный объем поражения не находит отражения в ее частоте. Это демонстрирует, с одной стороны, эффективность тромболитической терапии и

наличие в большинстве случаев мало значимого остаточного перфузионного дефицита, а с другой – что решающим показанием к имплантации кава-фильтра остается флотирующий тромб в системе НПВ.

Проанализировав состояние кава-фильтра к моменту выписки пациентов из стационара нами обнаружены хотя и статистически незначимые, но не менее интересные от этого данные (таблица 6.9).

Таблица 6.9 - Состояние кава-фильтра по итогам лечения (от числа больных перенесших хирургическую профилактику в стационаре)

Состояние кава-фильтра	Пациенты с ТЭЛА, получавшие различную терапию		Всего n=116 (%)
	Антикоагулянты n =61 (%)	Тромболитики n=55 (%)	
Проходим	40 (70,2%) [54-82,5]	32 (61,5%) [44,7-76]	72 (66,1%) [54,4-76,1]
Тромботическая окклюзия	11 (19,3%) [9,7-34,7]	9 (17,3%) [8,1-33,3]	20 (18,3%) [11-29]
Эмболическая окклюзия	6 (10,5%) [4,1-24,5]	11 (21,2%) [10,7-37,6]	17 (15,6%) [8,9-25,9]
Нет данных	4 (6,6%)	3 (5,5%)	7 (6%)
P-value (тест Хи- квадрат)	0,311		

Из приведенных в таблице 6.9 значений следует, что частота эмболической окклюзии кава-фильтра среди больных, перенесших тромболитическую терапию, в два раза превышала таковую у пациентов без тромболиза. Учитывая сходные в обеих группах данные по частоте тромботической окклюзии на фоне использования антикоагулянтов, факт большей частоты эмболий связан, вероятнее всего, с использованием до них тромболитиков и эффектом их на структуру тромба, что нами не оценивалось.

Полученные результаты позволяют констатировать, что системный тромболизис у пациентов с ТЭЛА не оказывает значимого эффекта на источник

эмболизации: уровень тромбоза остается в большинстве случаев неизменным, при исходно неэмболоопасном характере тромба он сохраняется таковым и после окончания тромболизиса. У 34% пациентов с исходно флотирующей проксимальной частью остается угроза (флотирующий характер тромба длиной $4,5 \pm 2,4$ см) повторной легочной эмболии, что требует у них уточнения объема остаточного перфузионного дефицита. Среди пациентов с невосстановленным легочным кровотоком, что подтверждается данными контрольных Эхо-КГ и КТ грудной клетки с болюсным контрастным усилением, целесообразно при наличии флотирующего тромба в системе НПВ, рассмотреть вопрос об использовании хирургических методов предотвращения рецидивной эмболии, любой по объему, но в тоже время высоко вероятно фатальной. Среди пациентов, перенесших тромболитическую терапию и затем получающих антикоагулянты, частота эмболической окклюзии кава-фильтра выше, что может быть обусловлено воздействием тромболитических средств на структуру тромба, уменьшая его прочность.

Пациентам с тромбозом в системе НПВ любой локализации и характера без ТЭЛА целесообразно выполнять контрольное ультразвуковое исследование после начала антикоагулянтной терапии. Полагаем, что его следует проводить на 5 сутки лечения. Выявление неэмболоопасного тромба прежней локализации свидетельствует об эффективности терапии и возможной выписке пациента на амбулаторных этап лечения. Учитывая, что до 30% эпизодов легочной тромбоэмболии протекает бессимптомно, при наличии соответствующего анамнеза, разумно выполнить Эхо-КГ, которая может быть дополнена перфузионной сцинтиграфией легких. При значительной легочной гипертензии (более 50 мм рт. ст.) показано выполнение КТ грудной клетки с внутривенным контрастным усилением. В большинстве случаев, обнаруженные изменения в легочных артериях являются лишь констатацией факта о перенесенной ТЭЛА ранее в неизвестные сроки. Это никак не влияет на продолжение терапии антикоагулянтами в том числе и на амбулаторном этапе, однако важно для

определения прогноза заболевания и решения вопроса о необходимости дезобструкции лёгочных артерий в отдалённом постэмболическом периоде.

6.3. Выбор способа профилактики ТЭЛА и её рецидива при венозном тромбозе

В арсенале врача существует два способа предотвращения ТЭЛА при венозном тромбозе: антикоагулянтная терапия и хирургические вмешательства, направленные на создание препятствия на пути возможного продвижения тромбоэмболов в лёгочное сосудистое русло. В определённой степени они конкурируют, но, на наш взгляд, должны дополнять друг с друга. Только таким путём мы можем с достаточной степенью надёжности обезопасить пациента от этого грозного осложнения венозного тромбоза. Место каждого из способов в конкретной клинической ситуации зависит от целого ряда обстоятельств, связанных с характеристиками тромбоза, возможностями использования антикоагулянтов, наличия ТЭЛА на момент обращения пациента за медицинской помощью и его коморбидного статуса. В этом разделе диссертации мы попытаемся оценить влияние каждого из перечисленных факторов на выбор способа профилактики ТЭЛА.

Локализация и характер тромбоза

Традиционно, в вопросе о необходимости выполнить хирургическую профилактику легочной эмболии либо ее рецидива такие характеристики тромба как локализация его проксимальной части и характер рассматриваются вместе. Между тем, наше исследование показало, что само по себе его расположение в системе НПВ при равных иных прочих условиях уже оказывает влияние на выбор способа профилактики легочной эмболии. Как показали наши исследования (глава 3) распространение тромба на илиокавальный сегмент достоверно ($p < 0,001$) увеличивает вероятность выполнения эндоваскулярной хирургической профилактики. Так, например, при его вовлечении в тромботический процесс соотношение частоты случаев выполнения или не выполнения имплантации каво-фильтра в первой и второй группах составило 60,2%/39,8% и 38,4%/13,7%

соответственно. Считаем, что при тромбозе дистальнее паховой связки в большинстве случаев в том числе среди пациентов уже перенесших ранее ТЭЛА безопасно проводить антикоагулянтную терапию, воздерживаясь от прямых вмешательств на бедренной вене и тем более от имплантации кава-фильтра.

Для пациентов с флотирующей конечной частью тромба антикоагулянтная терапия высокоэффективно предотвращает миграцию его части в легочную артерию, когда он расположен дистальнее паховой связки. От $\frac{2}{3}$ до $\frac{4}{5}$ пациентов с подобной локализацией и характером тромба получают лишь консервативную терапию без возникновения эпизодов ТЭЛА. Только при более «высокой» проксимальной распространенности частота имплантации кава-фильтра достоверно увеличивается. Установлено, что у 1200 наших пациентов или в 89,1% антикоагулянтная терапия позволила предупредить развитие ТЭЛА либо ее рецидива.

Протяженность нефиксированной части тромба и по сей день остается основным аргументом в реальной клинической практике в пользу создания механической преграды его миграции в легочные артерии. Нами показано, что к профилактическим мероприятиям необходимо обращаться при наличии флотирующего тромба в илиокавальном сегменте протяженностью более 7 см. Данное заключение сделано нами на основании следующих расчетов: *во-первых*, изучения длины свободной части тромба среди пациентов с ТЭЛА и без неё к моменту поступления в стационар. Было установлено, что некая «критическая» протяженность флотирующей части тромба, угрожающая развитием эмболии, начинается от 6 см, при ее расположении проксимальнее подколенной вены. *Во-вторых*, анализ состояния кава-фильтра на фоне антикоагулянтной терапии выявил, что среди пациентов, имевших при контрольном ультразвуковом исследовании признаки его эмболического поражения, протяженность флотирующей части тромба на этапе его установки была достоверно больше ($7,6 \pm 2,6$ см), чем у пациентов с проходимым кава-фильтром - $6,1 \pm 2,3$ см ($p < 0,001$). *В-третьих*, статистический анализ показал, что устойчивое возрастание риска отрыва тромба начинается при длине его свободной части более 4,5 см. *В-*

четвертых установлено, что вероятность уменьшения свободной части тромба либо переход его в пристеночный для исходно расположенных в голеноподколенном сегменте в 1,6 - 1,8 раза выше, чем для тромба, расположенного в илиокавальном сегменте. Каждый дополнительный сантиметр исходной свободной части тромба увеличивает вероятность уменьшения его длины в процессе лечения в 1,05-1,06 раза (на 5-6%), а для тромбов более 7 см длиной эта вероятность в 1,7 – 1,8 раза (на 70 – 80%) выше, чем для менее длинных тромбов, при прочих равных условиях. *В-пятых*, на фоне антикоагулянтной терапии длительностью около 5 суток, у 20% больных происходит трансформация флотирующего тромба в пристеночный, у 62,2% сохраняется его неэмболоопасный характер и лишь у 17,8% пациентов остается потенциальная угроза легочной эмболии либо ее рецидива из-за сохраняющегося флотирующего характера конечной части тромба по данным контрольного ультразвукового исследования.

Противопоказания или ограничения в использовании антикоагулянтов

Нередко в клинической практике мы сталкиваемся с ситуацией, когда в силу наличия противопоказаний применение лечебных доз антикоагулянтов невозможно либо ограничено дозами не выше профилактических. В подавляющем большинстве случаев это пациенты реанимационных отделений, находящиеся в них неопределенно долго в силу необходимости протезирования одной или более витальных функций. Противопоказания к антикоагулянтам у них многообразны и обусловлены, например, риском кровотечения какой-либо локализации (внутричерепного, желудочно-кишечного) в ближайшем послеоперационном периоде среди пациентов нейрохирургического и общехирургического профиля, перенесенной тяжелой сочетанной травмой, наличием тяжелой почечной недостаточности, тромбоцитопении. Верификация венозного тромбоза в системе НПВ у таких пациентов, согласно международным и Российским клиническим рекомендациям, требует выполнения им хирургической профилактики ТЭЛА. По нашему мнению, в случаях неэмболоопасного тромбоза, возможности использования профилактических доз

антикоагулянтов и, что самое главное, динамического ультразвукового контроля состояния тромботических масс позволяет отсрочить, а в некоторых случаях избежать имплантации кава-фильтра. Лишь у пациентов, с сохраняющимся высоким риском кровотечения, наличием абсолютных противопоказаний к антикоагулянтам, протяженным флотирующим тромбом в системе НПВ либо нарастающем его характере при невозможности применения антикоагулянтов или их профилактических доз считаем имплантацию кава-фильтра оправданной.

Влияние ТЭЛА, её тяжести и последствий

В начале этой главы мы отметили, что на сегодняшний день выделяют три клинических варианта течения легочной эмболии. Пациентам с жизнеугрожающей эмболией (проявляющейся кардиогенным шоком либо гипотензией и дыхательной недостаточностью в сочетании с повышением кардиоспецифических маркеров) в первую очередь необходимо в кратчайшие сроки улучшить проходимость лёгочного артериального русла путём тромболитической терапии, механической катетерной дезобструкции или эмболэктомии. Если ТЭЛА не столь опасна, первоочередной задачей становится предотвращение рецидива эмболии с помощью антикоагулянтной терапии либо хирургических вмешательств на магистральных венах.

Нами установлено, что наличие лёгочной эмболии является самостоятельным дополнительным критерием в определении показаний к хирургической профилактике ее рецидива. На основании изученного материала было показано, что среди пациентов, ранее перенесших ТЭЛА, в сравнении с теми, у кого её не было, частота выполнения хирургической профилактики достоверно выше - 25,6% и 17,7% соответственно ($p < 0,001$). С другой стороны, выполненный межгрупповой анализ позволил установить, что лишь при локализации флотирующей верхушки тромба в илиокавальном сегменте и перенесенной ранее ТЭЛА, имплантация кава-фильтра проводилась чаще, чем когда эмболия отсутствовала - 73,2% и 57,4% соответственно. При локализации тромба дистальнее в бедренном и голеноподколенном сегментах - факт уже имеющейся эмболии даже при флотирующем тромбе не играет существенной

роли в решении вопроса о хирургической профилактике, что позволяет воздержаться от «немедленной» имплантации кава-фильтра и повторно вернуться к рассмотрению этого вопроса после начального этапа антикоагулянтной терапии. Тем не менее целесообразно учитывать и тот факт, что к вопросу о необходимости профилактических мероприятий в случаях предупреждения именно рецидива лёгочной эмболии обращались даже при меньшей протяженности флотирующей части тромба чем без нее - $5,6 \pm 2,9$ см и $6,5 \pm 2,7$ см соответственно.

При проведении антикоагулянтной терапии пациентам с флотирующим тромбом в системе НПВ и эпизодом ТЭЛА, по-видимому, следует учитывать выявленную нами закономерность, связанную с меньшей вероятностью у них перехода тромба в неэмболоопасную форму (в 1,7 раза). Факт того, что пациент ранее перенёс ТЭЛА, отражает наличие у него каких-либо неустоновленных нами факторов, которые, с одной стороны, повышают вероятность ее возникновения, а с другой влияют на результаты терапии (физические характеристики тромба, активность фибринолитической системы и т.д.). Так же вероятно, что у таких пациентов, требуется больше времени по сравнению с тем, которое они наблюдались в стационаре, чтобы возникли фиксируемые врачами изменения в состоянии тромботических масс.

У пациентов с тяжелыми гемодинамическими и дыхательными нарушениями на фоне массивного поражения лёгочного артериального русла перед началом тромболитической терапии эндоваскулярная профилактика ее рецидива не требуется, а зачастую и не возможна по тяжести состояния. Введение тромболитика в системный кровоток не оказывает значимого влияния на распространенность тромботического процесса в системе НПВ, что выражается в сохранении его исходной локализации как при одностороннем, так и двустороннем венозном тромбозе. У $\frac{2}{3}$ пациентов (66,0%) с исходно флотирующей конечной частью тромба после завершения тромболитической терапии диагностирована его трансформация в неэмболоопасную (пристеночную) форму, что позволяет продолжить терапию антикоагулянтами без использования

хирургических методов профилактики рецидива ТЭЛА. После завершения тромболитической терапии необходимо определение остаточных изменений лёгочного артериального русла. Для этого целесообразно использовать данные Эхо-КТ, которая при отсутствии значимой лёгочной гипертензии (более 50 мм рт. ст.) может быть дополнена перфузионной сцинтиграфией легких. При выявлении высокой гипертензии в малом круге кровообращения показана контрольная КТ грудной клетки с болюсным усилением. Выявление тромботического поражения главных лёгочных артерий при сохраняющейся угрозе повторной эмболии требует выполнения хирургической профилактики.

Влияние коморбидной патологии

Ни один из анализируемых ранее факторов не может быть рассмотрен в отрыве от коморбидного статуса пациента. Именно с ним связаны трудности использования результатов рандомизированных клинических исследований в повседневной клинической практике. Среди наших пациентов были установлены временные и постоянные факторы тромбогенеза. Развитие тромбоза осложнило течение беременности у 4,3% пациенток, возникновение его в ближайшем послеоперационном периоде обнаружено у 6,2% больных, наличие в анамнезе травмы либо связанной с ней операции у 8,0%. Почти у каждого пятого пациента имеется онкопроцесс различной локализации и стадии, а у каждого четвертого – кардио-респираторные, неврологические и эндокринные нарушения в различной стадии компенсации. По отдельности или в комплексе они оказывают негативное влияние, ограничивая специалиста в выборе лекарственных средств, увеличивая опасность возникновения осложнений, повышая операционно-анестезиологический риск.

Ранее мы отмечали, что развитие тромбоза у пациентов онкологического профиля увеличивает среди них риск осложнений и летального исхода, нарушает планируемые сроки химиотерапевтического лечения и лучевой терапии, что неблагоприятно отражается на течении основного заболевания. По нашему мнению, стабилизация тромботического процесса на фоне антикоагулянтной терапии при отсутствии к ней противопоказаний, наличие неэмболоопасного

тромбоза в венозной системе, возможность динамического его контроля с помощью ультразвука позволяет воздержаться у данной категории пациентов от размещения в НПВ кава-фильтра и продолжить химиолучевое лечение, а затем выполнить при необходимости и хирургическое вмешательство на фоне фармакологической профилактики низкомолекулярными гепаринами. С другой стороны, считаем необходимым использовать в клинической практике весь имеющийся в арсенале хирурга спектр профилактических хирургических мероприятий - от прямого удаления как коагуляционного так и опухолевого тромба из НПВ и даже правых отделов сердца наряду с удалением первичной опухоли, до низведения или фиксации тромба кава-фильтром в процессе эндоваскулярного вмешательства.

Мы также не являемся сторонниками упреждающего размещения кава-фильтра до развития тромбоза у пациентов с тяжелой сочетанной травмой (в том числе нейрохирургической) даже при наличии противопоказаний к антикоагулянтам. Работая в многопрофильном стационаре, мы обладаем большим опытом лечения таких больных. Совместно с ассистентом кафедры факультетской хирургии лечебного факультета №1 Ефремовой О.И. была проведена работа, в которой разработан алгоритм ведения пациентов, нуждающихся в срочных травматолого-ортопедических и абдоминальных операциях, при наличии у них венозного тромбоза. Всего в исследование был включен 221 пациент травматологического профиля в возрасте $61,3 \pm 19,4$ лет и 63 с новообразованием брюшной полости в возрасте $56,9 \pm 15$ лет. Было установлено, что, несмотря на проводимую фармакопрофилактику, частота тромботических осложнений после переломов длинных трубчатых костей либо таза достигает 6,5%.

Считаем, что при дистальной форме поражения венозного русла, неэмболоопасном его характере, стабилизации процесса либо положительной динамике его течения (прежний уровень, появление признаков реканализации) на фоне антикоагулянтной терапии длительностью до 3 - 5 суток, предпочтительно выполнить «раннее» вмешательство без использования методов хирургической профилактики. В случае одностороннего проксимального распространения и

эмболоопасном характере тромба, антикоагулянтную терапию продолжали до 7 дней. Стабилизация процесса по данным контрольного исследования также позволяет безопасно выполнить «отсроченно» остеосинтез либо протезирование поврежденного сустава. Частота неэффективности антикоагулянтной терапии, что сопровождается распространением тромба в проксимальном направлении у такой категории пациентов достигает 5,0%, что требует хирургической профилактики ТЭЛА. Вопрос о ней должен быть рассмотрен при двустороннем тромбозе бедренного либо илиокавального сегментов. Несмотря на антикоагулянтную терапию в послеоперационном периоде, частота случаев отрицательной УЗ-динамики (нарастание уровня тромбоза) достигает 8,6%, частота ТЭЛА - 0,6%. Удлинение предоперационного периода сопровождается ростом геморрагических и инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

Из 63 пациентов с новообразованием брюшной полости и венозным тромбозом 43 имели новообразования матки и ее придатков. По нашему мнению, при дистальной форме тромбоза и его неэмболоопасном характере после кратковременной антикоагулянтной терапии (до 5 суток) сопровождающейся стабилизацией процесса пациенты могут быть оперированы без дополнительных хирургических вмешательств на венозной системе нижних конечностей и НПВ. При проксимальном тромбозе и его эмболоопасном характере в дополнение к антикоагулянтам показана хирургическая профилактика ТЭЛА: перед выполнением основного этапа операции следует осуществить пликацию НПВ либо предпринять эндоваскулярные методы до ее начала имплантировав кава-фильтр. Следует помнить, что среди данной категории больных отмечаются высокие показатели неэффективности терапии в послеоперационном периоде - отрицательная динамика по данным контрольного ультразвукового исследования наблюдается в 31,7% наблюдений.

6.4. Выбор метода хирургического предотвращения ТЭЛА

Если врач в силу изложенных в предыдущем разделе главы обстоятельств установил показания к хирургическому способу предотвращения ТЭЛА, он должен решить вопрос об уровне создания препятствия на пути возможного продвижения тромбозмбола по венозным магистралям в сторону лёгочных артерий и конкретном методе оперативного вмешательства. Конечно, универсальным уровнем частичного прерывания кровотока по венозному руслу для этих целей служит НПВ тотчас ниже впадения почечных вен. Он обеспечивает задержку подавляющего большинства потенциальных эмболов и в тоже время в случае окклюзии этой зоны (эмболической или тромботической) исключает нарушения почечного кровотока. Вместе с тем окклюзия НПВ на этом уровне чревата возникновением тяжёлых гемодинамических расстройств (а иногда и синей флегмазии конечностей), а в отдалённом периоде развитием хронической венозной недостаточности обеих нижних конечностей. Вот почему не стоит пренебрегать возможностью создания препятствия на уровне бедренной вены. Тем более, что, в принципе не существует идеального метода хирургического предотвращения ТЭЛА, как это видно из следующего нашего наблюдения.

Клиническое наблюдение №14

Пациент П. 56 лет, поступил в клинику с жалобами на отек и боли распирающего характера в левой нижней конечности. Они беспокоили его в течение 6 дней. Самостоятельно не лечился. По данным УЗАС, выявлен тромбоз глубоких вен левой нижней конечности с проксимальной границей в поверхностной бедренной вене, где тромб имеет флотирующий характер с длиной нефиксированной верхушки 7,0 см (рисунок 6.12). На следующий день на фоне антикоагулянтной терапии НФГ при УЗАС верифицирован протяженный тромб поверхностной бедренной вены с переходом на 2,5 см в общую бедренную вену, длина флотации составила 20 см. В связи с этим решено выполнить имплантацию съемного кава-фильтра «ALN». На контрольной кавографии виден фильтр, подвздошные и нижняя полая вены проходимы (рисунок 6.13).

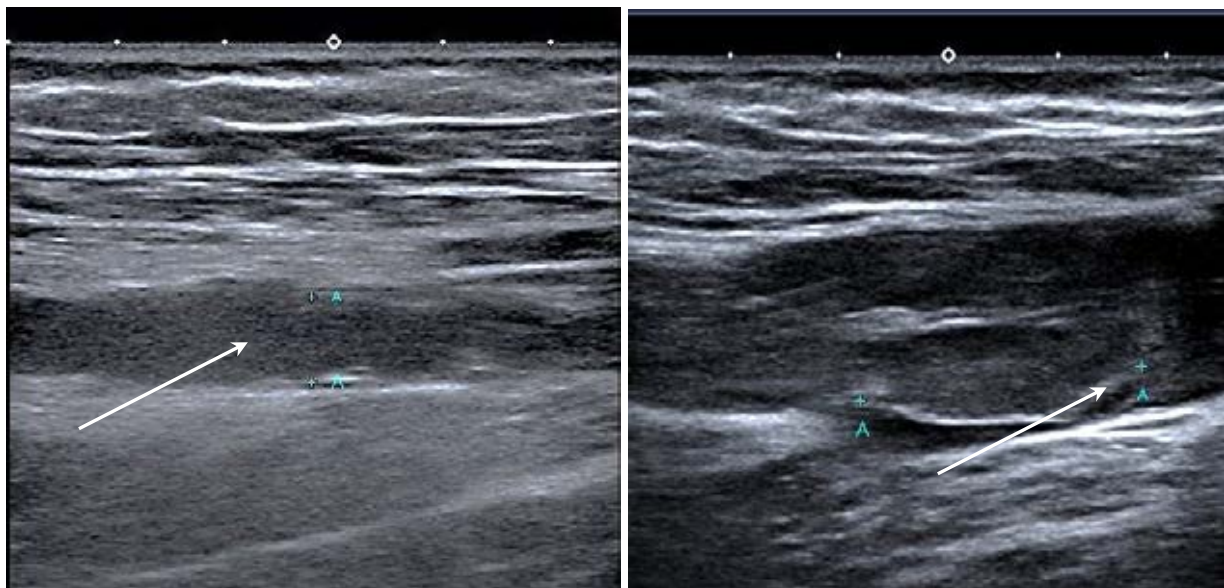


Рисунок 6.12 - Ультразвуковая сканограмма пациента П: тромб в поверхностной и общей бедренной венах (указан стрелками)



Рисунок 6.13 - Контрольная илиокавограмма пациента П. после имплантации кава-фильтр «АІп» (указан стрелкой): илиокавальный сегмент проходим

Пациент переведен на НМГ (Надропарин кальция 0,8 мл 2 раза в день). Через 2 дня пациенту выполнено контрольное УЗАС, при котором отмечено, что поверхностная бедренная вена тромбирована только до границы нижней и средней трети, верхушка тромба длиной 3,0 см не фиксирована к стенкам сосуда, выше вена проходима, то есть произошёл отрыв и проксимальная миграция части флотирующего тромба. В общей подвздошной вене и инфраренальном отделе НПВ определяются тромбы, которые не окклюдуют их просвет, супраренальный отдел НПВ проходим.

Учитывая молодой возраст пациента, возможное развитие в последующем полной окклюзии НПВ с формированием тяжелой посттромботической болезни, было решено выполнить эндоваскулярную тромбэктомию из НПВ. Произведена кавография, в инфраренальном отделе НПВ визуализируется ранее имплантированный фильтр «ALN», положение его корректное. Под фильтром определяется дефект контрастирования 1,8 на 1,5 см, не смещающийся при введении контраста (тромбоэмбол фиксированный в зоне кава-фильтра). Кроме того, в супраренальном отделе НПВ определяется флотирующий тромб размерами 10 x 1,5 см, смещающийся при введении контрастного вещества (рисунок 6.14).



Рисунок 6.14 - Кавограммы: визуализируется тромб в фильтре и флотирующий тромб в супраренальном отделе НПВ (указаны стрелками)

Принято решение о выполнении катетерной тромбэктомии. После выделения внутренней яремной вены в супраренальный отдел НПВ проведен тромбэкстрактор, открыт над флотирующей частью тромба, низведен в дистальном направлении, закрыт и удален. Из тромбэкстрактора извлечен тромб темно-красно цвета, мягкой консистенции, длиной 9 см, толщиной 1,5 см (рисунок 6.15).



Рисунок 6.15 - Тромб, удаленный из супраренального отдела НПВ

При контрольной кавографии: НПВ проходима, в инфраренальном - отделе НПВ визуализируется ранее имплантированный кава-фильтр «ALN». У пациента при УЗАС поверхностная бедренная вена тромбирована в прежних границах, В НПВ неокклюзивный тромб в области кава-фильтра; тромб фиксирован в фильтре (общая длина 3,6 см), над верхушкой фильтра протяженностью 2,1 см (до уровня устья левой почечной вены). Инфраренальный отдел НПВ - проходим. Пациенту продолжена антикоагулянтная терапия НМГ в лечебной дозировке. На контрольном УЗАС отмечена положительная динамика - в НПВ под фильтром небольшой тромб (~2,5 см) с явлениями реканализации. Ниже и выше фильтра НПВ проходима, тромбов не содержит. При динамическом лабораторном скрининге каких-либо изменений в общем анализе крови, системе гемостаза и биохимических показателях крови выявлено не было. В удовлетворительном состоянии пациент был выписан на амбулаторное лечение. Рекомендовано продолжить лечение антикоагулянтами: НМГ до 1 месяца, далее приём ривароксабана.

Данное наблюдение демонстрирует, что даже самый современный фильтр, который может быть удалён, спустя 6 месяцев и более после имплантации, не гарантирует отсутствие осложнений. Выбор способа хирургического предотвращения ТЭЛА в данном случае, несомненно, был оправдан, об этом

свидетельствует эмболия в кава-фильтр, без которого наверняка развилась бы массивная ТЭЛА. Но особенности тромба, сформировавшегося в бедренной вене: относительно небольшой диаметр и эластичная структура, позволили ему через небольшой промежуток времени частично миновать («проскользнуть») фильтр и расположиться в супраренальном отделе НПВ, что вновь возродило крайне высокий риск массивной эмболии. То есть возникла череда событий, поставивших под угрозу жизнь пациента.

Выбор уровня частичного прерывания венозного кровотока

Все методы хирургической профилактики мы ранее разделили на выполняемые на бедренном венозном сегменте конечности и НПВ. На этом основании, при односторонней локализации тромбоза дистальнее паховой связки мы, в первую очередь, рассматриваем возможность оперативного вмешательства на бедренной вене. Они преимущественно должны быть рассмотрены и при двустороннем тромбозе, когда на контрлатеральной конечности тромб располагается не выше голено-подколенного сегмента и носит неокклюзивный характер, либо изменения в глубоких венах свидетельствуют о ранее перенесенном тромбозе (посттромботические изменения в виде наличия различной степени реканализации любой протяженности). Непременным условием для выполнения оперативных пособий на бедренной вене – это наличие проходимых глубокой вены бедра и большой подкожной вены, что обеспечивает сохранение адекватного венозного оттока от конечности и предупреждения его нарастания выше места лигирования поверхностной бедренной вены. В случаях, когда тромбоз распространяется на общую бедренную вену и перевязку поверхностной бедренной вены приходится дополнять тромбэктомией, мы ориентируемся и на длительность заболевания. Мы понимаем, что это неточный критерий (давность возникновения отека и боли в конечности), но за неимением другого при длительности заболевания более 5 дней относимся к возможности выполнить «идеальную» тромбэктомию настороженно. Считаем выполнение операции на бедренной вене оправданной при протяженности свободной части тромба 7 см и более. С чем это связано, если в зарубежной литературе

упоминание об этой операции имеет сегодня в большей степени исторический аспект? Во-первых, ранее проведенные нами работы показали высокую эффективность этого метода в профилактике эмболии. Во-вторых, тяжесть посттромбофлебитической болезни у пациентов, перенесших лигирование поверхностной бедренной вены рассасывающимся шовным материалом не отличается от таковой после консервативной терапии. В-третьих, наличие протяженного тромбоза в поверхностной бедренной вене чревато его миграцией в зону кава-фильтра, тромбозом не только последнего, но и нижележащего сегмента нижней полых и подвздошных вен, двусторонним тромбозом глубоких вен нижних конечностей, что в отдаленном периоде чревато сохранением у пациента кава-фильтра и гораздо более тяжелой степенью хронической венозной недостаточности. В-четвертых, на сегодняшний день мы в силу ограниченности материальных ресурсов стационаров не имеем возможности широкого внедрения в практику эндоваскулярных аспирационных методов удаления тромботических масс из венозных магистралей, которые позволяют удалить эмболоопасную часть тромба. Наш опыт составляет порядка 15 подобных вмешательств. Полученные нами результаты свидетельствуют, что лигирующие методы предотвращения ТЭЛА будут в будущем вытеснены из клинической практики.

Во всех остальных случаях, а именно распространении тромба выше паховой связки при одностороннем тромбозе, его двустороннем и эмболоопасном с обеих сторон характере даже дистальнее подвздошного сегмента, в случаях тромбоза глубокой вены бедра или большой подкожной вены, а в некоторых случаях и при перевязке последней в анамнезе – мы рассматриваем имплантацию кава-фильтра в качестве основного способа профилактики миграции тромбоза в лёгочное артериальное русло.

Предполагая выполнить имплантацию кава-фильтра, мы определяем возможность его позиционирования только в типичном месте. Локализация проксимальной части тромба под почечными венами либо в супраренальном отделе препятствует этому. Эндоваскулярная катетерная тромбэктомия доступом

через правую внутреннюю яремную вену позволяет создать не только площадку для его размещения, но и освободить на значительном протяжении НПВ с целью улучшения гемодинамики и снижения риска тромбоза фильтра в последующем. Считаем подобную тактику оправданной у комплаентных к лечению пациентов молодого и среднего возраста с устранимыми факторами риска, перед имплантацией съемной модели фильтра.

Между тем процедура даже эндоваскулярного удаления тромба из ренального и инфраренального отделов НПВ гораздо сложнее, длительнее и опаснее для пациента чем обычная имплантация кава-фильтра. Вот почему в ряде клинических ситуаций, например, у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, пациентов IV клинической группы по онкопатологии, даже осознавая высокую вероятность тромбоза кава-фильтра в последующем, мы намеренно идем на риск и применяем методику низведения верхушки тромба в дистальном направлении или фиксацию ее к стенке вены лучами кава-фильтра.

При выявлении в НПВ вторичного опухолевого тромба вопрос о его удалении может быть рассмотрен лишь в случае операбельности первичной опухоли. С этой целью используются различные лапаротомные доступы в том числе и в комбинации с правосторонней торакотомией, временная окклюзия полых, почечных и поясничных вен вместе с Прингл-маневром с целью бескровного удаления тромба в том числе и из правых отделов сердца. При наличии коагуляционного тромба в дистальном русле после ушивания флеботомического отверстия операция может быть дополнена пликацией НПВ. Последняя рассматривается в качестве самостоятельного метода у пациентов с новообразованиями брюшной полости различной локализации как альтернатива эндоваскулярным методам предотвращения ТЭЛА, например, при технической невозможности выполнения последних.

Какую модель фильтра предпочесть

Необходимо подчеркнуть, что сейчас в арсенале врача имеются несколько типов фильтрующих устройств, которые, что немаловажно для стационара, обладают разными ценовыми характеристиками, и в каждом случае приходится

решать вопрос о выборе модели для имплантации на основании возраста пациента и факторов, повлекших развитие тромбоза. Принимая решение о хирургической профилактике, мы стараемся заведомо определить возможность его удаления в будущем. Прежде всего, при выборе кава-фильтра считаем, что чем меньше возраст пациента и длительнее действие фактора риска (иммобилизация вследствие травмы, послеоперационные осложнения, требующие повторных операций с целью их устранения, высокая вероятность тромбофилии в случае тромбозов на фоне гормональных эстрогенсодержащих препаратов, при беременности) тем большими возможными сроками снятия должна обладать имплантируемая модель.

Кроме того, вопрос о возможном удалении кава-фильтра мы рассматриваем у лиц молодого и среднего возраста (до 55 лет), комплаентных к лечению антикоагулянтами на протяжении достаточно длительного периода, с краткосрочными установленными факторами риска либо при идиопатическом характере тромбоза, несмотря на проведенное комплексное обследование. В остальных случаях целесообразна имплантация постоянных моделей. Подобной тактики мы придерживаемся по нескольким причинам. Во-первых, согласно данным литературы о возможных осложнениях в отдаленном периоде связанных с поломкой кава-фильтра, миграцией частей конструкции за пределы вены в том числе в близлежащие органы, что чаще наблюдается у неудаленных съемных моделей. Во-вторых, высокой частотой тромботических осложнений, приводящих в связи с распространенностью процесса, как правило, к тяжелым формам хронической венозной недостаточности нижних конечностей. В-третьих, возможностью повреждения элементами кава-фильтра жизненно важных анатомических структур (это следует из наших клинических наблюдений), что требовало выполнения открытых, технически сложных, нередко травматичных для пациента вмешательств.

Как часто следует использовать кава-фильтры?

Занимаясь длительное время лечением пациентов с данной нозологией, все более становится очевидным тезис, что лучшая операция - та, от проведения

которой можно воздержаться. Вашему вниманию мы хотим представить данные по частоте хирургической профилактики ТЭЛА в различные годы в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова (рисунок 6.16).

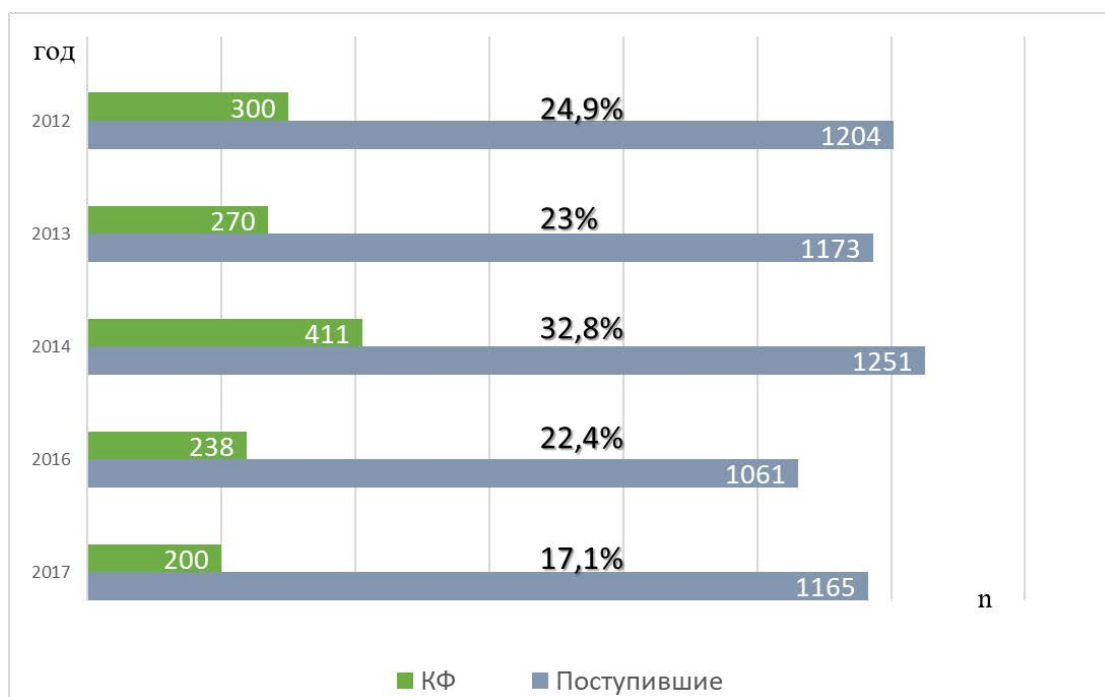


Рисунок 6.16 - Частота имплантации кава-фильтра среди пациентов с ТГВ и ТЭЛА

На представленном графике отражено количество случаев ежегодной госпитализации в стационар пациентов с диагнозом венозный тромбоз и ТЭЛА (без учета больных с поражением поверхностной венозной системы нижних конечностей). Кроме того, представлены данные по стационару о частоте имплантации кава-фильтра. Можно видеть неуклонную тенденцию к снижению частоты имплантированных в стационаре кава-фильтров начиная с 2014 года. Так, например, если в 2014 году частота хирургической профилактики путем установки кава-фильтра составляла 32,8%, то к 2017 году она снизилась до 17,1%.

Следуя нашей стратегии, мы стараемся уменьшить количество имплантаций в тоже время осознавая риски и всю трагедию потери каждого пациента с венозным тромбозом от массивной лёгочной эмболии. В завершении мы хотели бы подчеркнуть, что снижение частоты выполнения хирургических методов профилактики первого либо повторных эпизодов ТЭЛА, рецидива тромбоза

возможно лишь в случае правильного проведения антикоагулянтной терапии с использованием современных лекарственных средств.

6.5. Алгоритм предотвращения ТЭЛА и её рецидива при венозном тромбозе

В данной главе нами были обозначены основные факторы, от которых зависит тактика хирурга по предотвращению ТЭЛА и её рецидива при тромбозе в системе НПВ, и дана их подробная характеристика. На основании полученных данных мы разработали алгоритм действий хирурга при венозном тромбозе, направленных на недопущение эмболизации лёгочного артериального русла. Ниже приведены основные положения, которые должны лежать в основе принятия тактических решений по отношению к пациентам с тромбозом в системе НПВ и ТЭЛА.

1. Всем пациентам, которые поступили в больницу с подозрением на венозный тромбоз и ТЭЛА, либо эти состояния возникли у них во время нахождения в лечебном стационаре, необходимо в срочном порядке выполнить УЗАС. Обнаружение тромбоза в системе НПВ делает более вероятным диагноз ТЭЛА.

2. Пациентам с обоснованным подозрением на ТЭЛА показано незамедлительное проведение Эхо-КГ и КТ с внутривенным контрастным усилением.

3. Выявление массивной ТЭЛА, сопровождаемой тяжёлыми нарушениями гемодинамики в большом и/или малом кругах кровообращения и дыхательной недостаточностью, в первую очередь диктует необходимость дезобструкции лёгочного сосудистого русла чаще всего путём проведения тромболитической терапии или (значительно реже) эмболэктомии из лёгочных артерий.

4. Всем пациентам с венозным тромбозом и «нетяжёлой» ТЭЛА при отсутствии противопоказаний следует проводить антикоагулянтную терапию, которая также в обязательном порядке должна назначаться после завершения лечебного тромболизиса.

5. При обнаружении протяжённых (свыше 7 см) флотирующих тромбов в бедренном либо илиокавальном сегментах или его меньшей протяженности (4,6 – 7 см) и наличии дополнительных отягощающих факторов следует рассмотреть вопрос о применении хирургических мер предотвращения ТЭЛА (прямая или эндоваскулярная тромбэктомия, перевязка бедренной вены, имплантация кава-фильтра, пликация НПВ). В таких ситуациях при наличии противопоказаний к приёму антикоагулянтов следует выполнить имплантацию кава-фильтра. Отягощающими факторами с учетом полученных данных исследования считаем: двустороннюю локализацию тромбоза, наличие злокачественного новообразования, травматологического анамнеза и низкий кардиопульмональный резерв из-за перенесенной ТЭЛА или коморбидности.

6. Проведение повторного УЗАС после завершения тромболитической терапии, через 5 дней с момента начала лечения антикоагулянтами либо при периферической локализации тромбоза в случае невозможности антикоагулянтной терапии позволяет уточнить необходимость в хирургическом вмешательстве, которое показано при прогрессировании тромбоза и сохранении угрозы массивной ТЭЛА.

7. Всем пациентам, которым предпринимались оперативные вмешательства на венозной системе, и тем, которые лечились антикоагулянтами, а также и тем, у которых угроза профузного кровотечения миновала, необходима пролонгированная терапия антикоагулянтами после выписки из стационара. Длительность и характер вторичной антикоагулянтной профилактики рецидива венозного тромбоза и ТЭЛА определяют факторы, которые провоцировали возникновение ВТЭО, коморбидность и регулярная оценка опасности геморрагических осложнений.

Схема представленного выше алгоритма дана на рисунке 6.17.

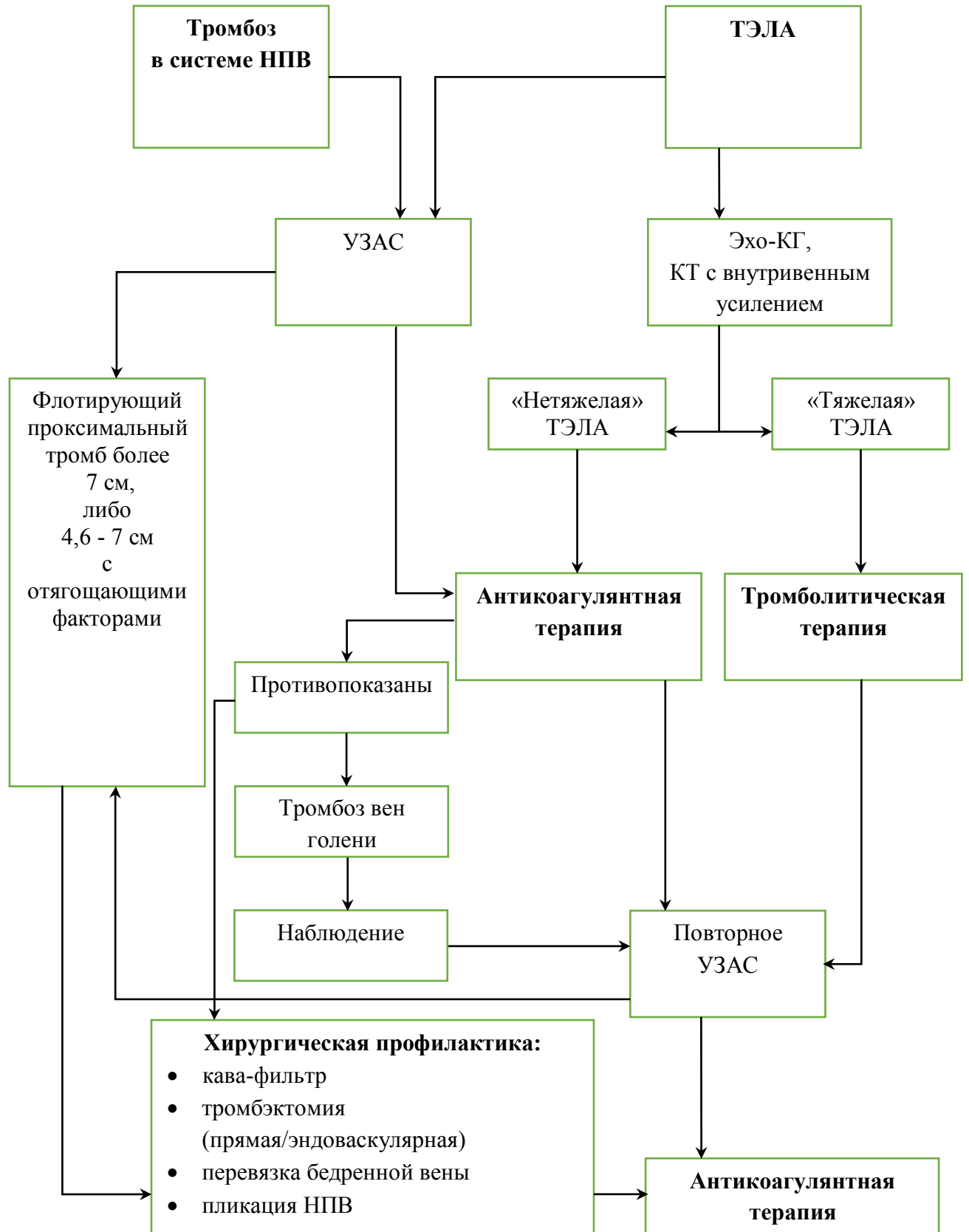


Рисунок 6.17 - Алгоритм предотвращения ТЭЛА и ее рецидива при тромбозе в системе НПВ.

В заключении считаем необходимым еще раз подчеркнуть, что только разумное сочетание грамотно проводимой антикоагулянтной терапии (желательно с использованием современных лекарственных средств) и профилактических оперативных вмешательств на магистральных венах может надёжно обезопасить наших пациентов от опасной для жизни ТЭЛА и её рецидива.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТЭЛА и её рецидив служат основной причиной смерти пациентов с тромбозом в системе нижней полой вены. Она является третьей по частоте в структуре летальности от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта. Это обусловлено широким спектром провоцирующих развитие тромбоза моментов: ростом частоты онкологических заболеваний, сохранением высоких цифр дорожного травматизма, увеличением продолжительности жизни населения, расширением показаний к сложным оперативным вмешательствам у пациентов пожилого и старческого возраста, всё большим распространением врождённых и приобретенных тромбофилий. В связи с этим вопросы предотвращения ТЭЛА и её рецидива были, остаются и будут актуальны в обозримом будущем.

В связи с этим целью нашего исследования явилось создание современной концепции предотвращения тромбоэмболии лёгочных артерий и её рецидива при тромбозе в системе нижней полой вены. Для достижения обозначенной цели предстояло решить следующие задачи:

1. Установить частоту ТЭЛА в госпитальных условиях по данным патологоанатомической службы.
2. Определить источники ТЭЛА по результатам патологоанатомических и клинических исследований.
3. Установить локализацию и характер тромбоза, который обусловил возникновение ТЭЛА.
4. Выяснить предикторы развития ТЭЛА.
5. Определить показания к хирургическим методам предотвращения ТЭЛА при венозном тромбозе.
6. Модернизировать способы оперативных вмешательств, направленных на предотвращение ТЭЛА и методы коррекции осложнений таких операций.
7. Оценить эффективность различных методов антикоагулянтной терапии в профилактике ТЭЛА.

8. Определить отдалённые результаты лечения венозного тромбоза в плане возможных рецидивов ТЭЛА.
9. Разработать алгоритм лечебной тактики, направленной на предотвращение ТЭЛА и её рецидива при венозном тромбозе.

Решение указанных задач потребовало изучения двух категорий наблюдений: клинических и патологоанатомических.

Клиническая часть работы включает 1372 пациента с острым тромбозом в системе НПВ и ТЭЛА, которые находились на лечении в университетской хирургической клинике им. академика В.С. Савельева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, работающей на базе хирургических и реанимационных отделений ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения Москвы, в период с 2012 по 2014 и с 2016 по 2017 годы включительно. Из них, 751 был с тромбозом в системе НПВ, а 621 - с ТЭЛА, которая осложнила течение венозного тромбоза. Всего в исследование вошли 720 женщин (52,5%) и 652 мужчины (47,5%), средний возраст которых составил $59,1 \pm 16,1$ лет. Обследование больных включало физикальное исследование, лабораторную диагностику, включая изучение системы гемостаза, ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей, подвздошного сегмента и НПВ, рентгеноконтрастные (КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением, ретроградная илиокавография и ангиопульмонография) и радионуклидные методы. Очередность их выполнения определяли с учетом поставленных задач, выраженности клинической картины, тяжести сопутствующей патологии. Верификацию диагноза венозного тромбоза и легочной эмболии проводили в течение первых 24 часов стационарного лечения.

Патологоанатомическое исследование включало в себя анализ данных 1136 вскрытий трупов в ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница» и ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»), а также 2042 аутопсий, проведенных в 2011-2013 гг. в патологоанатомическом отделении ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы. Исходя из задач исследования, из общего числа

выделены 558 некропсий (118 в Туле и 440 в Москве), по результатам которых выявлена ТЭЛА любой локализации и давности. Изучены протоколы аутопсий трупов 207 мужчин и 351 женщин, возраст которых на момент смерти составил в среднем $67,4 \pm 15,1$ лет. В ходе работы учитывали данные историй болезни, протоколов и заключений аутопсий, проводили анализ локализации как ТЭЛА, так и тромбоза, который послужил её источником.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи программ IBM SPSS Statistics for Windows 16.0® SPSS Inc. (Chicago, IL, USA) и WinPEPI 10.0 (J.H.Abramson). Расчёт размеров выборок осуществляли при помощи модуля SampleSize, программы COMPARE2. Для показателей, предполагающих 2 категории, доверительный интервал рассчитывали по методу Клоппера-Пирсона, а для показателей с более чем с 2 категориями - по методу Гудмана. Сравнение количественных переменных (средних значений) между группами производили с помощью теста Манна-Уитни. Для категориальных переменных использовали точный тест Фишера, критерий χ^2 Пирсона. Средние значения количественных переменных между всеми парами подгрупп сравнивали с помощью теста Манна-Уитни, категориальные - с помощью теста χ^2 , а затем полученные уровни значимости корректировались с помощью метода Холма. При сравнении более двух подгрупп также использовали критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок, а также дисперсионный анализ (ANOVA). Для выявления взаимосвязей между различными характеристиками пациентов выбрана многофакторная оценка регрессии Кокса.

Результаты проведенного патологоанатомического исследования указывают на возрастание частоты ТЭЛА у госпитального контингента больных. Если в 60-70 годах прошлого столетия её обнаруживали лишь в 4,4% наблюдений, то в 2011-2013 гг. частота ее выявления возросла в 4,9 раза - до 21,5%. Несмотря на снижение смертности от различных заболеваний, это осложнение в последние годы всё чаще регистрируется в качестве причины летального исхода. Фатальная легочная эмболия в течение 2011-2013 гг. установлена в 9,3% случаев против

2,5% в 1964-1973 гг. Особенно существенное увеличение частоты летальной лёгочной эмболии отмечено в травматологии - в 1,6 раза.

Основным источником ТЭЛА по данным патологоанатомического и клинического исследований служит тромбоз в системе НПВ: 97,6% (522 из 535 случаев с выявленным источником) по данным аутопсий и 100% по результатам клинических исследований. Обнаружена сходная частота так называемой эмболии «без остатка» (4,1% в патологоанатомической группе и 5,7% - в клинической) - когда не удаётся обнаружить тромбоз, который стал источником эмболизации лёгочного артериального русла. В отличие от данных аутопсии клиническая диагностика в качестве источника как массивной, так и периферической ТЭЛА чаще выявляет тромбоз бедренного и илиокавального сегментов. У каждого 5 пациента (21,1% наблюдений, а при массивной эмболии - в 24,0%) был выявлен двусторонний тромбоз вен нижних конечностей и таза, что подтверждает системность воздействия факторов тромбогенеза и необходимость тщательного обследования всего бассейна НПВ в каждом случае лёгочной эмболии.

Факторы, предрасполагающие к возникновению венозного тромбоза, оказывают влияние на выбор лечебной тактики и должны учитываться при решении вопроса о необходимости хирургических методов профилактики ТЭЛА. Они играют ведущую роль при определении продолжительности антикоагулянтной профилактики рецидива венозного тромбоза в амбулаторном периоде. Венозный тромбоз и ТЭЛА осложнили течение беременности у 4,3% пациенток (средний срок гестации $11,8 \pm 3,1$ недель), возникли в послеродовом периоде еще у 1,8% (средняя его продолжительность была $25,7 \pm 13,8$ суток). Течение послеоперационного периода после общехирургических вмешательств осложнилось ВТЭО в 6,2% случаев, при этом удельный вклад в общую частоту осложнений наибольший среди больных гинекологического профиля (до 5,2%) и наименьший после урологических операций - до 0,8%.

Частота развития ТЭЛА у больных с венозным тромбозом оказалась связанной со сроком, прошедшим с момента хирургической операции: среди пациентов, перенесших оперативное вмешательство более 2 недель назад, она в

1,6-2,4 раза ниже, чем среди тех, у которых операция состоялась в предшествующие 2 недели. Всего 8% больных с иммобилизацией после травмы либо перенесших операцию подобного профиля были выявлены в нашем исследовании, средний срок возникновения у них тромботических событий составил 30 суток, что еще раз подчеркивает необходимость у них пролонгированной профилактики. Сопутствующие онкологические заболевания (а точнее заболевания, на фоне которых возникли эти осложнения) отмечены почти у пятой части (18,1%) от всех пациентов, включенных в исследование.

Таким образом, наиболее часто факторами риска возникновения ВТЭО служат злокачественные новообразования, травма и оперативные вмешательства, но ни одно из этих состояний существенным образом не влияет на частоту развития ТЭЛА при венозном тромбозе. *Предикторами легочной эмболии* были установлены: мужской пол, увеличивающий ее вероятность в 1,1 раза, проксимальная форма тромбоза (в 1,2 раза), двусторонний характер тромбоза (в 1,3 раза) и наличие терапевтической патологии, с которой связано увеличением частоты возникновения ТЭЛА в 2 раза.

Длительность заболевания к моменту обращения в стационар у пациентов с изолированным венозным тромбозом оказалась достоверно меньше, чем при развитии у них ТЭЛА (наибольшая среди мужчин, перенесших ее на догоспитальном этапе), предположение о взаимосвязи между распространенностью тромботического процесса в системе НПВ и длительностью заболевания не нашло подтверждения, какой-либо связи между характером проксимальной части тромба и длительностью заболевания также не выявлено. Вместе с тем установлено, что каждый дополнительный день заболевания до назначения антикоагулянтной терапии в лечебном стационаре увеличивает вероятность ТЭЛА в 1,02 раза (на 2,0%).

Какие тромбозы наиболее опасны развитием ТЭЛА? Наши исследования показали, что в 70% случаев среди пациентов встречаются проксимальные формы тромботического поражения системы НПВ. *Флотирующие формы тромбоза достоверно чаще локализовались в бедренном и илиокавальном сегментах*, чем в

голеноподколенном. Среди пациентов, перенесших легочную эмболию на догоспитальном этапе, достоверно чаще выявляли флотирующий характер проксимальной части тромба в илиокавальном сегменте, что сохраняло у них потенциальную угрозу рецидива ТЭЛА уже в стационаре.

Существующие протоколы профилактики венозного тромбоза позволяют эффективно предотвратить его возникновение и связанную с ним возможную угрозу ТЭЛА. В тоже время *тактика при уже сформированном тромбе* не столь однозначна. Основой лечения пациентов с венозным тромбозом и ТЭЛА остаются антикоагулянты. В подавляющем большинстве наблюдений (1200 пациентов или в 89,1% случаев) антикоагулянтная терапия смогла предотвратить формирование и нарастание флотирующих тромбов, предотвращая тем самым ТЭЛА и её рецидив. В 96 случаях (7,1%) отмечен рецидив тромбоза, еще у 40 пациентов (3%) диагностирована тромботическая окклюзия кава-фильтра, а у 11 (0,8%) - нисходящий тромбоз нижней полой вены после эмболии в кава-фильтр. Таким образом, антикоагулянтная терапия оказалась неэффективной в 147 случаях (10,9%). Среди пациентов, получавших терапию НФГ, частота случаев неэффективности терапии была наибольшей. Независимо от того, применялся ли он в качестве монотерапии или в комбинации с АВК, назначенными не ранее 72 часов от начала лечения, частота неудовлетворительных результатов достигала 8,7 – 9,7% соответственно. Терапия НМГ была неэффективна лишь в 3,2% случаев. Полученные результаты сопоставимы с использованием ПОАК, когда терапия не предотвратила прогрессирование тромбоза в 3,5% наблюдений. По нашим представлениям, назначение НФГ (желательно, путём постоянной внутривенной инфузии) и в виде монотерапии возможно лишь в тех клинических ситуациях, когда ещё окончательно не решён вопрос: предстоит ли пациенту проведение тромболитической терапии или неотложное оперативное вмешательство.

Клиническая практика и результаты патологоанатомических исследования указывают на то, что в целом ряде случаев только *хирургические вмешательства на магистральных системах НПВ* могут надёжно предотвратить ТЭЛА или её

рецидив. На сегодняшний день наиболее востребованным хирургическим способом предотвращения ТЭЛА и её рецидива служит имплантация кава-фильтра. В тоже время основные профессиональные сообщества, рассматривающие показания к оперативным вмешательствам на магистральных венах, рекомендуют имплантацию кава-фильтра пациентам с ТГВ и ТЭЛА лишь при наличии противопоказаний к антикоагулянтной терапии.

Проведенный нами статистический анализ позволил установить, что риск отрыва флотирующего тромба более чем в 25 раз превышает таковой при окклюзивном или пристеночном тромбозе. При этом каждый дополнительный 1 см флотации повышает риск отрыва в 1,3 раза. Достоверное возрастание риска отрыва свободной части тромба, как по сравнению с не флотирующим тромбозом, так и по сравнению с относительно небольшой длиной сводной части тромба, возникает при его длине более 4,5 см. Так, например, опасность отрыва тромба при длине его свободной части в пределах 4,6 - 7 см и более 7 см соответственно в 3,2 и 9,1 раза выше, чем при длине нефиксированной части 3,1 - 4,5 см. Опасность отрыва флотирующего тромба повышается при билатеральном тромбозе в 1,6 раза, а при наличии у пациента злокачественного новообразования в 2 раза.

Имплантация кава-фильтра в нашем исследовании проведена 292 раза, таким образом, частота хирургической профилактики у пациентов с тромбозом в системе НПВ с применением данной методики составила 21,3%. К хирургической профилактике ТЭЛА либо её рецидива прибегали прежде всего при локализации проксимальной части тромба в илиокавальном сегменте. В 91,3% из всех случаев флотирующего характера тромба, расположенного в голеноподколенном или бедренном сегментах, проводимая антикоагулянтная терапия, позволила предотвратить легочную эмболию и воздержаться от какого-либо оперативного вмешательства.

Протяженность нефиксированной части тромба и по сей день остается основным аргументом в реальной клинической практике в пользу создания механической преграды его миграции в лёгочные артерии. Нами показано, что к

профилактическим оперативным вмешательствам обычно необходимо обращаться при наличии флотирующего тромба в илиокавальном сегменте протяженностью более 7 см. Данное заключение сделано нами на основании следующих расчётов: *во-первых*, изучения длины свободной части тромба среди пациентов с ТЭЛА и без неё к моменту поступления в стационар. Была установлена некая «критическая» протяженность флотирующей части тромба свыше 6 см, угрожающая развитием эмболии, при ее расположении проксимальнее подколенной вены. *Во-вторых*, анализ состояния кава-фильтра на фоне антикоагулянтной терапии выявил, что среди пациентов, имевших при контрольном ультразвуковом исследовании признаки его эмболического поражения, протяженность флотирующей части тромба на этапе его установки была достоверно больше ($7,6 \pm 2,6$ см), чем у пациентов с проходимым кава-фильтром - $6,1 \pm 2,3$ см ($p < 0,001$). *В-третьих*, установлено, что вероятность уменьшения свободной части тромба либо переход его в пристеночный для исходно расположенных в голеноподколенном сегменте в 1,6 - 1,8 раза выше, чем для тромба, расположенного в илиокавальном сегменте.

На фоне антикоагулянтной терапии длительностью около 5 суток, у 20% больных происходит трансформация флотирующего тромба в пристеночный, у 62,2% сохраняется его неэмболоопасный характер и лишь у 17,8% пациентов остаётся потенциальная угроза лёгочной эмболии либо ее рецидива из-за сохраняющегося флотирующего характера конечной части тромба по данным контрольного ультразвукового исследования.

Нами установлено, что *дополнительным самостоятельным критерием в определении показаний к хирургической профилактике рецидива ТЭЛА* служит сама по себе перенесенная лёгочная эмболия. Среди пациентов, ранее перенесших ТЭЛА, в сравнении с теми, у которых её не было, частота выполнения хирургической профилактики оказалась достоверно выше - 25,6% и 17,7% соответственно. В тоже время, уже перенесенная лёгочная эмболия являлась дополнительным критерием при определении показаний к эндоваскулярному вмешательству лишь у пациентов с тромбозом подвздошных и нижней полых вен.

Факт уже произошедшей эмболии у пациентов с локализацией тромба дистальнее в бедренном или голеноподколенном сегментах, не играет существенной роли в решении вопроса о хирургической профилактике. Это позволяет воздержаться от «немедленной» имплантации кава-фильтра и повторно вернуться к рассмотрению этого вопроса после начального этапа антикоагулянтной терапии.

При проведении антикоагулянтной терапии пациентам с флотирующим тромбом в системе НПВ и эпизодом ТЭЛА следует учитывать выявленную нами закономерность, связанную с меньшей вероятностью у них перехода тромба в неэмболоопасную форму (в 1,7 раза). Было отмечено, что к вопросу о необходимости профилактических мероприятий в случаях предупреждения именно рецидива лёгочной эмболии обращались даже при меньшей протяженности флотирующей части тромба чем без нее - $5,6 \pm 2,9$ см и $6,5 \pm 2,7$ см соответственно.

Нами установлено, что у пациентов с тяжелыми гемодинамическими и дыхательными нарушениями на фоне массивного эмболического поражения лёгочного артериального русла перед началом тромболитической терапии эндоваскулярную профилактику её рецидива проводить не следует. Введение тромболитика в системный кровоток не оказывает значимого влияния на распространенность тромботического процесса в системе НПВ, что выражается в сохранении его исходной локализации как при одностороннем, так и двустороннем венозном тромбозе. Вместе с тем у $2/3$ пациентов (66,0%) с исходно флотирующей конечной частью тромба после завершения тромболитической терапии диагностирована его трансформация в неэмболоопасную (пристеночную) форму, что позволяет продолжать терапию антикоагулянтами без использования хирургических методов профилактики рецидива ТЭЛА.

Проведенное нами исследование показало высокую эффективность и надежность кава-фильтров в предотвращении ТЭЛА и ее рецидива. Принимая решение о хирургической профилактике, клиницистом следует определять последующую возможность его удаления. При выборе модели кава-фильтра считаем, что чем моложе пациент и чем длительнее влияние факторов риска

тромбообразования, тем бОльшими возможными сроками снятия должна обладать имплантируемая модель. Вероятность удаления кава-фильтра мы рассматриваем у лиц молодого и среднего возраста (до 55 лет), комплаентных к лечению антикоагулянтами на протяжении достаточно длительного периода, с установленными приходящими факторами риска.

В клинической практике, по-прежнему, остаётся место иным хирургическим методам предотвращения ТЭЛА, которые могут быть осуществлены на бедренном венозном сегменте либо нижней поллой вене. Выбор оперативного вмешательства, направленного на предотвращение ТЭЛА должен быть индивидуализирован. В трудных и нестандартных клинических ситуациях хирург имеет возможность воспользоваться одним из довольно обширного арсенала открытых или эндоваскулярных оперативных вмешательств. Выбор той или иной операции следует осуществлять с учётом вида тромба, его локализации, наличия или отсутствия предшествующей ТЭЛА, состояния сердечно-лёгочного резерва и коморбидного статуса пациента.

В случае односторонней локализации тромбоза дистальнее паховой связки с протяженностью нефиксированной части тромба 7 см и более, мы, в первую очередь, рассматриваем возможность оперативного вмешательства на бедренной вене. При распространении тромба выше паховой связки, либо в условиях двустороннего эмболоопасного бедренного тромбоза, а также в случаях тромбоза глубокой вены бедра или большой подкожной вены мы рассматриваем имплантацию кава-фильтра в качестве основного способа профилактики миграции тромбоэмбола в лёгочное артериальное русло.

При распространении тромбоза на ренальный отдел НПВ возможно использование эндоваскулярной катетерной тромбэктомии доступом через правую внутреннюю яремную вену. Считаем подобную тактику оправданной у комплаентных к лечению пациентов молодого и среднего возраста с устранимыми факторами риска, перед имплантацией съёмной модели фильтра. Среди пациентов, находящихся в тяжёлом состоянии, в IV стадии злокачественных новообразований, даже осознавая высокую вероятность тромбоза кава-фильтра в

последующем, мы применяем методику низведения верхушки тромба в дистальном направлении или фиксацию ее к стенке вены «ножками» каво-фильтра.

Удаление опухолевого тромба из НПВ целесообразно лишь при операбельности первичной опухоли. С этой целью применяются лапаротомные доступы, в том числе и в комбинации с правосторонней торакотомией, временная окклюзия полых, почечных и поясничных вен наряду с Прингл-маневром для бескровного удаления тромба из правых отделов сердца. Наличие вторичного коагуляционного тромба в дистальном венозном русле диктует необходимость использования пликация НПВ после ушивания флеботомического отверстия. Пликация НПВ может рассматриваться в качестве самостоятельного метода у пациентов с новообразованиями брюшной полости различной локализации в качестве альтернативы эндоваскулярным методам предотвращения ТЭЛА, например, при технической невозможности выполнения последних.

Снижение частоты выполнения хирургических методов профилактики первого либо повторных эпизодов ТЭЛА и рецидива тромбоза возможно лишь в случае адекватного проведения антикоагулянтной терапии с использованием современных лекарственных средств, в том числе и на амбулаторном этапе.

Общая частота повторения тромботических событий (венозный тромбоз и ТЭЛА) среди пациентов, включенных в исследование, с периодом наблюдения от 1,5 до 5 лет составила 4,8%. Наиболее частой причиной рецидива (63,6%) было отсутствие либо неадекватно проводимая вторичная антикоагулянтная профилактика. Контролируемый прием АВК не менее эффективен, чем использование более современных лекарственных средств, однако чреват существенным числом, в том числе больших, геморрагических осложнений. Следует подчеркнуть, что в этих случаях не столько уровень гипокоагуляции определяет развитие осложнения, сколько наличие той или иной коморбидной патологии.

В результате проведенного исследования нами разработан алгоритм действий хирурга при венозном тромбозе, направленных на недопущение

эмболизации лёгочного артериального русла. Он предполагает обязательное срочное проведение УЗАС всем пациентам, которые поступили с подозрением на венозный тромбоз и ТЭЛА, либо, если эти состояния возникли у них во время нахождения в лечебном стационаре. Обнаружение тромбоза в системе НПВ делает более вероятным диагноз ТЭЛА. Пациентам с обоснованным подозрением на ТЭЛА показано незамедлительное проведение Эхо-КТ и КТ с внутривенным контрастным усилением. Выявление массивной ТЭЛА, сопровождаемой тяжёлыми нарушениями гемодинамики в большом и/или малом кругах кровообращения и дыхательной недостаточностью, в первую очередь диктует необходимость дезобструкции лёгочного сосудистого русла чаще всего путём проведения тромболитической терапии или (значительно реже) эмболэктомии из лёгочных артерий. Всем пациентам с венозным тромбозом и «нетяжёлой» ТЭЛА при отсутствии противопоказаний следует проводить антикоагулянтную терапию, которая также в обязательном порядке должна назначаться после завершения лечебного тромболиза. При обнаружении протяжённых (свыше 7 см) флотирующих тромбов в бедренном либо илиокавальном сегментах следует рассмотреть вопрос о применении хирургических мер предотвращения ТЭЛА (прямая или эндоваскулярная тромбэктомия, перевязка бедренной вены, имплантация кава-фильтра, пликация НПВ). В таких ситуациях при наличии противопоказаний к приёму антикоагулянтов следует выполнить имплантацию кава-фильтра. Проведение повторного УЗАС после завершения тромболитической терапии, а также через 5 дней с момента начала лечения антикоагулянтами либо при периферической локализации тромбоза в случае невозможности антикоагулянтной терапии позволяет уточнить необходимость в хирургическом вмешательстве, которое показано при прогрессировании тромбоза и сохранении угрозы массивной ТЭЛА. При отсутствии противопоказаний всем пациентам необходима пролонгированная терапия антикоагулянтами после выписки из стационара. Длительность и характер вторичной антикоагулянтной профилактики рецидива венозного тромбоза и ТЭЛА определяют факторы, которые провоцировали возникновение ВТЭО, коморбидность и регулярная

оценка опасности геморрагических осложнений. Только разумное сочетание антикоагулянтной терапии и профилактических оперативных вмешательств на магистральных венах может надёжно обезопасить пациентов от опасной для жизни ТЭЛА и её рецидива.

В заключении следует отметить, что перспективной и требующей дальнейшей разработки мы считаем методику фармакомеханической тромбэктомии, прежде всего среди пациентов с эмболоопасными формами тромбоза. Ее проведение под контролем ультразвукового сканирования может способствовать устранению протяжённых флотирующих тромбов, что позволит свести к минимуму частоту имплантаций кава-фильтра и лигирующих вмешательств на бедренной вене и предотвратить неблагоприятные отдаленные последствия распространённой тромботической окклюзии венозного русла. Разработка данного метода и успешное внедрение в клиническую практику возможно лишь при условии его комбинации с современными антикоагулянтными средствами.

ВЫВОДЫ

1. Частота ТЭЛА за последние 45 лет по данным патологоанатомического исследования увеличилась в 4,9 раза (с 4,4% до 21,5%). Как основная причина летального исхода в настоящее время она регистрируется в 9,3% аутопсий. Наиболее значимое возрастание летальных исходов от массивной ТЭЛА отмечено в неврологии (с 10,4% до 14,4%), гинекологии (с 11,2% до 19,4%) и травматологии (с 29,8% до 47,1%).
2. В подавляющем большинстве случаев источником ТЭЛА служит тромбоз в системе НПВ. По данным аутопсии тромбоз, который обусловил возникновение эмболии, локализовался в 58,3% случаях в голеноподколенном сегменте. В клинических условиях поражение этого сегмента отмечено лишь у 27% больных, в 2/3 случаев тромб располагался в бедренном и илиокавальном сегментах. Визуализация с помощью ультразвука всей системы НПВ в клинических условиях и обнаружение «остаточного» тромба при аутопсии позволяют утверждать, что чаще всего источник эмболии локализуется выше подколенной вены.
3. Предикторами легочной эмболии являются: мужской пол (повышает риск ее развития в 1,1 раза), проксимальная форма тромбоза (в 1,2 раза), его двусторонняя локализация (в 1,3 раза), а также наличие терапевтической патологии, при которой частота возникновения ТЭЛА повышается в 2 раза. Каждый дополнительный день длительности заболевания до назначения антикоагулянтной терапии увеличивает её вероятность в 1,02 раза (на 2%).
4. Риск отрыва флотирующего тромба и развития ТЭЛА более чем в 25 раз превышает таковой при окклюзивном или пристеночном венозном тромбозе. Существенное возрастание риска миграции тромба из места его первичного формирования установлено нами при его длине свыше 4,5 см. При протяженности свободной части тромба в пределах 4,6 – 7 см и более 7 см вероятность её отрыва соответственно в 3,2 и 9,1 раза выше, чем при длине 3,1 – 4,5 см. Двусторонний характер тромбоза даже на фоне

антикоагулянтной терапии связан с увеличением риска отрыва тромба в 1,6 раза, а наличие злокачественного новообразования – в 2 раза.

5. Способ профилактики ТЭЛА и её рецидива в конкретной клинической ситуации зависит от характеристик венозного тромба (локализации и протяженности флотирующей его части), возможности применения антикоагулянтов, наличия ТЭЛА и её тяжести на момент обращения пациента за медицинской помощью и его коморбидного статуса.
6. Сочетание хирургических методов профилактики с антикоагулянтами позволяют предупредить легочную эмболию и её рецидив у подавляющего числа пациентов с венозным тромбозом. Вероятность неблагоприятного клинического исхода связана с рутинным использованием нефракционированного гепарина в виде монотерапии либо в комбинации с поздним назначением антагонистов витамина К.
7. Консервативное лечение ТЭЛА и венозного тромбоза с использованием антикоагулянтных и тромболитических средств влияет на характер тромбоза, что должно учитываться при решении вопроса о необходимости хирургических методов предотвращения лёгочной эмболии либо её рецидива. Более чем в половине случаев (54,5% при использовании антикоагулянтов и 66,0% - тромболитиков) тромбоз из флотирующего (эмболоопасного) трансформировался в пристеночный, который не является фактором высокого риска развития ТЭЛА.
8. Имплантация кава-фильтра должна применяться по строгим показаниям при учете проксимальной локализации протяженного флотирующего тромба. Дополнительными факторами к его использованию служат противопоказания к антикоагулянтной терапии, персистирующий характер факторов риска рецидива венозного тромбоза и ТЭЛА, тяжелый коморбинный статус, делающий невозможными какие-либо иные оперативные вмешательства на венозной системе, активный рак требующий хирургического лечения и химиотерапии, значительный перфузионный

дефицит и выраженная лёгочная гипертензия, сохраняющиеся после тромболитической терапии ТЭЛА.

9. Адекватно проведенная имплантация кава-фильтра надежно предотвращает развитие ТЭЛА. Вместе с тем, в период госпитализации в 32% случаев развивается окклюзия НПВ в зоне расположения фильтра, которая в 17% наблюдений носит явно эмболический характер и в 15% - вероятно обусловлена тромбозом *in situ*. Эмболическая окклюзия зоны фильтра при тромбозе бедренного сегмента встречалась в 2,3 раза чаще, чем тромботическая, напротив, при поражении илиокавального сегмента в 1,7 раза чаще регистрировался её тромбоз.
10. Общая частота повторения тромботических событий среди исследуемой группы больных со сроками наблюдения от 1,5 до 5 лет составила 4,8%. Из них рецидив тромбоза в системе нижней полой вены 2,6%, который осложнился ТЭЛА в 4 случаях. Тромботическая окклюзия кава-фильтра отмечена в 2,2% наблюдений (10,3% от общего числа установленных). Эффективное предотвращение рецидива венозного тромбоза и ТЭЛА в отдалённом периоде зависит не от вида использованного антикоагулянта, а от чёткого выполнения пациентом врачебных рекомендаций, правильного их дозирования и регулярного использования на протяжении необходимого периода времени.
11. Имплантация противоэмболического кава-фильтра чревата развитием ряда осложнений, коррекция которых может потребовать повторного оперативного вмешательства. В ряде случаев целесообразно использовать иные операции: отрытую или эндоваскулярную тромбэктомию, удаление опухолевых тромбов из илиокавального сегмента и правых отделов сердца, перевязку бедренной вены.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Возрастание удельного веса ТЭЛА в структуре госпитальной летальности требует от клиницистов постоянного внимания к этой проблеме, что должно реализовываться в проведении целенаправленной профилактики венозного тромбоза. Особо опасная ситуация складывается в отделениях гинекологии, неврологии, травматологии и сосудистой хирургии.
2. Источниками наиболее опасной массивной ТЭЛА в большинстве случаев служат флотирующие тромбы НПВ, локализующиеся выше подколенной вены. Этот факт диктует необходимость ультразвукового контроля состояния венозного русла нижних конечностей и таза в группах высокого риска развития ВТЭО: пациенты со злокачественными новообразованиями, травмой, оперативными вмешательствами, нарушением мозгового кровообращения.
3. Антикоагулянтная профилактика ВТЭО необходима и пациентам терапевтического профиля, поскольку наличие различных патологических состояний, лечение которых относят к компетенции терапевтов, связано с увеличением частоты возникновения ТЭЛА в 2,5 раза.
4. Диагноз венозного тромбоза или даже обоснованное подозрение на него требует незамедлительного назначения антикоагулянтов, поскольку каждый дополнительный день длительности заболевания без такой терапии увеличивает вероятность ТЭЛА в 1,02 раза (на 2%).
5. Особое внимание в диагностике тромбоза в системе НПВ следует уделять выявлению протяжённых флотирующих тромбов в бедренной и подвздошных венах, так как риск отрыва такого тромба и развития ТЭЛА более чем в 25 раз превышает таковой при окклюзивном или пристеночном венозном тромбозе.
6. Всем пациентам с ТЭЛА и венозным тромбозом должна проводиться адекватная антикоагулянтная терапия, которая в большинстве случаев предупреждает возникновение ТЭЛА и её рецидива. Наиболее просто и

эффективно проводить лечение низкомолекулярными гепаринами и прямыми оральными антикоагулянтами. Столь же эффективно длительное лечение антивитаминами К, но оно требует тщательного мониторинга НМО во избежание геморрагических и тромботических осложнений.

7. В ряде случаев вопрос о необходимости имплантации кава-фильтра следует решать с помощью повторного ультразвукового исследования русла НПВ, поскольку после начального лечения более чем в половине случаев (54,5% при использовании антикоагулянтов и 66% - тромболитиков) тромбоз из флотирующего (эмболоопасного) трансформируется в пристеночный, который не является фактором высокого риска развития ТЭЛА.
8. При решении вопроса о целесообразности имплантации венозного фильтра следует учитывать противопоказания к антикоагулянтной терапии, персистирующий характер факторов риска рецидива венозного тромбоза и ТЭЛА, тяжелый коморбинный статус, делающий невозможными какие-либо иные оперативные вмешательства на венозной системе; активный рак требующий хирургического лечения и химиотерапии; значительный перфузионный дефицит и выраженную лёгочную гипертензию, сохраняющиеся после тромболитической терапии ТЭЛА.
9. У пациентов молодого возраста без тяжелой коморбидности и перманентных факторов риска целесообразно использовать съемную модель кава-фильтра. Оптимально имплантировать фильтр с длительными (не менее 2 мес.) сроками возможного удаления. Перед имплантацией подобного фильтра разумно выполнить дезобструкцию НПВ.
10. Необходимо помнить, что эмболическая окклюзия кава-фильтра и прекращение кровотока по этому отделу НПВ проявляется коллапсом, иногда потерей сознания, нарушением почечной функции и другими проявлениями малого сердечного выброса. В таких случаях показано проведение активной инфузионной терапии, которая, как правило, быстро нормализует гемодинамические параметры. При развитии синей флегмазии следует незамедлительно попытаться восстановить кавальный кровоток с

помощью эндоваскулярных методов (регионарный тромболизис и катетерная реваскуляризация).

11. Помимо эндоваскулярных методов предотвращения ТЭЛА (катетерная тромбэктомия, имплантация кава-фильтра) в арсенале хирурга должны быть открытые операции: перевязка бедренной вены, удаление опухолевых тромбов их НПВ и правых отделов сердца, удаление ранее имплантированного фильтра с тромбом на его проксимальной поверхности, проведение которых необходимо в ряде клинических ситуаций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аленчева Э.В. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с перитонитом / Э.В. Аленчева [и др.] // Перитонит от А до Я. Всероссийская школа: материалы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием (Ярославль, 18-19 мая 2016 г.). Под ред. проф. А.Б. Ларичева. – Ярославль. – 2016. – С. 76-79.
2. Андрияшкин А.В. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) / А.В. Андрияшкин, Г.П. Арутюнов, А.Н. Бритов // Флебология. – 2015. – Т. 2. – № 4. С. 2.
3. Баешко А.А. Этиология и распространенность нарушений проходимости подвздошных вен / А.А. Баешко, А.В. Сысов, Ю.И. Рогов // Анналы хирургии. – 1998. – № 1. – С. 63-66.
4. Балуда В.П. Физиология системы гемостаза / В.П. Балуда [и др.] // М.: Медицина. – 1995. – 243 с.
5. Баринов В.Е. Ривароксабан: двухлетний опыт применения в терапии острого венозного тромбоза / В.Е. Баринов [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2015. – № 2. – С. 91-95.
6. Баркаган З.С. Ошибки, просчеты и пути совершенствования клинического применения низкомолекулярных гепаринов / З.С. Баркаган, Л.П. Цывкина, А.П. Момот // Сибирский консилиум. – 2001. – № 4. – С. 6-13.
7. Буров В.П. Ближайшие и отдаленные результаты эндоваскулярной катетерной тромбэктомии из нижней полой и подвздошных вен / В.П. Буров, В.И. Прокубовский, С.А. Капранов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2004. – № 1. – С. 40-44.
8. Бычкова Т.В. Диагностика и лечение острого тромбоза бедренной вены: дисс. канд. мед. наук. 14.01.17 / Бычкова Татьяна Владимировна. – М. 2010. 156 с.
9. Варданян А.В. Клинико-экономический анализ профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений / А.В.

- Варданян [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2006. – № 1. – С. 51–63.
10. Варданян А.В. Рак-ассоциированные венозные тромбоэмболические осложнения: возможности в лечении и продленной профилактике / А.В. Варданян [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 3. № 3S1. С.4b-5a.
 11. Вашакмадзе Л.А. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения неорганных опухолей забрюшинного пространства / Л.А. Вашакмадзе, В.В. Черемисов, В.М. Хомяков // Онкохирургия. – 2011. – Т. 3. – № 1. – С. 44-54.
 12. Воробьёва Н.М. Факторы, определяющие эффективность антикоагулянтной терапии у больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями / Н.М. Воробьёва [и др.] // Флебология. – 2010. – Т. 4. – № 3. – С. 13-20.
 13. Герасимов В.Г. Организационно-тактические принципы хирургического лечения острых венозных тромбозов подвздошно-бедренной локализации и эндоваскулярная профилактика тромбоэмболии легочной артерии / В.Г. Герасимов, В.В. Герасимов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2000. – № 3. – С. 40.
 14. Гольдина И.М. Роль длины флотирующего тромба в показаниях к тромбэктомии / И.М. Гольдина [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 6. – С. 71-77.
 15. Гольдина И.М. Функциональные пробы в определении длины флотирующего тромба в подвздошно-бедренном сегменте при ультразвуковом исследовании / И.М. Гольдина [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – № 1. – С. 63-72.
 16. Гольдина И.М. Эффективность применения комплексной оценки эмбологенных тромбов в лечении пациентов с венозной тромбоэмболией / И.М. Гольдина, Е.В. Кунгурцев, И.П. Митхайлов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 4. – С. 93–94.
 17. Гордеев Н.А. Профилактика тромбоэмболии лёгочной артерии клипированием нижней полой и подвздошных вен: показания, техника, ближайшие и

- отдалённые результаты / Н.А. Гордеев [и др.] // Новости хирургии. – 2010. – Т. 18. – № 4.
18. Гордеев Н.А. Отдаленные результаты хирургической профилактики ТЭЛА при эмбологенных флеботромбозах / Н.А. Гордеев, Ф.В. Баллюзек, В.М. Седов // Тезисы докладов. – 2004. – Т. 5. – С. 28-29.
 19. Джорджикия Р.К. Особенности диагностики и лечения тромбоза глубоких вен / Р.К. Джорджикия, А.Р. Беляев, В.А. Луканихин // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6. – № 5. – С. 143-145.
 20. Ермолов А.С. Диагностика и лечение острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Опыт московского здравоохранения 1992—2014 гг / А.С. Ермолов // Москва: Издательский дом Видар-М. – 2015. – 640 с.
 21. Затевахин И.И. Отдаленные результаты имплантации кава-фильтров: анализ ошибок и осложнений / И.И. Затевахин, В.Н. Шиповский, М.А. Барзаева // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21. – № 2. – С. 53-58.
 22. Капранов С.А. Применение кава-фильтра «Елочка» для эндоваскулярной профилактики тромбоэмболии легочной артерии / С.А. Капранов, В.П. Буров, А.Я. Ольмезова // Анналы хирургии. – 2014. – № 4. – С. 19-24.
 23. Капранов С.А. Эндоваскулярная катетерная тромбэктомия из нижней полой и подвздошных вен: анализ 115 наблюдений / С.А. Капранов, В.И. Прокубовский, В.П. Буров // Международный хирургический конгресс «Новые технологии в хирургии», Ростов-на Дону. – 2005. – С. 5-7.
 24. Кириенко А.И. Тромбоэмболия легочных артерий: диагностика, лечение и профилактика / А.И. Кириенко [и др.] // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3. – № 6. – С. 224-228.
 25. Кириенко А.И. Тромбоэмболия лёгочных артерий в многопрофильном стационаре: результаты патологоанатомического исследования / А.И. Кириенко [и др.] // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2017. – Т. 176. – № 4. – С. 60-66.
 26. Кириенко А.И. Острый тромбофлебит / А.И. Кириенко, А.А. Матюшенко, В.В. Андрияшкин // М.: Литтерра. – 2006. – 108 с.

27. Кириенко А.И. Острый венозный тромбоз: базовые принципы терапии / А.И. Кириенко, А.А. Матюшенко, В.В. Андрияшкин // Медицина неотложных состояний. – 2006. – Т. 4. – № 5. – С. 28-32.
28. Кириенко А.И. Тромбоэмболия легочных артерий. Как лечить и предотвращать / А.И. Кириенко, А.М. Чернявский, В.В. Андрияшкин // М.: Медицинское информационное агенство. – 2015. – 280 с.
29. Клеванец Ю.Е. Оценка безопасности и клинической эффективности эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизом у больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти / Ю.Е. Клеванец [и др.] // Флебология. – 2018. – Т. 12. – № 2. – С. 74–81.
30. Клеванец Ю.Е. Применение локального тромболиза при массивной тромбоэмболии легочной артерии с умеренной и выраженной легочной гипертензией / Ю.Е. Клеванец, А.А. Карпенко, А.Н. Шилова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23. – № 4. – С. 7-11.
31. Кохан Е.П. Избранные лекции по ангиологии / Е.П. Кохан, И.К. Заварина.// Наука. – 2006. – 476 с.
32. Кунгурцев Е.В. Выбор метода лечения эмбологенных тромбозов глубоких вен нижних конечностей / Е.В. Кунгурцев [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2009. – Т. 10. – № 2 (10). – С. 70-73.
33. Лобастов К.В. Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболий в группе высокого риска / К.В. Лобастов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – № 12. – С. 16-23.
34. Лобастов К.В. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений в группе высокого риска (неортопедический хирургический профиль) / К.В. Лобастов [и др.] // М.: Триумф. – 2016. – 312 с.
35. Лобастов К.В. На пути к индивидуальному подходу в оценке риска и профилактике послеоперационных венозных тромбоэмболических

- осложнений / К.В. Лобастов, В.Е. Баринов, Л.А. Лаберко // Флебология. – 2015. – Т. 9. – № 1. – С. 41-51.
36. Лобастов К.В. Современные подходы к диагностике и терапии острого венозного тромбоза / К.В. Лобастов [и др.] // Учебное пособие. М.: Триумф. 2016. 264 с.
 37. Макарова Н.П. Хирургическая профилактика ТЭЛА при локализации венозного тромба в голенобедренном сегменте / Н.П. Макарова, С.В. Корелин // Актуальные проблемы современной хирургии. М. – 2003 – С. 183.
 38. Никитина О.В. Тромболитическая и антикоагулянтная терапия при тромбоэмболии легочной артерии с высоким и промежуточным риском ранней смерти. Часть 1. Летальность и осложнения / О.В. Никитина [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 20-29
 39. Панченко Е.П. Противотромботические препараты. Состояние проблемы на рубеже XX века. Успехи, неудачи, реальные надежды. Часть 1. Эффективные антитромбоцитарные препараты / Е.П. Панченко // Клиническая фармакология и терапия. – 1997. – № 2. – С. 68.
 40. Панченко Е.П. Профилактика и лечение венозных тромбозов в клинике внутренних болезней / Е.П. Панченко // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2004. – Т. 6. – № 4. – С. 176-179.
 41. Панченко Е.П. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. / Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский. – М.: Спорт и культура. – 1999. – 464 с.
 42. Перепечай В.А. Клиническое наблюдение хирургического лечения рака почки с опухолевым внутрисердечным тромбом нижней полой вены и солитарным метастазом печени / В.А. Перепечай [и др.] // Клиническая практика. – 2017. – № 1. – С. 62-66.
 43. Покровский А.В. Клиническая ангиология / А.В. Покровский, А.А. Еременко, П.Г. Швальб // – М.: Медицина. – 2004. – 1700 с.

44. Пономарева И.А. Эпидемиология тромбоэмболии легочной артерии по данным аутопсий / И.А. Пономарева, Н.А. Воробьева // Экология человека. – 2007. – № 2. – С. 26-32.
45. Попова И.В. Одноэтапное удаление флотирующего тромба нижней поллой вены, распространяющегося на правые отделы сердца / И.В. Попова [и др.] // Флебология. – 2017. – Т. 11. – № 2. – С. 108-116.
46. Прокубовский В.И. Ближайшие и отдаленные результаты имплантации кава-фильтров «Песочные часы» / В.И. Прокубовский [и др.] // Диагностика, лечение и профилактика тромбоэмболии легочной артерии: тез. докл. пленума ассоциации эндоваскулярной хирургии. – 1998. – С. 123.
47. Прокубовский В.И. Применение кава-фильтра "зонтик" для временной имплантации в нижнюю полую вену / В.И. Прокубовский [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – Т. 11. – № 3. – С. 27-36
48. Прокубовский В.И. Анатомические и гемодинамические изменения нижней поллой вены при профилактике тромбоэмболии легочной артерии / В.И. Прокубовский, С.А. Капранов, Е.П. Москаленко // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2003. – Т. 9. – № 2. – С. 51-61.
49. Савельев В.С. Тромбоэмболия легочных артерий–классификация, прогноз и хирургическая тактика / В.С. Савельев // Грудная хир. – 1985. – № 5. – С. 10-15.
50. Савельев В.С. Флебология: Руководство для врачей.; под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина. – 2001. – Т. – 664 с.
51. Савельев В.С. Роль хирурга в профилактике и лечении венозного тромбоза и легочной эмболии. 50 лекций по хирургии / В.С. Савельев // М.: Медиа Медика. – 2003. – С. 92-99.
52. Савельев В.С. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений / В.С. Савельев [и др.] // Флебология. – 2010. – Т. 4. – № 2. – С. 2-37.
53. Савельев В.С. Тромбоэмболия легочных артерий /В.С. Савельев, Е.Г. Яблоков, А.И. Кириенко//М.: Медицина. – 1979. – 264 с.

54. Савельев В.С. Эндоваскулярная хирургия в профилактике тромбоэмболии легочной артерии и лечении острых венозных тромбозов / В.С. Савельев, В.И. Прокубовский, С.А. Капранов // Хирургия. – 2003. – Т. 2. – С. 6-11.
55. Скворцова В.И. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации / В.И. Скворцова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21. – № 1. – С. 4-10.
56. Сомонова О.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания при хирургическом лечении больных злокачественными опухолями печени / О.В. Сомонова, А.Л. Елизарова, И.И. Матвеева // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44. – № 5. – С. 640-646.
57. Стилиди И.С. Хирургическое лечение больных с лейомиосаркомой нижней полой вены / И.С. Стилиди [и др.] // Анналы хирургии. – 2013. – № 5. – С. 41-48.
58. Сучков И.А. К вопросу о лечении тромбозов глубоких вен нижних конечностей / И.А. Сучков, П.Г. Швальб // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. – 2006. – № 3. – С. 19-23.
59. Счастливцев И.В. Оральные антикоагулянты в терапии венозного тромбоза в условиях реальной клинической практики / И.В. Счастливцев [и др.] // Хирург. – 2016. – № 11-12. – С. 64-72.
60. Счастливцев И.В. Эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с антагонистами витамина К при длительной терапии венозного тромбоза / И.В. Счастливцев [и др.] // Флебология. – 2016. – Т. 10. – № 1. – С. 19-28.
61. Счастливцев И.В. Продленная терапия венозного тромбоза оральными антикоагулянтами. Фокус на безопасность / И.В. Счастливцев [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – № 10. – С. 112-118.

62. Сычев Д.А. Клинико-фармакологическое и клиническое обоснование кратности применения новых пероральных антикоагулянтов / Д.А. Сычев [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57. – № 11. – С. 84-93.
63. Чуриков Д.А. Ультразвуковая диагностика болезней вен / Д.А. Чуриков, А.И. Кириенко// – 2-е изд., испр. и доп. – Литтерра. – 2016. – 243 с.
64. Явелов И.С. Диагностика, лечение и профилактика тромбозомболических осложнений у онкологических и онкогематологических больных / И.С. Явелов [и др.] // Москва: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. – 94 с.
65. Яковлев В.Б. Тромбозомболия легочной артерии: патофизиология, диагностика, лечебная тактика / В.Б. Яковлев, М.В. Яковлева // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7. – № 6. – С. 493-499.
66. Ageno W. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / W. Ageno [et al.] // Chest. – 2012. – Т. 141. – № 2. – P. 44S-88S.
67. Agnelli G. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism / G. Agnelli [et al.] // Annals of internal medicine. – 2003. – Т. 139. – № 1. – P. 19-25.
68. Agnelli G. Prevention of Venous Thromboembolism in Surgical Patients. / G. Agnelli // Circulation. – 2004. – 110(24_suppl_1). – P. 4-12.
69. Agnelli G. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism / G. Agnelli [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2013. – Т. 369. – № 9. – P. 799-808.
70. Akhtar O.S. Contemporary trends and comparative outcomes with adjunctive inferior vena cava filter placement in patients undergoing catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis in the United States: insights from the National Inpatient Sample / O.S. Akhtar [et al.] // JACC: Cardiovascular Interventions. – 2018. – Т. 11. – № 14. – P. 1390-1397.
71. Altman R. Efficacy of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and both combined for releasing total and free tissue factor pathway inhibitor / R.

- Altman, A. Scazziotto, J. Rouvier // Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis. – 1998. – T. 28. – № 5. – P. 229-235.
72. Anand S. The relation between the activated partial thromboplastin time response and recurrence in patients with venous thrombosis treated with continuous intravenous heparin / S. Anand [et al.] // Archives of internal medicine. – 1996. – T. 156. – № 15. – P. 1677-1681.
 73. Anderson Jr F.A. Risk factors for venous thromboembolism / F.A. Anderson Jr, F.A. Spencer // Circulation. – 2003. – T. 107. – № 23_suppl_1. – P. 9-16.
 74. Andreoli J.M. Comparison of complication rates associated with permanent and retrievable inferior vena cava filters: a review of the MAUDE database / J.M. Andreoli [et al.] // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2014. – T. 25. – № 8. – P. 1181-1185.
 75. Angel L.F. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters / L.F. Angel [et al.] // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2011. – T. 22. – № 11. – P. 1522-1530.
 76. Aryafar H. Optional inferior vena cava filters in the trauma patient / H. Aryafar, T.B. Kinney // Seminars in interventional radiology. – 2010. – T. 27(1). – P. 68-80.
 77. Ascer E. Superior vena caval Greenfield filters: indications, techniques, and results / E. Ascer [et al.] // Journal of vascular surgery. – 1996. – T. 23. – № 3. – P. 498-503.
 78. Ascher E. Lessons learned from a 6-year clinical experience with superior vena cava Greenfield filters / E. Ascher [et al.] // Journal of vascular surgery. – 2000. – T. 32. – № 5. – P. 881-887.
 79. Ay C. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management / C. Ay, I. Pabinger, A.T. Cohen // Thrombosis and haemostasis. – 2017. – T. 117. – № 02. – P. 219-230.
 80. Baadh A.S. Indications for inferior vena cava filter placement: do physicians comply with guidelines? / A.S. Baadh [et al.] // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2012. – T. 23. – № 8. – P. 989-995.

81. Bagenal J.D. Bilateral phlegmasia cerulea dolens in an occluded inferior vena cava filter / J.D. Bagenal, D. Nasralla // Case Reports. – 2013. – T. 2013. – C. bcr2013009302.
82. Baldrige E.D. Clinical significance of free-floating venous thrombi / E.D. Baldrige, M.A. Martin, R.E. Welling // Journal of vascular surgery. – 1990. – T. 11. – № 1. – P. 62-69.
83. Barginear M.F. Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial / M.F. Barginear [et al.] // Supportive Care in Cancer. – 2012. – T. 20. – № 11. – P. 2865-2872.
84. Barnes G.D. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH / G.D. Barnes [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2015. – T. 13. – № 6. – P. 1154-1156.
85. Barritt D.W. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial / D.W. Barritt, S.C. Jordan // The Lancet. – 1960. – T. 275. – № 7138. – P. 1309-1312.
86. Becattini C. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model / C. Becattini [et al.] // European Respiratory Journal. – 2016. – T. 48. – № 3. – P. 780-786.
87. Becker D.M. Inferior vena cava filters: indications, safety, effectiveness / D.M. Becker, J.T. Philbrick, J.B. Selby // Archives of Internal Medicine. – 1992. – T. 152. – № 10. – P. 1985-1994.
88. Bělohávek J. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism / J. Bělohávek, V. Dytrych, A. Linhart // Experimental & Clinical Cardiology. – 2013. – T. 18. – № 2. – P. 129-138.
89. Bergqvist D. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients / D. Bergqvist, B. Lindblad // British journal of surgery. – 1985. – T. 72. – № 2. – P. 105-108.

90. Berry R.E. Free-floating deep venous thrombosis. A retrospective analysis. / R.E. Berry, J.E. George, W.A. Shaver // *Annals of surgery*. – 1990. – T. 211. – № 6. – P. 719-73.
91. Beyer-Westendorf J. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry / J. Beyer-Westendorf [et al.] // *Blood*. – 2014. – T. 124. – № 6. – P. 955-962.
92. Borris L.C. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin after major orthopaedic surgery is cost effective / L.C. Borris, M.R. Lassen // *Drugs*. – 1996. – T. 52. – № 7. – P. 42-46.
93. Böttiger B.W. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial / B.W. Böttiger [et al.] // *The Lancet*. – 2001. – T. 357. – № 9268. – P. 1583-1585.
94. Boutitie F. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials / F. Boutitie [et al.] // *Bmj*. – 2011. – T. 342. – P. 1-9. – Mode of access: <https://doi.org/10.1136/bmj.d3036>.
95. Brown J.D. Vena cava filter retrieval rates and factors associated with retrieval in a large US cohort / J.D. Brown [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – T. 6. – № 9. – P. 1-11. – Mode of access: <http://jaha.ahajournals.org/content/6/9/e006708>.
96. Brunson A. Inferior vena cava filters in patients with cancer and venous thromboembolism (VTE): patterns of use and outcomes / A. Brunson [et al.] // *Thrombosis research*. – 2016. – T. 140. – P. S132-S141.
97. Buller H.R. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism / H.R. Buller [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – T. 366. – № 14. – P. 1287-1297.
98. Buller H.R. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators / H.R. Buller, M. Gent, A.S. Gallus // *N Engl J Med*. – 1997. – T. 337. – № 10. – P. 657-662.

99. Campbell N.R. Aging and heparin-related bleeding / N.R. Campbell [et al.] // Archives of internal medicine. – 1996. – T. 156. – № 8. – P. 857-860.
100. Carrier M. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism / M. Carrier [et al.] // Annals of internal medicine. – 2010. – T. 152. – № 9. – P. 578-589.
101. Casey E.T. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis / E.T. Casey [et al.] // Journal of vascular surgery. – 2012. – T. 55. – № 5. – P. 1463-1473.
102. Casian D. Extraluminal venous interruption for free-floating thrombus in the deep veins of lower limbs / D. Casian, E. Gutsu, V. Culiuc // Chirurgia (Bucur). – 2010. – T. 105. – № 3. – P. 361-364.
103. Chai-Adisaksopha C. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / C. Chai-Adisaksopha [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2015. – T. 13. – № 11. – P. 2012-2020.
104. Charbonnier B.A. Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis / B.A. Charbonnier [et al.] // Thrombosis and haemostasis. – 1998. – T. 79. – № 5. – P. 897-901.
105. Chiou A.C. Intravascular ultrasound-guided bedside placement of inferior vena cava filters / A.C. Chiou // Seminars in vascular surgery. – Elsevier. – 2006. – T. 19. – P. 150-154.
106. Cohen A.T. Venous thromboembolism (VTE) in Europe / A.T. Cohen [et al.] // Thrombosis and haemostasis. – 2007. – T. 98. – № 10. – P. 756-764.
107. Cohen A.T. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis / A.T. Cohen [et al.] // PLoS One. – 2015. – T. 10. – № 12. – P. 1-14.

108. Coleman C.I. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin in patients with provoked venous thromboembolism / C.I. Coleman [et al.] // Journal of thrombosis and thrombolysis. – 2018. – T. 46. – № 3. – P. 339-345.
109. Coleman C.I. Impact of Prolonged Anticoagulation with Rivaroxaban on Provoked Venous Thromboembolism Recurrence: IMPROVE-VTE / C.I. Coleman [et al.] // The American journal of medicine. – 2019. – T. 132. – № 4. – P. 498-504.
110. Coquoz N. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism / N. Coquoz [et al.] // European respiratory journal. – 2018. – T. 51. – № 4. – Mode of access: <https://doi.org/10.1183/13993003.02505-2017>.
111. Couturaud F. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial / F. Couturaud [et al.] // Jama. – 2015. – T. 314. – № 1. – P. 31-40.
112. Das S.K. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial / S.K. Das [et al.] // World journal of surgery. – 1996. – T. 20. – № 5. – P. 521-527.
113. Dawwas G.K. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis / G.K. Dawwas [et al.] // The Lancet Haematology. – 2019. – T. 6. – № 1. – P. 20-28.
114. Decousus H. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis / H. Decousus [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1998. – T. 338. – № 7. – P. 409-416.
115. Dentali F. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis / F. Dentali [et al.] // Thrombosis research. – 2010. – T. 125. – № 6. – P. 518-522.
116. Dentali F. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy / F. Dentali [et al.] // Thrombosis and haemostasis. – 2016. – T. 116. – № 2. – P. 399-405.

117. Desai J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants—defining the issues and the management strategies / J. Desai [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2013. – T. 110. – № 08. – P. 205-212.
118. Desai K.R. Defining prolonged dwell time: when are advanced inferior vena cava filter retrieval techniques necessary? an analysis in 762 procedures / K.R. Desai [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. – 2017. – T. 10. – № 6. – P. 1-5.
119. Deso S.E. Evidence-based evaluation of inferior vena cava filter complications based on filter type / S.E. Deso, I.A. Idakoji, W.T. Kuo // *Seminars in interventional radiology*. – Thieme Medical Publishers, 2016. – T. 33. – P. 093-100.
120. Di Nisio M. Direct thrombin inhibitors / M. Di Nisio, S. Middeldorp, H.R. Büller // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – T. 353. – № 10. – P. 1028-1040.
121. Donaldson M.C. Thirty-year experience with surgical interruption of the inferior vena cava for prevention of pulmonary embolism / M.C. Donaldson, L.S. Wirthlin, G.A. Donaldson // *Annals of surgery*. – 1980. – T. 191. – № 3. – P. 367-372.
122. Doyle D.J. Adjusted subcutaneous heparin or continuous intravenous heparin in patients with acute deep vein thrombosis: a randomized trial / D.J. Doyle [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 1987. – T. 107. – № 4. – P. 441-445.
123. Droege M.E. Effect of a dalteparin prophylaxis protocol using anti-factor Xa concentrations on venous thromboembolism in high-risk trauma patients / M.E. Droege [et al.] // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2014. – T. 76. – № 2. – P. 450-456.
124. Du G.-C. Catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation versus anticoagulation alone in the treatment of proximal deep vein thrombosis—a meta-analysis / G.-C. Du, M.-C. Zhang, J.-C. Zhao // *Vasa*. – 2015. – T. 44. – № 3. – P. 195-202.
125. Dueppers P. Surgical management of iliofemoral vein thrombosis during pregnancy and the puerperium / P. Dueppers [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2016. – T. 4. – № 4. – P. 392-399.

126. Duffett L.D. Outcomes of patients requiring insertion of an inferior vena cava filter: a retrospective observational study / L.D. Duffett [et al.] // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. – 2014. – T. 25. – № 3. – P. 266-271.
127. Duszak Jr R. Placement and removal of inferior vena cava filters: national trends in the medicare population / R. Duszak Jr [et al.] // *Journal of the American College of Radiology*. – 2011. – T. 8. – № 7. – P. 483-489.
128. Egermayer P. Value of Anticoagulants in the Treatment of Pulmonary Embolism: A Discussion Paper / P. Egermayer // *Journal of the Royal Society of Medicine*. – 1981. – T. 74. – № 9. – P. 675-681.
129. Eggers M.D. Pilot in vivo study of an absorbable polydioxanone vena cava filter / M.D. Eggers [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2015. – T. 3. – № 4. – P. 409-420.
130. Eichinger S. Clinical perspective / S. Eichinger [et al.] // *Circulation*. – 2010. – T. 121. – № 14. – P. 1630-1636.
131. Eifler A.C. Optional or permanent: clinical factors that optimize inferior vena cava filter utilization / A.C. Eifler [et al.] // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2013. – T. 24. – № 1. – P. 35-40.
132. Eklof B. The temporary arteriovenous fistula in venous reconstructive surgery. / B. Eklof [et al.] // *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*. – 1985. – T. 4. – № 4. – P. 455-462.
133. Eklof B. Indications for surgical treatment of iliofemoral vein thrombosis / B. Eklof [et al.] // *Hematology/Oncology Clinics of North America*. – 2000. – T. 14. – № 2. – P. 471-482.
134. Eklof B. Role of thrombectomy and temporary arteriovenous fistula in acute iliofemoral venous thrombosis / B. Eklof, E. Einarsson, G. Plate // *Surgery of the Veins*. – Grune & Stratton Orlando (Florida), 1985. – P. 131-145.
135. Es N. van. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials / N. van Es [et al.] // *Blood*. – 2014. – T. 124. – № 12. – P. 1968-1975.

136. Faghihi Langroudi T. The Association between the Pulmonary Arterial Obstruction Index and Atrial Size in Patients with Acute Pulmonary Embolism / T. Faghihi Langroudi [et al.] // Radiology Research and Practice. – 2019. – P. 1-6.
137. Falck-Ytter Y. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / Y. Falck-Ytter [et al.] // Chest. – 2012. – T. 141. – № 2. – P. 278S-325S.
138. Farge D. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer / D. Farge [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2013. – T. 11. – № 1. – P. 56-70.
139. Fowler R.A. Cost-effectiveness of dalteparin vs unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in critically ill patients / R.A. Fowler [et al.] // Jama. – 2014. – T. 312. – № 20. – P. 2135-2145.
140. Gall H. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan / H. Gall [et al.] // European Respiratory Review. – 2017. – T. 26. – № 143. – P. 1-10.
141. Garcia-Godoy F. Retrieval of inferior vena cava filters after prolonged indwelling time / F. Garcia-Godoy [et al.] // Archives of internal medicine. – 2011. – T. 171. – № 21. – P. 1953-1956.
142. Geerts W.H. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / W.H. Geerts [et al.] // Chest. – 2004. – T. 126. – № 3. – P. 338S-400S.
143. Gill J.R. The medicolegal evaluation of fatal pulmonary thromboembolism / J.R. Gill // Forensic pathology reviews. – Springer. – 2005. – P. 285-302.
144. Glocker R.J. Bedside inferior vena cava filter placement by intravascular ultrasound in critically ill patients is safe and effective for an extended time / R.J. Glocker [et al.] // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2014. – T. 2. – № 4. – P. 377-382.

145. Goldhaber S.Z. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem / S.Z. Goldhaber // Best practice & research Clinical haematology. – 2012. – T. 25. – № 3. – P. 235-242.
146. Goldhaber S.Z. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis / S.Z. Goldhaber, H. Bounameaux // The Lancet. – 2012. – T. 379. – № 9828. – P. 1835-1846.
147. Goldhaber S.Z. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) / S.Z. Goldhaber, L. Visani, M. De Rosa // The Lancet. – 1999. – T. 353. – № 9162. – P. 1386-1389.
148. Golpe R. Long-term outcome of patients with persistent vascular obstruction on computed tomography pulmonary angiography 6 months after acute pulmonary embolism / R. Golpe [et al.] // Acta Radiologica. – 2012. – T. 53. – № 7. – P. 728-731.
149. Gould M.K. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a cost-effectiveness analysis / M.K. Gould [et al.] // Annals of internal medicine. – 1999. – T. 130. – № 10. – P. 789-799.
150. Grande W.J. Experience with the recovery filter as a retrievable inferior vena cava filter / W.J. Grande [et al.] // Journal of vascular and interventional radiology. – 2005. – T. 16. – № 9. – P. 1189-1193.
151. Group B.T.S.S. of C.C.P.E.G.D. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. / B.T.S.S. of C.C.P.E.G.D. Group // Thorax. – 2003. – T. 58. – № 6. – P. 470-483.
152. Group P.S. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study / P.S. Group // Circulation. – 2005. – T. 112. – № 3. – P. 416-422.
153. Guerreiro I. Long term prognosis of acute pulmonary embolism / I. Guerreiro [et al.] // European journal of internal medicine. – 2019. – № 67. – P. 84-88.
154. Guyatt G.H. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical

- practice guidelines / G.H. Guyatt [et al.] // *Chest*. – 2012. – T. 141. – № 2 Suppl. – P. 53S-70S.
155. Hajduk B. Vena cava filter occlusion and venous thromboembolism risk in persistently anticoagulated patients: a prospective, observational cohort study / B. Hajduk [et al.] // *Chest*. – 2010. – T. 137. – № 4. – P. 877-882.
 156. Haley M.W. Bedside insertion of inferior vena cava filters by a medical intensivist: preliminary results / M.W. Haley, A.B. Christmas, R.F. Sing // *Journal of intensive care medicine*. – 2009. – T. 24. – № 2. – P. 144-147.
 157. Hammond C.J. Audit of the use of IVC filters in the UK: experience from three centres over 12 years / C.J. Hammond [et al.] // *Clinical radiology*. – 2009. – T. 64. – № 5. – P. 502-510.
 158. Hann C.L. The role of vena caval filters in the management of venous thromboembolism / C.L. Hann, M.B. Streiff // *Blood reviews*. – 2005. – T. 19. – № 4. – P. 179-202.
 159. Haut E.R. The effectiveness of prophylactic inferior vena cava filters in trauma patients: a systematic review and meta-analysis / E.R. Haut [et al.] // *JAMA surgery*. – 2014. – T. 149. – № 2. – P. 194-202.
 160. Heit J.A. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study / J.A. Heit [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 1999. – T. 159. – № 5. – P. 445-453.
 161. Heit J.A. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study / J.A. Heit [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 2000. – T. 160. – № 6. – P. 761-768.
 162. Heit J.A. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. / J.A. Heit, A.T. Cohen, F.A. Anderson // *Am Soc Hematology*. – 2005. – 106(11). – 910 p.
 163. Hemmila M.R. Prophylactic inferior vena cava filter placement does not result in a survival benefit for trauma patients / M.R. Hemmila [et al.] // *Annals of surgery*. – 2015. – T. 262. – № 4. – P. 577-585.

164. Hirsh J. Heparin / J. Hirsh // New England Journal of Medicine. – 1991. – T. 324. – № 22. – P. 1565-1574.
165. Hirsh J. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / J. Hirsh [et al.] // Chest. – 2008. – T. 133. – № 6. – P. 141S-159S.
166. Hodgkiss-Harlow K. Technical factors affecting the accuracy of bedside IVC filter placement using intravascular ultrasound / K. Hodgkiss-Harlow [et al.] // Vascular and endovascular surgery. – 2012. – T. 46. – № 4. – P. 293-299.
167. Holbrook A. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / A. Holbrook [et al.] // Chest. – 2012. – T. 141. – № 2. – P. 152S-184S.
168. Holly B.P. Inferior Vena Cava Filters: Why, Who, and for How Long? / B.P. Holly, B. Funaki, M.L. Lessne // Clinics in chest medicine. – 2018. – T. 39. – № 3. – P. 645-650.
169. Holm H.A. Heparin treatment of deep venous thrombosis in 280 patients: symptoms related to dosage / H.A. Holm [et al.] // Acta Medica Scandinavica. – 1984. – T. 215. – № 1. – P. 47-53.
170. Holmer E. The molecular-weight dependence of the rate-enhancing effect of heparin on the inhibition of thrombin, factor Xa, factor IXa, factor XIa, factor XIIa and kallikrein by antithrombin / E. Holmer, K. Kurachi, G. Söderström // Biochemical Journal. – 1981. – T. 193. – № 2. – P. 395-400.
171. Huang S.Y. Safety and efficacy of an absorbable filter in the inferior vena cava to prevent pulmonary embolism in swine / S.Y. Huang [et al.] // Radiology. – 2017. – T. 285. – № 3. – P. 820-829.
172. Hull R.D. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis / R.D. Hull [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 1992. – T. 152. – № 8. – P. 1589-1595.

173. Hull R.D. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis / R.D. Hull [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1992. – T. 326. – № 15. – P. 975-982.
174. Hull R.D. The importance of initial heparin treatment on long-term clinical outcomes of antithrombotic therapy: the emerging theme of delayed recurrence / R.D. Hull [et al.] // Archives of internal medicine. – 1997. – T. 157. – № 20. – P. 2317-2321.
175. Hull R.D. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis / R.D. Hull [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 1997. – T. 157. – № 22. – P. 2562-2568.
176. Hull R.D. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism / R.D. Hull [et al.] // Archives of internal medicine. – 2000. – T. 160. – № 2. – P. 229-236.
177. Husted S. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): no longer new or novel / S. Husted [et al.] // Thrombosis and haemostasis. – 2014. – T. 112. – № 5. – P. 781-782.
178. Hyers T.M. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease / T.M. Hyers [et al.] // Chest. – 1998. – T. 114. – № 5. – P. 561S-578S.
179. Hyers T.M. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease / T.M. Hyers [et al.] // Chest. – 2001. – T. 119. – № 1. – P. 176S-193S.
180. Imberti D. Direct oral anticoagulants for extended treatment of venous thromboembolism: insights from the EINSTEIN CHOICE study. / D. Imberti, F. Pomero, D. Mastroiacovo // Blood transfusion. Trasfusione del sangue. – 2019. – P. 1-8.
181. Jacobs D.G. The role of vena caval filters in the management of venous thromboembolism / D.G. Jacobs, R.F. Sing // The American Surgeon. – 2003. – T. 69. – № 8. – P. 635-642.
182. Jaff M.R. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary

- hypertension: a scientific statement from the American Heart Association / M.R. Jaff [et al.] // *Circulation*. – 2011. – T. 123. – № 16. – P. 1788-1830.
183. Jia Z. Caval penetration by inferior vena cava filters: a systematic literature review of clinical significance and management / Z. Jia [et al.] // *Circulation*. – 2015. – T. 132. – № 10. – P. 944-952.
 184. Jiang J. The short-term efficacy of vena cava filters for the prevention of pulmonary embolism in patients with venous thromboembolism receiving anticoagulation: Meta-analysis of randomized controlled trials / J. Jiang, Y. Jiao, X. Zhang // *Phlebology*. – 2017. – T. 32. – № 9. – P. 620-627.
 185. Joels C.S. Complications of inferior vena cava filters / C.S. Joels, R.F. Sing, B.T. Heniford // *The American Surgeon*. – 2003. – T. 69. – № 8. – P. 654-659.
 186. Johnsen H.S. [et al.]. D-Dimer Measured at Diagnosis of Venous Thromboembolism is Associated with Risk of Major Bleeding // *TH Open*. 2019. № 01 (3). C. e77–e84.
 187. Jost C.J. [et al.]. Surgical reconstruction of iliofemoral veins and the inferior vena cava for nonmalignant occlusive disease // *Journal of vascular surgery*. 2001. № 2 (33). C. 320-328.
 188. Kahn S.R. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association / S.R. Kahn [et al.] // *Circulation*. – 2014. – T. 130. – № 18. – P. 1636-1661.
 189. Kahn S.R. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome / S.R. Kahn, J.S. Ginsberg // *Archives of internal medicine*. – 2004. – T. 164. – № 1. – P. 17-26.
 190. Kakkar A.K. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients / A.K. Kakkar, R.C. Williamson // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. – 1999. – T. 25. – P. 239-243.
 191. Kakkar V.V. Prevention and management of venous thrombosis / V.V. Kakkar // *British medical bulletin*. – 1994. – T. 50. – № 4. – P. 871-903.

192. Kakkar V.V. Low-molecular-weight heparin in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis / V.V. Kakkar [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2003. – T. 89. – № 04. – P. 674-680.
193. Kardys C.M. The use of intravascular ultrasound imaging to improve use of inferior vena cava filters in a high-risk bariatric population / C.M. Kardys [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 2007. – T. 46. – № 6. – P. 1248-1252.
194. Kaufman J.A. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference / J.A. Kaufman [et al.] // *World journal of surgery*. – 2007. – T. 31. – № 2. – P. 251-264.
195. Kearon C. Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolic Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism / C. Kearon [et al.] // *N Engl J Med*. – 2003. – T. 349. – № 7. – P. 631-639.
196. Kearon C. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / C. Kearon [et al.] // *Chest*. – 2012. – T. 141. – № 2. – P. 419S-496S.
197. Kearon C. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report / C. Kearon [et al.] // *Chest*. – 2016. – T. 149. – № 2. – P. 315-352.
198. Kendoff D. Oral thromboprophylaxis following total hip or knee replacement: review and multicentre experience with dabigatran etexilate / D. Kendoff [et al.] // *The open orthopaedics journal*. – 2011. – T. 5. – P. 395-399.
199. Khorana A.A. Venous thromboembolism and prognosis in cancer / A.A. Khorana // *Thrombosis research*. – 2010. – T. 125. – № 6. – P. 490-493.
200. Kidane B. The use of prophylactic inferior vena cava filters in trauma patients: a systematic review / B. Kidane [et al.] // *Injury*. – 2012. – T. 43. – № 5. – P. 542-547.

201. Killingsworth C.D. Prospective implementation of an algorithm for bedside intravascular ultrasound-guided filter placement in critically ill patients / C.D. Killingsworth [et al.] // Journal of vascular surgery. – 2010. – T. 51. – № 5. – P. 1215-1221.
202. Kinney T.B. Update on inferior vena cava filters / T.B. Kinney // Journal of vascular and interventional radiology. – 2003. – T. 14. – № 4. – P. 425-440.
203. Kirilcuk N.N. Are temporary inferior vena cava filters really temporary? / N.N. Kirilcuk [et al.] // The American journal of surgery. – 2005. – T. 190. – № 6. – P. 864-870.
204. Klevanets J. Systemic thrombolytic therapy and catheter-directed fragmentation with local thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism / J. Klevanets [et al.] // Annals of vascular surgery. – 2017. – T. 45. – C. 98-105.
205. Klok F.A. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism / F.A. Klok [et al.] // haematologica. – 2010. – T. 95. – № 6. – P. 970-975.
206. Klok F.A. Evaluation of the predictive value of the bleeding prediction score VTE-BLEED for recurrent venous thromboembolism / F.A. Klok [et al.] // Research and practice in thrombosis and haemostasis. – 2019. – T. 3. – № 3. – P. 364-371.
207. Knudson M.M. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank / M.M. Knudson [et al.] // Annals of surgery. – 2004. – T. 240. – № 3. – P. 490-496.
208. Knudson M.M. Hospital-specific risk factors for filter fever / M.M. Knudson // JAMA surgery. – 2013. – T. 148. – № 7. – P. 687-688.
209. Kölbel T. Thrombus embolization into IVC filters during catheter-directed thrombolysis for proximal deep venous thrombosis / T. Kölbel [et al.] // Journal of Endovascular Therapy. – 2008. – T. 15. – № 5. – P. 605-613.

210. Konstantinides S. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism / S. Konstantinides [et al.] // *Circulation*. – 2002. – T. 106. – № 10. – P. 1263-1268.
211. Konstantinides S. Authors/Task Force Members. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) / S. Konstantinides [et al.] // *Eur Heart J*. – 2014. – T. 35. – № 43. – P. 3033-73.
212. Konstantinides S.V. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism / S.V. Konstantinides [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – T. 69. – № 12. – P. 1536-1544.
213. Koopman M.M. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home / M.M. Koopman [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1996. – T. 334. – № 11. – P. 682-687.
214. Korkmaz A. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors / A. Korkmaz [et al.] // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. – 2012. – T. 18. – № 3. – P. 281-288.
215. Ku G.H. Long lives, short indications / G.H. Ku, H.H. Billett // *Thrombosis and haemostasis*. – 2005. – T. 93. – № 01. – P. 17-22.
216. Labas P. The home treatment of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin, forced mobilisation and compression / P. Labas [et al.] // *International angiology*. – 2000. – T. 19. – № 4. – P. 303-307.
217. LaMori J.C. Inpatient resource use and cost burden of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the United States / J.C. LaMori [et al.] // *Clinical therapeutics*. – 2015. – T. 37. – № 1. – P. 62-70.
218. Langevelde K. van Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique / K. van Langevelde [et al.] // *Haematologica*. – 2013. – T. 98. – № 2. – P. 309-315.

219. Lapidus L. Home treatment of deep vein thrombosis / L. Lapidus [et al.] // Pathophysiology of haemostasis and thrombosis. – 2002. – T. 32. – № 2. – P. 59-66.
220. Laux V. Direct inhibitors of coagulation proteins–the end of the heparin and low-molecular-weight heparin era for anticoagulant therapy? / V. Laux [et al.] // Thrombosis and haemostasis. – 2009. – T. 102. – № 11. – P. 892-899.
221. Le Conte P. Efficacy of alteplase thrombolysis for ED treatment of pulmonary embolism with shock / P. Le Conte [et al.] // The American journal of emergency medicine. – 2003. – T. 21. – № 5. – P. 438-440.
222. Lee A.Y. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer / A.Y. Lee [et al.] // New England journal of medicine. – 2003. – T. 349. – № 2. – P. 146-153.
223. Lee A.Y. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial / A.Y. Lee [et al.] // Jama. – 2015. – T. 314. – № 7. – P. 677-686.
224. Lensing A.W. Deep-vein thrombosis / A.W. Lensing [et al.] // The Lancet. – 1999. – T. 353. – № 9151. – P. 479-485.
225. Levchak I. Choice of fistulas optimal diameter while performance of thrombectomy from ileo-femoral venous segment / I. Levchak // Klinichna khirurgiia. – 2015. – № 1. – P. 38-40.
226. Levine M. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis / M. Levine [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1996. – T. 334. – № 11. – P. 677-681.
227. Linkins L.-A. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism / L.-A. Linkins, P.T. Choi, J.D. Douketis // Annals of internal medicine. – 2003. – T. 139. – № 11. – P. 893.
228. Lipe D.N. Rare case of unilateral phlegmasia cerulea dolens with bilateral deep vein thrombosis at a community military hospital emergency department / D.N. Lipe, D. Cuthbert // Military medicine. – 2017. – T. 182. – № 5-6. – P. 1823-1825.

229. Liu G. Endovascular management of extensive lower extremity acute deep vein thrombosis with AngioJet rheolytic thrombectomy plus catheter-directed thrombolysis from contralateral femoral access / G. Liu [et al.] // *Phlebology*. – 2019. – T. 34. – № 4. – P. 257-265.
230. Louis S.G. Thromboelastogram-guided enoxaparin dosing does not confer protection from deep venous thrombosis: a randomized controlled pilot trial / S.G. Louis [et al.] // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2014. – T. 76. – № 4. – P. 937-943.
231. Lyman G.H. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update / G.H. Lyman, K. Bohlke, A. Falanga // *J Oncol Pract*. – 2015. – T. 11. – № 3. – P. 442-444.
232. Machleder H.I. Effort thrombosis of the axillosubclavian vein: a disabling vascular disorder. / H.I. Machleder // *Comprehensive therapy*. – 1991. – T. 17. – № 5. – P. 18-24.
233. Marshall P.S. Diagnosis and management of life-threatening pulmonary embolism / P.S. Marshall, K.S. Mathews, M.D. Siegel // *Journal of intensive care medicine*. – 2011. – T. 26. – № 5. – P. 275-294.
234. Martí D. Incidencia de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica sintomática y asintomática / D. Martí [et al.] // *Archivos de Bronconeumología*. – 2010. – T. 46. – № 12. – P. 628-633.
235. Martin M.J. Vena cava filters: current concepts and controversies for the surgeon / M.J. Martin [et al.] // *Current problems in surgery*. – 2010. – T. 7. – № 47. – P. 524-618.
236. Mavor G.E. Deep Vein Thrombosis: The Surgical Aspects of Deep Vein Thrombosis. / G.E. Mavor, J.M.D. Galloway, A.M. Karmody // *SAGE Publications*. – 1970. – T. 63(2) – P. 126-131.
237. McAree B.J. Inferior vena cava thrombosis: a review of current practice / B.J. McAree [et al.] // *Vascular Medicine*. – 2013. – T. 18. – № 1. – P. 32-43.

238. McLoney E.D. Complications of Celect, Günther tulip, and Greenfield inferior vena cava filters on CT follow-up: a single-institution experience / E.D. McLoney [et al.] // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2013. – T. 24. – № 11. – P. 1723-1729.
239. Meisner R.J. Review of indications and practices of vena caval filters at a large university hospital / R.J. Meisner [et al.] // Vascular and endovascular surgery. – 2012. – T. 46. – № 1. – P. 21-25.
240. Mellado M. Vena cava filters in patients presenting with major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism / M. Mellado [et al.] // Internal and emergency medicine. – 2019. – P. 1-12.
241. Meltzer A.J. Clinical, demographic, and medicolegal factors associated with geographic variation in inferior vena cava filter utilization: an interstate analysis / A.J. Meltzer [et al.] // Surgery. – 2013. – T. 153. – № 5. – P. 683-688.
242. Members A.F. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) / A.F. Members [et al.] // European heart journal. – 2014. – T. 35. – № 43. – P. 3033-3080.
243. Merli G. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease / G. Merli [et al.] // Annals of internal medicine. – 2001. – T. 134. – № 3. – P. 191-202.
244. Meyer G. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism / G. Meyer [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2014. – T. 370. – № 15. – P. 1402-1411.
245. Middeldorp S. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism / S. Middeldorp, M.H. Prins, B.A. Hutten // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – № 8. – P. 1-52.
246. Millward S.F. Günther Tulip retrievable vena cava filter: results from the Registry of the Canadian Interventional Radiology Association / S.F. Millward [et al.] //

- Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2001. – T. 12. – № 9. – P. 1053-1058.
247. Ming Z. Risk factors for thrombosis associated with retrievable inferior vena cava filter placement / Z. Ming [et al.] // Int J Clin Exp Med. – 2016. – T. 9. – № 7. – P. 12818-12824.
 248. Mismetti P. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery / P. Mismetti [et al.] // British Journal of Surgery. – 2001. – T. 88. – № 7. – P. 913-930.
 249. Mismetti P. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial / P. Mismetti [et al.] // Jama. – 2015. – T. 313. – № 16. – P. 1627-1635.
 250. Monreal M. Recurrent pulmonary embolism: a prospective study / M. Monreal [et al.] // Chest. – 1989. – T. 95. – № 5. – P. 976-979.
 251. Moodley O. Should lifelong anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism be revisited? / O. Moodley, H. Goubran // Thrombosis journal. – 2015. – T. 13. – № 1. – P. 1-9.
 252. Moore P.S. Trends in vena caval interruption / P.S. Moore [et al.] // Journal of vascular surgery. – 2010. – T. 52. – № 1. – P. 118-125.
 253. Morales J.P. Decision analysis of retrievable inferior vena cava filters in patients without pulmonary embolism / J.P. Morales [et al.] // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2013. – T. 1. – № 4. – P. 376-384.
 254. Moretz W.H. Experimental studies on temporary occlusion of the inferior vena cava / W.H. Moretz, P.F. Naisbitt, G.P. Stevenson // Surgery. – 1954. – T. 36. – № 3. – P. 384-398.
 255. Moriarty J.M. Inferior vena cava filters: when to place and when to remove / J.M. Moriarty, J.D. Steinberger, A.K. Bansal // Seminars in respiratory and critical care medicine. – Thieme Medical Publishers, 2017. – T. 38. – P. 84-93.

256. Moser K.M. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis / K.M. Moser [et al.] // *Jama*. – 1994. – T. 271. – № 3. – P. 223-225.
257. Moustafa F. Management and outcome of major bleeding in patients receiving vitamin K antagonists for venous thromboembolism / F. Moustafa [et al.] // *Thrombosis research*. – 2018. – T. 171. – P. 74-80.
258. Muriel A. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk / A. Muriel [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – T. 63. – № 16. – P. 1675-1683.
259. Nagamalesh U.M. Acute pulmonary thromboembolism: Epidemiology, predictors, and long-term outcome—A single center experience / U.M. Nagamalesh [et al.] // *Indian heart journal*. – 2017. – T. 69. – № 2. – P. 160-164.
260. Nakamura M. Current venous thromboembolism management and outcomes in Japan / M. Nakamura [et al.] // *Circulation Journal*. – 2014. – T. 78. – № 3. – P. 708-717.
261. Nazzal M. Complications related to inferior vena cava filters: a single-center experience / M. Nazzal [et al.] // *Annals of vascular surgery*. – 2010. – T. 24. – № 4. – P. 480-486.
262. Nicholson W. Prevalence of fracture and fragment embolization of Bard retrievable vena cava filters and clinical implications including cardiac perforation and tamponade / W. Nicholson [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 2010. – T. 170. – № 20. – P. 1827-1831.
263. Nieto J.A. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry / J.A. Nieto [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – T. 8. – № 6. – P. 1216-1222.
264. Nishizawa J. A surgical case of acute massive pulmonary embolism associated with a giant free-floating inferior vena cava thrombus / J. Nishizawa, A. Yamazato, C. Park // *Kyobu geka. The Japanese journal of thoracic surgery*. – 2000. – T. 53. – № 10. – P. 874-876.

265. Norris C.S. Free-floating iliofemoral thrombus: a risk of pulmonary embolism / C.S. Norris, L.J. Greenfield, J.B. Herrmann // Archives of Surgery. – 1985. – T. 120. – № 7. – P. 806-808.
266. O'Connor D.J. Incidence and characteristics of venous thromboembolic disease during pregnancy and the postnatal period: a contemporary series / D.J. O'Connor [et al.] // Annals of vascular surgery. – 2011. – T. 25. – № 1. – P. 9-14.
267. Oguzkurt L. Endovascular treatment of phlegmasia cerulea dolens with impending venous gangrene: manual aspiration thrombectomy as the first-line thrombus removal method / L. Oguzkurt [et al.] // Cardiovascular and interventional radiology. – 2011. – T. 34. – № 6. – P. 1214-1221.
268. Ost D. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis / D. Ost [et al.] // Jama. – 2005. – T. 294. – № 6. – P. 706-715.
269. Otero R. Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the follow-up of patients with pulmonary embolism / R. Otero [et al.] // Thrombosis research. – 2011. – T. 127. – № 4. – P. 303-308.
270. Ozturk C. Efficacy of prophylactic placement of inferior vena cava filter in patients undergoing spinal surgery / C. Ozturk [et al.] // Spine. – 2010. – T. 35. – № 20. – P. 1893-1896.
271. Pacouret G. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis: a prospective study / G. Pacouret [et al.] // Archives of internal medicine. – 1997. – T. 157. – № 3. – P. 305-308.
272. Palareti G. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy / G. Palareti [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2006. – T. 355. – № 17. – P. 1780-1789.
273. Palareti G. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study / G. Palareti [et al.] // Blood. – 2014. – T. 124. – № 2. – P. 196-203.

274. Pan Y. Retrievable inferior vena cava filters in trauma patients: prevalence and management of thrombus within the filter / Y. Pan [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2016. – T. 52. – № 6. – P. 830-837.
275. Park B. Recent trends in clinical outcomes and resource utilization for pulmonary embolism in the United States: findings from the nationwide inpatient sample / B. Park [et al.] // *Chest*. – 2009. – T. 136. – № 4. – P. 983-990.
276. Pengo V. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism / V. Pengo [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – T. 350. – № 22. – P. 2257-2264.
277. Pernod G. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding) / G. Pernod [et al.] // *Thrombosis research*. – 2010. – T. 126. – № 3. – P. 167-174.
278. Piazza G. Submassive pulmonary embolism / G. Piazza // *JAMA*. – 2013. – T. 309. – № 2. – P. 171-180.
279. Plate G. Long-term results of venous thrombectomy combined with a temporary arterio-venous fistula / G. Plate [et al.] // *European journal of vascular surgery*. – 1990. – T. 4. – № 5. – P. 483-489.
280. Plate G. Venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis—10-year results of a prospective randomised study / G. Plate [et al.] // *European journal of vascular and endovascular surgery*. – 1997. – T. 14. – № 5. – P. 367-374.
281. Poli D. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism / D. Poli [et al.] // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. – 2010. – T. 30. – № 3. – P. 294-299.
282. Ponomar E. Clot-trapper device for transjugular thrombectomy from the inferior vena cava. / E. Ponomar [et al.] // *Radiology*. – 1991. – T. 179. – № 1. – P. 279-282.
283. Powers P.J. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured

- hip / P.J. Powers [et al.] // Archives of internal medicine. – 1989. – T. 149. – № 4. – P. 771-774.
284. Prandoni P. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis / P. Prandoni [et al.] // Blood. – 2002. – T. 100. – № 10. – P. 3484-3488.
285. Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients / P. Prandoni [et al.] // Haematologica. – 2007. – T. 92. – № 2. – P. 199-205.
286. Prandoni P. Major bleeding as a predictor of mortality in patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. / P. Prandoni [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. – 2010. – T. 8. – № 11. – P. 2575-2577.
287. Prandoni P. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress / P. Prandoni, S.R. Kahn // British journal of haematology. – 2009. – T. 145. – № 3. – P. 286-295.
288. Prins M.H. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies / M.H. Prins [et al.] // Thrombosis journal. – 2013. – T. 11. – № 1. – P. 21.
289. Rajasekhar A. Vena cava filters for management of venous thromboembolism: a clinical review / A. Rajasekhar, M.B. Streiff // Blood reviews. – 2013. – T. 27. – № 5. – P. 225-241.
290. Randelli F. II Italian intersociety consensus statement on antithrombotic prophylaxis in orthopaedics and traumatology / F. Randelli [et al.] // Journal of Orthopaedics and Traumatology. – 2013. – T. 14. – № 1. – P. 1-13.
291. Raskob G. The Hokusai VTEi. Edoxaban for the long-term treatment of venous thromboembolism: rationale and design of the Hokusai-VTE study / G. Raskob [et al.] // J Thromb Haemost. – 2013. – T. 11. – № 7. – P. 1287-1294.

292. Raskob G.E. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism / G.E. Raskob [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – T. 378. – № 7. – P. 615-624.
293. Ravitch M.M. Compartmentation of the vena cava with the mechanical stapler. / M.M. Ravitch [et al.] // *Surgery, gynecology & obstetrics*. – 1966. – T. 122. – № 3. – P. 561-566.
294. Reddy S. Association between contemporary trends in inferior vena cava filter placement and the 2010 US Food and Drug Administration advisory / S. Reddy [et al.] // *JAMA internal medicine*. – 2017. – T. 177. – № 9. – P. 1373-1374.
295. Ridker P.M. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism / P.M. Ridker [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2003. – T. 348. – № 15. – P. 1425-1434.
296. Righini M., Righini M. Approach to suspected acute pulmonary embolism: should we use scoring systems? / M. Righini, G. Le Gal, H. Bounameaux // *Seminars in respiratory and critical care medicine*. – Thieme Medical Publishers, 2017. – T. 38. – P. 3-10.
297. Ronsse G. Superficial femoral vein ligation and distal venous thrombectomy as surgical therapy for recent thrombophlebitis of the lower extremities. A clinical study (author's transl) / G. Ronsse, J. Stalport, D. Burnon // *Acta chirurgica Belgica*. – 1980. – T. 79. – № 4. – P. 257-263.
298. Rosenthal D. OptEase retrievable inferior vena cava filter: initial multicenter experience / D. Rosenthal [et al.] // *Vascular*. – 2005. – T. 13. – № 5. – P. 286-289.
299. Rosiello R.A. Timing of oral anticoagulation therapy in the treatment of angiographically proven acute pulmonary embolism / R.A. Rosiello [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 1987. – T. 147. – № 8. – P. 1469-1473.
300. Sarosiek S. Indications, complications, and management of inferior vena cava filters: the experience in 952 patients at an academic hospital with a level I trauma center / S. Sarosiek, M. Crowther, J.M. Sloan // *JAMA internal medicine*. – 2013. – T. 173. – № 7. – P. 513-517.

301. Schulman S. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months / S. Schulman [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2006. – T. 4. – № 4. – P. 734-742.
302. Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / S. Schulman [et al.] // *Chest*. – 2008. – T. 133. – № 6. – P. 257S-298S.
303. Schulman S. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis / S. Schulman [et al.] // *Circulation*. – 2014. – T. 129. – № 7. – P. 764-772.
304. Schulman S. Venous thromboembolism: past, present and future / S. Schulman, W. Ageno, S.V. Konstantinides // *Thrombosis and haemostasis*. – 2017. – T. 117. – № 7. – P. 1219-1229.
305. Schultz D.J. Incidence of asymptomatic pulmonary embolism in moderately to severely injured trauma patients / D.J. Schultz [et al.] // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2004. – T. 56. – № 4. – P. 727-733.
306. Schwarz T. Eligibility for home treatment of deep vein thrombosis: prospective study / T. Schwarz [et al.] // *Bmj*. – 2001. – T. 322. – № 7296. – P. 1212-1213.
307. Secemsky E.A. Inferior Vena Cava Filters and Mortality: Is It the Underlying Process, the Patient, or the Device? / E.A. Secemsky, B.J. Carroll, R.W. Yeh // *JAMA network open*. – 2018. – T. 1. – № 3. – P. e180453–e180453.
308. Serhal M. Pulmonary embolism response teams / M. Serhal [et al.] // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. – 2017. – T. 44. – № 1. – P. 19-29.
309. Smith S.B. Analysis of national trends in admissions for pulmonary embolism / S.B. Smith [et al.] // *Chest*. – 2016. – T. 150. – № 1. – P. 35-45.
310. Snow V. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians / V. Snow [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2007. – T. 146. – № 3. – P. 204-210.

311. Southworth M.R. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding / M.R. Southworth, M.E. Reichman, E.F. Unger // New England Journal of Medicine. – 2013. – T. 368. – № 14. – P. 1272-1274.
312. Spahn D.R. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline / D.R. Spahn [et al.] // Critical care. – 2013. – T. 17. – № 2. – P. 1-45.
313. Spencer F.A. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism / F.A. Spencer [et al.] // Journal of general internal medicine. – 2006. – T. 21. – № 7. – P. 722-727.
314. Spencer F.A. A population-based study of inferior vena cava filters in patients with acute venous thromboembolism / F.A. Spencer [et al.] // Archives of internal medicine. – 2010. – T. 170. – № 16. – P. 1456-1462.
315. Spenser F.C. Plication of inferior vena cava for pulmonary embolism / F.C. Spenser, J.K. Quattlebaum, E.H. Charp // Ann Surg. – 1962. – T. 155. – № 6. – P. 827-837.
316. Spyropoulos A.C. Management of acute proximal deep vein thrombosis: pharmacoeconomic evaluation of outpatient treatment with enoxaparin vs inpatient treatment with unfractionated heparin / A.C. Spyropoulos [et al.] // Chest. – 2002. – T. 122. – № 1. – P. 108-114.
317. Stavropoulos S.W. Analysis of the final DENALI trial data: a prospective, multicenter study of the Denali inferior vena cava filter / S.W. Stavropoulos [et al.] // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2016. – T. 27. – № 10. – P. 1531-1538.
318. Stein P.D. Outcome and complications of retrievable inferior vena cava filters / P.D. Stein [et al.] // The American journal of cardiology. – 2004. – T. 94. – № 8. – P. 1090-1093.
319. Stein P.D. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism / P.D. Stein [et al.] // The American journal of medicine. – 2012. – T. 125. – № 5. – P. 478–484.

320. Stein P.D. Underuse of vena cava filters in unstable patients with acute pulmonary embolism / P.D. Stein, J.E. Dalen, F. Matta // The American journal of medicine. – 2014. – T. 127. – № 1. – P. 6.
321. Stein P.D. Twenty-one-year trends in the use of inferior vena cava filters / P.D. Stein, F. Kayali, R.E. Olson // Archives of internal medicine. – 2004. – T. 164. – № 14. – P. 1541-1545.
322. Stein P.D. Vena cava filters in unstable elderly patients with acute pulmonary embolism / P.D. Stein, F. Matta // The American journal of medicine. – 2014. – T. 127. – № 3. – P. 222-225.
323. Stein P.D. Increasing use of vena cava filters for prevention of pulmonary embolism / P.D. Stein, F. Matta, R.D. Hull // The American journal of medicine. – 2011. – T. 124. – № 7. – P. 655-661.
324. Streiff M.B. Vena caval filters: a comprehensive review / M.B. Streiff // Blood. 2000. – T. 95. – № 12. – P. 3669-3677.
325. Surie S. Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism / S. Surie [et al.] // Thrombosis research. – 2010. – T. 125. – № 5. – P. 202-205.
326. Sutphin P.D. Improving inferior vena cava filter retrieval rates with the define, measure, analyze, improve, control methodology / P.D. Sutphin [et al.] // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2015. – T. 26. – № 4. – P. 491-498.
327. Taccone F.S. A new device for the prevention of pulmonary embolism in critically ill patients: Results of the European Angel Catheter Registry / F.S. Taccone [et al.] // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2015. – T. 79. – № 3. – P. 456-462.
328. Tadlock M.D. The origin of fatal pulmonary emboli: a postmortem analysis of 500 deaths from pulmonary embolism in trauma, surgical, and medical patients / M.D. Tadlock [et al.] // The American Journal of Surgery. – 2015. – T. 209. – № 6. – P. 959-968.
329. Tagalakakis V. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort / V. Tagalakakis [et al.] // The American

- journal of medicine. – 2013. – T. 126. – № 9. – P. 832. – Mode of access: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.02.024>.
330. Tagalakis V. Treatment patterns of venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE study cohort / V. Tagalakis [et al.] // *Thrombosis research*. – 2014. – T. 134. – № 4. – P. 795-802.
 331. Tao M.J. Temporary inferior vena cava filter indications, retrieval rates, and follow-up management at a multicenter tertiary care institution / M.J. Tao [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 2016. – T. 64. – № 2. – P. 430-437.
 332. Tapson V.F. Acute pulmonary embolism / V.F. Tapson // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – T. 358. – № 10. – P. 1037-1052.
 333. Tapson V.F. Evaluation of a device combining an inferior vena cava filter and a central venous catheter for preventing pulmonary embolism among critically ill trauma patients / V.F. Tapson [et al.] // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2017. – T. 28. – № 9. – P. 1248-1254.
 334. Tapson V.F. Systemic thrombolysis for pulmonary embolism: who and how / V.F. Tapson, O. Friedman // *Techniques in vascular and interventional radiology*. – 2017. – T. 20. – № 3. – P. 162-174.
 335. Tiede H. Global burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): an epidemiological analysis / H. Tiede [et al.] // *Eur Respir J*. – 2014. – T. 44. – № Suppl 58. – P. P2326.
 336. Timp J.F. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis / J.F. Timp [et al.] // *Blood*. – 2013. – T. 122. – № 10. – P. 1712-1723.
 337. Tomaselli G.F. ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways / G.F. Tomaselli [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – T. 70. – № 24. – P. 3042-3067.
 338. Tornkvist M. Current evidence of oral anticoagulant reversal: A systematic review / M. Tornkvist, J.G. Smith, A. Labaf // *Thrombosis research*. – 2018. – T. 162. – P. 22-31.

339. Tosetto A. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH) / A. Tosetto [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2012. – T. 10. – № 6. – P. 1019-1025.
340. Triplett D.A. The effect of heparin on the activated partial thromboplastin time. / D.A. Triplett, C.S. Harms, J.A. Koepke // *American journal of clinical pathology*. – 1978. – T. 70. – № 3 Suppl. – P. 556-559.
341. Tritschler T. Predicting recurrence after unprovoked venous thromboembolism: prospective validation of the updated Vienna Prediction Model / T. Tritschler [et al.] // *Blood*. – 2015. – T. 126. – № 16. – P. 1949-1951.
342. Turner T.E. Association of inferior vena cava filter placement for venous thromboembolic disease and a contraindication to anticoagulation with 30-day mortality / T.E. Turner [et al.] // *JAMA network open*. – 2018. – T. 1. – № 3. – P. 1-9.
343. Uppal B. The bedside insertion of inferior vena cava filters using ultrasound guidance / B. Uppal, W.R. Flinn, M.E. Benjamin // *Perspectives in vascular surgery and endovascular therapy*. – 2007. – T. 19. – № 1. – P. 78-84.
344. Usoh F. Long-term follow-up for superior vena cava filter placement / F. Usoh [et al.] // *Annals of vascular surgery*. – 2009. – T. 23. – № 3. – P. 350-354.
345. Van der Hulle T. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis / T. Van der Hulle [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – T. 12. – № 3. – P. 320-328.
346. Van Haren R.M. Hypercoagulability and other risk factors in trauma intensive care unit patients with venous thromboembolism / R.M. Van Haren [et al.] // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2014. – T. 76. – № 2. – P. 443-449.
347. Vayssairat M. What to do with a free-floating venous thrombus / M. Vayssairat, J. Rouffy // *Journal des maladies vasculaires*. – 1991. – T. 16. – № 1. – C. 67-70.

348. Vedantham S. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis / S. Vedantham [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2017. – T. 377. – № 23. – P. 2240-2252.
349. Veeger N.J. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism / N.J. Veeger [et al.] // British journal of haematology. – 2005. – T. 128. – № 4. – P. 513-519.
350. Velmahos G.C. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report—part II: analysis of risk factors and evaluation of the role of vena caval filters / G.C. Velmahos [et al.] // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2000. – T. 49. – № 1. – P. 140-144.
351. Vergho D.C. Tumor thrombus of inferior vena cava in patients with renal cell carcinoma—clinical and oncological outcome of 50 patients after surgery / D.C. Vergho [et al.] // BMC research notes. – 2012. – T. 5. – № 1. – P. 264-269.
352. Verhovsek M. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism / M. Verhovsek [et al.] // Annals of internal medicine. – 2008. – T. 149. – № 7. – P. 481-490.
353. Voet D. Floating thrombi: diagnosis and follow-up by duplex ultrasound / D. Voet, M. Afschrift // The British journal of radiology. – 1991. – T. 64. – № 767. – P. 1010-1014.
354. Wagenhäuser M.U. Open surgery for iliofemoral deep vein thrombosis with temporary arteriovenous fistula remains valuable / M.U. Wagenhäuser [et al.] // Phlebology. – 2018. – T. 33. – № 9. – P. 600-609.
355. Wakefield T.W. Treatment options for venous thrombosis / T.W. Wakefield // Journal of vascular surgery. – 2000. – T. 31. – № 3. – P. 613-620.
356. Wall S.J. van der Fatal recurrent VTE after anticoagulant treatment for unprovoked VTE: a systematic review / S.J. van der Wall [et al.] // European Respiratory Review. – 2018. – T. 27. – № 150. – P. 1-11.

357. Wang S.L. Clinical review: inferior vena cava filters in the age of patient-centered outcomes / S.L. Wang, A.J. Lloyd // *Annals of medicine*. – 2013. – T. 45. – № 7. – P. 474-481.
358. Warwick D. Prevention of venous thromboembolism in total knee and hip replacement / D. Warwick // *Circulation*. – 2012. – T. 125. – № 17. – P. 2151-2155.
359. Watanabe S. Superior vena caval placement of a temporary filter: a case report / S. Watanabe [et al.] // *Vascular surgery*. – 2001. – T. 35. – № 1. – P. 59-62.
360. Weinberg I. Inferior vena cava filters / I. Weinberg, J. Kaufman, M.R. Jaff // *JACC: Cardiovascular interventions*. – 2013. – T. 6. – № 6. – P. 539-547.
361. Weitz J.I. Low-molecular-weight heparins / J.I. Weitz // *New England Journal of Medicine*. – 1997. – T. 337. – № 10. – P. 688-699.
362. Weitz J.I. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism / J.I. Weitz [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – T. 376. – № 13. – P. 1211-1222.
363. Wells P.S. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin: a comparison of patient self-injection with homecare injection / P.S. Wells [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 1998. – T. 158. – № 16. – P. 1809-1812.
364. Wells P.S. Outpatient treatment of patients with deep-vein thrombosis or pulmonary embolism / P.S. Wells // *Current opinion in pulmonary medicine*. – 2001. – T. 7. – № 5. – P. 360-364.
365. Wells P.S. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis / P.S. Wells [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2003. – T. 349. – № 13. – P. 1227-1235.
366. Wells P.S. Treatment of venous thromboembolism / P.S. Wells, M.A. Forgie, M.A. Rodger // *Jama*. – 2014. – T. 311. – № 7. – P. 717-728.
367. White R.H. Effect of weight, sex, age, clinical diagnosis, and thromboplastin reagent on steady-state intravenous heparin requirements / R.H. White [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 1997. – T. 157. – № 21. – P. 2468-2472.

368. White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism / R.H. White // *Circulation*. – 2003. – T. 107. – № 23_suppl_1. – P. 4-8.
369. White R.H. Recurrent venous thromboembolism after surgery-provoked versus unprovoked thromboembolism / R.H. White [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – T. 8. – № 5. – P. 987-997.
370. White R.H. High variation between hospitals in vena cava filter use for venous thromboembolism / R.H. White [et al.] // *JAMA internal medicine*. – 2013. – T. 173. – № 7. – P. 506-512.
371. White R.H. Outcomes after vena cava filter use in noncancer patients with acute venous thromboembolism: a population-based study / R.H. White [et al.] // *Circulation*. – 2016. – T. 133. – № 21. – P. 2018-2029.
372. Widmer L.K. Late results in deep vein thrombosis of the lower extremity. / L.K. Widmer [et al.] // *VASA*. – 1985. – T. 14. – № 3. – P. 264-268.
373. Wilson III J.E. Heparin therapy in venous thromboembolism / J.E. Wilson III, L.J. Bynum, R.W. Parkey // *The American journal of medicine*. – 1981. – T. 70. – № 4. – P. 808-816.
374. Yamashita Y. Indications, applications, and outcomes of inferior vena cava filters for venous thromboembolism in Japanese patients / Y. Yamashita [et al.] // *Heart and vessels*. – 2016. – T. 31. – № 7. – P. 1084-1090.
375. Ye K. Outcomes of stent placement for chronic occlusion of a filter-bearing inferior vena cava in patients with severe post-thrombotic syndrome / K. Ye [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2016. – T. 52. – № 6. – P. 839-846.
376. Yusuf H.R. Hospitalizations of adults ≥ 60 years of age with venous thromboembolism / H.R. Yusuf [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2014. – T. 20. – № 2. – P. 136-142.
377. Zhang F. Development and evaluation of a new biodegradable vena cava filter in a canine model / F. Zhang [et al.] // *Asian journal of surgery*. – 2017. – T. 40. – № 1. – P. 12-16.

378. Zhang H.Y. Free-floating Thrombus Formation in the Inferior Vena Cava / H.Y. Zhang // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2016. – T. 52. – № 1. – P. 46.