

На правах рукописи

ЛЕБЕДЕВ ИГОРЬ СЕРГЕЕВИЧ

**ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ И ЕЕ
РЕЦИДИВА ПРИ ВЕНОЗНОМ ТРОМБОЗЕ**

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва, 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Кириенко Александр Иванович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Баринов Виктор Евгеньевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра хирургии с курсом эндоскопии, профессор кафедры

доктор медицинских наук, доцент

Варданян Аршак Варданович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургии, профессор кафедры доктор медицинских наук

Кунгурцев Евгений Вадимович

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы» отделение неотложной сосудистой хирургии, старший научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.15 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1 и на сайте <http://rsmu.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Венозный тромбоз и тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) по-прежнему остаются насущной проблемой хирургии, которая затрагивает около 5% общей популяции [Carrier M. et al., 2010; Wells P.S. et al., 2014]. 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 [Heit J.A. et al., 2005; Snow V. et al., 2007; Tagalakis V. et al., 2014; Kearon C. et al., 2016]. По данным Dentali F. с соавт. [2016], частота ТЭЛА в Италии составляет 50 случаев на 100 тысяч населения, имея неуклонную тенденцию к увеличению. Кроме того, бессимптомная ТЭЛА у пациентов с венозным тромбозом возникает в 31,6% случаев [Schultz D.J. et al., 2004; Dentali F. et al., 2010].

ТЭЛА и её рецидив служат основной причиной смерти пациентов с тромбозом в системе нижней полой вены (НПВ) [Кириенко А.И. и др., 2017; Goldhaber S.Z. et al., 2012; Guerreiro I. et al., 2019]. Она является третьей по частоте в структуре летальности от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта [Righini M. et al., 2017; Serhal M. et al., 2017]. Ежегодно в США лёгочная эмболия становится причиной смерти от 180000 до 300000 человек [Park B. et al., 2009; Marshall P.S. et al., 2011]. Примерно 20% пациентов с ТЭЛА умирают до момента постановки диагноза, либо в течение первых суток после его верификации [Nagamalesh U.M. et al., 2017]. Еще 11% погибают в течение первых 3 месяцев от момента ТЭЛА даже при адекватно проводимой терапии, что чаще связано с декомпенсацией на её фоне коморбидной патологии [Heit J.A. et al., 1999], 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 [Konstantinides S.V. et al., 2014, 2017; Members A.F. et al., 2014]. 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 [Чернявский А.М., 2019; Tiede H. et al., 2014; Gall H. et al., 2017; Coquoz N. et al., 2018].

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 [Явелов И.С. и др., 2017; Варданян А.В. и др., 2019; Timp J.F. et al., 2013; Ay C. et al., 2017], 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, благодаря отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, стала уже почти общепринятой доктрина необходимости профилактики венозного тромбоза у пациентов высокого риска его возникновения в госпитальных условиях [Варданян А.В. и др., 2006; Савельев В.С. и др., 2010; Лобастов К.В., Баринов В.Е. и др., 2014, 2015, 2016; Андрияшкин А.В. и др., 2015; Аленчева Э.В. и др., 2016; Droege M.E. et al., 2014; Konstantinides S. et al., 2014; Kearon C. et al., 2016]. И это, несомненно, приводит к снижению опасности развития у них ТЭЛА [Kearon C. et al., 2012; Fowler R.A. et al., 2014; Kearon C. et al., 2016]. Вместе с тем не столь очевидна тактика предотвращения ТЭЛА у пациентов с уже возникшим венозным тромбозом.

С этой целью уже более полувека 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. Помимо этого, антикоагулянтная терапия в некоторых случаях становится причиной серьезных кровотечений, которые могут быть смертельными в 25% случаев [Nieto J.A. et al., 2010]. Большинство авторов отмечают, что причиной развития кровотечений является не только передозировка антикоагулянтов, но и наличие у пациента сопутствующей патологии, повышающей риск их возникновения [Hull R.D. et al., 1992; Prandoni P. et al., 2002], 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 [Muriel A. et al., 2014; Mismetti P. et al., 2015; Tomaselli G.F. et al., 2017; Moustafa F. et al., 2018; Tornkvist M. et al., 2018; Mellado M. et al., 2019;].

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) 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 [Turner T.E. et al., 2018].

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 [Hammond C.J. et al., 2009; Spencer F.A. et al., 2010; Stein P.D. et al., 2011; Tao M.J. et al., 2016]. 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 [Wang S.L. et al., 2013]. 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 [Kaufman J.A. et al., 2007]. 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 [Angel L.F. et al., 2011; Kearon C. et al., 2016]. Имплантация кава-фильтра ни в одном из исследований не приводила к достоверному снижению летальности [Decousus H. et al., 1998; Mismetti P. et al., 2015; Jiang J. et al., 2017], статистически значимо уменьшая при этом частоту тромбоэмболии легочных артерий. 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 [Charbonnier B.A. et al., 1998; Group P.S. et al., 2005]

По мнению других исследователей, представляющих Society of Interventional Radiology, хирургическая профилактика ТЭЛА может быть рассмотрена при наличии протяженного флотирующего тромба в илиокавальном сегменте [Кунгурцев Е.В. и др., 2009; Berry R.E. et al., 1990; Hann C.L. et al., 2005; Kölbel T. et al., 2008; Rajasekhar A. et al., 2013]. 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 [Jaff M.R. et al., 2011]. Такими факторами риска могут быть преклонный возраст пациента, сопутствующие заболевания сердца и легких, наличие онкологических заболеваний, эпизоды

легочной эмболии в анамнезе с развитием постэмболической легочной гипертензии, а также флотирующий тромб подвздошно-кавального и даже подвздошно-бедренного сегментов [Barginear M.F. et al., 2012]. По данным Stein P.D. с соавт. [2012-2014], 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 [Stein P.D. et al., 2012; 2014].

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 [Hann C.L. et al., 2005]. 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 [Aryafar H. et al., 2010].

Согласно Российским клиническим рекомендациям хирургическая профилактика показана при невозможности проведения антикоагулянтной терапии, её неэффективности, сопровождающейся распространением тромба в проксимальном направлении, распространенном флотирующем тромбозе, рецидивирующей легочной эмболии с легочной гипертензией [Андрияшкин А.В. и др., 2015].

Каких-либо исследований, указывающих на преимущество одной модели кава-фильтра над другой, не существует. Выбор наиболее часто определяется лишь 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 то же время, накопление опыта поставило перед медицинским сообществом целый ряд вопросов: эффективность и безопасность имплантации фильтров, частота случаев рецидива ТЭЛА, несмотря на его установку [Прокубовский В.И. и др., 2003; Charbonnier V.A. et al., 1998; Jacobs D.G. et al., 2003], отдаленные последствия после имплантации фильтра при его поломке, риск развития тромбоза в зоне имплантации [Kinney T.V. et al., 2003] с последующем

формированием тяжелой посттромбофлебитической болезни нижних конечностей [Hajduk V. et al., 2010; McAree B.J. et al., 2013; Pan Y. et al., 2016; Ye K. et al., 2016]. Частота осложнений имплантации кава-фильтра варьирует от 4% до 11%, приводя к летальному исходу в 0,12% случаев [Joels C.S. et al., 2003; Nazzal M. et al., 2010; Sarosiek S. et al., 2013; Jia Z. et al., 2015]. 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 [Angel L.F. et al., 2011; McLoney E.D. et al., 2013; Jia Z. et al., 2015; Sutphin P.D. et al., 2015]. 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 [Deso S.E. et al., 2016]. 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 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 [Brown J.D. et al., 2017].

Снимать или не снимать кава-фильтр? Принятие решения об удалении фильтра ассоциируется с необходимостью наблюдения за пациентом. На практике, частота удаления фильтра не превышает 25-30%, и даже среди пациентов до 35 лет составляет лишь 42% [Grande W.J. et al., 2005; Kirilcuk N.N. et al., 2005; Morales J.P. et al., 2013]. 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 [Andreoli J.M. et al., 2014].

До настоящего времени остаются нерешенными вопросы необходимости хирургической профилактики при таких клинических ситуациях как рецидивирующая тромбоемболия легочных артерий, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, острый венозный тромбоз во время беременности, тактика при распространении флотирующей части тромба на ренальный и супраренальный отделы нижней полой вены, когда имплантация кава-фильтра невозможна, место в клинической практике вмешательств на бедренном венозном сегменте с целью предотвращения ТЭЛА. Появление новых групп лекарственных средств существенно изменило терапию, сделало возможным её проведение

амбулаторно даже среди пациентов с эпизодом ТЭЛА. Таким образом, можно констатировать отсутствие единой концепции использования различных мер предотвращения ТЭЛА и её рецидива в клинической практике.

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 данного 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.

Показано, что при определении 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 кавального 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 полой 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, тяжёлый коморбидный 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 Ink. (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 доложены и обсуждены на Общероссийском хирургический 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 хирургических отделений ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ 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 опубликованы 23 научные работы, 17 из которых – в ведущих рецензируемых научных журналах, определённых ВАК при Минобрнауки России (5 – в журналах, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Scopus)

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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 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 в 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 ГКБ №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 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 был $59,1 \pm 16,1$ лет. Продолжительность догоспитального этапа достигала $9,7 \pm 11,3$ дня.

Установленные в процессе лечения факторы риска развития ВТЭО представлены в таблице 1. 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.

Таблица 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%)
Хирургические операции (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%)

Оперативные вмешательства, проведенные у рассматриваемого контингента больных представлены в таблице 2.

Таблица 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 и 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.

Наиболее часто (292 случая) среди 1372 исследуемых пациентов в обеих группах (тромбоз с ТЭЛА и без неё) проведена имплантация кава-фильтра. 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 факта перенесенной лёгочной эмболии в определении показаний к имплантации кава-фильтра. Из 292 анализируемых случаев в 166 (56,8%) использованы съемные модели кава-фильтров. Изучен возраст пациентов, перенесших размещение тех или иных моделей, взаимосвязь с имеющимися у них факторами риска.

Исследовано состояние имплантированных 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, которому 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 2).

У пациентов основных клинических групп анализирована результативность различных видов антикоагулянтной терапии, проводимой в стационаре. В данной части работы этот вопрос изучен 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.

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.

Один из разделов диссертационного исследования посвящен оценке тяжести ТЭЛА. Для этого из 621 пациента второй группы выбраны 466, прошедших необходимый комплекс обследований (75,0%). 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.

Патологоанатомическую часть исследования составили 558 из 3178 аутопсий, по результатам которых выявлена ТЭЛА любой локализации и давности. Исследования выполнены в патологоанатомических отделениях ГБУЗ ГKB №1 им. Н.И. Пирогова, а также ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница» и ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер». 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. Полученные данные о локализации тромботического процесса в системе нижней полой вены соотнесены с данными 602 пациентов второй группы клинической части исследования, у которых тромбоз также стал источником ТЭЛА.

Методы исследования

Обследование больных проводили по принятой в стационаре единой программе ведения таких больных что полностью соответствовало действующим медико-экономическим стандартам.

Ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) выполняли на аппаратах экспертного класса «Philips HD-11», «MYLAB 70 ESAOTE», «TOSHIBA Aplio MX», «TOSHIBA Aplio 500», «Vivid E90». 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. Эхокардиографию (Эхо-КГ) выполняли на аппарате экспертного класса «Vivid E90» с секторальным датчиком с частотой 2,5-5 МГц. Протокол обоих исследований стандартизирован. На стационарном и амбулаторном этапах лечения выполнено 3310 и 520 исследований соответственно.

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. За время набора материала для диссертационного исследования выполнена имплантация 292 различных моделей кава-фильтров в типичную позицию. Все имплантации осуществляли через вышеуказанный доступ, всего проведено 341 вмешательство.

Компьютерную томографию органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением проводили для верификации диагноза ТЭЛА. Исследование выполняли на аппаратах Philips Brilliance 40 и Toshiba Aquilion Prime с использованием 100 мл контрастного препарата («Оптирей», «Омнипак») с концентрацией йода 350 мг/мл. Протокол исследования стандартизирован, проведено 452 исследования.

Радионуклидные исследования выполняли на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе, совмещенном с рентгеновским томографом (ОФЭКТ+КТ) Discovery 670 компании «General Electric» с использованием альбумина меченого Tc^{99} 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. Всего проведено 204 исследования.

Исследование системы гемостаза выполнено на автоматических анализаторах гемостаза «ACL Elite Pro» и «ACL TOP 700». Исследования выполняли с целью контроля антикоагулянтной и тромболитической терапии.

Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи программ IBM SPSS Statistics for Windows 16.0® SPSS Ink. (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 приводили 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 вводили 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% доверительный интервал (для показателей, предполагающих 2 категории, этот 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 проводили 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.

В качестве возможных методов выявления взаимосвязей между различными характеристиками пациентов выбрана многофакторная оценка регрессии Кокса. В качестве основы для статистических выводов относительно указанных взаимосвязей рассчитан коэффициент распространённости (в тексте диссертации этот показатель чаще обозначали, как частота встречаемости или распространённости) для различных категорий пациентов (prevalence ratio, PR). 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные патологоанатомического исследования о частоте ТЭЛА и её динамике представлены в таблице 3. Результаты 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 её 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. Следует обратить внимание на данные Департамента здравоохранения Москвы, согласно которым летальность от ТЭЛА по всем стационарам города в эти годы достигла 7,2%.

Таблица 3 – 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	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	Все стационары Москвы	2011-2013	90543	-	6519 (7,2)

Анализ соотношения уровня тромботического поражения системы нижней полой вены и других возможных источников ТЭЛА с локализацией тромбоемболов в легочном артериальном русле показал следующие результаты, представленные в таблице 4.

Таблица 4 – Источники ТЭЛА различной локализации по результатам патологоанатомического исследования

Локализация эмболов в лёгочных артериях (ЛА)	Локализация тромбоза источника ТЭЛА - n (%)						Не выявлен
	Поверхностные	Сегменты системы НПВ			Система ВПВ	Прав. сердце	
		Берцово-подколенный	Бедренный	Илиокавальный			
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 4 следует, что источник ТЭЛА не был обнаружен лишь в 4,1% случаев. Это может быть следствием миграции всего тромба (целиком) из места своего возникновения в лёгочное сосудистое русло.

Данные об источниках ТЭЛА среди пациентов клинической части исследования из второй группы представлены в таблице 5.

Таблица 5 – 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%)

Обращают на себя внимание следующие обстоятельства. Во-первых, 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%) и обусловлено «эмболией без остатка», когда весь тромботический материал из венозного русла мигрирует в лёгочное сосудистое русло.

Таким образом, основным источником ТЭЛА по данным патологоанатомического и клинического исследований служит тромбоз в системе нижней полой 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.

При анализе факторов, определяющих развитие ТЭЛА при венозном тромбозе среди 1372 пациентов, были получены следующие результаты.

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%). На основании регрессионного анализа, данные которого представлены в таблице 6 выявлено, что коэффициент распространённости ТЭЛА для мужчин в 1,1 раза больше, чем для женщин.

Таблица 6 – Результаты оценки регрессий Кокса для вероятности ТЭЛА среди всех пациентов с тромбозом вен нижних конечностей

Переменная/ Категория	Коэффициент распространённости ТЭЛА [95% доверительный интервал]
Мужчины (базовая категория - женщины)	1.134* [1.007,1.277]
Возраст (базовая категория - менее 45 лет)	0,933
45-59 лет	[0.787,1.107]
60-74 года	0.811* [0.683,0.962]
более 74 лет	0.663** [0.540,0.814]
Локализация тромбоза на момент поступления в стационар, максимальный уровень (базовая категория - голень (дистальный тромбоз) Проксимальный тромбоз	1.236* [1.020,1.499]
Двусторонний тромбоз (базовая категория - односторонний)	1.340** [1.171,1.534]
Терапевтическая патология (базовая категория – её отсутствие)	2.002** [1.774,2.259]

Примечание: * $p<0.05$; ** $p<0.001$

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. Следует подчеркнуть, что в исследование включены пациенты, выжившие после эпизода ТЭЛА к моменту госпитализации в стационар. Видимо, пациенты старшей возрастной группы, состояние многих из которых существенно отягощено коморбидной патологией, умирают вне стационара в домашних условиях, не дождавшись госпитализации. Полученные нами данные на основании многофакторного анализа вероятности ТЭЛА свидетельствуют, что при прочих равных условиях с увеличением возраста пациента на 1 год на момент госпитализации встречаемость ТЭЛА с возрастом уменьшается в 1,01 раза. Возможные причины этого изложены нами выше. 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.

Дополнительные факторы риска возникновения ВТЭО. Верификация факторов риска развития венозного тромбоза в период госпитализации необходима, поскольку они влияют на выбор лечебной тактики, учитываются при решении вопроса о необходимости хирургических методов профилактики ТЭЛА, играют основную роль при определении продолжительности антикоагулянтной профилактики рецидива венозного тромбоза в амбулаторном периоде. Полученные данные представлены на рисунке 1.

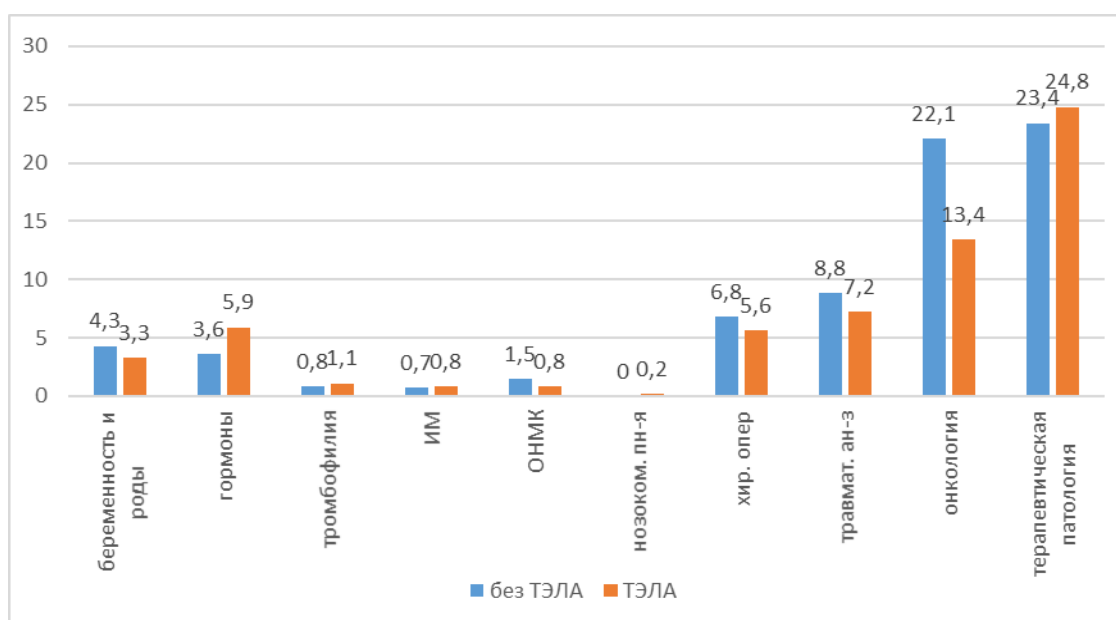


Рисунок 1 – Частота выявляемых факторов риска ВТЭО

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.

Нами проведен анализ продолжительности заболевания у пациентов сравниваемых групп (рисунок 2).

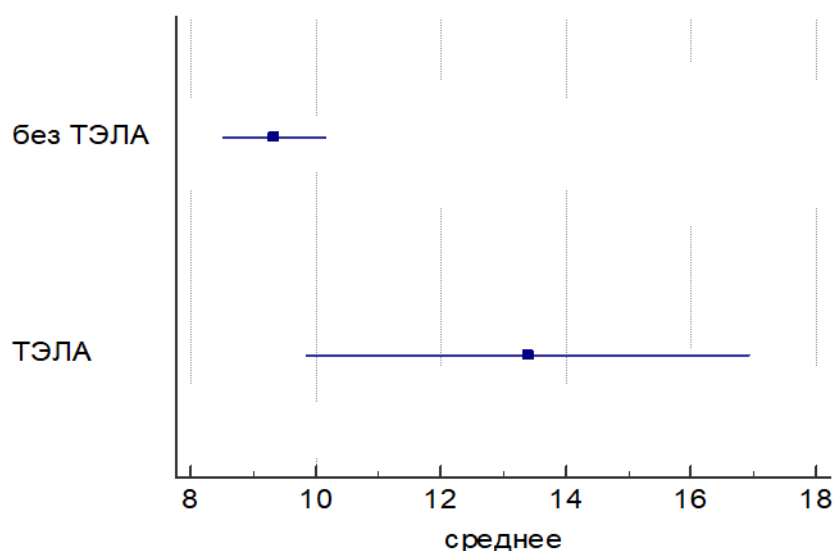


Рисунок 2 – Длительность заболевания в анализируемых группах

В первой группе (венозный тромбоз без ТЭЛА) средняя длительность заболевания к моменту поступления в стационар составила $9,3 \pm 11$ дней. У пациентов второй группы (венозный тромбоз, осложнённый ТЭЛА) первые симптомы тромботического поражения в системе нижней полой вены появились значительно раньше: за $12,5 \pm 12,8$ суток до госпитализации. Различия в длительности заболевания между двумя группами оказалась статистически значимы ($p=0,002$). Установлено, что каждый дополнительный день длительности заболевания до назначения антикоагулянтной терапии в лечебном стационаре увеличивает её вероятность в 1,02 раза (на 2,0%).

Характеристика тромбов, потенциальных источников ТЭЛА

Локализация проксимального тромба (в ряде случаев тромбоз носил двусторонний характер) в анализируемых группах на момент поступления в стационар представлена в таблице 7.

Таблица 7 – 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		

Установлено, что частота венозного тромбоза проксимальнее подколенной вены в анализируемых группах не различалась, достигая 71,5%. Флотирующие тромбы в обеих группах достоверно чаще локализовались в бедренном и илиокавальном сегментах чем в голеноподколенном.

Значительное число пациентов в обеих группах (217 больных или 15,8%) имели двустороннюю локализацию тромботического поражения магистральных вен нижних конечностей либо таза (рисунок 3). Частота такого тромбоза в первой группе составила 12,9% (97 пациентов), во второй – достоверно ($p=0,001$) чаще – 19,3% (120 больных).

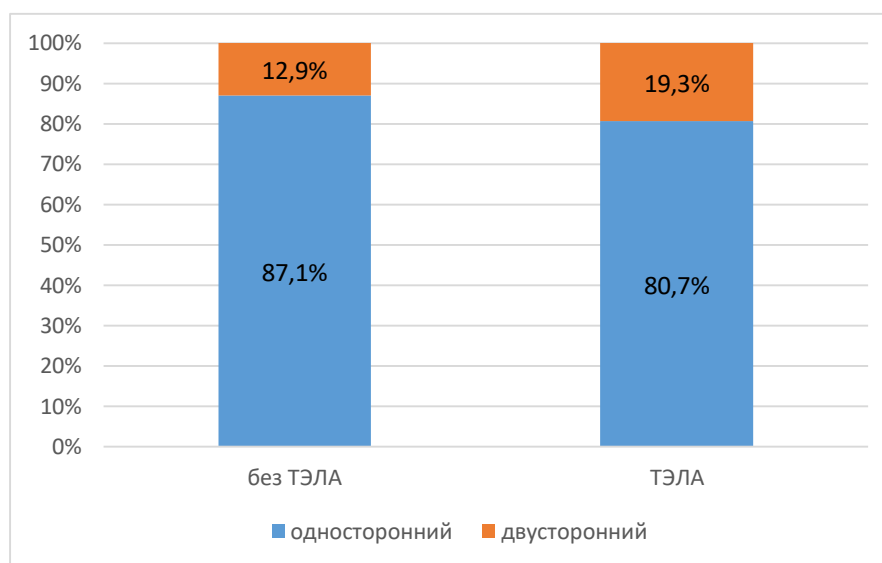


Рисунок 3 – Частота двусторонней локализации тромбоза в анализируемых группах пациентов

Установлено, что двусторонняя локализация венозного тромбоза увеличивает риск возникновения легочной эмболии в 1,3 раза.

Проведенный межгрупповой анализ показал (рисунок 4), 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 ($p=0,045$). 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.

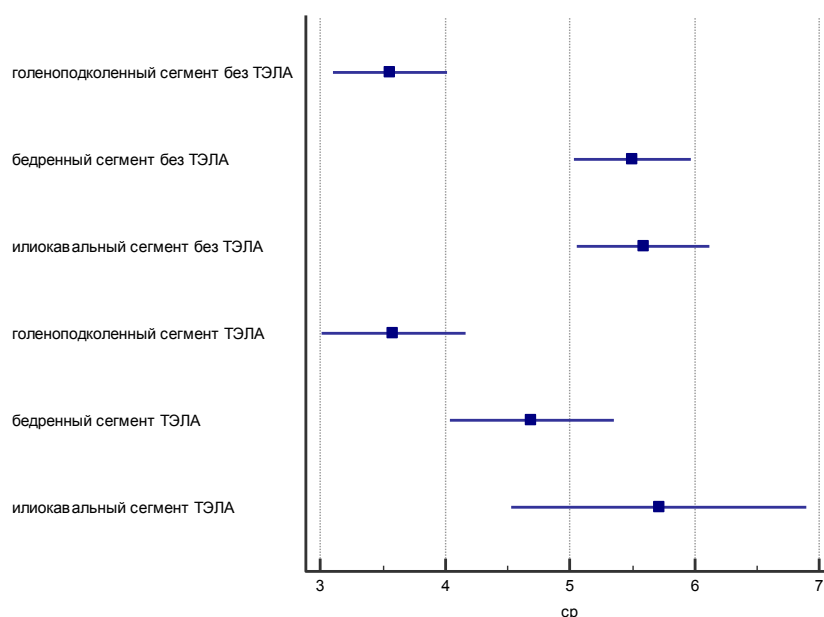


Рисунок 4 – Протяженность флотирующей части тромба по сегментам в анализируемых группах

Полученные результаты статистического анализа по оценке вероятности ТЭЛА к моменту госпитализации в стационар представлены ранее в таблице 6. 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. Также отмечено, 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.

Хирургическая профилактика ТЭЛА

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. Среди пациентов, ранее перенесших ТЭЛА, в сравнении с теми, у которой её не было, частота выполнения хирургической профилактики достоверно выше – 25,6% и 17,7% соответственно ($p < 0,001$).

Проведенный межгрупповой анализ 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 (таблице 8).

Таблица 8 – 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.

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.

Нами изучена протяженность и локализация флотирующего тромба, при которых была выполнена или не выполнена хирургическая профилактика, как критерии необходимости имплантации кава-фильтра. В первой группе (тромбоз без ТЭЛА) у пациентов, которым имплантирован кава-фильтр, протяженность флотирующей части тромба была достоверно ($p < 0,001$) больше: $6,5 \pm 2,7$ см, чем среди тех, кому проводилась только антикоагулянтная терапия - $4,4 \pm 2,5$ см. Во

второй группе (тромбоз, осложнённый ТЭЛА) у пациентов, которым выполнена имплантация кава-фильтра протяженность флотирующего тромба также была достоверно больше ($5,6 \pm 2,9$ см), чем среди тех, кому проводилась только антикоагулянтная терапия ($3,8 \pm 2,3$ 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.

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 «Ortease», удаляемое в течение 3-х недель или постоянного – «Trepase»: $37 \pm 8,9$ лет; $58,9 \pm 14,1$ и $67,7 \pm 11,1$ лет соответственно (рисунок 5).

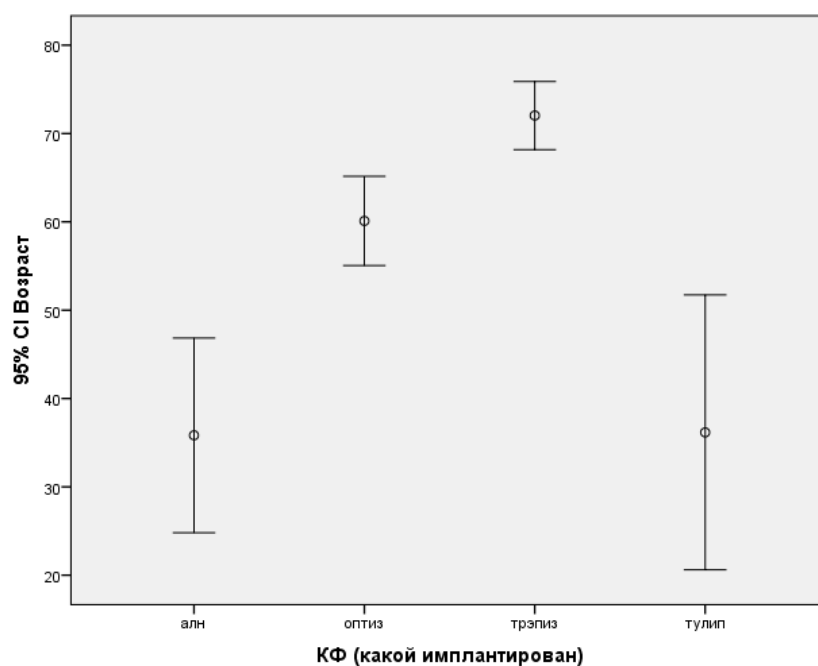


Рисунок 5 – Возраст пациентов, у которых использовали разные кава-фильтры

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. Все вышеобозначенные пациенты, перенесшие имплантацию кава-фильтра (267 человек), были разделены на три группы (таблица 9) в зависимости от состояния фильтра к моменту окончания стационарного этапа лечения: фильтр проходим ($n=181$), тромбирован ($n=40$) или имеются признаки его эмболической окклюзии ($n=46$).

Таблица 9 – 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	

Нами проведены сравнения характеристик этих пациентов. Межгрупповые различия по демографическим критериям 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. Полученные данные позволяют констатировать, что локализация проксимальной части тромба оказывает непосредственное влияние на генез окклюзии фильтрующего устройства. Чаще всего фильтр был проходим при исходном тромбозе голеноподколенного 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.

Немаловажную роль в частоте и причине тромботического события в зоне расположения кава-фильтра играла протяженность свободной части тромба (таблица 10). 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 проходимым кава-фильтром – $6,1 \pm 2,3$ см ($p < 0,001$).

Таблица 10 – Зависимость состояния фильтра от протяженности флотирующего тромба

Характеристика флотирующего тромба	Состояние кава-фильтра по итогам лечения в стационаре			Всего больных* (n=218)
	Проходим (n=44)	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

Результаты оценки спецификаций регрессии Кокса для отрыва тромба во время лечения в стационаре на фоне антикоагулянтной терапии представлены в таблице 11. Полученные данные свидетельствуют, что с увеличением возраста пациента на 1 год риск отрыва тромба возрастает, в среднем, в 1,03 раза, при прочих равных условиях. Риск отрыва тромба существенно выше при локализации тромба на уровне бедренного сегмента, а точнее общей бедренной вены по сравнению с нижней поллой веной. Риск отрыва флотирующего тромба более чем в 25 раз превышает риск отрыва тромба при окклюзивном или пристеночном характере проксимальной его части. 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. 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.

Таблица 11 – Результаты оценки регрессий Кокса для риска отрыва тромба во время лечения в стационаре

Переменная/ Категория	Коэффициент распространённости ТЭЛА [95% доверительный интервал]
Возраст (лет)	1.031** [1.009,1.054]
Характер тромбоза (базовая категория - неэмболоопасный) Эмболоопасный	25.624*** [5.727,114.653]
Длина свободной части тромба, максимальная (базовая категория - 0 см, неэмболоопасный тромб)	
0,1 – 3 см	3,158 [0.394,25.292]
3,1 – 4,5 см	7.034* [1.225,40.380]
4,6 – 7 см	22.478*** [4.454,113.431]
более 7 см	64.058*** [12.636,324.748]
Локализация тромбоза на момент поступления в стационар, максимальный уровень (базовая категория – НПВ) Общая бедренная вена	4.319* [1.219,15.307]
Двусторонний тромбоз (базовая категория - односторонний)	1.608* [0.772,3.351]
Онкология, химиотерапия или метастазы без выявленного первоначального источника (базовая категория – её отсутствие)	1.979* [1.023,3.827]
Травматологический анамнез (базовая категория – его отсутствие)	2.245* [1.035,4.871]

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

Нестандартные ситуации, возникающие при проведении хирургических вмешательств, направленных на предотвращение ТЭЛА

В практической деятельности 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. 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. Третий – выполнить эндоваскулярное удаление флотирующего тромба целиком или его проксимальной части, располагающейся на уровне и выше почечных вен. Следует подчеркнуть, что эта операция и по сей день используется не часто.

Освобождая инфраренальный отдел нижней полой вены, мы изначально пытались решить две задачи: одна – создать площадку для размещения кава-фильтра, другая – максимально удалить тромботические массы для улучшения гемодинамических показателей и уменьшения риска нарастания тромба с тромбозом кава-фильтра. Однако со временем, после выполнения «идеальной» тромбэктомии, когда весь инфраренальный отдел становится свободным, мы стали воздерживаться от установки кава-фильтра. Сегодня частота таких тромбэктомий без размещения с профилактической целью фильтрующего устройства достигает 30%.

Среди профилактических мер при *тромбозе дистальнее паховой связки* можно выделить вмешательства на бедренной вене. 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. У наших больных выполнено 35 вмешательств, что составило 8,7% от всех флотирующих тромбов, расположенных в голеноподколенном и бедренном сегментах (таблица 12). Частота его выполнения к настоящему времени сократилась, за последние 15 лет более чем в 2 раза.

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. Наш опыт показывает, что перевязка бедренной вены в отдаленной перспективе не увеличивает риск развития рецидива тромбоза и тяжесть проявлений хронической венозной недостаточности.

Таблица 12 – Протяжённость флотирующих тромбов и наличие/отсутствие ТЭЛА у пациентов с профилактическими вмешательствами на бедренной вене

Протяжённость 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%)

Полученные нами данные подтверждают эффективность и безопасность данной методики. 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 см и более.

В клинической практике не так уж редко встречаются случаи *вторичных опухолевых тромбов* в системе нижней полой вены. 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. При распространении опухолевого тромба на правые отделы сердца целесообразно использование второго - торакального доступа, при котором проксимальная часть тромба может быть удалена во время временного пережатия полых вен. Этап удаления опухолевого тромба, как правило, должен предшествовать мобилизации и удалению новообразования, которое послужило его причиной. Подобный порядок действий позволяет снизить риск интраоперационной легочной эмболии. Он рационален и в случае распространения опухолевого тромба на правые отделы сердца. Временная окклюзия верхней полой вены, пережатие почечных вен, инфраренального отдела нижней полой вены и в ряде случаев гепатодуоденальной связки позволяют избежать фатальной кровопотери во время внутрисердечного этапа операции. Для предотвращения интраоперационной эмболии представляется целесообразным у некоторых больных выделять нижнюю полую вену в её проксимальном сегменте внутривнутрикардиально после мобилизации печени при лапаротомном доступе и рассечения диафрагмы. При

наличии в дистальном отделе коагуляционного тромба операция может быть завершена пликацией нижней полой вены.

Антикоагулянтная терапия как способ предотвращения ТЭЛА

Нами проведен ретроспективный анализ результативности различных видов антикоагулянтной терапии, проведенной в стационаре пациентам с венозным тромбозом и ТЭЛА, включенным в исследование. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Частота прогрессирования ТГВ (по данным повторного УЗАС) при различных видах антикоагулянтной терапии проводимой в стационаре

Применяемые антикоагулянты	Количество обследованных пациентов n (%)	Прогрессирование ТГВ		Критерий Фишера	
		Всего случаев n	Процент от случаев с данным видом терапии	ϕ	p
НФГ ^{1*}	616 (45,7%)	56	9,1%		
НФГ + 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 + 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 пероральные антикоагулянты

Из таблицы 13 следует, что неэффективной терапия оказалась в 96 случаях (7,1%). Во всех остальных наблюдениях (1251 пациент) она была эффективной, то есть препятствовала нарастанию тромба в проксимальном направлении. 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 антикоагулянтom (Ривароксабан), когда терапия оказалась неэффективна в 3,5% случаев. 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.

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 (таблица 14).

Таблица 14 – Результаты оценки регрессий Кокса для перехода флотирующего тромба в пристеночный/ уменьшения длины свободной части тромба

Переменная/ Категория	Отношение рисков уменьшения длины флотирующих тромбов [95% доверительный интервал]	Отношение рисков перехода эмболоопасного тромба в неэмболоопасный [95% доверительный интервал]
Локализация тромбоза на момент поступления в стационар, максимальный уровень (базовая категория – НПВ)		
Вены голени	8.810** [5.148,15.077]	-
Подколенная вена	1.956** [1.178,3.249]	2.030* [1.131,3.644]
Поверхностная бедренная вена	2.040** [1.260,3.304]	1.996* [1.135,3.508]
Локализация тромбоза на момент поступления в стационар (базовая категория – голенно-подколенный сегмент)		
Илиокавальный сегмент	0.645* [0.439,0.947]	0.549** [0.356,0.844]
Длина свободной части тромба (см)	1.043* [1.004,1.083]	1.050* [1.007,1.094]
Длина свободной части тромба (базовая категория - менее 7 см)		
более 7 см	1.446* [1.028,2.035]	1.802** [1.257,2.585]

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

Установлено, что переход флотирующего тромба в пристеночный, равно как и уменьшение длины свободной части тромба наблюдается существенно чаще для начально более низких уровней тромбоза: вероятность по сравнению с НПВ при исходной локализации тромба на уровне подколенной и поверхностной бедренной вен выше в 2 раза. В целом для флотирующих тромбов, вероятность уменьшения свободной части тромба либо переход в пристеночный тромб для исходно расположенных в голеноподколенном сегменте в 1,6 - 1,8 раза выше, чем тромба, расположенного в илеокавальном сегменте.

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 протяженности 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 выше, чем для менее длинных тромбов, при прочих равных условиях.

Нами прослежены *повторные госпитализации* наших пациентов соответственно в сроки от 1,5 до 5 лет, данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 – 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%)			

Всего в клинику были повторно 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%, тромбоэмболия 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%. Из представленных данных следует, что наиболее частой причиной рецидива тромботических событий у наших пациентов было отсутствие адекватно проводимой вторичной профилактики. Хорошо контролируемый прием антивитаминов К оказался не менее эффективен более современных лекарственных средств.

Оценка тяжести поражения легочного сосудистого русла

Среди пациентов с ТЭЛА (у 466 пациентов, имеющих необходимый для анализа комплекс обследований), нами проведено исследование, в котором соотнесена локализация эмболического поражения лёгочного артериального русла, установленная 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.

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 долевыми либо сегментарных ветвях легочных артерий.

У 194 пациентов (41,7%) верифицирована тромбоэмболия долевыми 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%.

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. 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 ($p=0,006$).

Степень коллабирования НПВ (50% и более), как оказалось, позволяет достоверно ($p<0,0001$) судить о тяжести гемодинамических последствий ТЭЛА. 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.

Выявление критических (шок) или субкритических (высокая лёгочная гипертензия, правожелудочковая недостаточность, наряду с маркерами повреждения миокарда) 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.

Полученные нами результаты позволяют констатировать, что системный тромболизис у пациентов с ТЭЛА не оказывает значимого эффекта на источник эмболизации: уровень тромбоза остается в большинстве случаев неизменным. У 34,0% 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. Опыт показывает, что среди пациентов с невозстановленным легочным кровотоком, 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

На основании полученных данных разработан алгоритм действий хирурга при венозном тромбозе, направленных на недопущение эмболизации лёгочного артериального русла (рисунок 6).

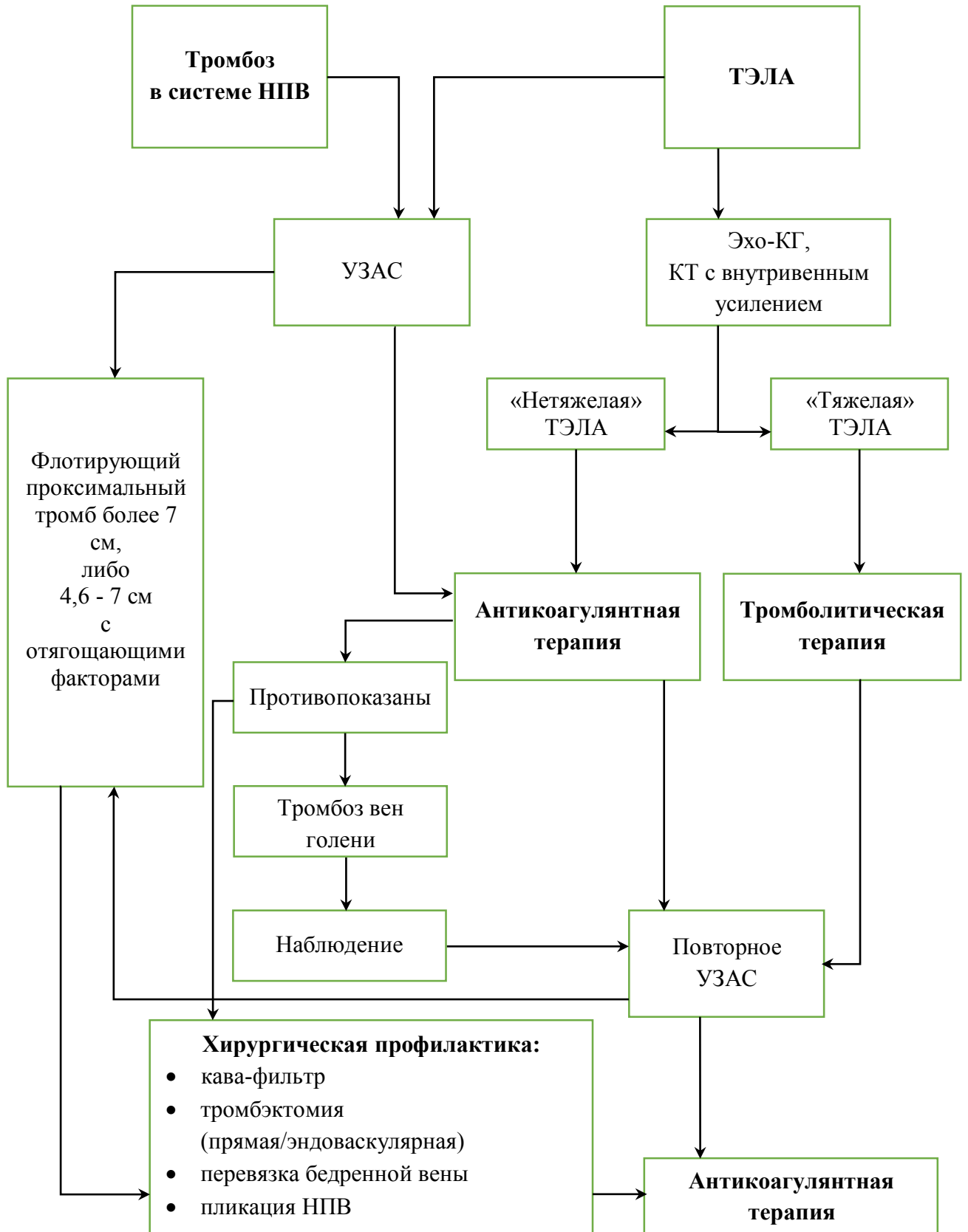


Рисунок 6. Алгоритм предотвращения ТЭЛА и ее рецидива при тромбозе в системе НПВ.

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 2,0%).
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 коморбидный 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 раза чаще, чем тромботическая, напротив, при поражении илиокавального сегмента чаще регистрировался ее 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 противэмболического 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 66,0% - 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 коморбидный 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 тромболитизис 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.

Перспективы дальнейшей разработки темы. 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лебедев, И.С. Профилактика венозных тромбоземболических осложнений в хирургической практике / А.И. Кириенко, С.Г. Леонтьев, И.С. Лебедев, Е.И. Селиверстов // *Consilium Medicum*. – 2006. – Т. 8. – № 7. – С. 78-80.
2. Лебедев, И.С. Первичная и вторичная профилактика острого венозного тромбоза: кому и как ее проводить? / С.Г. Леонтьев, И.С. Лебедев // *Consilium Medicum*. – 2007. – Т. 9. – № 7. – С. 95-97.
3. Лебедев, И.С. Лечение тромбоза в системе нижней полой вены. Как избежать ошибок? / А.И. Кириенко, С.Г. Леонтьев, И.С. Лебедев, Е.И. Селиверстов // **Ангиология и сосудистая хирургия**. – 2007. – Т. 13. – № 4. – С. 99-102.
4. Лебедев, И.С. Удаление опухолевого тромба из правого предсердия и нижней полой вены у больной с лейомиоматозом / А.И. Кириенко, А.А. Матюшенко, С.А. Капранов, А.П. Ракша, И.С. Лебедев, П.А. Кириенко // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова**. – 2007. – № 3. – С. 57-59.
5. Лебедев, И.С. Алгоритм ведения больных с острым венозным тромбозом / А.И. Кириенко, С.Г. Леонтьев, И.С. Лебедев, Е.Б. Петухов., Е.И. Селиверстов, И.Ю. Лапшина // **Флебология**. – 2008. – Т. 2. – № 1. – С. 58-62.
6. Лебедев, И.С. Тромбоземболия легочной артерии, глава 14 / А.И. Кириенко, А.А. Матюшенко, И.С. Лебедев; под общей редакцией Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова // М.: «ГЭОТАР-Медиа». – 2012. – 848 с.
7. Лебедев И.С. Профилактика рецидива тромбоза глубоких вен нижних конечностей промежуточными дозами низкомолекулярных гепаринов / С.Г. Леонтьев, А.В. Миронов, Л.Л. Гусев, И.С. Лебедев, Е.П. Москаленко, А.И. Кириенко, В.В. Андрияшкин // **Флебология**. – 2013. – Т. 7. – № 2. – С. 15-20.

8. Лебедев, И.С. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение имплантации кава-фильтра / А.И. Кириенко, В.В. Андрияшкин, Ю.Н. Колосов, И.С. Лебедев, М.С. Багирян // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова**. – 2013. – № 10. – С. 53-55
9. Лебедев, И.С. Тромбоз супраренального отдела нижней полой вены и правого предсердия при раке желудка / А.И. Кириенко, В.В. Андрияшкин, И.С. Лебедев, М.С. Багирян, Н.А. Бабакова // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова**. – 2014. – № 8. – С. 81-82.
10. Лебедев, И.С. Оперативные вмешательства для лечения и предотвращения тромбоэмболии легочных артерий / А.А. Карпенко, В.В. Андрияшкин, Е.С. Ан, А.В. Балашов, Д.А. Сон, И.С. Лебедев, А.И. Кириенко // В книге: Тромбоэмболия легочных артерий. Как лечить и предотвращать. Москва. – 2015. – С. 123-167
11. Лебедев, И.С. Тромбоз правого предсердия и нижней полой вены при опухоли правой почки / А.И. Кириенко, С.П. Даренков, В.В. Андрияшкин, С.В. Котов, И.С. Лебедев, В.Г. Краснов, О.И. Ефремова // **Анналы хирургии**. – 2015. – № 6. – С. 36-39.
12. Лебедев, И.С. Лечение тромбоза глубоких вен с использованием перорального ингибитора тромбина / Е.Ю. Солдатский, И.С. Лебедев, И.А. Золотухин // **Флебология**. – 2015. – Т. 9. – № 1. – С. 26-29.
13. Лебедев, И.С. Особенности течения посттромботической болезни у пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен голени и подколенной вены / Е.Ю. Солдатский, С.М. Юмин, В.Ф. Агафонов, И.С. Лебедев, И.А. Золотухин // **Флебология**. – 2015. – Т. 9. – № 3. – С. 21-26.
14. Лебедев, И.С. Как обоснованно сделать предположение о наличии тромбоэмболии легочных артерий: насколько помогают диагностические шкалы / А.В. Миронов, С.Г. Леонтьев, Ф.С. Устинов, О.И. Ефремова, И.С. Лебедев, А.И. Кириенко // **Новости медицины и фармации**. – 2015. – № 10 (543). – С. 18-20
15. Лебедев, И.С. Смена тромболитического препарата в процессе лечения массивной тромбоэмболии легочных артерий / С.Г. Леонтьев, К.В. Кирсанов, О.В. Игнатенко, И.С. Лебедев, Е.С. Иванчикова, М.С. Леонтьева // **Флебология**. – 2016. – Т. 10. – № 3. – С. 146-150.
16. Лебедев, И.С. Антикоагулянтная терапия венозных тромбоэмболических осложнений: от рандомизированных клинических исследований к данным реальной клинической практики / Е.И. Селиверстов, И.С. Лебедев, С.Г. Леонтьев // **Флебология**. – 2016. – Т. 10. – № 2. – С. 106-111.
17. Лебедев, И.С. Тромбоэмболия лёгочных артерий в многопрофильном стационаре: результаты патологоанатомического исследования / А.И.

- Кириенко, И.С. Лебедев, Н.И. Полянко, О.О. Орехов, А.П. Ракша, О.О. Турищева, Е.С. Иванчикова, М.А. Чумакова, С.Г. Гаврилов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2017. – Т. 176. – № 4. – С. 60-66.
18. Лебедев, И.С. Ведение пациентов с острым тромбозом глубоких вен при необходимости неотложного хирургического вмешательства / О.И. Ефремова, В.В. Андрияшкин, В.Е. Васильев, И.С. Лебедев // **Флебология**. – 2017. – Т. 11. – № 3. – С. 164-169.
19. Лебедев, И.С. Венозные тромбоэмболические осложнения на фоне антикоагулянтной профилактики у пациентов с показаниями к операции при костной травме: данные поперечного исследования / О.И. Ефремова, А.И. Кириенко, И.С. Лебедев, А.В. Андрияшкин, А.С. Грищенкова, Г.В. Коробушкин // **Флебология**. – 2018. – Т. 12. – № 1. – С. 12-17.
20. Лебедев, И.С. Ведение пациентов с острым тромбозом глубоких вен, нуждающихся в оперативных вмешательствах на органах брюшной полости или забрюшинного пространства / О.И. Ефремова, В.В. Андрияшкин, И.С. Лебедев, А.В. Андрияшкин, И.А. Золотухин, А.И. Кириенко // **Флебология**. – 2018. – Т. 12. – № 1. – С. 30-34.
21. Лебедев, И.С. Источники тромбоза легочных артерий по данным патологоанатомического и клинического исследований / А.В. Сажин, И.С. Лебедев, С.Г. Гаврилов, Т.В. Нечай, Д.И. Шишкина, В.С. Нечай, О.И. Ефремова, А.И. Кириенко // **Флебология**. – 2019. – Т. 13. – №3. – С. 202-210.
22. Лебедев, И.С. Биполярный венозный тромбоз как источник тромбоза легочных артерий / И.С. Лебедев, В.В. Андрияшкин, С.Г. Леонтьев, В.Ф. Кузнецова, Д.А. Чуриков, А.И. Кириенко // **Флебология**. – 2019. – Т. 13. – №4. – С. 346-349.
23. Лебедев, И.С. Использование эндоваскулярных вмешательств при тромботических и геморрагических осложнениях злокачественного новообразования / И.С. Лебедев, М.А. Масленников, С.Г. Леонтьев, Е.С. Платова, В.А. Антипов, А.И. Кириенко // **Флебология**. – 2019. – Т. 13. – №4. – С. 350-352.