

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК 617.57; 616.13-005.755-089-07

**Раджабов Дориюш Раджабович**

**СРАВНЕНИЕ ДВУХ СТРАТЕГИЙ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ВЕНОЗНОГО  
ТРОМБОЗА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА  
ТЕЧЕНИЕ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**

**Д и с с е р т а ц и я**

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**по специальности**

**14.01.26-Сердечно-сосудистая хирургия**

**Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Султанов Д.Д.**

Душанбе – 2022

## Оглавление

<b>Список сокращений и условных обозначений .....</b>	<b>4</b>
<b>Введение .....</b>	<b>5</b>
<b>Глава 1. Обзор литературы. Нерешенные вопросы диагностики и лечения острого венозного тромбоза и факторы, влияющие на течение посттромботической болезни .....</b>	<b>13</b>
1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе тромбоза глубоких вен .....	13
1.2. Осложнения и исходы течения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей .....	16
1.3. Современные тенденции и достижения в лечении венозных тромбозов .....	20
1.4. Факторы, влияющие на течение посттромботической болезни	<b>27</b>
1.5. Тактика ведения больных в зависимости от стадии течения посттромботической болезни .....	31
1.6. Качества жизни пациентов с посттромботической болезни ...	35
<b>Глава 2. Общая характеристика клинического материала и методов исследования .....</b>	<b>38</b>
2.1. Общая характеристика клинического материала .....	38
2.2. Методы исследования .....	43
2.2.1. Ангиологическое обследование больных .....	44
2.2.2. Оценка степени хронической венозной недостаточности и тяжести посттромботической болезни .....	46
2.2.3. Ультразвуковая доплерография и дуплексное ангиосканирование сосудов .....	48
2.2.4. Исследование свертывающей системы крови .....	54
2.2.5. Оценка качества жизни пациентов .....	57
2.3. Статистическая обработка результатов .....	58

<b>Глава 3. Особенности клинических проявлений, топической диагностики и изменений плазменного гемостаза острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей и посттромботической болезни</b>	<b>59</b>
3.1. Клиническая оценка больных и результаты ультразвукового дуплексного сканирования .....	59
3.2. Особенности показателей гемостазиограммы при остром венозном тромбозе глубоких вен нижних конечностей .....	66
3.3. Оптимизация тактики лечения острого тромбоза и посттромботической болезни нижних конечностей .....	74
3.3.1. Тактика лечения острой фазы тромбоза глубоких вен ....	74
3.3.2. Тактика лечения в различных сроках после перенесенного острого тромбоза .....	87
<b>Глава 4. Оценка эффективности лечения острого тромбоза с изучением течения посттромботической болезни в разные сроки наблюдения и качества жизни пациентов</b> .....	<b>94</b>
4.1. Оценка эффективности лечения острого венозного тромбоза и посттромботической болезни .....	94
4.2. Качества жизни пациентов с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей .....	109
<b>Обсуждение полученных результатов</b> .....	<b>116</b>
<b>Выводы</b> .....	<b>125</b>
<b>Рекомендации по практическому использованию результатов</b> .....	<b>127</b>
<b>Список литературы</b> .....	<b>128</b>
<b>Список публикаций соискателя ученой степени</b> .....	<b>143</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

АТ-III – антитромбин III

ВСК – время свертывания крови

ЛСК-линейный скорость кровотока

МНО - международное нормализованное отношение

НПВ - наружная подвздошная вена

ОВТ – острый венозный тромбоз

ОПВ - общая подвздошная вена

ОБВ - общая бедренная вена

ПВ - протромбиновое время

ПТИ - протромбиновый индекс

ПДФ - продукты деградации фибриногена

ПТБ - посттромботическая болезнь

ПТФС - посттромбофлебитический синдром

ПБВ - поверхностная бедренная вена

ПВ - подколенная вена

РФМК - растворимые комплексы фибрин-мономеров

СДСЧ - спектр доплеровского сдвига частот

ТГВ - тромбоз глубоких вен

ТГВНК – тромбоз глубоких вен нижних конечностей

ТЭЛА - тромбоэмболия легочных артерий

ТВ - тромбиновое время

УЗДГ- ультразвуковая доплерография

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

ХВН - хроническая венозная недостаточность

ЦДК - цветное доплеровское картирование

ССК – свертывающая система крови

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Острый тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей продолжает занимать одну из лидирующих позиций среди ургентной патологии сосудистой системы и встречается у 50,4-300 человек на 100.000 населения в год [Андрияшкин В.В. и др., 2018; Кириенко А.И. и др., 2012; Bowden S., 2021]. Одним из грозных его осложнений является тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), которая в 12,7-98,2% случаев приводит к летальному исходу [Бокерия Л.А. и др., 2016; Лебедев И.С. и др., 2022; Giordano N.J. et al., 2017].

Несмотря на значительные успехи в диагностике и терапии ТГВ нижних конечностей, остаётся много нерешенных проблем в плане предотвращения тяжелых последствий данной патологии [Игнатьев И.М. и др., 2022; Bistervels I.M. et al., 2022; Chaitidis N. et al., 2022]. Одной из таковых является посттромботическая болезнь (ПТБ), которая развивается у 85-95% пациентов, перенесших острый тромбофлебит, зависящая от степени реканализации глубоких вен [Nakamura H. et al., 2021; Jasionowska S. et al., 2022]. До 40% случаев в отдаленном периоде не отмечается существенной реканализации тромбированных вен и развивается окклюзионная форма ПТБ, имеющая более тяжелое клиническое течения и сопровождающая пациента до конца жизни [Калинин Р.Е. и др., 2016; Оганесян О.А. и др., 2020; Iding A.F.J., TenCate-Hoek A.J., 2022].

Развитие хронической окклюзии магистральных вен с тяжелой хронической венозной недостаточностью чаще всего отмечается среди лиц трудоспособного возраста, и, по данным отечественных специалистов, 38% пациентов становятся инвалидами II-III групп [Гаибов А.Д. и др., 2016; Гиясова П.Ф., 2007; Махмадализода Ф.М. и др., 2019; Неъматзода О., 2021]. Также вследствие появления трофических язв и других осложнений ПТБ нарушается социальная адаптация пациентов, негативно влияющая не только на состояние здоровья, но и на качество их жизни [Сушков С.А. и др., 2018; Хрыщанович В.Я. и др., 2021]. Важно отметить, что не все больные из

отдалённых регионов нашей республики в остром периоде ТГВ получают надлежащее лечение [Гаибов А.Д. и др., 2016; Нейматзода О., 2021]. В связи с этим своевременная диагностика, организация квалифицированного лечения ТГВ в остром периоде и проведение реабилитационной терапии являются актуальнейшей задачей, так как от этого зависит частота и тяжесть течения ПТБ.

В контексте данной проблемы требуется детальное изучение факторов, влияющих на процесс реканализации тромбированных вен, и особенностей эндотелиальной дисфункции в отдаленном периоде после перенесенного тромбоза [Калинин Р.Е. и др., 2020; Небылицин Ю.С. и др., 2018].

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении тромбоза магистральных вен конечностей, в Республике Таджикистан остается много нерешённых проблем касательно тактики лечения в остром периоде и динамического наблюдения за больными в отдалённом периоде и вопросы проведения реабилитационной терапии.

**Степень научной разработанности изучаемой проблемы.** Несмотря на научно-технический прогресс в области медицины, в частности разработку новых стратегий лечения и ведения больных с острым ТГВ нижних конечностей и ПТБ, остается много нерешённых проблем. В частности, до настоящего времени существуют разные мнения о различных способах консервативного лечения венозного тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Отсутствует единый консенсус по тактике ведения пациентов с ПТБ, остается дискуссионным выбор метода и продолжительность назначения антикоагулянтов в отдаленном периоде после перенесенного тромбоза, требуют дальнейшего изучения особенности венозной эндотелиальной дисфункции и способы её коррекции у этой категории пациентов. Исходя из этого, совершенствование объёма проведенной консервативной терапии при остром ТГВ нижних конечностей, динамический контроль за больными в последующем, полноценная регулярная

реабилитационная терапия имеют важное научное и практическое значение в решении различных вопросов данной проблемы.

**Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой.** Диссертационная работа выполнена в рамках выполнения Постановления Правительства Республики Таджикистан от 3 декабря 2012 года, за №676 «О перспективах профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Республике Таджикистан на 2013-2023 годы» и совместной НИР кафедры хирургических болезней №2 им. академика Н.У. Усманова ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» и ГУ РНЦССХ «Пути улучшения ранней диагностики и комплексного лечения острого тромбоза магистральных вен и их последствий» (ГР № 0119ТJ01018).

### **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Цель исследования.** Снижение тяжести течения посттромботической болезни путём усовершенствования тактики лечения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей и реабилитационной терапии.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить особенности клинического течения и возможности ультразвукового дуплексного сканирования в диагностике острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей и при динамическом контроле венозной гемодинамики при посттромботической болезни.

2. Провести динамическую комплексную оценку лабораторных показателей плазменного гемостаза при остром тромбозе глубоких вен нижних конечностей и посттромботической болезни на фоне проведения антикоагулянтной терапии.

3. Оптимизировать комплексную консервативную терапию тромбоза глубоких вен нижних конечностей в острой фазе и на этапе реабилитации пациентов.

4. Оценить эффективность двух стратегий лечения острого венозного тромбоза и их влияния на течение посттромботической болезни и качество жизни пациентов.

**Объект исследования.** Объектом настоящего исследования послужили 54 пациента с острым тромбозом глубоких вен и 69 больных с посттромботической болезнью нижних конечностей, которым диагностика и лечение венозной патологии проведены по стандартному и по усовершенствованному алгоритмам.

**Предмет исследования.** Предметом исследования было изучение факторов риска развития ТГВ нижних конечностей, характер и распространённость тромботического процесса, лабораторный контроль свёртывающей системы крови на фоне проводимого лечения в острой фазе и в реабилитационном периоде, изучение процесса реканализации в разных сроках наблюдения, изучение степени посттромботических изменений глубоких вен и состояния венозной гемодинамики, тяжести течения хронической венозной недостаточности, особенностей изменения показателей качества жизни пациентов.

#### **Научная новизна исследования**

Изучены особенности клинического течения и определены возможности и значение ультразвукового дуплексного сканирования в топической диагностике острого венозного тромбоза, распространённости тромботического процесса и выборе тактики лечения острого тромбоза, а также в динамике наблюдения за процессом реканализации глубоких вен в отдалённом периоде.

Установлено, что при остром тромбозе глубоких вен нижних конечностей происходит повышение активности плазменного гемостаза и фибринолитической активности плазмы. При врожденной тромбофилии выявлено трудно корригируемое нарушение свёртываемости крови с тенденцией к гиперкоагуляции (удостоверение на рационализаторское предложение, выданное ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» №3416/R407 от 08.01.2021 г.).

Оптимизирована комплексная консервативная терапия острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей путем комбинированного

применения двух антикоагулянтов нового поколения, фибринолитической терапии, корректоров эндотелиальной дисфункции и паравазального введения лекарственной смеси. Доказана высокая эффективность предложенной тактики в снижении частоты развития окклюзионных форм посттромботической болезни в отдалённом периоде (удостоверение на рационализаторское предложение, выданное ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» №3416/R407 от 08.01.2021 г.).

Изучая динамику посттромботических изменений в пораженных венах, тяжести течения хронической венозной недостаточности и показателей качества жизни пациентов в разные сроки наблюдения после тромбоза глубоких вен, доказана высокая эффективность оптимизированной тактики комплексного лечения и реабилитационной терапии. Доказано, что в разные сроки после перенесения тромбоза глубоких вен нижних конечностей отмечаются значимые нарушения показателей качества жизни пациентов, обусловленные нарушением венозного оттока из нижних конечностей на почве хронической окклюзии сосудов.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей проявляется отеком, цианозом и болевым синдромом в пораженной конечности, а также функциональным снижением артериального кровообращения в дистальных сегментах конечностей, выраженность которых зависит от давности заболевания, распространенности и локализации тромботического процесса. Основными ультразвуковыми признаками венозного тромбоза являются: наличие гипо- или гиперэхогенного интравазального пристеночно или полностью обтурирующего просвет сосуда включения, отсутствие кровотока в пораженном сегменте, а также утолщение и неподатливость венозной стенки. Оценивая состояние процесса реканализации глубоких вен нижних конечностей дуплексным сканированием в сроках до 6 месяцев, можно прогнозировать дальнейшее его течение.

2. При остром тромбозе глубоких вен нижних конечностей отмечается дисбаланс плазменного гемостаза с тенденцией к повышенному тромбообразованию. На фоне антикоагулянтной терапии система гемостаза претерпевает значительные изменения в сторону нормо- или гипокоагуляции. При врожденных тромбофилиях с дефицитом мембранного белка интегрина альфа 2 (ITGA2) и интегрина b-3 (ITGB3) на фоне антикоагулянтной терапии не отмечается стойкой гипокоагуляции с увеличением показателей активированного частичного тромбопластинового времени и международного нормализованного отношения.

3. Предложенная усовершенствованная тактика консервативного лечения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей с паравазальным введением лекарственной смеси и реабилитационная терапия с продленным назначением антикоагулянтов нового поколения позволяет не только значительно снизить частоту окклюзионных форм посттромботической болезни, но и благоприятно устранить артериальный спазм, что приводит к улучшению кровообращения пораженной конечности.

4. Сравнительная оценка развития посттромботической болезни в разных сроках наблюдения в двух группах доказала решающее значение оптимального полноценного лечения в остром периоде тромботического поражения глубокой венозной системы нижних конечностей. В разные сроки после перенесения тромбоза глубоких вен нижних конечностей отмечаются нарушения показателей качества жизни пациентов. Наиболее низкие показатели качества жизни отмечаются при развитии тяжелой степени посттромботической болезни из-за значимого нарушения венозного оттока вследствие окклюзии пораженных венозных сегментов. Применение антикоагулянтов нового поколения, антиоксидантов и донаторов оксида азота в острой фазе заболевания позволяет значительно снизить частоту развития окклюзионной формы посттромботической болезни, тем самым улучшить показатели качества жизни пациентов.

## **Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.**

В ходе проведенного исследования изучены особенности клинико-инструментальных проявлений и факторы риска развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей, которые дополняют существующие данные и могут быть использованы в качестве теоретической основы для дальнейших научных исследований.

Результаты проведенных исследований позволили выявить причины тяжелых форм хронической венозной недостаточности и высокую частоту окклюзионных форм посттромботической болезни у больных, получавших неполноценное лечение, без участия специалиста. Кроме того, применение предложенного усовершенствованного способа комплексного лечения острого тромбоза глубоких вен улучшило результаты лечения, способствуя более благоприятному течению посттромботической болезни, тем самым улучшая качество жизни пациентов.

Использование дуплексного сканирования при первичном осмотре больных, динамическое обследование в острой фазе тромбоза и в последующем в период посттромботической болезни позволит оценить характер течения заболевания и определить тактику лечения. Базовой основой тактики лечения острой фазы тромбоза глубоких вен нижних конечностей являются: сочетанное применение двух антикоагулянтов, паравазальное введение лекарственной смеси, а также динамический контроль за свёртывающей системой крови.

Предложенные практические рекомендации будут способствовать улучшению организационных вопросов оказания квалифицированной помощи больным с острым тромбозом глубоких вен, повышению знания практических врачей по тактике лечения больных данной патологией.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность полученных результатов и основных научных положений настоящего диссертационного исследования обеспечена критическим анализом уже проведенных научных исследований, правильно поставленными планом и задачами работы, сбором

достаточного количества клинического материала, использованием высокоинформативных современных инструментальных и лабораторных методов исследования, глубоким, детальным анализом полученных результатов, внедрением полученных результатов в клиническую практику. Также достоверность выводов и практических рекомендаций, полученных в ходе исследования, подтверждается слепым рецензированием и публикациями в рецензируемых научных изданиях.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности.**

Использованные в работе клиничко-инструментальные методы исследования и способы лечения, а также цель, задачи и предмет исследования соответствуют паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.26-Сердечно-сосудистая хирургия.

#### **Личный вклад соискателя ученой степени в исследование.**

Диссертантом определены основные идеи исследования. Автор, самостоятельно проанализировав современную литературу по изучаемой проблеме, лично проводил ведение большинства пациентов и участвовал в процессе лечения, самостоятельно проводил сбор и анализ клинического материала, статистически обработал полученные результаты и усовершенствовал лечение острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Автор опубликовал научные статьи и тезисы по теме диссертации в различных журналах и конференциях, а также принимал непосредственное участие в проведении ультразвуковых исследований и лечении пациентов. Ранние и отдаленные результаты исследования изучены автором лично.

#### **Внедрение и практическое применение результатов диссертации.**

Основные положения диссертации доложены на: XXIV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (НМИЦССХ имени А.Н. Бакулева, Москва 25-28 ноября, 2018); Годичных научно-практических конференциях молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием (Душанбе, 2016; 2018; 2020); Международной научно-практической конференции РНЦССХ «Актуальные вопросы сердечно-сосудистой,

эндоваскулярной и восстановительной хирургии» (Душанбе, 2020); Годичной научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием «Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования», посвященной «Году развития туризма и народных ремесел» (Душанбе, 2020); Международном симпозиуме ТГМУ имени Абуали ибни Сино, посвященном «Проблема инфекционных патологий» (Душанбе, 2022). Диссертационная работа обсуждена на заседании межкафедральной проблемной комиссии по хирургическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, протокол №9 от 03.06.2021г).

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 5 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Президенте РТ. Получены 2 удостоверения на рационализаторские предложения.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация изложена на 144 страницах компьютерного текста (шрифт 14, интервал 1,5), состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и перечня литературы, включающего 67 источников на русском и 62 - на иностранных языках. Текст иллюстрирован 16 таблицами и 28 рисунками.

## **Глава 1. Обзор литературы. Нерешенные вопросы диагностики и лечения острого венозного тромбоза и факторы, влияющие на течение посттромботической болезни.**

### **1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе тромбоза глубоких вен**

Данные литературы последних лет свидетельствуют об актуальности острого ТГВ нижних конечностей во всех странах мира, несмотря на значительный прогресс сосудистой хирургии, касательно диагностики и методов лечения данной патологии [23, 36, 58, 61, 79]. В России, по данным ассоциации флебологов, каждый год регистрируется около 240 тыс. случаев острый ТГВНК [43]. По данным других авторов, острые венозные тромбозы наблюдаются в 1-2 случаях на 1000 человек в год, что в последующем становится причиной развития посттромботической болезни нижних конечностей (ПТБ) [97, 99]. Хроническая венозная недостаточность (ХВН) на почве ПТБ чаще всего встречается среди лиц трудоспособного возраста - от 20 до 50 лет. По различным литературным данным [70, 78, 90, 98, 99, 105], почти в 40% случаев пациенты с ПТБ получают инвалидность II-III группы, в связи с этим нарушается их социальная адаптация, что считается глобальной медико-социальной проблемой и негативно влияет на глобальную экономику стран [112, 113, 134].

Вопросам этиологии и патогенеза острого флеботромбоза нижних конечностей посвящено множество научных работ, однако многие его аспекты остаются не до конца не изученными. Немецким учёным Рудольфом Вирховым 150 лет тому назад была сформулирована оригинальная теория патогенеза тромбообразования. Согласно этой теории, существует три составляющие факторы тромбообразования – повреждение стенки сосуда, замедление скорости кровотока и нарушение свертывающих свойств крови. Факторы, приводящие к ТГВ, условно разделяются на врожденные и приобретенные. К врожденным относятся дефицит компонентов противосвёртывающей системы крови (протеины С и S, антитромбины), а

также мутации факторов V Лейден (устойчивость к активированному протеину C) и II (G20210A) - генетические детерминированные нарушения [12, 117].

К приобретённым факторам можно отнести большие хирургические вмешательства, которые, как правило, сопровождаются обширной травматизацией тканей. Такими являются: протезирование тазобедренных и коленных суставов, остеосинтез бедра [33, 57]; хирургические вмешательства по поводу патологий органов малого таза и брюшной полости [10]; онкологические заболевания [58]; вследствие перенесенной травмы [45], длительное пребывание в постельном режиме [35], длительный прием гормональных противозачаточных средств, сдавление вен беременной маткой и послеродовый период [24]; антифосфолипидный синдром [36], острый тромбоз подкожных вен с переходом в глубокую венозную систему [9] и ятрогенные повреждения глубоких вен при флебэктомии [24] и эндовенозной лазерной облитерации [51]. Онкологическое заболевание повышает риск тромбоэмболических осложнений в 2-4 раза, венозные тромбозы встречаются у 15% онкологических больных.

Следует отметить, что в развитии ОВТ зачастую присутствуют, как минимум, два фактора триады Вирхова. Особо важным патогенетическим механизмом развития острого ТГВ нижних конечностей является снижение мышечной активности, которая, в свою очередь, приводит к снижению скорости кровотока в венозных сосудах, гемостазу в венозных синусах мышц голени. Подобные расстройства способствуют запуску каскада коагуляции (фибрин-мономер) [24].

Значение инфекционно-воспалительного процесса в возникновении тромбоза в прошлом было признано некоторыми учеными, однако, при лабораторном исследовании в тромбах или паравазальной клетчатке не были обнаружены бактерии. Кроме того, другим подтверждающим фактом является то, что развитие тромбозов при инфекционных заболеваниях часто

наблюдалось не в разгаре инфекционного процесса, а несколько позже – в момент выздоровления пациента [36].

В последнее время большинство авторов обращают больше внимания функциональному состоянию эндотелия сосудов и его роль в развитии тромбоза как в артериальном, так и венозном русле. Доказано, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) может стать пусковым механизмом в развитии острого ТГВ нижних конечностей [8, 40, 49]. Одним из важных и специфичных маркеров эндотелиальной дисфункции является фактор Виллебранта (vWF). По мнению некоторых авторов, увеличение концентрации фактора vWF в крови способствует повышению прокоагулянтной активности и риска развития тромбоза [8, 40]. При этом в поврежденных участках эндотелия в большом количестве высвобождаются такие биологически активные вещества, как: адреналин, АДФ, коллаген, серотонин, тромбин, гомоцистеин, вазопрессин, тромбоксан В<sub>2</sub>, Р-селектин, тромбомодулин (TNBD) и т.д., которые создают благоприятные условия для тромбообразования. По данным Брюшкова А.Ю. с соавт. (2016), ЭД вызывает различные биохимические процессы [8]. При этом наиболее изученным механизмом тромбообразования является повреждение эндотелиоцитов в результате оксидативного стресса и гипергомоцистеинемии, нарушение регуляции вазоконстрикции и вазодилатации вследствие снижения продукции или биодоступности NO (оксида азота), а также активация иммунного ответа с формированием противовоспалительного статуса. Кроме того, не меньшее значение имеет генетическая детерминация точечной мутации гена V- фактора (фактор Лейдена) в этиологии развития острого венозного тромбоза, так как нарушается резистентность V фактора по отношению к активированному протеину С (APC), который является ингибитором коагуляционной системы [8, 40, 49]. Надо отметить, что при венозных тромбозах также повышается уровень D-димера, который является основным биомаркером фибринолиза. После острого венозного тромбоза повышается фибринолитическая активность организма для деградации тромботической массы [48]. D-димер

является продуктом плазминового распада поперечно-сшитого фибрина. Увеличение данного показателя свидетельствует об активации фибринолитической активности крови.

По данным Nathan A.S. et Giri J. (2019) D-димер является маркером эффективности антитромботической терапии у больных венозными тромбозами на амбулаторном этапе. Было доказано, что использование D-димера, как маркера тромбозов и эмболий предоставляет дополнительные диагностические возможности [106].

Известный флеболог Веденский А.Н. (1986 г.) считает, что первичное место тромбообразования не является случайным [11]. Например, тромбоз подвздошных вен зачастую обусловлен воспалительными процессами в области малого таза, оперативными вмешательствами в этой области по поводу аппендицита, гинекологических патологий, а также онкологическими патологиями, при которых магистральные вены подвергаются экстравазальной компрессии. Вторым частым местом первичного тромбообразования является голень. Тупые травмы голени, применение миорелаксантов во время общего наркоза представляют высокий риск тромбообразования в мышечных и глубоких венах. Релаксация мышц голени во время длительного наркоза, временное прекращение функции мышечно-венозной помпы приводит к застою крови, следовательно, может привести к тромбозу мышечных вен. Далее процесс может распространяться на магистральные вены, среди которых особое место занимают суральные вены. Эти данные подтверждены радиоизотопными исследованиями с меченым фибриногеном. При тромбозе глубоких вен нижних конечностей не только нарушается венозный отток, но и нарушается артериальный приток и лимфообращение в системах нижней конечности [93].

## **1.2. Осложнения и исходы течения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей**

Несмотря на значительные успехи в области диагностики и терапии тромбоза глубоких вен нижних конечностей, остаётся много нерешенных

проблем в плане комплексного лечения и предотвращения тяжелых последствий данной патологии. В остром периоде ТГВНК весьма грозным осложнением, угрожающим жизни больного, является тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) [7, 17, 23, 50, 62, 84, 87]. Giordano N.J. et al. (2017), сообщили о том, что от осложнения ОТГВНК - ТЭЛА, ежегодно погибает один человек из каждой тысячи [84].

Эмболоопасным считается, когда тромб фиксирован только в дистальной его части, а проксимальный конец остается свободным, не имеет фиксирующего положения с венозной стенкой и флотирует в кровотоке, при этом из-за постоянной пульсации одноимённой артерии тромб может изменять своё положение. Такие тромбы, расположенные в илеокавальных сосудах системы нижней полой вены, считаются ведущей причиной развития ТЭЛА. Куполообразные, пристеночные и окклюзивные тромбы можно рассматривать как безопасные в плане возникновения ТЭЛА, при этом необходимым условием является проведение адекватной антикоагулянтной терапии и динамического ультразвукового контроля [91, 94, 116, 118]. На сегодняшний день тромбоэмболия легочных артерий среди жителей европейских стран и государств североамериканского континента занимает третью позицию в структуре причин летального исхода. По данным Streiff M.V. et al. (2016), тромбоэмболия венозных сосудов входит в число наиболее сложных медико-социальных проблем, на что указывают статистические показатели – 300 тысяч летальных случаев от ТЭЛА в год, зафиксированных в США [87]. Среди жителей европейских стран данный показатель составляет 340.000 смертей [118].

По данным многочисленных публикаций последних лет ТЭЛА в структуре госпитальной смертности составляет около 16%, при этом на хирургических больных приходится 18%, а 82% составляют больные с терапевтической патологией [17, 50, 84, 118].

Основным гемодинамическим проявлением ТЭЛА является развитие гипертензии малого круга кровообращения. Массивная тромбоэмболия ветвей

легочных артерий, в основном, приводит к летальному исходу. При немассивной тромбоэмболии ветвей легочных артерий имеется риск развития в последующем хронической постэмболической легочной гипертензии [79]. При эмболии крупных лёгочных артерий развивается выраженная гипертензия в малом круге кровообращения и формируется хроническое легочное сердце, а в последующем его декомпенсация [84]. Прогноз в таких случаях неблагоприятный. При тяжёлых поражениях лёгочного ствола и основных его ветвей показатель выживаемости больного составляет в среднем до 3-4 лет [84].

В отношении рецидива тромбоза в разных сроках наблюдения после острого периода ТГВНК, данные литературы свидетельствуют о высокой его частоте. Так, рецидив ТГВНК наблюдается у каждого третьего пациента, и у каждого десятого осложняется тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) [128, 133].

Имеются сведения о том, что ТЭЛА является одним из главных причин материнской смертности в промышленно развитых странах [135]. Частота летальных исходов от ТЭЛА составляет 1-3 на 100 000 родов. Наиболее часто данное осложнение наблюдалось при родоразрешении путём кесарева сечения. Была установлена прямая корреляционная связь между числом выполнения кесарева сечения в родильных домах и частотой развития ТЭЛА.

Еще одним тяжелым осложнением ОТГВНК, которое встречается нечасто, является синяя флегмазия или венозная гангрена [38]. В основном, синяя флегмазия возникает при тотальном тромбозе вен нижних конечностей, при котором возникают расстройства оттока по магистральным и коллатеральным венам по причине их обтурации, вследствие чего повышается риск развития гиповолемического шока, так как в местной интерстиции задерживается до 4–5 литров крови. Согласно данным Б.В. Рудь и соавт. (2022), летальный исход при данной патологии варьирует в пределах 60,0–100,0% случаев, и обусловлено это развитием сепсиса и тяжелых тромбоэмболических осложнений [39].

После истечения острого периода ТГВНК, через 2 месяца, начинается посттромботическая болезнь (ПТБ). Авторами этот статус рассматривается как самостоятельная болезнь с присущей ей стадийностью течения [11]. Неполноценное лечение тромбоза глубоких вен в остром периоде приводит к более тяжёлому течению ПТБ. ХВН прогрессирует быстрее и относительно за короткий период времени появляются тяжелые признаки венозной недостаточности: трофические расстройства тканей и кожи, в первую очередь на голени, гиперпигментация кожи, индурация подкожной клетчатки вплоть до появления трофической язвы [32, 39, 43]. У 80-95% пациентов, перенесших острый тромбоз, даже при проведении регулярной реабилитационной терапии, в последующем развивается ПТБ. Посттромботическая болезнь, по данным статистики, наблюдается в 28% случаев от общего числа патологий венозной системы [11, 15, 18, 31, 32, 44, 46, 53]. В редких случаях, при сегментарном тромбозе магистральной вены, может наступить полное восстановление венозного кровотока и не развиться болезнь. Тромбозы суральных или одной из берцовых вен, мышечных венозных коллекторов диагностируются трудно и представляют высокий риск тяжелых осложнений в остром периоде, но могут не сопровождаться развитием посттромботической болезни, так как венозный отток подкожных магистралей, благодаря возможности других берцовых вен, не страдает.

Naenen J.H. et al. (2002) отмечали развитие ПТБ у 60% пациентов, перенесших тромбоз глубоких магистральных вен нижних конечностей [136]. Большинство специалистов подчеркивается, что высокая эмбологенность тромбозов наблюдается в венах илиокавального сегмента, реже в венах голени, в частности мышечных венах, суральных и берцовых венах [15, 31, 44, 53]. Это механизм, по мнению авторов, объясняется следующим образом: при натуживании, в частности во время акта дефекации и при мочеиспускании, повышается внутрибрюшное давление, в результате чего происходит сдавление магистрального тромбированного сегмента, что может привести к отрыву тромба и тромбоэмболии в последующем. Механизм тромбоэмболия

из глубоких вен голени можно объяснить следующим образом: при сокращении мышечной массы (мышечно-венозная помпа) повышается периферическое давление; кровь из венозных синусов под давлением выбрасывается в тромбированные мышечные вены, вместе с тем тромб выталкивается в берцовые, суральные вены в проксимальном направлении; попадая в общий кровоток, в результате чего, при проходимости подколенной вены, легко может развиваться ТЭЛА. Другим не менее важным фактором является то, что при продолжении тромба из вен малого диаметра (перфорантные, мышечные вены) в вены более крупного размера, его верхушка свободно флотирует в просвете сосуда и становится источником ТЭЛА [9].

### **1.3. Современные тенденции и достижения в лечении венозных тромбозов**

На сегодняшний день имеется различные схема лечения по поводу ТГВНК как в остром, так и в реабилитационном периоде. Основные цели лечения острого венозного тромбоза (ОВТ) - прекращение дальнейшего тромбообразования, предотвращение распространения тромботического процесса и тромболизисная терапия с целью расщепления тромботической массы. После острого периода тромбоза даже при полноценном лечении у большинства больных (до 80% и более) в последующем развивается посттромботическая болезнь, которая среди заболеваний венозной системы составляет около 28% случаев [11, 15, 18, 31, 32, 44, 46, 53].

Благодаря техническому прогрессу в области ангиохирургии, как и в других областях медицины, открываются новые возможности в диагностике и лечении острого венозного тромбоза [5, 106, 109, 111]. Имеются сообщения об успешном катетер-управляемом тромболизисе (КУТ) при илиофemorальных тромбозах [14, 65-67, 74, 103, 105, 111, 121, 140]. Так, согласно проведенному метаанализу Cathryn Broderick et al. (2020), КУТ дает возможность максимального удаления тромботической массы из просвета вен, одновременного введения тромболитических средств и, тем самым, восстановления венозной проходимости [64]. Авторы использовали в качестве

тромболитического препарата тканевой активатор плазминогена - Актилазу. Первоначально болюсно вводилось 10 мг тромболитика, в последующем, со скоростью 1 мг в час под рентгеновским контролем каждые 24 часа. Максимальная доза составляла до 50 мг. Непосредственные результаты оценивались по данным флебографии после завершения процедуры. Авторы сообщают о высокой эффективности катетер-управляемого тромболизиса в лечении пациентов с острым тромбозом как илеофemorального, так и бедренно-подколенного сегментов. Вместе с тем, применение КУТ на ранней стадии заболевания способствует более значимому улучшению клинического течения ОВТ, предотвращению развития ПТБ, а также ликвидации клинических проявлений заболевания по сравнению, когда КУТ проведена в более позднем сроке.

Вместе с тем, по данным Karim M. Salem et al. (2021) среди 137 пациентов (средний возраст  $47 \pm 16,6$  лет), перенесших фармакомеханический тромболизис для лечения острого ТГВ в 21,9% случаев развился острая почечная недостаточность, хотя при госпитализации уровень креатинина и скорости клубочковой фильтрации оставались в пределах нормы. При выписке у 10 пациентов произошла полное восстановление функции почек, у 15 - при последующих визитах, а в 3,6% случаев почечная недостаточность прогрессировала до умеренной (СКФ  $< 60$  мл / мин) или тяжелой (СКФ  $< 30$  мл / мин) почечной недостаточности, при этом одному пациенту требовался длительный гемодиализ [127].

В недавно опубликованной работе Orhan Rodoplu et al. (2021) сообщается, что механохимический тромболизис в 8,6% случаев оказывается неэффективным и требуется повторные сеансы [137]. При этом улучшенные показатели течения посттромботического синдрома по шкале Villalta отмечалось в ближайшем послеоперационном периоде и постепенно ухудшились при последующих наблюдениях в отдаленном периоде. В связи с этим, авторы отмечают, о необходимости проведения последующих больших многоцентровых исследований для получения более точных научно-

доказанных данных об эффективности данного метода лечения [137].

В этом направлении более худшие показатели были получены и Hiroaki Nakamura et al. (2021), которые среди 52 пациентов с острым илиофemorальным венозным тромбозом, полного лизиса тромба отмечали только у 16%. Лизис II (50-99%) и I (<50%) степеней был достигнут в 67% и 17% случаев соответственно [105].

По утверждению некоторых авторов, использование комбинированных операций при остром венозном тромбозе илеофemorального сегмента даёт более хорошие результаты [61, 96, 102]. При этом сперва рекомендуется установка временного кава-фильтра для предотвращения ТЭЛА, далее с помощью тромбэкстрактора выполняется механическая фрагментация и аспирация тромба, и одновременно проводятся тромболитическая терапия.

Несмотря на значительный прогресс в области хирургии сосудов, при остром венозном тромбозе не всегда удается произвести радикальное оперативное вмешательство, в таких случаях для предупреждения развития ТЭЛА выполняются паллиативные операции. Паллиативные оперативные вмешательства в основном направлены на предотвращение лёгочной эмболии. К ним относятся: эндоваскулярные операции (имплантация кава-фильтра, эндоваскулярная катетерная тромбэктомия, КУТ и др.), пликация нижней полой вены, паллиативная традиционная тромбэктомия, и перевязка магистральных вен [19, 24, 70, 110].

В последнее время большинства авторы стали уделять больше внимания консервативному лечению венозных тромбозов. При соблюдении лечебного режима, эластической компрессии в сочетании с применением низкомолекулярных гепаринов, а в последующем длительным приёмом пероральных антикоагулянтов у больных с ТГВ можно добиться положительного клинического эффекта. Появление антикоагулянтов нового поколения позволили не только значительно увеличить частоту хорошей реканализации тромбированной вены, но и снизить геморрагические осложнения [1, 4, 22, 37, 41, 57, 71, 73, 81, 82, 89, 119]. Так, согласно данным

систематического обзора T. van der Hulle et al. (2014) было показано, что использование новых пероральных антикоагулянтов (НПОА) (ривароксабан, дабигатран, апиксабан и эдоксабан) по сравнению с применением антагониста витамина К (варфарина) позволило значительно снизить частоту кровотечений и летальных исходов у пациентов с ОВТ [82].

Однако исследование, проведенное James C. Coons et al. (2020), среди 1840 взрослых пациентов показало, что при применении новых пероральных антикоагулянтов (апиксабан, дабигатран или ривароксабан - 632 пациента) по сравнению с варфарином (1208 пациентов), не отмечается значимых различий по частоте рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений (6,5% против 6,4%,  $p=0,93$ ), и больших геморрагических осложнений (1,7% против 1,2%;  $p=0,31$ ) [81].

Аналогичные данные были получены и в работе A.T. Cohen et al. (2015), где применение апиксабана ( $n=5395$ ), ривароксабана ( $n=8255$ ), дабигатрана ( $n=51,07$ ) и эдоксабана ( $n=8240$ ) сопровождалось низкой частотой тромбоэмболических, летальных и геморрагических осложнений без значимых различий [73]

В публикациях J. Shadid [130] были приведены результаты антикоагулянтной терапии 285 больных. При этом только в 5 наблюдениях отметили неэффективность лечения. По мнению автора, использование антикоагулянтов при тромбозе привело к резкому уменьшению эмболий и летальности.

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что при соблюдении лечебного режима, эластической компрессии в сочетании с применением антикоагулянтов нового поколения при лечении больных с ТГВ можно добиться положительного клинического эффекта в большинстве случаев и благоприятное течение посттромботической болезни с реканализацией тромбированных сегментов отмечается до 84,6% случаев.

Среди разных форм консервативного лечения острого ТГВ нижних конечностей имеется распространенная методика антитромботической

терапии, разработанной В.Н. Ильиным и соавт. (1981) [21]. Сущность методики заключается в следующем: одновременно назначаются препараты, оказывающие антикоагулянтное (гепарин), дезагрегантное (реополиглюкин и аспирин) и фибринолитическое (трентал, никотиновая кислота) действие. Дозы препаратов подбирали индивидуально с учетом лабораторных показателей гемостаза. Авторы поддерживают мнение о том, что воздействие на различные звенья патогенеза тромбообразования позволяет не только достичь адекватного антитромботического эффекта, но и значительно снизить риск геморрагических осложнений.

Султанов Д.Д. и соавторы (2013) приводят результаты успешного комбинированного использования антикоагулянтов прямого (гепарин) и непрямого действия (варфарин) в терапии больных с ОТГВНК. Ученые отмечают, при использовании данной комбинации (гепарин+варфарин) эффективность лечения оказалась лучше, чем при монотерапии гепарином. Авторы в своих исследованиях не получили геморрагических осложнений [4]. A. Gomez-Outes et al. (2012) сообщили о первых опытах применения дабигатрана, ривароксабана и апиксабана в терапии пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей [75]. Авторы изучили результаты 16 испытаний с участием 38747 пациентов. По сравнению с эноксапарином натрия риск развития венозных тромбоэмболических осложнений был ниже при применении ривароксабана (относительный риск (ОР) 0,48; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,31-0,75) и сходен с дабигатраном (ОР 0,71; 95% ДИ: 0,23-2,12) и апиксабаном (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,41-1,64). Авторы отмечают, что новые антикоагулянты существенно не различались по эффективности и безопасности.

Исследованиями ряда авторов Agnelli G. et al. (2013) доказано, что антитромботическая активность апиксабана не зависит от наличия антитромбина III [60]. Апиксабан инактивирует свободный и связанный FXa, а также активность протромбиназы. Также было определено, что Апиксабан не влияет на тромбоцитарную агрегацию прямым образом, а опосредованно

способствует её угнетению. Благодаря способности угнетения активности FXa Апиксабан предотвращает формирование тромбина и тромбов. В свою очередь, в основных показателях коагулирующей системы наблюдаются соответствующие изменения: увеличиваются показатели ПВ, АЧТВ, а также наблюдается удлинение МНО. Эффективность лечения данным препаратом изучили клинически и по данным УЗДАС (до 6 месяцев). В итоге авторы дали положительную характеристику применения препарата Эликвиса в лечении ТГВ [60].

Суковатых Б.С. и соав. (2018) привели результаты пятилетнего опыта лечения 180 больных с ТГВНК за период 2012-2016 гг. [47]. В зависимости от способа антикоагулянтного лечения наблюдаемые больные были распределены на три однородные группы, по 60 пациентов в каждой группе. Во всех группах начальная терапия проводилась нефракционированным гепарином. В первой группе одновременно с гепарином пациенты принимали варфарин в дозе 5 мг. В течение 7 дней определяли оптимальную дозу варфарина в пределах международного нормализованного отношения (МНО) 2,0-3,0, после чего назначение гепарина прекращалось. По окончании стационарного лечения больным назначалась подобранная доза варфарина на период до 6 месяцев с обязательным динамическим мониторингом показателя МНО. У пациентов второй группы в лечении в качестве монотерапии использовали гепарин от момента поступления и до 5-го дня. Начиная с 6-х суток, гепарин заменялся дабигатран этексилатом в дозировке по 150 мг 2 раза в сутки, лечение которым продолжалось до 6 месяцев. У пациентов третьей группы вместо дабигатрана в лечении применялся ривароксабан в дозировке по 15 мг 2 раза в день продолжительностью до трех недель, а затем дозу меняли до 20 мг 1 раз в день, данное лечение продолжалось до 6 месяцев.

Эффективность консервативного лечения оценивалась спустя 12 месяцев после его окончания, при этом определяли наличие и степень тяжести ХВН, а также изучали качества жизни у пациентов. Среди пациентов первой группы на момент окончания лечения полная реканализация пораженных вен

наблюдалась в 22 (36,7%) случаях, а частичная реканализация и отмечена в 18 (30%) случаях. Среди пациентов второй группы данная картина отмечена в 30 (50%) и 20 (33,3%) случаях, соответственно, а среди пациентов третьей группы – в 27 (45%) и 20 (33,0%) случаев.

Трудно согласиться с авторами о возможности полной реканализации, так как не уточнены какие именно сегменты глубоких вен были поражены, а также какая была протяженность тромбоза у данных больных. Нет сомнений, что при тромбозе ограниченного сегмента общей бедренной или только наружной подвздошной вены вероятность полной реканализации высока. Оклюзия различных сегментов венозных сосудов среди больных первой группе была обнаружена в 20 (33,3%) случаях, среди больных второй группе – в 10 (16,7%) случаях, а среди больных третьей группы – в 13 (21,7%) случаях. Наилучшие результаты наблюдались при использовании дабигатрана. Так, число случаев реканализации пораженных сосудов при его использовании на 16,6% было выше, чем при использовании варфарина, и на 5% выше, чем при использовании ривароксабана.

Спустя 12 месяцев после проведенной терапии среди пациентов первой группы хроническая венозная недостаточность отсутствовала у 14 (23,3%) больных, среди пациентов второй группы – у 24 (40%) больных, а среди пациентов третьей группы – у 19 (31,7%) ( $p < 0,05$ ). Легкая степень хронической венозной недостаточности среди пациентов первой группы наблюдалась у 26 (43,3%) больных. ХВН средней степени тяжести наблюдалась у 10 (16,7%) больных, а ХВН тяжелой степени наблюдалась у 10 (16,7%) больных. Во второй группе эти показатели составили 26 (43,3%), 6 (10%) и 4 (6,7%) случая, соответственно, а среди пациентов третьей группы – 26 (43,3%), 7 (11,7%) и 8 (13,3%) случаев, соответственно. По мнению ряда авторов, дабигатран этексилат можно считать препаратом выбора в лечении венозной тромбоземболии [26, 73, 75, 138]. Однако, как утверждают авторы, дискуссионным является полное отсутствие ХВН у 40% больных. Очевидным

является то, что даже при полной реканализации пораженной вены абсолютная клапанная недостаточность данного сегмента будет неизбежной. Фокин А. А. и соавторы (2016) сообщили об эффективности применения ривароксабана (Ксарелто) в лечении термоиндуцированных ТГВНК после эндовенозной лазерной коагуляции [51]. Ривароксабан является антикоагулянтом прямого действия, высоко биодоступным, высоко селективным прямым ингибитором фактора Ха. Имеет важное значение активация фактора X с образованием фактора Ха в коагуляционном каскаде. Авторы рекомендуют применение ривароксабана в лечении термоиндуцированного ТГВ и отмечают необходимость дальнейшего исследования для оценки его эффективности и безопасности.

Тем не менее, анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что в течение последних 50 лет для лечения острого тромбоза (не более 10 суток) препаратом выбора оставался гепарин - НФГ и НМГ. Таким образом, разработка и внедрение НПОА позволили значительно улучшить результаты лечения пациентов с ОВТ. Однако, несмотря на все эти достижения все-таки не удастся нивелировать риск развития ПТБ.

#### **1.4. Факторы, влияющие на течение посттромботической болезни**

Посттромботическая болезнь (ПТБ) – патологическое состояние, возникающее после перенесенного острого тромбоза магистральных вен вследствие частичной или полной деструкции клапанного аппарата [11]. Патогенетическим фактором развития ПТБ является деструкция клапанного аппарата, которая приводит к нарушению их функции; в дальнейшем формируются вено-венозные рефлюксы (глубокий вертикальный, горизонтальный по комуникантным и перфорантным венам), которые приводят к застою крови в венозных руслах с развитием флебогипертензии; нарушается функция мышечно-венозной помпы; а в худшем случае - обструкция глубоких вен [59, 98]. ПТБ развивается постепенно, при этом существуют различные мнения о патогенезе развития болезни. В результате флебогипертензии как в магистральных венах, так и в венулах, венозных

капиллярах отмечается увеличение давления, что приводит к их расширению, нарушению проницаемости, лейкоцитарной агрессии. Постепенно развивается периваскулярный склероз, который блокирует капиллярный кровоток. Все эти процессы становятся причинами капилляро-трофической недостаточности, снижения перфузии тканей, что, в свою очередь, ведет к местной ишемии, а при дальнейшем течении приводит трофическим нарушениям, некрозам кожи и образованию трофической язвы [27,61,125,126]. По мнению Makedonov I. et al. (2020), острый венозный тромбоз представляет собой постепенно изменяющийся в динамике процесс, который спустя некоторого периода времени переходит в ПТБ и клинически проявляется развитием ХВН различной степени тяжести [98].

Механизм формирования посттромботической болезни чрезвычайно сложен. Последовательность патологических механизмов от формирования до распада тромботических масс, а также факторы, определяющие процессы трансформации, деградации тромботических масс, то есть эволюция тромба, остаются не до конца изученными. По мнению большинства авторов, острый венозный тромбоз длится от начала образования тромбоза до 40 дней [24, 36, 58, 68]. В этот период происходят последовательные изменения в структуре тромботических масс - ретракция тромба, ферментативный, протеолитически-плазменный и клеточный лизис, фиброз и склероз тромботической массы.

Дальнейшая судьба тромба включает последовательные изменения в структуре тромботических масс. Под действием протеолитических ферментов происходит расщепление, то есть, деградация тромботической массы, в лучшем случае происходит реканализация тромбированного сегмента, а в худшем - частичная или полная окклюзия тромбированного венозного сегмента [24]. К сожалению, практически у всех больных во время деградации тромба происходит разрушение клапанного аппарата [22]. В результате фиброза и склероза как клапанный аппарат, так и стенки вены становятся ригидными, нарушается целостность стенки с возникновением деформации вены, вследствие чего сократительная способность вен снижается, тем самым,

снижается линейная скорость кровотока, образующийся при этом застой крови может стать причиной рецидива тромбоза (при триаде Virхова - это нарушение целостности стенки сосудов, застой крови) [133].

В патогенезе тромбообразования и эволюции тромба в венозных системах важную роль также играет общая реакция организма (гипо-гиперергическая) и иммунный статус [24]. У больных с гиперергической реакцией организма в ответ на тромбообразование в глубоких венах наблюдаются резко выраженные симптомы парафлебита в виде болезненности по ходу вен, ограничения движения, субфебрильной температуры. На УЗДС отмечается снижение линейной скорости кровотока, на фоне периферического ангиоспазма.

Немаловажное значение имеет исход тромбоза. При дальнейшем течении болезни вокруг вены развивается паравазальный фиброз. При выраженном паравазальном фиброзе во время обнажения вены наблюдалась либо плохая её реканализация, либо её окклюзия. При слабо выраженном паравазальном фиброзе отмечалась хорошая реканализация вены [28]. Степень тяжести посттромботической болезни напрямую зависит от эффективности применяемого лечения в остром периоде тромбоза [24, 28,]. Согласно результатам исследования некоторых авторов, после перенесенного острого ТГВНК почти у каждого четвертого больного наблюдается хроническая окклюзия магистральных вен, следствием которой является развитие тяжелой хронической венозной недостаточности [11, 15, 18, 31, 32, 44, 46, 53].

Согласно результатам исследования специалистов сосудистого отделения РНЦССХ, окклюзионная форма посттромботической болезни наблюдалась в 38% случаях [15, 31, 36]. Такие высокие цифры могут быть обусловлены не оптимально подобранной в различных стационарах тактикой лечения острого тромбоза глубоких вен специалистами, не имеющими достаточного опыта в лечении подобных заболеваний.

В течение посттромботической болезни одним из разрушительных факторов является венозная гипертензия, которая возникает в результате разрушения клапанов, вследствие чего возникает паталогический ретроградный кровоток – рефлюкс [11, 18, 32]. В результате проксимального венозного блока повышается давление в дистальной её части (венозная гипертензия), нарушается транскапиллярная микроциркуляция, а также лимфатический отток. Этот патофизиологический процесс приводит к органическим нарушениям мягких тканей конечности в виде гиперпигментации, индурации вплоть до образования трофических язв [11, 32, 44]. Исходом тромбоза глубоких вен в лучшем случае является реканализация (полная или частичная), а в худшем - окклюзия тромбированного венозного сегмента. После реканализации постепенно восстанавливается проходимость вены. Эволюция тромба от момента образования до его распада (ретракция, организация и лизис тромба) начинается сразу после его образования, а реканализация завершается в сроки от нескольких месяцев до 3 лет [11]. Степень реканализации оценивается как показатель эффективности лечения в остром периоде ТГВ [24, 28, 53, 90]. При использовании полноценного лечения в остром периоде тромбоза, наблюдается более ранняя и лучшая степень реканализации тромбированного венозного сегмента, что приводит к более лёгкому течению посттромботической болезни, так как во многом степень реканализации определяет тяжесть течения ХВН при ПТБ [12, 46, 80, 95].

Следует отметить, что при развитии острого ТГВ во время беременности невозможно провести полноценное качественное лечение из-за малого арсенала возможно применяемых препаратов во время беременности и лактации, так как многие препараты (антагонисты витамина К, варфарин, неодикумарин и другие препараты) обладает тератогенными действиями и противопоказаны во время беременности и лактации [24]. Тем самым, это негативно отражается на течении ПТБ в последующем.

Немаловажное значение имеет и негативное влияние на течение посттромботической болезни имеют приобретенные и наследственные факторы [12, 24]. Такие наследственные факторы, как дефицит компонентов антикоагулянтной системы (протеинов С и S, антитромбины), мутации фактора V Лейдена (устойчивость к активированному протеину С), фактора II (G20210A), а также наличие в крови волчаночного антикоагулянта (первичный и вторичный антифосфолипидный синдромы) становятся причиной нарушения коагуляционных свойств крови [12, 24]. В основном у молодых лиц, у которых имеется дефицит компонентов противосвёртывающей системы крови, часто наблюдаются рецидивы, т.е. повторные тромбозы в разные сроки течения ПТБ. К приобретенным факторам, негативно влияющим на течение ПТБ, можно отнести: сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, онкопатологии, частые применения химиотерапии, инсульт с последующей малоподвижностью или параличом конечностей, а также травмы опорно-двигательного аппарата, потребовавшие иммобилизации конечностей [133].

### **1.5. Тактика ведения больных в зависимости от стадии течения посттромботической болезни**

По мнению Веденского А.Н. (1986) обозначить четкую границу между окончанием острого периода тромбоза и посттромботической болезни невозможно [11]. Как утверждает автор, посттромботическая болезнь является динамическим процессом патологических изменений всей венозной системы нижней конечности. Развитие посттромботической болезни непосредственно начинается после перенесённого острого тромбоза глубоких вен. Формирование и течение ПТБ имеет стадийный характер, который для определения тактики лечения имеет решающее значение.

Первая стадия ПТБ начинается от момента начала заболевания [11]. Она охватывает период от острого тромбоза (от момента образования тромба в венозном русле) до завершения процесса реканализации. При тромбозе глубоких вен происходит перестройка венозного кровотока по коллатеральным путям [24]. Компенсаторно расширяются коллатеральные и

подкожные вены в физиологических пределах, если происходит быстрая реканализация, то они возвращаются в исходное состояние, а в худшем случае возникает частичная или полная окклюзия глубоких вен [124]. Происходит патологическое расширение с относительной несостоятельностью клапанного аппарата. В начале заболевания происходят функциональные нарушения, а при длительном течении возникают и органические нарушения [11, 32].

Клинические проявления и течение ПТБ зависят от характера, протяженности и локализации тромботического процесса, а также от эффективности лечения в остром периоде тромбоза глубоких вен нижних конечностей [11, 32]. Чем дистальная локализация тромботического процесса, тем легче течение посттромботической болезни. При проксимальной локализации клинические проявления болезни сопровождаются более тяжелым течением ХВН [115, 123].

Во II стадии посттромботической болезни вслед за реканализацией отмечается восстановление кровотока в глубоких венах, также в этот период наблюдается постепенное возникновение трофических нарушений [11, 32]. На данной стадии заболевания наблюдается снижение компенсаторной способности подкожных вен для венозного оттока, который далее идет по глубоким венам. В результате деградации тромботических масс происходит разрушение клапанного аппарата глубоких вен, вследствие чего образуется патологический ретроградный кровоток, т.е. рефлюкс (горизонтальный и вертикальный вено-венозный рефлюксы) с развитием общей и местной венозной гипертензии. Naenen J.H. et al. (2002) отмечают, что образование подобных рефлюксов можно выявить с помощью дуплексного сканирования, и советуют для этого проводить данное исследование на 12 венозных сегментах [136]. При первой стадии (до наступления реканализации) среди клинических проявлений чаще отмечается отек конечности, во второй стадии заболевания отек спадает вследствие восстановления кровотока в пораженных сосудах, при этом наблюдаются различные трофические изменения в местных тканях в виде повышенной пигментации и индурации кожи. Абсолютная

клапанная недостаточность восстановленных вен является определяющим механизмом развития ХВН [101, 139]. В третьей стадии заболевания возникают тяжелые трофические изменения мягких тканей с образованием язвы [11, 32]. Течение заболевания и его тяжесть во много зависят от эффективности проводимого лечения в остром периоде.

В первой стадии посттромботической болезни хирургические вмешательства почти не производятся, при этом встречаются сведения о дистальном наложении АВ-фистулы у больных с ПТБ на первой её стадии с целью быстрой и ранней реканализации пораженного тромбом участка венозного сосуда [11, 24, 136]. Во II стадии применяются различные пластические и реконструктивные операции на клапанах глубоких венозных систем с целью устранения абсолютной и относительной клапанной недостаточности, и устранения патологических рефлюксов [15, 31]. Из-за высокой частоты послеоперационных осложнений (ретромбоз, ТЭЛА и другие) эти операции не получили широкого распространения. Последняя, III стадия ПТБ характеризуется более тяжёлым течением, часто необратимыми изменениями мягких тканей, образованием трофических венозных язв. В этой стадии болезни в основном применяются различные виды оперативных вмешательств (переключающие операции; Палма-Эсперона, Линтона, Кокета, Савельева-Константинова, резекция задняя тиббиальная вена РЗТВ, флебэктомии вторично расширенных подкожных вен, эндоскопическая диссекция перфорантных вен голени и т.д.), но не всегда удается получить хорошие результаты, так как имеют места необратимые изменения [11, 15, 31].

Многие авторы вновь стали привлекать внимание к консервативному методу лечения ПТБ, так как компрессионная и фармакологическая терапия пока являются самыми эффективными методами лечения подобных пациентов [34, 46]. Существует мнение, что хирургическое лечение носит паллиативный характер, и показано только при неэффективности консервативного лечения [47]. Зудин А.М. и соавт. (2014) утверждают, что при непрерывном применении флеботоника Венарус у пациентов, перенесших ОТГВНК,

ускоряются сроки и степени реканализации тромбированного венозного сосуда [18]. Длительный и непрерывный прием этого препарата уменьшает выраженность горизонтальных и вертикальных рефлюксов, и снижает тяжести течения ПТБ. Кроме того, при использовании препарата Венарус снижаются субъективные и некоторые объективные проявления ПТБ по шкале Villalta, тем самым, повышается психологическая и социальная активность больного и улучшается его качество жизни.

Ведущие специалисты рассматривают несостоятельные перфорантные вены как один из основных патогенетических факторов возникновения трофических расстройств при ПТБ нижних конечностей [11, 28, 32]. Хирургическое лечение при данной патологии считается на сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения, при этом основным моментом оперативного вмешательства является устранение патологического сброса по несостоятельным перфорантным венам голени [11, 32]. По данным некоторых авторов консервативная терапия является эффективным методом лечения больных с ПТБ [34, 46]. Тем не менее, возникает вопрос, как поступить, когда исчерпаны все возможности консервативной терапии, а ХВН прогрессирует, когда имеются выраженный вертикальный рефлюкс по заднетиббиальным венам; горизонтальный рефлюкс по коммуникантным венам; органические изменения в виде гиперпигментации, индурации, обширные трофические язвы. В таких случаях единственным вариантом дальнейшего лечения могут быть оперативные вмешательства [11]. В данном случае РЗТВ в комбинации с перевязкой либо эндоскопической диссекцией коммуникантных вен, иссечение притекающих вен под язвой дают более хорошие результаты по сравнению с фармакотерапией [15, 31]. Внедрение эндоскопической диссекции перфорантных вен (SEPS) открывает новые возможности в оперативном лечении больных с ПТБ, которая в последнее время стала широко применяться в лечении ПТБ [31].

## **1.6. Качества жизни пациентов с посттромботической болезнью**

Одним из малоизученных вопросов остаются качества жизни пациентов в разные сроки после перенесения острого венозного тромбоза. Как известно после ТГВНК начиная с трех недель и более развивается процессы реканализации, обусловленной рассасыванием и реорганизацией тромботических масс, которые по некоторым данным длятся более двух лет [11]. На фоне этого из-за нарушения оттока крови вследствие окклюзии или значимого стеноза пораженных сегментов глубокой венозной системы НК развивается редукция кровотока с клиническими проявлениями ХВН и ПТБ. Было доказано, что у более трети пациентов в отдаленном периоде после тромботических поражений глубоких вен НК не отмечается существенной реканализации и развивается окклюзионная форма ПТБ, имеющее более тяжелое клиническое течение и сопровождающиеся пациента до конца жизни [4, 57, 78, 120].

Вместе с тем, развитие тяжелой степени ХВН на почве ПТБ чаще всего встречается среди лиц трудоспособного возраста и пациенты обречены на инвалидность [46, 120]. Также вследствие появления трофических язв и других осложнений ПТБ нарушается социальная адаптация пациентов, негативно влияющие не только на состояние здоровья, но и на психологическое состояние пациентов [2, 57, 114, 122]. Связи с этим изучение качества жизни (КЖ) пациентов с ТГВНК считается актуальным не только в плане оценки особенностей социальной их адаптации, но и разработки путей, улучшающих результаты лечения данной патологии.

Согласно данным многоцентровского проспективного когортного исследования проведенном Susan R. Kahn et al. (2005) среди 359 пациентов с ТГВ пролеченных в 7 медуучреждениях Канады было показано, что в течение 4 месяцев после болезни несмотря на реканализацию тромбированных вен у трети пациентов отмечалось ухудшение КЖ, что было связано с ухудшением течения ПТБ, которые подтверждаются и в проведенном нами исследовании [120].

В недавно проведенном своем исследовании эти же авторы изучали параметры КЖ 691 человек (средний возраст 53 года, 62% мужчины, 57% илеофemorальный венозный тромбоз) получившие фармакомеханический катетер-направленный тромболизис и консервативную терапию. Было выявлено, что показатели изменения КЖ по опроснику VEINES-QOL были лучше после тромболизиса по сравнению с консервативным лечением как на первом ( $p=0,0006$ ) так и на 6 месяце ( $p=0,0029$ ) после лечения. Авторы отмечают наилучшие показатели КЖ отмечены в ближайшем послеоперационном периоде (до 6 месяцев) при ИФВТ по сравнению с тромботическим поражением бедренно-подколенного сегментов при использовании катетеронаправленного тромболизиса [121].

Китайские исследователи во главе Jing Huang et al. (2022) у 161 пациентов перенесшие ТГВ при изучении параметров КЖ по опроснику CIVIQ выявили, что средний показатель КЖ составляет  $74,18 \pm 8,44$  баллов. Множественный регрессионный анализ показал, что возраст ( $p=0,024$ ), депрессия ( $p<0,001$ ), степень тяжести ПТБ ( $p<0,001$ ) и регулярные физические нагрузки ( $p=0,002$ ) значительно снижали различные параметры КЖ [122].

Весьма интересным является результаты недавно опубликованной работы португальских ученых во главе Joana Cruz Silva (2022) [78]. Так, авторы при исследовании КЖ у 56 пациентов (66,1% женщины, 64,3% с ИФВТ и 35,7% с бедренно-подколенным тромбозом), отмечали, что у 52,8% отмечался неполная реканализация илеофеорального и у 65,0% бедренно-подколенного сегмента глубокой венозной системы ( $p=0,41$ ). Авторы выявили значительную корреляцию степени ПТБ с параметрами КЖ определенные по опроснику VEINES-QoL и VEINES-Sym ( $p<0,01$ ). Регулярное ношение компрессионных чулок (ОШ=4,69,  $p=0,04$ ) был единственным независимым фактором связанными с улучшением течения ПТС и показателей КЖ. Однако авторы отмечают, что возраст, пол, ИФВТ, множественный ТГВ и период реканализации после ТГВ ( $p>0,20$ ) не были связаны с тяжестью течения ПТБ [78].

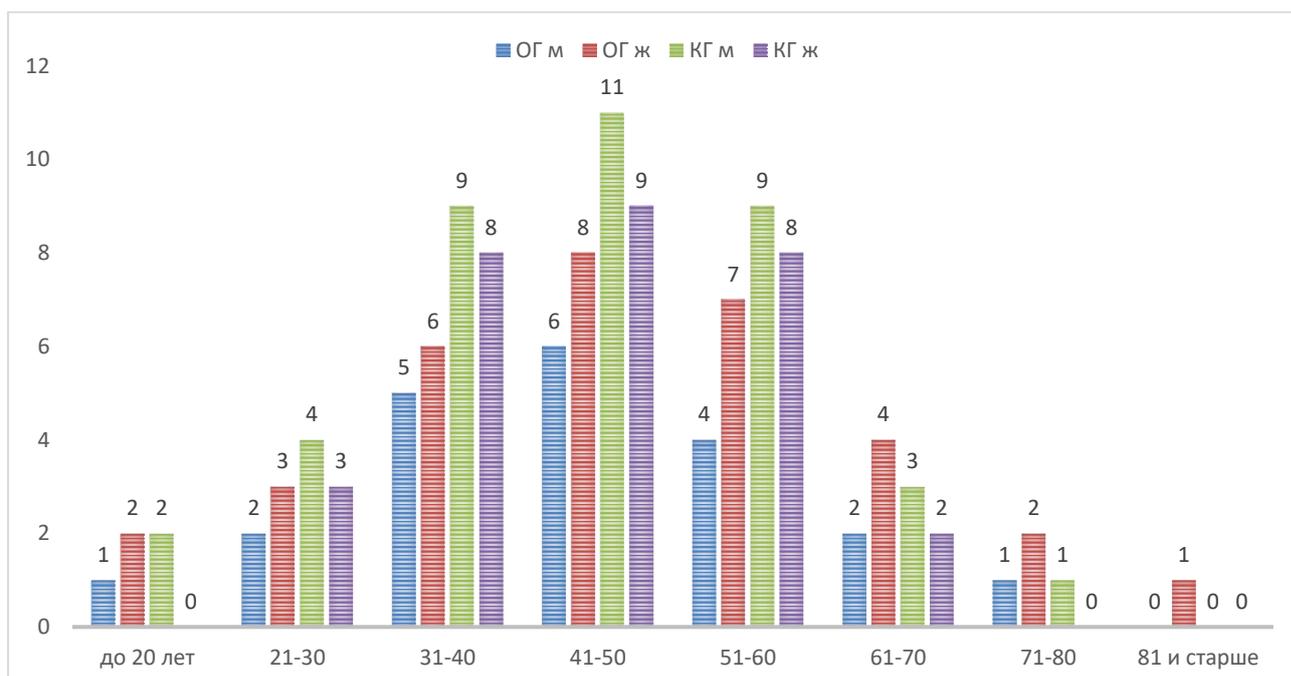
Таким образом, результаты ранее проведенных исследований показывают, что у пациентов перенесших ТГВ НК длительное время отмечается нарушение различных параметров качества жизни. Одним из значимых факторов ухудшающих КЖ пациентов является тяжелая форма ПТБ связанная с окклюзией тромбированного сегмента глубокой венозной системы. В свою очередь тяжесть течения ПТБ зависит от полноценности и характера проведенного лечения в остром периоде тромботического поражения. Также чем дистальнее локализуется тромботический процесс, тем реже встречается декомпенсированная хроническая венозная недостаточности и тяжелая форма ПТБ и тем лучше будут показатели КЖ.

Таким образом, острый тромбоз вен системы нижней полой вены, несмотря на успешном лечении в остром периоде, в конечном итоге приводят к развитию посттромботической болезни, течение которой зависит от многих факторов. На сегодняшний день лечение острый ТГВНК много векторное, многие методы хирургического, миниинвазивного лечения не являются общедоступными. Следовательно, консервативное лечение острого ТГВНК остаётся основным методом. В этом плане оптимизация способов лечения в острой фазе тромбоза и реабилитационная терапия, ведение больных в отдаленном периоде, направленное на лучшую реканализацию тромбированных сегментов глубоких вен нижних конечностей, представляются актуальной, требующей дальнейшего исследования.

## Глава 2. Общая характеристика клинического материала и методов исследования

### 2.1. Общая характеристика клинического материала

В исследование были включены 123 пациента, 54 из которых с острым ТГВ (основная группа) нижних конечностей в период 2015-2018 годы лечились стационарно в отделении сосудистой хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии (РНЦССХ) являющиеся клинической базой кафедры хирургических болезней №2 ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» и 69 (контрольная группа) – лечения ТГВ получили в других лечебных учреждениях по стандартной схеме и впервые обратились к специалисту с ПТБ нижних конечностей в период выполнения диссертационной работы. Распределение больных в обеих группах по полу и возрасту представлено на рисунке 2.1.



**Рисунок 2.1. - Распределение больных в обеих группах по полу и возрасту (n=123)**

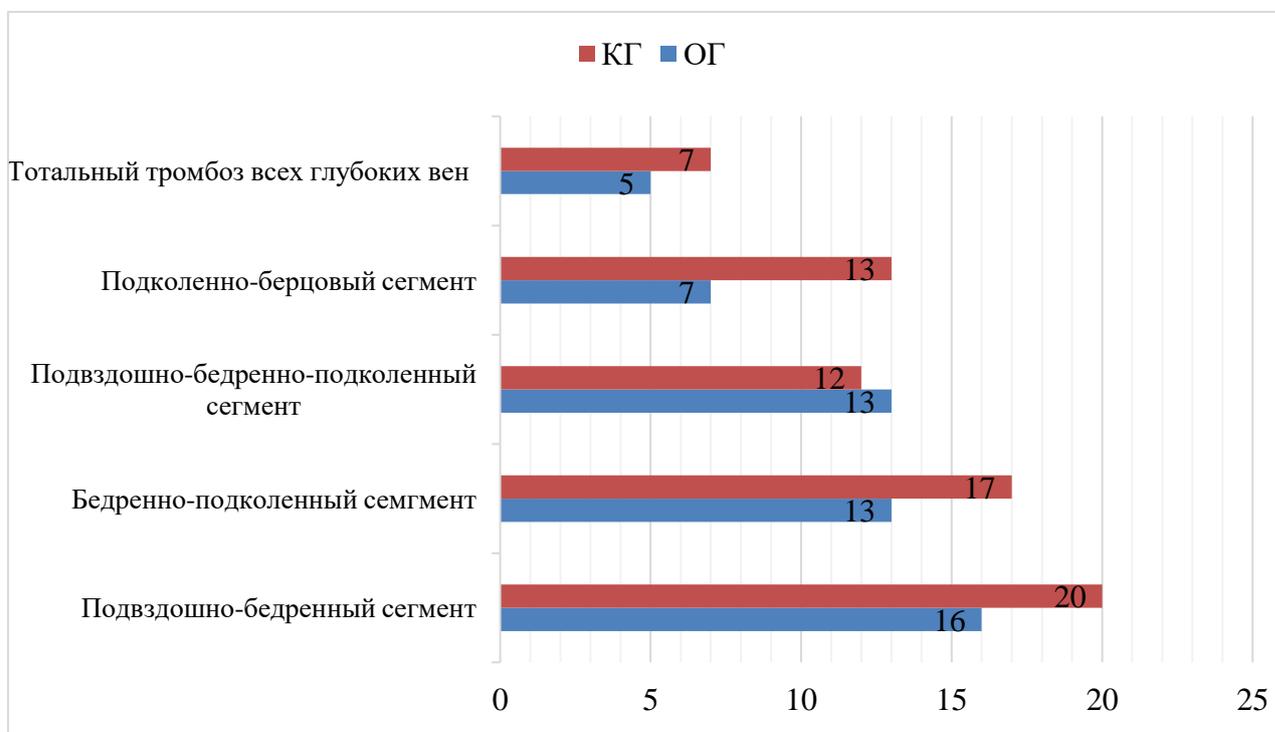
Среди наблюдавшихся пациентов женщин было 63 (51,22%) человек, мужчин - 60 (48,78%). Возраст их варьировал от 16 до 84 лет, составив в среднем  $51,2 \pm 2,2$  года. Значимая разница по полу и возрасту пациентов в обеих группах не отмечалось, 64,2% пациенты явились лицами молодого и среднего

трудоспособного возраста, что подтверждает медико-социальную значимость настоящего исследования, направленного на снижение тяжелых форм посттромботической болезни.

Наиболее часто у пациентов обеих групп была поражена левая нижняя конечность - 75 (60,98%) случаев, реже правая - 48 (39,02%). Этот феномен объясняется синдромом Мея-Тернера, где в малом тазу правая подвздошная артерия давит на левую подвздошную вену и при каждой её пульсации происходит травматизация стенки вены с последующим его морфологическими изменениями и увеличением риска развития тромбоза.

Критериями исключения из исследования явились двухсторонние тромбозы глубоких вен, синдром нижней полой вены и изолированные тромбозы одной или нескольких вен голени.

Распределение пациентов по локализации тромботического процесса представлена на рисунке 2.2. У более половины (n=73; 59,4%) пациентов отмечался проксимальный тромбоз, у 16,3% - тромботическое поражение дистальных вен.



**Рисунок 2.2. - Распределение пациентов по локализации тромботического процесса**

Нами были изучены предрасполагающие факторы развития ТГВ, частота встречаемости которых представлена в таблице 2.1.

**Таблица 2.1. - Факторы риска и причины ТГВ в обеих группах (n=123)**

Фактор риска и причина развития тромбоза	Основная группа (n=54)		Контрольная группа (n=69)		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Перенесенные оперативные вмешательства на органах брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза	10	18,52	13	18,84	23	18,7
Послеродовый период и кесарево сечения	9	16,67	7	10,14	16	13,01
Проведение химиотерапии	7	12,96	8	11,59	15	12,20
Перелом длинных костей нижней конечности и иммобилизация	7	12,96	19	27,54	26	21,14
Гормонотерапия	5	9,26	6	8,70	11	8,94
Тромбофилия	3	5,56	1	1,45	4	3,25
Причина не установлена	13	24,07	15	21,74	28	22,76

**Примечание:**  $p > 0,05$  при сравнении между группами (по критерию  $\chi^2$ , включая поправку Йетса и точный критерий Фишера)

Как видно из представленной таблицы, к этиопатогенетическим факторам риска ОТГВ относились: оперативные вмешательства в брюшной полости, забрюшинном пространстве и полости малого таза (n=23; 18,7%), послеродовый период и перенесенное кесарево сечение (n=16; 13,01%), химиотерапия по поводу онкологических заболеваний (n=15; 12,2%); травма конечности потребовавшее иммобилизации (n=26; 21,14%), применение гормональных препаратов (n=11; 8,94%); врожденные тромбофилии (n=4; 3,25%). Вместе с тем, почти у каждого четвертого пациента (n=28; 22,76%) нам не удалось установить причину приводящего к тромботическому поражению глубокой венозной системы.

При тщательном обследовании пациентов сопутствующие патологии были идентифицированы у большинства пациентов. В частности,

артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца имелось у 21 (17,1%) пациентов, сахарный диабет - у 10 (8,1%), различные злокачественные онкопатология у 15 (12,2%), ожирение – 8 (у 6,5%), анемии различного генеза - у 5 (4,1%), патология ЖКТ – у 14 (11,4%), гинекологические заболевания – у 16(13,1%), хронические неспецифические заболевания легких – у 9 (7,3%) больных. Таким образом, у большинства обследуемых пациентов обеих групп (n=98; 79,7%) выявили наличие сопутствующих заболеваний, которые оказывали могли влиять на течение острого ТГВ, так и ПТБ.

Распределение больных основной группы по срокам, от начала заболевания до поступления в клинику и локализации тромба в венозном русле нижних конечностей (n=54) приведено в таблице 2.2.

**Таблица 2.2. - Распределения больных основной групп по длительности заболевания и локализация тромботического процесса (n=54)**

Локализация тромботического процесса	Давность заболевания (сутки)					
	от 1 до 6		от 7 до 11		Всего	
	п	%	п	%	п	%
Подвздошно-бедренный сегмент	9	16,7	7	12,9	16	29,6
Бедренно-подколенный сегмент	7	12,9	6	11,1	13	24,1
Подвздошно-бедренно-подколенный сегмент	8	14,8	5	9,25	13	24,1
Подколенно-берцовый сегмент	4	7,40	3	5,55	7	12,9
Тотальный тромбоз всех глубоких вен	3	5,55	2	3,70	5	9,25
<b>Всего</b>	<b>31</b>	<b>57,4</b>	<b>23</b>	<b>42,6</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

Из таблицы 2.2 видно, что 57,4% больных поступали в ранние сроки (до 6 суток) от начала заболевания. Важно отметить, что остальная часть пациентов до поступления в стационар в течение нескольких суток лечились амбулаторно, либо без осмотра и назначения врача занимались самолечением с помощью домашних средств. Кроме того, некоторые пациенты лечились у народных целителей - «табибов». Обращались к врачам лишь тогда, когда

заболевание прогрессировало и угрожало жизни. В ранние сроки поступали лишь городские жители.

В таблице 2.3 отражено распределение больных контрольной группы по срокам от начала заболевания до поступления в клинику и локализации тромба в венозном русле нижних конечностей (n=69).

**Таблица 2.3. - Распределения больных контрольной группы по длительности заболевания и локализация тромбоза (n=69)**

Локализация тромботического процесса	Срок обращения пациента (месяцы)														Всего
	≤3		4-6		7-12		12-16		17-24		25-36		37 и ≥		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Подвздошно-бедренный сегмент	9	13	5	7,2	3	4,3	1	1,4	2	2,9	-	-	-	-	20
Бедренно-подколенный сегмент	7	10,1	3	4,3	1	1,4	1	1,4	1	1,4	2	2,9	2	2,9	17
Подвздошно-бедренно-подколенный сегмент	6	8,7	4	5,8	1	1,4	1	1,4	-	-	-	-	-	-	12
Подколенно-берцовый сегмент	2	2,9	1	1,4	2	2,9	3	4,3	2	2,9	1	1,4	2	2,9	13
Тотальный тромбоз	4	5,8	2	2,9	1	1,4	-	-	-	-	-	-	-	-	7
<b>Всего</b>	<b>28</b>	<b>40,6</b>	<b>15</b>	<b>21,7</b>	<b>8</b>	<b>11,5</b>	<b>6</b>	<b>8,7</b>	<b>5</b>	<b>7,2</b>	<b>3</b>	<b>4,3</b>	<b>4</b>	<b>5,8</b>	<b>69</b>

Как видно из представленных в таблице 2.3 данных большинство больных были осмотрены специалистом в срок до 1 года после перенесенного ОТГВ - 51 (73,91%) пациент. Оказалось, что большинства пациенты контрольной группы лечились амбулаторно, либо в других лечебно-профилактических учреждениях. Также выяснено, что лечение включало внутривенную инфузионную терапию антиагрегантами и монотерапию с гепарином. Боле того 19 (27,53%) больных вообще не получали лечение. Надо подчеркнуть, что все больные до обращения также не получали и реабилитационную терапию. Эти больные при поступлении в ангиологический кабинет РНЦССХ обследовались с помощью дуплексного сканирования, при котором оценивались степень реканализации, наличие

рефлюкса, состояние клапанного аппарата, а также клиническая оценка состояния пациентов по сравнению с больными основной группы.

Нами были выделены наиболее часто наблюдаемые симптомы посттромботической болезни нижних конечностей в контрольной группе, характеристика которых приведены в таблице 2.4.

**Таблица 2.4. - Основные клинические признаки ПТБ в контрольной группе (n=69)**

Клинические симптомы ПТБ	Частота	
	n	%
Вторичное варикозное расширение подкожных вен	13	18,8
Утомляемость (синдром тяжёлых ног)	58	84,1
Отек	61	88,4
Боль	52	75,4
Индурация, гиперпигментация, целлюлит	33	47,8
Трофическая язва	11	16
Судороги в икроножных мышцах	10	14,5

Таким образом, наиболее часто наблюдаемыми симптомами ПТБ у пациентов контрольной группы явились: отек (88,4%), утомляемость (84,1%), боль (75,4%), индурация и гиперпигментация (47,8%) и относительно реже встречались вторичный варикоз подкожных вен, судороги и трофическая язва. У 2 (3,7%) больных основной группы до поступления в стационар были отмечены эпизоды тромбоэмболии легочных артерий.

## **2.2. Методы исследования**

Все пациенты при поступлении в лечебно-диагностическое отделение РНЦССХ с подозрением на ОТГВНК подвергались обследованию. Алгоритм обследования пациентов включал клинический осмотр, оценку общего состояния больного, сбор клинических жалоб и анамнеза заболевания (давность заболевания, лечение до поступления, причинный фактор и т.д.),

лабораторное исследование крови и мочи, инструментальные методы исследования, электрокардиографию (ЭКГ), R-графию грудной клетки, и по показаниям эхокардиографию (ЭхоКГ). С целью определения стадии или исключения онкологических заболеваний, а также выявления патологий органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование.

Исследование сосудистой системы выполняли с помощью ультразвукового дуплексного сканирования как в В-режиме, так и в режиме доплеровского картирования кровотока, которые служили в качестве основного диагностического метода исследования. При обнаружении сопутствующих патологий назначалась консультация смежных специалистов - кардиолога, гинеколога и онколога, соответственно выявленной патологии.

**2.2.1. Ангиологическое обследование больных.** Всем больным при поступлении проводился общий и клинический осмотр с целью констатации клинических признаков тромботического поражения венозной системы нижних конечностей и решение дальнейшей тактики введения пациентов.

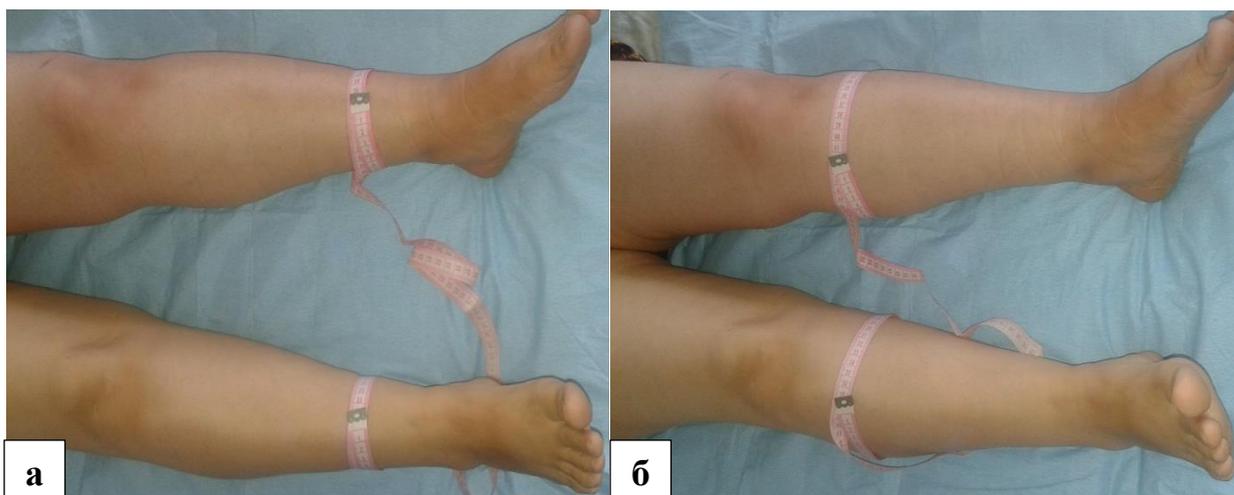
Клинический осмотр больного проводился в хорошо освещенном кабинете. При осмотре обращали внимание на телосложение пациента, проводили пальпацию живота, щитовидных желёз и регионарных лимфатических узлов, перкуссию и аускультацию сердца и легких, измеряли частоту дыхания, артериальное давление, частоту сердечных сокращения, пульс и дефицит пульса.

При сборе анамнеза заболевания определяли наличие характерных для ОТГВ жалоб: боль и отек являлись основными симптомами. Также уточняли давность заболевания и характер проводимого лечения до поступления в клинику. В большинстве случаев (76,43%) были определены факторы риска и причина заболевания, а также наличие сопутствующих заболеваний.

При осмотре конечностей обращали внимание на наличие отека, его распространённости, длительность существования и плотности отека,

состояние подкожных вен (наличие варикозных расширений), цвет и наличие трофических изменений со стороны кожных покровов.

Пальпаторно определяли местную температуру и наличие термоасимметрии, характер пульсации на периферических сосудах. При помощи сантиметровой ленты измеряли периметр пораженной конечности на различных симметричных уровнях с последующим сравнением с таковыми показателями на здоровой конечности (рисунок 2.3).



**Рисунок – 2.3. Измерение периметра голени на уровне нижней (а) и верхней (б) трети у пациентки С. с острым бедренно-подколенным венозным тромбозом слева**

Также проводили осмотр и пальпацию мышечно-суставного аппарата на всех конечностях с целью исключения онкологического образования и иной патологии. Обязательными были определение симптоме Мозеса, Хоманса, Пайра, Ловенберга которых считаем характерными симптомами при остром ТГВ нижних конечностей.

Нами для диагностики ОТГВНК была использована классификация А.А. Спиридонова и Л.И. Клионера (1989), согласно которой различали следующие стадии ТГВ нижних конечностей:

- острый венозный тромбоз (от 1 сутки до 2 недель);
- подострый венозный тромбоз (от 2 недель до 1 месяца);
- хронический венозный тромбоз (от нескольких месяцев до нескольких лет), его называют также посттромбофлебитическим синдромом (ПТФС).

Для клинической манифестации ПТБ нами была использована классификация А.Н. Веденского (1986 г.), которая имела следующие стадии.

I стадия – от начала заболевания до завершения процесса реканализации;

II стадия - от момента завершения процесса реканализации до появления трофических изменений в виде гиперпигментации и индурации;

III стадия - характеризуется более тяжёлыми трофическими изменениями кожи, в том числе и развитием язвы.

Таким образом, клиническое обследование пациентов позволило во всех случаях подозревать наличие тромботического поражения глубокой венозной системы. В дальнейшем всем пациентам было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов с целью определения локализации, характера и распространенности тромба в венозной системе, на основании которого выбрали дальнейшую тактику лечения.

### **2.2.2. Оценка степени хронической венозной недостаточности и тяжести посттромботической болезни.**

В разные сроки после перенесенного ТГВ при диспансеризации пациентов с целью клинической оценки степени развившегося хронической венозной недостаточности мы использовали Международную классификацию хронических заболеваний вен – CEAP (1994 г.). Данная классификация учитывает клинический класс (C<sub>1</sub> по C<sub>6</sub>), этиологические факторы (E), анатомические расстройства (A), а также патофизиологическое изменение (P).

Используя международную классификацию CEAP при хронических заболеваниях вен (ХЗВ) нижних конечностей можно составить четкий алгоритм и стратегии лечения в зависимости от классов, следовательно классификация CEAP в настоящее время является наилучшей.

При повторных обращениях пациентов обеих групп в разные сроки после острого периода ТГВ оценивали динамику реканализации магистральных вен, а также степень выраженности клинических симптомов ПТБ по шкале Villalta. Шкала Виллалта (Villalta) - это показатель заболевания, специфичный для ПТФС. Оценивались в баллах основные пять симптомов

(боль, судороги, тяжесть, парестезия, зуд) и шесть клинических признаков (претибиальный отек, уплотнение кожи, гиперпигментация, покраснение, венозная эктазия, боль при сдавливании икры), которые представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5. - Шкала Виллалта (Villalta), использованная для оценки тяжести посттромботической болезни (ПТБ)

<b>Степень выраженности клинических симптомов</b>	<b>Отсутствует</b>	<b>Слабо выражен</b>	<b>Умеренно выражен</b>	<b>Сильно выражен</b>
<b>Субъективные симптомы</b>				
Боль	0	1	2	3
Судороги	0	1	2	3
Чувство тяжести	0	1	2	3
Парестезия	0	1	2	3
Зуд	0	1	2	3
<b>Объективные симптомы</b>				
Претибиальный отек	0	1	2	3
Индурация кожи	0	1	2	3
Гиперпигментация	0	1	2	3
Покраснение	0	1	2	3
Расширение вен (венозная эктазия)	0	1	2	3
Боль при компрессии голени (компрессии икроножных мышцах)	0	1	2	3
Трофическая венозная язва	присутствует/отсутствует			

Интерпретация полученных результатов: от 0 до 4 баллов - ПТБ отсутствует, от 5 до 9 баллов - слабо выраженная ПТБ, от 10 до 14 баллов –

умеренно выраженная ПТБ, >14 баллов или наличие язв – сильно выраженная ПТБ.

Баллы начисляются за каждый из данных 11 дескрипторов в зависимости от выраженности, варьируя от 0 (для не присутствующих) до 3 (для тяжелых).

При наличии венозной язвы тяжесть состояния классифицировалась как тяжелая, независимо от наличия или отсутствия других признаков или симптомов. Пациенту выставлялся диагноз ПТБ при показателях Villalta  $\geq 5$  или при наличии венозной язвы. Показатели шкалы Villalta у больных основной группы варьировали от 5 до 14, а в контрольной группе они составляли свыше 12, в 11 (16%) случаях имели место трофические язвы.

### **2.2.3. Ультразвуковая доплерография и дуплексное ангиосканирование сосудов**

Ультразвуковая доплерография является одним из основных неинвазивных методов диагностики сосудистых патологий, благодаря своей простоте, абсолютной безвредности как для исследователя, так и для пациента, обладает высокой информативностью, уступая по данному показателю только дуплексному сканированию. С помощью УЗДГ можно выявить патологические нарушения как в венозном, так и в артериальном русле. УЗДГ может дать информацию о проходимости подкожных и глубоких вен, и о состоянии клапанного аппарата. С помощью ряда функциональных проб, таких как проба Вальсальвы и компрессионная проба Шигелла с графической регистрацией кровотока, можно определить наличие рефлюкса.

Данным методом были обследованы 54 пациентов. Обследование пациентов проводилось с использованием УЗ оборудования марки «Вингмед СД-100» производства «Medata» (Швеция) и с помощью линейного датчика частотой 5-10 МГц. Исследование провел д.м.н. профессор Д.Д. Султановом в лечебно-диагностического отделе РНЦССХ.

При УЗДГ исследовании определялись следующие показатели:

- состояние проходимости или наличие окклюзионного поражения сосудистого участка;

- состояние кровотока в подкожных и коллатеральных венах, особенно в паховой области;
- линейная скорость кровотока по глубоким венам нижних конечностей;
- измерение кровотока в артериях нижней конечности.

Обследование проводилось в положении больного лежа. Измерение кровотока выполнялось в подвздошной, бедренной, задней и передней большеберцовых венах. При тромботическом поражении подвздошной вены наблюдался обратный кровоток в бедренной вене по направлению к коллатералям паховой и надлобковой областей. Большое значение имеет оценка кровотока в задней большеберцовой вене. Также измерялся кровоток и в артериальных сосудах на всех сегментах. УЗДГ было выполнено 54 больным. При этом измерялась ЛСК в артериальных сосудах, а в венах изучался характер кровотока и наличие рефлюкса.

Таким образом, ультразвуковая доплерография является как бы азбукой для первичной диагностики сосудистых патологий. Но для тщательного исследования и получения более детальной информации об анатомо-морфофункциональных изменениях как в венозном, так и артериальном русле необходимо ультразвуковое дуплексное ангиосканирование.

Основным неинвазивным высокоинформативным инструментальным методом исследования сосудистой системы при диагностике сосудистых заболеваний является ультразвуковое дуплексное сканирование. УЗДС решает почти все поставленные диагностические задачи и определяет дальнейшую тактику лечения.

Для обследования и диагностики ТГВ использовали ультразвуковой сканер «Mindray DC-7» (China) с использованием линейного датчика с частотой излучения 5-11 МГц (рисунок 2.4). Также применялись аппараты СД – 100 фирмы «Medata» (Швеция), «VazoscanUL» фирмы «Sonicaid» (Англия) и «PHILIPS SD 800» (США) с преобразователями ультразвуковых колебаний с частотами 5-10 МГц.



**Рисунок 2.4. – Внешний вид ультразвукового сканера «Mindray DC-7» (China)**

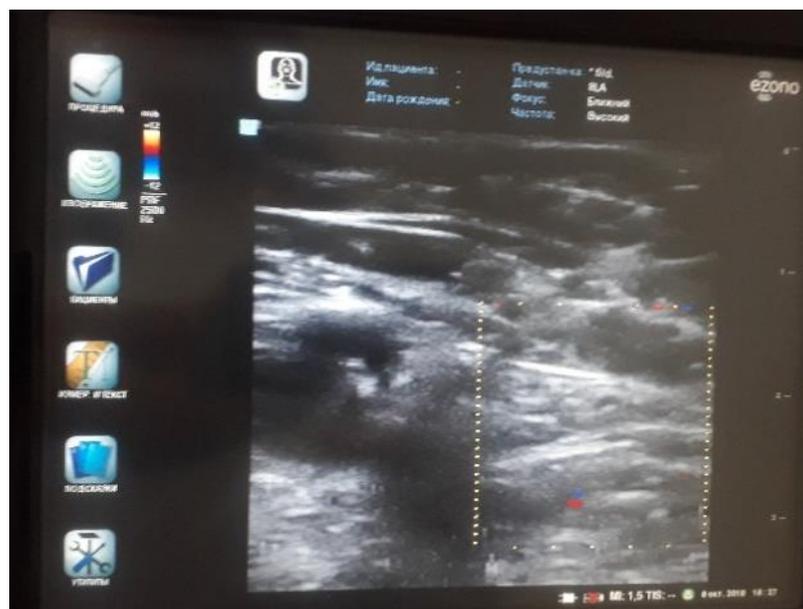
Исследования вен нижних конечностей в большинстве случаев проводились в горизонтальном положении пациента. В вертикальном положении производились исследование вертикального рефлюкса и недостаточности коммуникантных вен. У всех больных диагноз ТГВ подтверждался результатами цветового дуплексного сканирования (ЦДС). Задачами при исследовании методом УЗДАС являлись:

- определение проходимости сосуда и характер кровотока;
- определение функционального состояния клапанного аппарата венозной системы нижних конечностей и определение ФУС сафено-фemorального и сафено-поплитеального соустьев и перфорантных вен с целью определения патологических вено-венозного горизонтального и вертикального рефлюксов;

- подтверждение наличия тромбомасс в просвете глубоких венозных систем и развитие коллатеральных путей оттока;
- определение протяжённости и уровня локализации тромботических масс;
- определение характера тромба (флотирующий, окклюзионный, пристеночный) для выбора дальнейшей тактики лечения;
- динамический контроль за состоянием эмбологенного тромба;
- определение в динамике степени и времени появления первых признаков реканализации;
- диагностика патологического рефлюкса и его выраженности после реканализации тромбированного сегмента глубоких магистральных вен;
- динамический ультразвуковой контроль после острого тромбоза в сроках 1, 3, 6 и 12 месяцев. Затем при посещении больного 2 раза в год для контрольного осмотра.

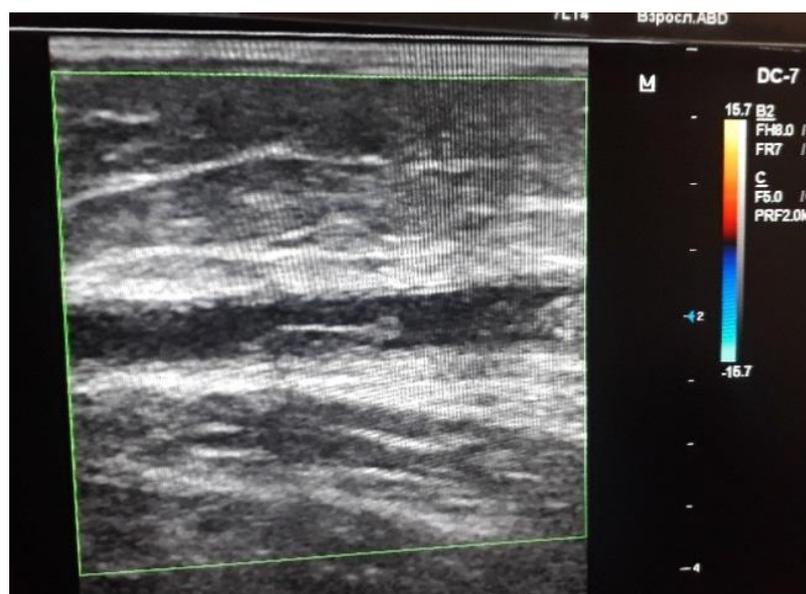
Состояние клапанного аппарата глубоких вен оценивали, как визуально, так и при помощи функциональных проб: проба Вальсальвы (проксимальный венозный сегмент) и компрессионная проба Шигелла (дистальный венозный сегмент) с графической регистрацией кровотока.

Здоровая вена в В-режиме имела трубчатую структуру с ровными тонкими стенками, однородным анэхогенным просветом. Ультразвуковыми критериями окклюзионного тромбоза в В-режиме явились: отсутствие кровотока, акустического и графического сигнала, заполненный просвет сосуда тромбомассами, ригидность стенки сосуда при надавливании датчиком, относительное увеличение в диаметре. На рисунке 2.5 приведена окклюзионная форма острого венозного тромбоза глубоких вен нижних конечностей.



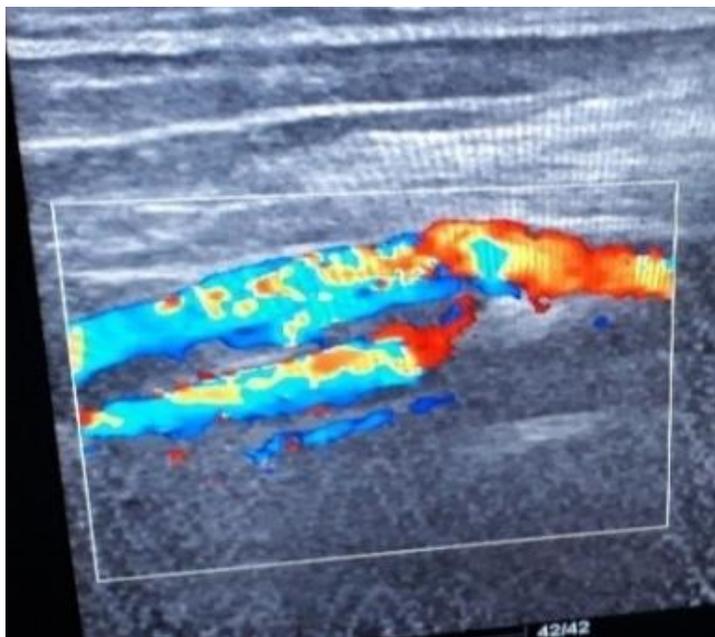
**Рисунок 2.5. - Дуплексная сканограмма. Лоцируется окклюзионная форма тромба в просвете общей бедренной вены слева**

Ультразвуковыми критериями флотирующего тромба в В-режиме явились: отсутствие фиксации тромба к стенкам вены, единственная точка фиксации в своем дистальном отделе. Проксимальная его часть располагается свободно, регистрируется кровоток по всему периметру сосуда между тромбомассами и стенками вены, а также флотирует в потоке крови, меняя своё положение в момент изменения венозного давления или в результате пульсации одноимённой артерии (рисунок 2.6).



**Рисунок 2.6. - Дуплексная сканограмма. Флотирующий тромб в просвете поверхностной бедренной вены справа**

Ультразвуковыми критериями частично реканализованного тромбоза в В-режиме явились: регистрация в реканализованной вене монофазного венозного кровотока за счет ригидности и дегенеративного изменения стенки сосуда, а также наличие остатков тромбомасс, которые имели плотный характер (рисунок 2.7).



**Рисунок 2.7. - Дуплексная сканограмма. Реканализованная подколенная вена**

Ультразвуковыми признаками обтурационной формы ПТБ в В-режиме явились: просвет вены заполнен неоднородными по структуре массами плотного характера, кровотоки в этой зоне не регистрируются, при компрессии датчиком вена не сжимается.

Также УЗДС играла важную роль в определении тактики лечения пациентов. Так, в отдалённом периоде наблюдения среди 54 пациентов ОГ при помощи УЗДС показания для оперативного лечения были выявлены у 9 (16,7%), в группе пациентов контрольной группы – в 38 (55,1%) наблюдениях.

Таким образом, УЗДС являясь неинвазивным и высокоинформативным методом исследования венозной системы нижних конечностей оказало значимую роль не только в плане точной диагностики ОТГВНК, но и определила дальнейшую тактику лечения пациентов. Выражаем искреннюю

благодарность сотрудникам лечебно-диагностического отдела РНЦСС во главе с д.м.н., профессором Султановым Д.Д. за неоднократное проведение ультразвуковых методов исследования больным, которые были включены в настоящую работу.

#### **2.2.4. Исследование свертывающей системы крови.**

Во всех случаях у стационарных больных из основной группы кроме общеклинических лабораторных методов исследования, большое внимание уделялось изучению показателей состояния коагуляционной системы крови - активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ), фибриноген как на момент лечения острого ТГВ нижних конечностей, так и в динамике. При подозрении на наличие гемолитических заболеваний, в первую очередь у молодых пациентов, проводилось исследование на генетику врожденной тромбофилии.

**Протромбиновое время** относится к компонентам плазменного звена гемостаза, позволяющий оценить внешний и общий путь каскада свёртывания крови и используется в качестве одного из скринингового теста оценки сворачивания крови. Референсные значения составляют 11-16 секунд. При гиперкоагуляции крови ПВ сокращается и повышается склонность к тромбообразованию. Удлинение ПВ свидетельствует о наличии гипокоагуляции и повышенном риске развития кровотечения. ПВ в основном используется для определения активности VII фактора и контроля результатов лечения непрямым антикоагулянтным препаратом (варфарин и др.), а также степени насыщения витамина К. При дефиците витамина К, в том числе при длительном употреблении варфарина, ПВ может удлиниться. Витамин К (Викасол) считается антагонистом варфарина.

**Протромбиновый индекс** - это соотношение протромбинового времени контрольной плазмы к протромбиновому времени исследуемой плазмы пациента и отражается в процентах. Референсные значения ПТИ составляют

80-120%. Результаты скринингового теста зависят от содержания VII, X, V и II факторов и фибриногена. Снижение <80% свидетельствует о гипокоагуляции, гипофибриногенемии, Снижение может наблюдаться в результате дефицита VII, X, V и II факторов, заболеваний печени (белок синтезирующей функции), передозировке прямых и непрямых антикоагулянтов, а повышение > 115% возможно при тромбинемии, ДВС-синдроме.

**Тромбиновое время** является показателем конечного звена коагулирующего процесса и определяет скорость преобразования фибриногена в фибрин. Референсные значения для ТВ составляют 14-20 секунд. Тромбиновое время показывает состояние баланса между свертывающей и противосвертывающей системами крови. Увеличение показателя ТВ более 20 секунд может наблюдаться в следующих случаях: при наличии в крови антикоагулянтов прямого действия, при тромболитической терапии и ДВС синдроме, гипофибриногенемии, а также при заболеваниях печени (белок синтезирующей функции). Укорочение <14 сек. - при гиперфибриногенемии.

**Международное нормализованное отношение** - это отношение показателя протромбинового времени (ПВ) у больного к таковому показателю у здорового человека и в норме данный показатель составляет 0,8-1,2 у.е. Данный показатель в основном используют для оценки эффективности антикоагулянтной терапии, а также коррекции дозы и кратность назначения антикоагулянтов.

**Время свертывания крови по Ли-Уайту** - общий коагуляционный тест, для выявления нарушений свертывающей системы крови, референсные значения которой варьирует от 6 до 11 мин. Время свертывания определяют в цельной нестабилизированной венозной крови. Увеличение данного показателя до 15 и выше может встречаться при дефиците плазменных факторов I, VIII, IX, XII крови, которые участвуют в образовании протромбиназы, являющегося основным звеном внутреннего пути

свертывающей системы крови. Также при дефиците протромбина и фибриногена, наследственных коагулопатиях, заболеваниях печени (белок синтезирующей функции, в частности фибриноген), при наличии в крови ингибиторов свертывания, антикоагулянтов прямого действия, в частности гепарина НФГ и НМГ.

**Активированное частичное тромбопластиновое время** один из наиболее достоверных и чувствительных показателей гемостаза, и отражает состояние внутреннего и общего каскада свертывающей системы крови. АЧТВ является основным фактором тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза. Референсные значения составляют 25-35 секунд. Укорочение АЧТВ свидетельствует об активации свертывающей системы крови и повышении агрегации тромбоцитов. Удлинение АЧТВ свидетельствует о наличии снижения активности свертывающей системы крови и понижения агрегации тромбоцитов, и наблюдается при следующих состояниях: при применении гепаринов НФГ и НМГ, наличие в крови волчаночного антикоагулянта, дефиците фибриногена и ряда других плазменных факторов, гемолитических заболеваниях, дефиците витамина К, а также заболеваниях печени (белок синтезирующей функции печени, в частности фибриноген).

**Фибриноген** – бесцветный белок синтезируется в печени, в плазме крови находится в растворённом виде и является основным фактором коагуляционной системы крови. Снижение уровня фибриногена в крови свидетельствует о наличии гипокоагуляции, а повышение - о гиперкоагуляции. Но не всегда повышение уровня фибриногена в крови говорит о гиперкоагуляции. Фибриноген может повышаться в ряде патологических состояний: острые воспалительные, инфекционные, онкологические и другие заболевания (грипп, туберкулёз, пневмония, инсульт, инфаркт миокарда, амилоидоз, злокачественные опухоли и т.д.). Фибриноген является конечным продуктом в свертывающей системе крови. Под действием протеолитических ферментов фибриноген полимеризуется, в результате чего

выпадает в осадок в виде белых нитей фибрина-полимера. Референсные значения составляют 2– 4 г/л.

Нами исследование свертывающей системы крови выполнялось как при поступлении больного в стационар (перед назначением антикоагулянтов), в середине проводимого лечения (4-5 день от начала лечения) и на момент выписки больного из стационара после получения полного курса стационарного лечения.

Все исследования показателей гемостазиограммы были проведены в клинической лаборатории лечебно-консультативного отделения ГУ РНЦССХ (заведующая лабораторией Аvezова Н.) с помощью двухканального коагулометра «Минилаб-701» (Россия, 2008).

#### **2.2.5. Оценка качества жизни пациентов**

Параметры качества жизни пациентов были определены при первом визите специалиста, а также в последующем на 6, 12 и 18 месяцы после перенесения ТГВ НК. Для оценки КЖ были использованы 2 опросника: Chronic Venous Insufficiency Questionnaire-2 (CIVIQ-2) и The Short Form-36 (SF-36), являющимися общедоступными и наиболее часто используемыми для оценки КЖ больных с венозной патологией.

Опросник CIVIQ-2 являясь болезнь-специфическим инструментом оценки параметров КЖ пациентов с хроническим заболеванием вен состоит из 20 вопросов каждый из которых оценивается с 1 до 5 баллов. Минимальная сумма баллов по данному опроснику составляет 20, максимальный – 100. Данный опросник позволяет с высокой точности определить те или иные объективные или субъективные нарушения показателей КЖ пациента и результат оценки КЖ выводится в виде обобщенного индекса - Global Index Score.

Также для оценки КЖ пациентов использовали опросник SF-36, с целью более лучшего понимания возникающих изменений в различные периоды после перенесения острого венозного тромбоза. Одним из преимуществ данного опросника является возможность оценки общего благополучия

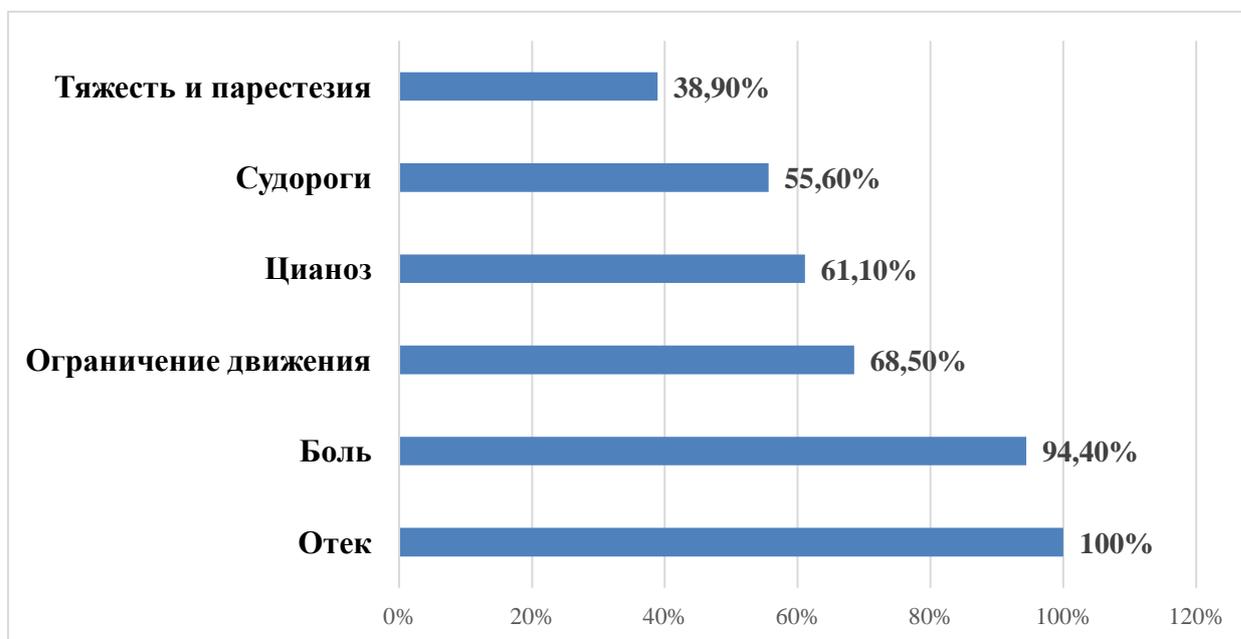
пациента и степень его удовлетворенности проводимом лечением. Указанный опросник состоит из 36 вопросов, отражающих физический и психологический компоненты здоровья, сгруппированных в восемь шкал: физическое, социальное и ролевое функционирование, боль, показатели общего и психического здоровья и жизнеспособности, а также эмоционального состояния. В отличие от опросника CIVIQ-2, опросник SF-36 возможно применить для оценки КЖ пациентов с различными заболеваниями, а чем больше сумма баллов, тем лучше показатели КЖ.

**2.3. Статистическая обработка результатов.** Статистическая обработка полученных данных выполнялась на ПК с использованием программы Statistica 10,0 (Stat Soft, USA). Нормальность распределения выборки определялось с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели описывались в виде их среднего значения и стандартной ошибки. Для качественных величин высчитывались доли (%). При парном сравнении количественных независимых групп использовался U-критерий Манна-Уитни, для зависимых групп – критерий Вилкоксона. При парном сравнении групп по качественным показателям использовался критерий  $\chi^2$ , включая поправку Йетса и точный критерий Фишера – для независимых величин, и критерий Мак Немара – для зависимых. Значения считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Глава 3. Особенности клинических проявлений, топической диагностики и изменений плазменного гемостаза острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей и посттромботической болезни**

#### **3.1. Клиническая оценка больных и результаты ультразвукового дуплексного сканирования**

Основными клиническими проявлениями острого ТГВ НК явились боли, отёк и изменение цвета пораженной конечности, а также положительные симптомы Мозеса, Хоманса, Ловенберга. Кроме указанных симптомов зачастую пациенты жаловались на ограничения активных движений в пораженной конечности, судороги в икроножной мышце, чувство тяжести и парестезии в конечности (рисунок 3.1).



**Рисунок 3.1. – Частота клинических проявлений острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей**

Следует отметить, что выраженность клинических признаков острого ТГВНК зависели не только от давности тромботического процесса и сроков обращения пациентов в стационар, но и от наличия ожирения, сопутствующей хронической ишемии или же других патологий костно-мышечной системы нижних конечностей. Именно использование триада клинической

симптоматики позволило нам с высокой точностью диагностировать ТГВ и правильно выбрать дальнейший план обследования пациентов.

Выраженный отек конечности являлся основным симптомом ТГВ, на наличие которого жаловались все пациенты. Характерным явилось появления отека на фоне относительного благополучного состояния и его нарастающий характер, что послужило поводом для обращения к специалисту. Следует отметить, что в большинстве случаев отек начинался с уровня лодыжек и продолжалось до верхней трети бедра. При обследовании пациентов нами был подробно изучен сроки появления отека и динамика его прогрессирования или уменьшения. Также уточнялся характер боли и применение анальгезирующей терапии до поступления в клинику.

Динамику отека пораженной конечности оценивали путем измерения его периметра с помощью сантиметровой ленты на различных симметричных уровнях голени и бедра со сравнением интактной конечности (рисунок 3.2).



**Рисунок 3.2 - Фото нижних конечностей пациента В.Б. с острым подвздошно-бедренным тромбозом слева. Измерение периметра средней трети голени пораженной и интактной конечностей.**

Результаты измерения периметра нижней конечности с целью определения выраженности отека конечности и динамики его изменения в

шести участках – верхней, средней и нижней трети бедра и голени представлены в таблице 3.1.

**Таблица 3.1 – Разница периметра интактной и пораженной нижней конечности при остром тромбозе глубоких вен**

Уровень поражения	Пораженная конечность	Интактная конечность	p
<b>Илео-фemorальный сегмент 16 (мм)</b>			
верхняя треть бедра	64,3±0,8	55,8±0,7	<0,001
средняя треть бедра	57,1±0,9	49,8±0,7	<0,001
нижняя треть бедра	42,4±0,8	37,0±0,6	<0,001
верхняя треть голени	36,1±0,7	31,6±0,6	<0,001
средняя треть голени	40,3±0,7	35,1±0,7	<0,001
нижняя треть голени	22,8±0,5	24,7±0,8	>0,05
<b>Бедренно-подколенный 13 (мм)</b>			
верхняя треть бедра	63,1±1,0	55,4±0,8	<0,001
средняя треть бедра	57,9±0,8	48,2±0,9	<0,001
нижняя треть бедра	57,9±1,2	40,2±1,1	<0,001
верхняя треть голени	41,4±0,8	34,4±0,8	<0,001
средняя треть голени	43,5±0,9	36,30,8	<0,001
нижняя треть голени	27,8±1,3	25,1±0,9	>0,05
<b>Подвздошно-бедренно-подколенный 13 (мм)</b>			
верхняя треть бедра	62,6±0,7	53,7±0,9	<0,001
средняя треть бедра	57,0±0,7	47,1±0,7	<0,001
нижняя треть бедра	48,4±1,0	36,5±0,6	<0,001
верхняя треть голени	39,7±0,7	29,5±0,3	<0,001
средняя треть голени	41,8±0,6	31,6±0,3	<0,001
нижняя треть голени	26,8±1,1	24,2±0,5	<0,05
<b>Тромбоз всех глубоких вен 5 (мм)</b>			
верхняя треть бедра	64,2±1,1	54,4±0,7	<0,05
средняя треть бедра	58,6±0,7	46,2±0,4	<0,05
нижняя треть бедра	44,2±0,6	36,4±0,5	<0,05
верхняя треть голени	36,2±0,5	31,2±0,4	<0,05
средняя треть голени	38,8±0,4	33,8±0,4	<0,05
нижняя треть голени	24,8±0,4	25,0±0,3	>0,05
<b>Подколенно-берцовый сегмент 7 (мм)</b>			
верхняя треть бедра	57,4±0,6	57,0±0,6	>0,05
средняя треть бедра	50,7±0,7	50,3±0,6	>0,05
нижняя треть бедра	48,3±0,4	43,1±0,4	<0,01
верхняя треть голени	41,7±0,4	31,1±0,3	<0,01
средняя треть голени	46,7±0,4	34,3±0,4	<0,01
нижняя треть голени	31,9±0,4	23,3±0,6	<0,01

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между пораженной и интактной конечностями (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из представленной в таблице 3.1 данных выраженность отека зависела от степени вовлеченности в патологический процесс пораженный

сегмент глубокой венозной системы. При этом не отмечалось значимой разницы выраженности периметра конечности при илеофemorальном, бедренно-подколенном и тотальным тромбозом всех глубоких вен нижних конечностей. Вместе с тем, нами не отмечено значимая разница в периметре нижней трети голени интактной и пораженной конечностей у пациентов с илеофemorальным, бедренно-подколенным и тотальным тромбозом всех глубоких вен нижних конечностей. Также не отмечалось значимой разницы в периметре верхней и средней трети бедра у пациентов с тромбозом подколенной и берцовых вен.

У большинства исследуемых больных (42 пациента) с острым ТГВНК на фоне проведенного лечения, независимо от локализации тромбоза, перед выпиской наблюдался регресс клинических симптомов, в виде уменьшения или вплоть до исчезновения болевого синдрома, уменьшение выраженности отека по периметру поражённой конечности. Надо отметить, что динамика клинических симптомов в процессе лечения зависела от давности заболевания, распространенности и локализации тромботического процесса (таблица 3.2).

**Таблица 3.2. – Динамика изменения боли и отека при лечении пациентов с острым тромбозом глубоких вен нижней конечности**

Пораженный венозный сегмент	Отек			Боль		
	при поступлении	середина лечения	перед выпиской	при поступлении	середина лечения	перед выпиской
Подвздошно-бедренный (n=16)	16 (100%)	5 (31,3%) ***	4 (25,0%) ***	15 (93,7%)	10 (62,5%)	1 (6,2%) ***
Бедренно-подколенный (n=13)	13 (100%)	5 (38,4%) **	2 (15,4%) ***	11 (84,6%)	9 (69,2%)	-
Подвздошно-бедренно-подколенный (n=13)	13 (100%)	4*** (30,7%)	4*** (30,7%)	13 (100%)	8* (61,5%)	1*** (7,6%)
Подколенно-берцовый (n=7)	7 (100%)	5 (71,4%)	-	7 (100%)	4 (57,1%)	2** (28,6%)
Все глубокие вены (n=5)	5 (100%)	1* (20%)	3 (60%)	5 (100%)	1* (20%)	3 (60%)

*Примечание:* \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в первые сутки (по критерию Мак Немара)

Следует отметить, что при тромбозах глубоких вен в проксимальном направлении или тотальном тромбозе глубоких вен, регресс клинических симптомов заболевания был более длительным. Во всех исследуемых больных, в процессе лечения не отмечался летальный исход или признаки ТЭЛА. Надо отметить, что у двоих (3,7%) больных из основной группы до поступления в стационар в анамнезе отмечались эпизоды ТЭЛА. Этим пациентам проводились дополнительные исследования – цифровая R-графия органов грудной клетки, ЭхоКГ сердца, КТ органов грудной клетки, в результате чего подтверждалась микротромбоэмболия ветвей легочной артерии.

Немаловажную роль в топической диагностике тромботического процесса и характера апикальной его части играла УЗДС. Так, согласно классификации Lower extremity thrombosis – LET тромбоз илеофemorального сегмента был отмечен у 36 (29,3%) пациентов, бедренно-подколенный сегмент – в 30 (24,4%) наблюдениях. У 25 (20,3%) пациентов имел место тромботический процесс, охватывающий как наружную подвздошную вену, так и бедренную и подколенную вены. Тотальный тромбоз всей глубокой венозной системы на УЗДС был визуализирован у 12 (9,8%) пациентов. Наиболее благоприятным в прогностическом плане явился острый тромбоз берцовых и подколенной вены, который нами был констатирован в 20 (16,3%) случаях. У пациентов основной группы при поступлении в 47 (87,0%) случаев была выявлена окклюзионная форма тромба, в 4 (7,4%) случаях пристеночная и в 3 (5,6%) наблюдениях флотирующий эмболоопасный тромб (рисунок 3.3).

На момент поступления больного в стационар, а также в динамике лечения исследовалось состояние кровотока в артериальных сосудах нижних конечностей путем ультразвукового дуплексного сканирования. При этом определялось достоверное снижение линейной скорости кровотока (ЛСК) в берцовых артериях пораженной конечности, что было особенно выражено при интенсивном болевом синдроме.



**Рисунок 3.3. – Дуплексное сканирование пациента Р.Ю. с острым бедренно-подколенным венозным тромбозом. Визуализируется флотирующий конец тромба длиной 28 мм и шириной 7,5 мм.**

Снижение кровотока в дистальных сегментах артерий больной конечности обусловлено спазмом в ответ на нейрогенные боли в результате периваскулярной инфильтрации и раздражения стенки магистральных артерий. После проведения консервативного лечения и паравазального введения лекарственной смеси по проекциям тромбированных сегментов глубоких вен устранился спазм артерий, тем самым, кровотока по артериальной системе нормализовался (таблица 3.3).

**Таблица 3.3. - Линейная скорость кровотока в артериях нижних конечностей у больных основной группы (n=54) до и после лечения (M±m)**

Артерия	Линейная скорость кровотока (см/с)			p
	здоровая конечность	пораженная конечность		
		до лечения	после лечения	
Общая бедренная	58,1±3,6	56,4±4,3	56,1±4,2	>0,05
Подколенная	29,5±2,5	31,1±3,2	34,1±3,6	>0,05
Задняя большеберцовая	23,6±1,8	32,3±1,4	30,3±1,7	<0,001
Передняя большеберцовая	16,4±1,7	26,7±1,7	25,2±1,6	<0,001

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона), \*p<0,001 – при сравнении с таковыми показателями на здоровой конечности (по U-критерию Манна-Уитни)

Снижение артериальной перфузии тканей на фоне венозной гипертензии, не оказывающее прямого влияния на течение ТГВ, тем не менее, по нашему мнению, может способствовать расширению зоны тромбоза в тканевых венозных коллекторах.

Надо отметить, что у большинства исследуемых больных (n=42; 77,7%) отмечалась положительная динамика в процессе лечения. Отмечался регресс клинической симптоматики в виде уменьшения или вплоть до исчезновения болевого синдрома, и регресс отека по периметру поражённых конечностей.

На УЗДАС при выписке признаки реканализации тромбированных вен по данным цветового картирования кровотока отсутствовали, отмечалось лишь физиологическое расширение подкожных вен, улучшение коллатерального венозного оттока, повышение артериального кровотока в спазмированных артериях. В большинстве случаев отток крови из глубокой бедренной вены осуществлялся в большую подкожную вену и далее в нижнюю эпигастральную вену, устранился вторичный спазм периферических артерий, а также наблюдалась стойкая терапевтическая гипокоагуляция в пределах допустимого уровня.

У 8 (14,8%) больных независимо от проведения лечения, как со стороны лабораторных данных, так и клинически не отмечалась положительная динамика. Надо отметить, что эти пациенты явились лицами молодого возраста, и в связи с трудностью идентификации этиологии тромбоза после выписки рекомендовали пройти скрининг на предмет врожденной тромбофилии. В результате, у четырех пациентов выявили дефицит мембранного белка интегрин альфа 2 (ITGA2) и интегрин b-3 (ITGB3). В результате антикоагулянтной терапии у этой категории больных показатели плазменного гемостаза в процессе лечения находились в пределах верхней границы нормы или чуть выше, и не достигали терапевтического уровня гипокоагуляции. В результате, у пациентов сохранялись отек или болевые ощущения на поражённой конечности в течение всего периода пребывания в стационаре.

### 3.2. Особенности показателей гемостазиограммы при остром венозном тромбозе глубоких вен нижних конечностей

Показатели свертывающей системы крови у всех пациентов с острым ТГВ НК были исследованы в момент госпитализации до назначения антикоагулянтной терапии, а также в динамике в различные сроки после начала консервативного лечения (таблица 3.4).

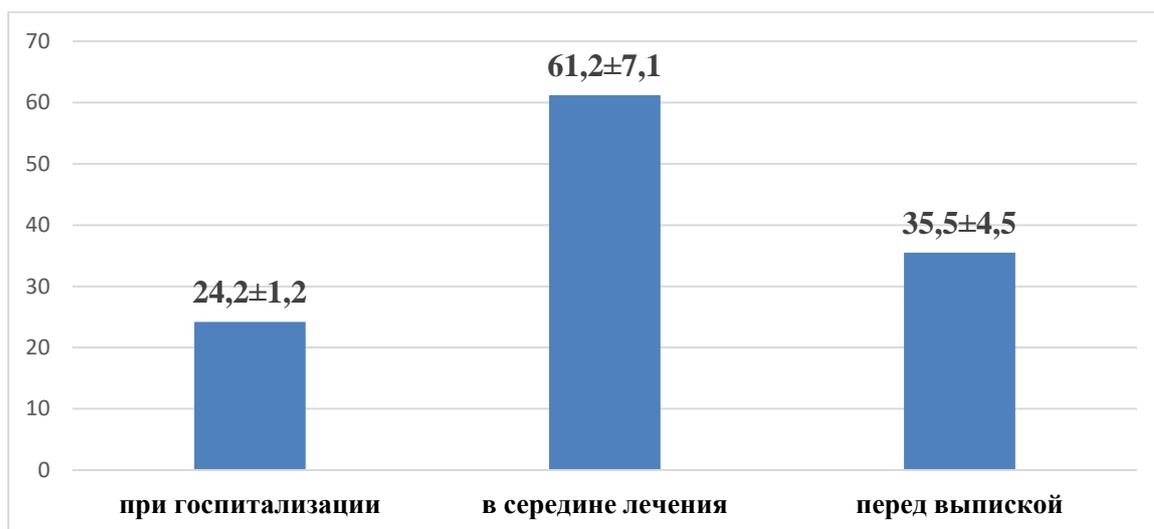
**Таблица 3.4. – Показатели плазменного гемостаза у пациентов основной группы в зависимости от уровня тромботического поражения венозной системы нижних конечностей**

Показатель	Илео-фemorальный сегмент (n=16)	Бедренно-подколенный (n=13)	Подвздошно-бедренно-подколенный (n=13)	Тромбоз всех глубоких вен (n=5)	Подколенно-берцовый сегмент (n=7)	p
АЧТВ (с)	23,03±0,67	24,38±0,74 p <sub>1</sub> >0,05	20,69±0,40 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,001	20,60±0,51 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,05	22,57±0,61 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>4</sub> >0,05	<0,01
МНО (у.е.)	0,74±0,01	0,80±0,01 p <sub>1</sub> <0,05	0,71±0,01 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,001	0,72±0,03 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05	0,83±0,02 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,01 p <sub>4</sub> <0,05	<0,001
ПТВ (с)	9,62±0,22	10,26±0,16 p <sub>1</sub> <0,05	9,41±0,22 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05	9,92±0,17 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05	10,90±0,09 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>4</sub> <0,01	<0,001
ПТИ (%)	116,88±0,91	120,62±1,15 p <sub>1</sub> <0,05	124,54±1,06 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	120,4±1,54 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05	112,29±1,86 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,01 p <sub>4</sub> <0,05	<0,001
ТВ (с)	10,83±0,12	11,32±0,16 p <sub>1</sub> <0,05	10,76±0,06 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01	11,08±0,1 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,05	11,73±0,26 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,01 p <sub>4</sub> >0,05	<0,01
Фибриноген (г/л)	6,71±0,27	5,96±0,11 p <sub>1</sub> <0,05	6,82±0,16 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,001	8,24±0,14 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,01	5,79±0,16 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,01 p <sub>4</sub> <0,01	<0,001

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p<sub>1</sub> – при сравнении с илео-фemorальным сегментом, p<sub>2</sub> – при сравнении с бедренно-подколенным сегментом, p<sub>3</sub> – при сравнении с подвздошно-бедренно-подколенным сегментом, p<sub>4</sub> – при сравнении с тромбозом всех глубоких вен (p<sub>1</sub> – p<sub>4</sub> по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из представленной таблицы показатели плазменного гемостаза прежде всего зависели от локализации тромботического процесса, где наиболее худшие показатели отмечены у пациентов с проксимальным и при тотальном венозном тромбозе всех глубоких вен нижних конечностей. Подтверждением этого является более значимое снижение показателей АЧТВ и увеличение фибриногена при илео-фemorальном венозном тромбозе и тотальном тромбозе глубоких вен нижних конечностей по сравнению с подколенно-берцовом и бедренно-подколенным венозном тромбозе.

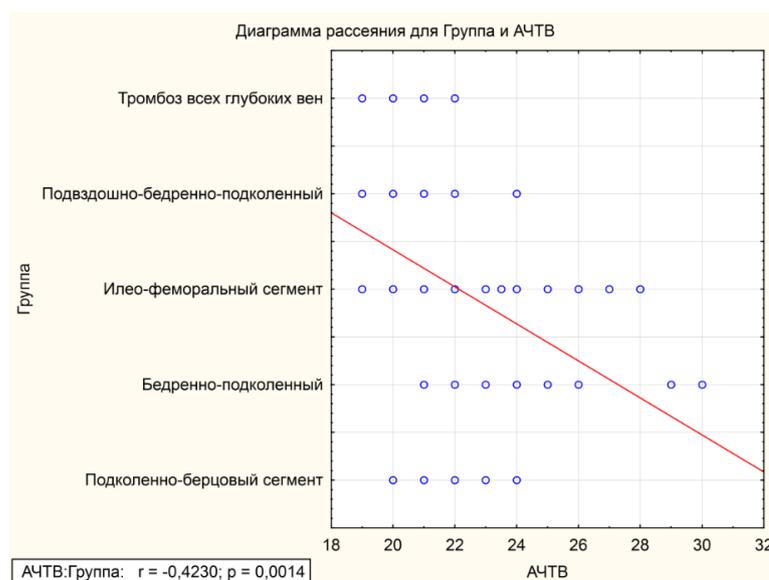
Из всех скрининговых тестов коагулограммы АЧТВ является одним из наиболее достоверным и чувствительным показателем коагуляционной системы крови, которое отражает состояние внутреннего каскада свертывающей системы крови. На рисунке 3.4 приведена динамика изменения показателей АЧТВ в процессе лечения.



**Рисунок 3.4. – Динамические изменения АЧТВ в процессе лечения**

Было установлено, что при поступлении пациента в стационар (до назначения антикоагулянтов) показатель АЧТВ составил в среднем  $24,2 \pm 1,2$  с, находясь в пределах нижней границы нормы, что говорит о повышенной активности свертывающей системы крови. В середине лечения от момента госпитализации этот показатель увеличился, составив в среднем  $61,2 \pm 7,1$  с и достигнув удовлетворительного диапазона гипокоагуляции. Перед выпиской больного после отмены эноксипарин натрия и перехода на монотерапию

ривароксабаном, показатель АЧТВ резко снижался, составив в среднем  $35,5 \pm 4,5$  с, что соответствовало верхней границе нормы. Данные изменения были обусловлены отменой эноксапарина натрия, так как АЧТВ отражает результат действия прямого антикоагулянта - гепарина. Также нами выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем тромбоза и показателя АЧТВ ( $r = -0,4230$ ;  $p = 0,0014$ ) (рисунок 3.5).

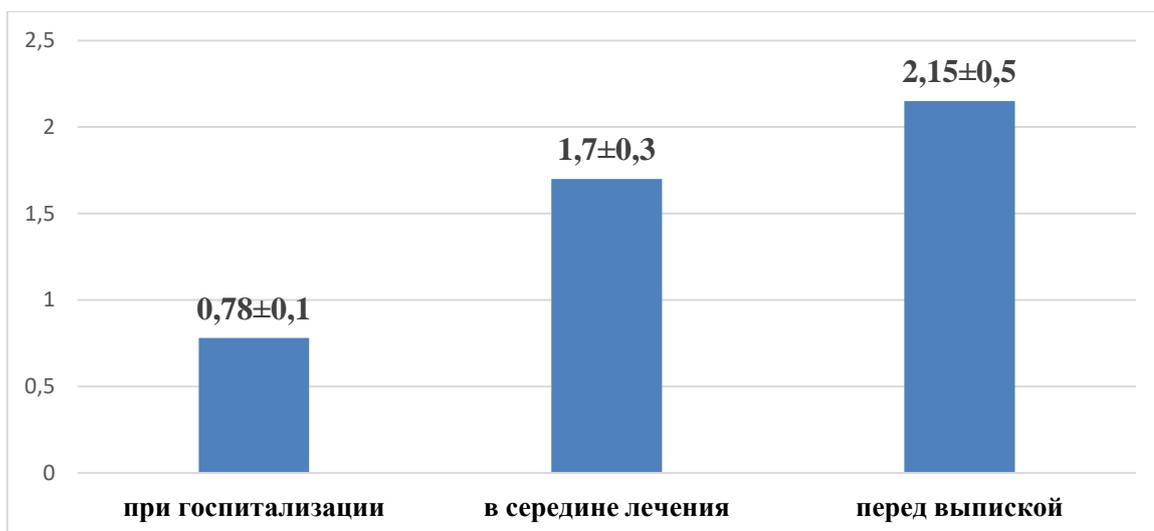


**Рисунок 3.5. – Диаграмма рассеяния АЧТВ в зависимости от уровня тромбоза**

В 45 (83,33%) случаях у больных наблюдалась положительная динамика, выражавшаяся в удлинении АЧТВ, верхняя граница при этом достигала 67 с, среднее значение составило  $61,2 \pm 7,1$  с, что почти в 2 раза превышало референсные значения. Независимо от комбинированного применения антикоагулянтов нового поколения (эноксапарина натрия по 0,4 п/к 2 раз в течение 7 суток; ривароксабан по 10-20 мг по 1 таб. 1 раз в день с дальнейшим индивидуальным подходом в зависимости от массы тела) действия, у 9 (16,67%) больных показатель АЧТВ находился в нормальном диапазоне либо в пределах нижней его границы.

Еще одним показателем плазменного гемостаза является МНО, который также был исследован несколько раз и динамика его изменения представлена на рисунке 3.6. Установлено, что при поступлении в стационар (до назначения антикоагулянтов) у большинства пациентов показатели МНО варьировали в

пределах нижней границы нормы - 0,68-0,93 у.е., что свидетельствовало о повышенной активности свертывающей системы крови.



**Рисунок 3.6. – Динамические изменения МНО в процессе лечения**

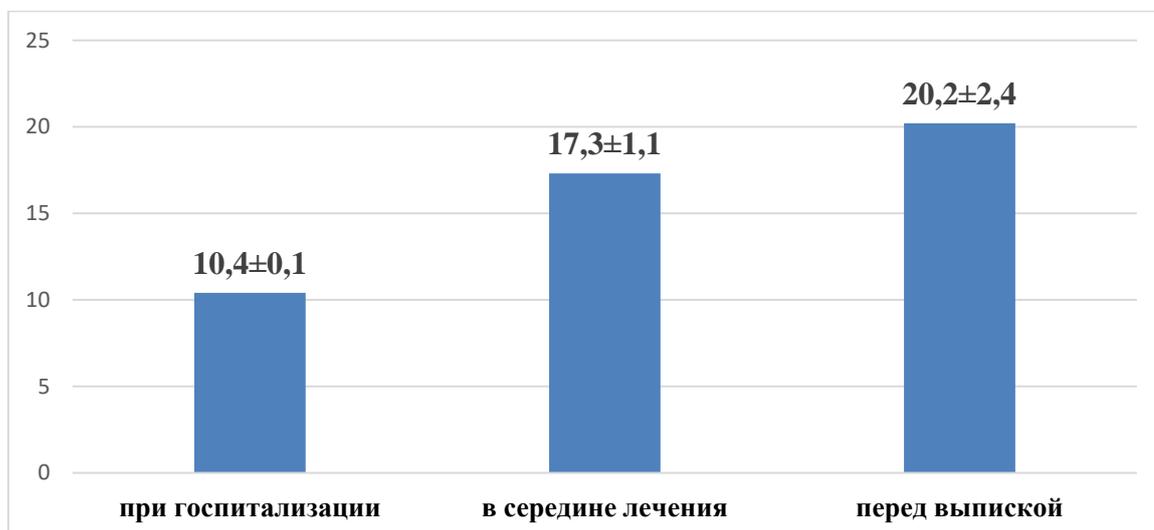
В середине лечения этот показатель несколько повысился, составив в среднем – 1,7±0,3 у.е., что соответствовало нормальным значениям при данной патологии. В отличие от АЧТВ показатели МНО в динамике лечения продолжали повышаться в сторону гипокоагуляции, составляя в среднем 2,15±0,5 у.е. (повышение свыше 30%), так как МНО отражает результаты действия непрямых антикоагулянтов, а АЧТВ отражает результат действия прямых антикоагулянтов. Также отмечался обратная корреляционная зависимость между уровнем тромбоза и показателем МНО (рисунок 3.7).



**Рисунок 3.7. – Корреляционная зависимость МНО в зависимости от уровня тромбоза**

Как видно из представленного рисунка, наиболее худшие показатели МНО отмечалось при проксимальных венозных тромбозах. В основном в процессе лечения достигался стойкий терапевтический диапазон гипокоагуляции за счет постепенного увеличения МНО. Независимо от проведения лечения, у 6 (11,11%) больных без положительной динамики, показатели МНО соответствовали нормальным значениям либо находились в пределах нижней их границы. Следует отметить, что эти больные были молодого возраста.

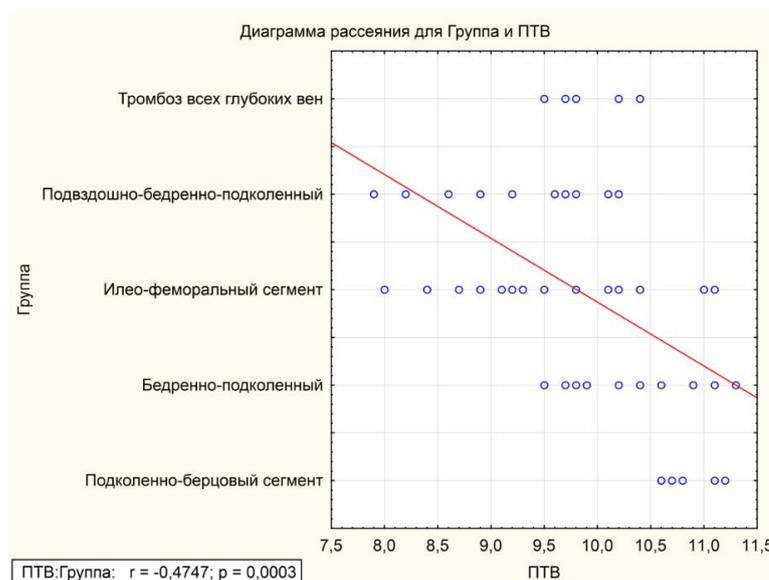
**Протромбиновое время** – это лабораторный показатель для определения внешнего и общего пути каскада свёртывания крови, используется как скрининговый тест. Динамика изменений показателей ПТВ в процессе лечения у пациентов основной группы представлена на рисунке 3.8. Было определено, что при поступлении больных в стационар (до назначения антикоагулянтов), показатели ПТВ составляли в среднем  $10,4 \pm 0,8$  с, а в большинстве случаев они находились в пределах нижней границы нормы, как и другие показатели плазменного гемостаза, что говорит о повышенной активности свертывающей системы крови.



**Рисунок 3.8. – Динамические изменения протромбинового времени в процессе лечения**

В середине лечения этот показатель несколько увеличивался, составляя в среднем  $17,3 \pm 1,1$  с, что считается нормальным значением при данной

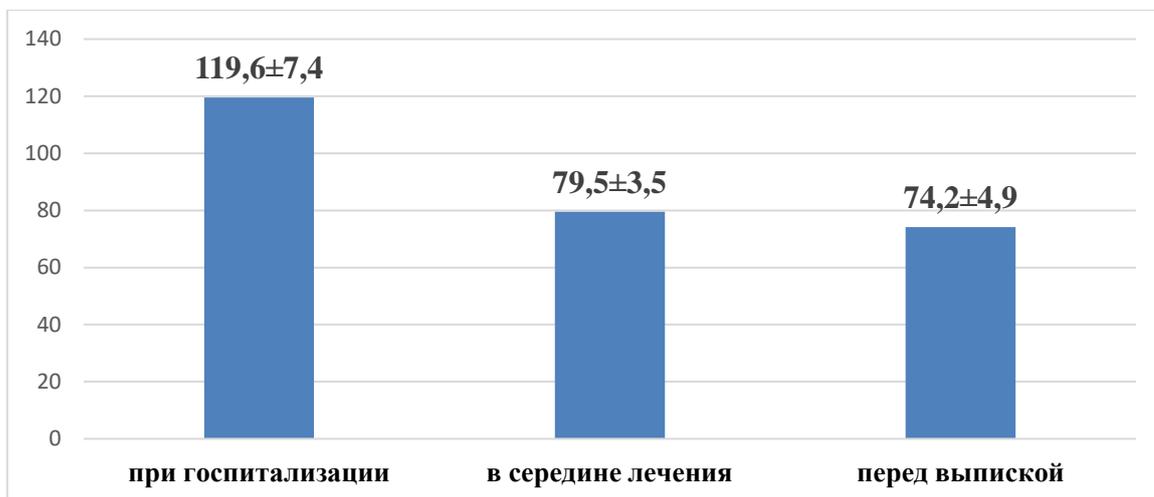
патологии. Также отмечено, обратная корреляционная связь между уровнем тромбоза и показателем ПТВ, то есть чем выше уровень тромбоза, тем ниже значения данного показателя ( $r=-0,4747$ ;  $p=0,0003$ ) (рисунок 3.9).



**Рисунок 3.9. – Корреляционная зависимость протромбинового времени в зависимости от уровня тромбоза**

Следует отметить, что в отличие от АЧТВ и МНО, показатели ПТВ в процессе лечения продолжали повышаться в сторону гипокоагуляции, составляя в среднем  $20,2 \pm 2,4$ с (повышение свыше 30%). В основном, во время лечения достигалась стойкая терапевтическая гипокоагуляция. Независимо от проведения лечения, у 6 (11,11%) больных по показателям ПТВ не наблюдалась положительная динамика, и их значения находились в пределах нормы либо верхней ее границы. Следует отметить, что эти больные были с врожденной тромбофилией.

Другим компонентом гемостазиограммы явился **протромбиновый индекс**, который отражает соотношение протромбинового времени контрольной плазмы к протромбиновому времени плазмы пациента и отражается в процентах. Установлено, что при поступлении больного в стационар (до назначения антикоагулянтов) показатели ПТИ в среднем составляли  $119,6 \pm 7,4\%$ , находясь в большинстве случаев в пределах верхней границы нормы, что свидетельствовало о повышенной активности свертывающей системы крови (рисунок 3.10).



**Рисунок 3.10. – Динамические изменения ПТИ в процессе лечения**

В середине лечения этот показатель уменьшался в сторону гипокоагуляции, составив в среднем  $79,5 \pm 3,5\%$ , что соответствовало нормальным значениям для данной категории больных. На момент выписки больного, в показателях МНО, ПВ и ПТИ, в отличие от АЧТВ, наблюдалась продолжающаяся тенденция к росту в сторону гипокоагуляции, при этом ПТИ составлял в среднем  $74,2 \pm 4,9\%$  (повышение свыше 30%). В основном за период лечения была достигнута стойкая терапевтическая гипокоагуляция. Также в ходе исследования в отличие от предыдущих показателей установлено наличие прямой корреляционной связи между уровнем тромбоза и показателями ПТИ ( $r=0,4674$ ;  $p=0,0004$ ) (рисунок 3.11).



**Рисунок 3.11. – Корреляционная зависимость протомбинового индекса в зависимости от уровня тромбоза**

В таблице 3.5 отражена динамика изменений в процессе лечения показателей плазменного гемостаза у больных основной группы и результаты исследования свертывающей системы крови у больных контрольной группы.

**Таблица 3.5. – Показатели плазменного гемостаза у пациентов обеих групп**

Показатель	Контрольная группа	Основная группа			p
		госпитализация	середина лечения	при выписке	
АЧТВ (с)	34,3±4,2	24,2±1,2***	61,2±7,1***	35,5±4,5	<0,001
МНО (у.е.)	2,1±0,4	0,78±0,1***	1,7±0,3	2,15±0,5	<0,001
ПТВ (с)	19,8±2,1	10,4±0,8***	17,3±1,1*	20,2±2,4	<0,001
ПТИ (%)	73,9±4,4	119,6±7,4***	79,5±3,5*	74,2±4,9	<0,001
ТВ (с)	19,6±1,1	11,3±1,7***	18,4±1,8	19,2±0,9	<0,001
Фибриноген (г/л)	2,9±0,8	5,5±0,8***	3,5±0,7	2,7±0,6	<0,001

*Примечание:* p – статистическая значимость различия показателей в динамике (по критерию Фридмана), \*p<0,05, \*\*\*p<0,001 – при сравнении с таковыми показателями в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Среди 54 больных основной группы, которым назначались одновременно два антикоагулянта нового поколения (эноксипарин натрия, ривароксабан), геморрагические осложнения не наблюдались. С целью профилактики возможных геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии, кроме показателей развернутой коагулограммы, ежедневно проводился контроль показателя ССК по Ли-Уайту.

Таким образом, полученные результаты исследования свертывающей системы крови показали, что почти у всех исследуемых больных при поступлении отмечалось гиперкоагуляционный синдром. Выраженность изменений показателей плазменного гемостаза напрямую зависели от локализации и протяженности тромботического процесса. Надо отметить, что при позднем поступлении в стационар у больных результаты большинства тестов показывали нормокоагуляцию. Этот феномен объясняется повышением активности противосвертывающей системы крови и антитромботических факторов организма в результате образовавшихся тромбов в сосудистом русле.

### **3.3. Оптимизация тактики лечения острого тромбоза и посттромботической болезни нижних конечностей**

#### **3.3.1. Тактика лечения острой фазы тромбоза глубоких вен.**

Согласно классификации А.А. Спиридонова (1989), острый венозный тромбоз считается от одного суток до 2 недель. Зная стадии заболевания и процессы, происходящие в этой стадии, легче назначать лекарственные препараты. До настоящего времени нет единой тактики лечения, дискуссии по алгоритму его лечения носят многоплановый и противоречивый характер.

Основной целью консервативной терапии являются: профилактика прогрессирования тромбообразования, плотное сращение свежего тромба к стенкам вен, устранение воспалительного процесса, улучшение микроциркуляции, а также самое главное, предотвращение грозного осложнения – ТЭЛА. Последняя угрожает жизни больному в остром периоде, а в последующем может стать причиной развития вторичной хронической лёгочной гипертензии малого круга кровообращения. Немаловажное значение имеет предотвращение прогрессирования тромбоза остальных магистральных вен, в том числе и подкожных, что является профилактикой венозной гангрены больной конечности. Кроме того, создание условий и усиление естественной антитромботической активности (фибринолитической, тромболитической) организма больного, позволяет в дальнейшем предупредить рецидив тромбоза.

Для профилактики тромбоэмболических осложнений в случае флотирующего тромба больным с острым ТГВ назначается строгий постельный режим, возвышенное положение пораженной конечности, а также обеспечение конечностям функционального покоя. Несвоевременное оказание медицинской помощи или неправильная тактика транспортировки больных с острым ТГВ, особенно при эмболоопасном тромбозе (флотирующий, пристеночный) может привести к грозному осложнению – тромбоэмболии легочных артерий, в худшем случае к летальному исходу.

Надо отметить, что от своевременной диагностики заболевания и от качества и полноценности антикоагулянтной терапии в остром периоде ТГВ нижних конечностей, прямо зависит перспектива дальнейшего течения заболевания и социальная адаптация больного.

Результаты исследования показали, что у всех больных из основной группы в момент госпитализации до начала лечения показатели свертывающей системы крови были в состоянии гиперкоагуляции. После подтверждения диагноза назначалось консервативное лечение по модифицированной нами схеме лечения, которая включала: постельный режим при флотирующей тромбе; при других видах - полупостельный режим с ограничением с последующим постепенным увеличением физической нагрузки.

С момента поступления всем больным проводилось эластическое бинтование (эластичный трикотаж II-класса) и придавалось возвышенное положение пораженной конечности на шине Белера. Компрессионная терапия является одним из основных компонентов комплексного лечения ТГВ нижних конечностей. В течение всего периода нахождения пациента компрессия осуществлялась круглосуточно, эластичное бинтование пораженной конечности осуществлял сам лечащий врач.

Эластическое бинтование всем больным выполнялось в положении лежа циркулярным видом (каждый последующий тур бинта прикрывался предыдущим на 2/3) от пальцев стоп в проксимальном направлении, обычно до верхней трети бедра. При этом учитывалось, что компрессионное давление, которое создает бинт, должно равномерно и физиологично распределяться, постепенно ослабевая от лодыжки в проксимальном направлении. Затем бинт снимали на 30 минут три раза в течение суток (рано утром, в середине дня и вечером). В последующем обучали пациентов правильному бинтованию. Эластическая компрессия улучшает венозный кровоток, уменьшает патологическую венозную ёмкость, повышает тканевое давление, улучшает

функциональную способность клапанного аппарата, а также предотвращает варикозную трансформацию подкожных вен.

Оптимизированная нами тактика стационарного лечения включала в себя одновременное назначение антикоагулянтов прямого действия из числа низкомолекулярного гепарина (эноксапарин натрия) и нового перорального высокоселективного прямого ингибитора фактора Ха свертывания (ривароксабан), антиагрегантов (пентоксифиллин), донаторов оксида азота (L-аргинин), флебопротекторов (микронизированная очищенная флавоноидная фракция), антиоксидантов (токоферола ацетат) а также паравазального введения лекарственной смеси (30 мл 0,5% раствора новокаина + 8 мл раствора гидрокортизона + 4 мл раствора лидазы + 5000 ЕД раствора гепарина) в проекции тромбированных вен в трех заранее намеченных точках под контролем дуплексного сканирования. Наша терапия отличилась от традиционного метода лечения тем, что одномоментно были назначены два антикоагулянта, проводилось паравазальное введение лекарственной смеси, а также широко применялись антиоксиданты и донаторы оксида азота с целью цитопротекции и коррекции эндотелиальной дисфункции.

Медикаментозная терапия имела свои особенности. Внутривенная инфузия раствора пентоксифилина (латрена) в течение 5-6 дней, эноксапарин натрия подкожно из расчета 1 мг/кг 2 раза в сутки в зависимости от массы тела в течение 7 суток с одновременным назначением нового перорального антикоагулянта ривароксабана в низкой дозе – по 10-20 мг в зависимости от массы тела 1 раз в сутки в течение не менее 12 месяцев. Также назначались и другие средства, направленные на улучшение венозного кровообращения, противовоспалительного действия (диклофенак натрия 3,0 в/м 1 раз в сутки 5 дней); микронизированная очищенная флавоноидная фракция (Флебодиа) 600 мг по 1 таблетки 1 раз в сутки натошак в течение 60 дней.

Местное лечение в виде компрессов с мазью гепарина или гелем Лиотона 1000 назначалось на весь период нахождения больного в стационаре, как обязательный компонент комплексного лечения. Исследование

свертывающей системы крови проводили в динамике процесса лечения трехкратно: при поступлении (до назначения антикоагулянтной терапии), на 4-5 сутки лечения, перед выпиской и после получения комплексной терапии. В отличие от гепарина, который требует контрольного исследования ВСК по Ли-Уайту перед каждой инъекцией, эноксипарин натрия не индуцирует геморрагических осложнений, соответственно, нет необходимости в контроле ВСК. Эффективность применения новых пероральных антикоагулянтов оценивали по величине МНО, которая у наших больных находилась в среднем в пределах 1,4-2,3. После выписки из стационара больным назначалось амбулаторное лечение.

Кроме того, нами применялось паравазальное введение лекарственной смеси в проекции тромбированных сегментов глубоких вен в трех заранее намеченных точках под контролем дуплексного сканирования. В состав смеси входило: 30 мл 0,5% раствора новокаина + 8 мл раствора гидрокортизона + 4 мл раствора лидазы + 5000 ЕД раствора гепарина (рисунки 3.12 и 3.13). За основу этой смеси взята смесь Аскерханова. Длительность лечения составила 8-10 суток.



**Рисунок 3.12. - Процедура паравазального введения лекарственной смеси в области бедра под контролем ультразвуковой навигации**



**Рисунок 3.13. – Ультразвуковой мониторинг процедуры паравазального введения лекарственной смеси в режиме реального времени**

У всех больных после паравазального введения лекарственной смеси отмечалось уменьшение болевого синдрома, устранился периферический спазм артерий, тем самым, улучшалось кровообращение в пораженной конечности в виде потепления, а также уменьшался отек. Неудовлетворительные результаты, отсутствие эффекта либо осложнений в виде гематомы и т.д., связанных с использованием данного способа, не наблюдались.

Из 54 больных основной группы с клиникой тромбоэмболии ветвей легочной артерии и развитием инфарктной пневмонии поступили 2 (3,7%) больных. Им была оказана неотложная своевременная помощь, которая включала: соблюдение строгого постельного режима (профилактика рецидива ТЭЛА); ингаляция кислорода через носовой катетер, катетеризация вены для проведения инфузионной терапии, борьба с шоком и системной гипотензией, внутривенное болюсное введение 10000 ЕД НМГ (эноксипарин натрия), внутривенная инфузия добутамина, реополиглюкина при развитии правожелудочковой недостаточности и/или кардиогенного шока, антибиотиков – при подозрении на инфарктную пневмонию, наркотических анальгетиков – морфин 1%-1,0 мл в/в, или фентанил 0,005% 1-2 мл в/в.

Надо отметить, что базовой терапией является тромболитическая терапия, которую проводили этим двум больным: стрептокиназа 250000 МЕ внутривенно течение 30 минут, далее при помощи инфузамата 100000 МЕ в час в течение 24 часов с учётом удлинения АЧТВ/ПТВ, далее по модифицированной нами схеме лечения в остром периоде тромбоза.

У 3 больных основной группы (рисунок 3.14) при поступлении в стационар наблюдались признаки начинающейся синей флегмазии, при проведении дуплексного сканирования был выявлен тотальный тромбоз как глубоких, так и подкожных вен, а также спазм периферических артерий, которые удалось устранить после паравазального введения лекарственной смеси.



**Рисунок 3.14 - Начинающаяся синяя флегмазия левой нижней конечности пациента X. с острым илеофemorальным венозным тромбозом**

Одним из компонентов оптимизированной терапии являлся продленное назначение антиоксиданта –  $\alpha$ -токоферола ацетат (витамин E). Следует отметить, что на фоне нарушения оттока венозной крови у пациентов с острой

окклюзией основных венозных магистралей конечности происходит накопление продуктов липопероксидации и активизируются процессы обмена веществ без участия кислорода. С этой целью применение антиоксидантов является патогенетически обоснованным и позволяет снизить повреждающее действие свободных радикалов и конечных продуктов липопероксидации на эндотелиальные клетки вен. Нами  $\alpha$ -токоферола ацетат был назначен всем пациентам основной группы в виде мягких капсул по 200 мг в сутки в течение не менее 30 дней. Указанный препарат, являясь одним из сильных антиоксидантов, способствовал не только торможению процессов перекисного окисления липидов, но и позволил предупредить повреждение клеточных мембран. Об этом свидетельствовало отсутствие прогрессирования тромбоза, хотя она является косвенным показателем.

Другим компонентом оптимизированной терапии явилось коррекция эндотелиальной дисфункции путем применения L-аргинина (Тивортин). Нами указанный препарат назначался в течение 10 дней внутривенно капельно из расчета 42 мг/мл – 100 мл в сутки. Следует отметить, что L-аргинин являясь незаменимой аминокислотой обладает мощнейшим цитопротекторным, антигипоксическим, антиоксидантным, мембрано-стабилизирующим и дезинтоксикационным свойствами. Также L-аргинин является одним из основных донаторов оксида азота – важнейшего элемента в поддержании нормального функционирования эндотелиальных клеток и тем самым способствует быстрому восстановлению функции и структуры поврежденных клеток эндотелия при остром венозном тромбозе. Указанный препарат также угнетает синтез эндотелина-1, фактора вазоконстрикции сосудов и активации пролиферации и миграции гладкомышечных клеток венозной стенки, а также значительно снижает синтез диметиларгинина – одного из стимуляторов оксидативного стресса.

Приводим клинический пример: *Пациентка Р.Н, 1998 г.р., история болезни №3674/800, поступила с жалобами на ограничение активных движения, наличие отека, сильные боли в левой нижней конечности, а также*

*общую слабость. Отек начинался от пальцев стопы и продолжался до уровня паховых складок.*

*Со слов больной, за сутки до поступления в стационар появились вышеуказанные жалобы. Неделя назад лечилось амбулаторно по поводу ОРВИ. Перевезли больного в приемной покой РНЦССХ. После тщательного обследования и установления диагноза было госпитализирована в сосудистое отделение.*

*Во время госпитализации состояние больной оценивали, как средней тяжести. Результаты дополнительных методов исследований: патологии органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза не было выявлено. Гемодинамика стабильная АД - 110/70 мм.рт.ст.*

*Местный статус: отмечается отек и асимметрия нижней конечности за счет отека слева. Отек плотный, начинается от пальцев стопы, доходит до уровня паховой складки. Кожа больной конечности синюшного цвета, без трофических изменений. При пальпации отмечается боль на проекции икроножной мышцы и глубоких вен бедра. Ограничение активных движений из-за боли и отека левой нижней конечности. Симптомы Пайра, Хоманса и Мозеса положительные. Пульсация магистральных артерий левой нижней конечности на уровне стопы из-за периферического спазма и отека трудно определяется. Нарушение чувствительности не наблюдается. Разница периметра левой нижней конечности по сравнению правой варьирует от 3 до 7 см.*

*УЗДС – в просвете наружной подвздошной, бедренной и подколенной вен имеется тромбомасса, кровоток не регистрируется, проксимальный конец тромба доходить до уровня устья общей подвздошной вены, характер проксимального конца тромба - окклюзионного типа. Линейная скорость кровотока в бедренной и подколенной артериях в пределах нормы и симметричная в обеих нижних конечностях, задняя тиббиальная артерия слева спазмирована, ЛСК - 20см.сек., справа - 26см.сек. Заключение: Острый*

*илеофemorальный и подколенный венозный тромбоз левой нижней конечности.*

*Клинический диагноз: Острый илеофemorальный и подколенный венозный тромбоз глубоких вен левой нижней конечности. Оклюзионная форма тромба. Сопутствующие заболевания: Хронический эндометрит. Железодефицитная анемия.*

*В экстренном порядке пациентка госпитализирована в сосудистое отделение. Сначала был назначен постельный режим, в последующем на 4-5 дни полупостельный режим и разрешили дозированную ходьбу в пределах палаты. Было произведено 2 раза паравазальное введение лекарственной смеси в проекции тромбированных сегментов глубоких вен в трех заранее намеченных точках под контролем дуплексного сканирования. В состав смеси входило: 30 мл 0,5% раствора новокаина + 8 мл раствора гидрокортизона + 4 мл раствора лидазы + 5000 ЕД раствора гепарина. Уже после первого паравазального введения лекарственной смеси отмечалось уменьшение болевого синдрома, устранился периферический спазм артерий, тем самым улучшалось кровообращение в пораженной конечности в виде потепления.*

*Медикаментозная терапия имела свои особенности: было проведено лечение следующим образом в/в инфузия раствора латрена в течение 5-6 дней, эноксапарин натрия по 0,4 мг п/к x 2 раза в день в течение 6-7 суток одновременно в комбинации с ривароксабаном в низкой дозе - 10 мг 1 раз в сутки последующем в течение 6 месяцев по 20 мг в сутки. Также назначались и другие средства, направленные на улучшение венозного кровообращения, противовоспалительного действия (диклофенак натрия 3,0 в/м 1 раз в сутки 5 дней); флебодиа 600 мг по 2 т 1 раз в сутки натоцак в течение 60 дней. Также пациентке внутривенно проводилось вливание раствора L-аргинина 42 мг/мл – 100 мл (тивортин 100 мл) и перорально назначали витамин E по 200 мг в сутки.*

*Местное лечение в виде компрессов с мазью гепарина или гелем лиотона-1000 назначалось на весь период нахождения больного в стационаре,*

эластичное бинтованные и возвышенное положение больной конечности как обязательный компонент комплексного лечения. Исследование свертывающей системы крови проводили при поступлении пациентов до назначения антикоагулянтной терапии, в середине лечения и перед выпиской. Контроль свертывающей системы крови в динамике определили по Ли-Уайту и развёрнутая коагулограмма, ниже приведено в виде таблице 3.6.

**Таблица 3.6. - Показатели коагулограммы крови больного**

<b>Показатель плазменного гемостаза</b>	<b>При поступлении</b>	<b>Середина лечения</b>	<b>Перед выпиской</b>
Гематокрит (%)	36	37	39
АЧТВ (с)	31	43	48
ВСК по Ли-Уайту (мин)	6	7-9 м, 25с	10
Протромбиновое время (с)	13,7	21	28
Протромбиновый индекс (%)	107,4	75	65
МНО (у.е.)	0,93	1,6	1,8
Фибриноген (г/л)	4,5	3,2	2,25
Ретракция сгустка	++	+++	++++

В динамике лечения уже на 3-4 сутки не было болевого ощущение, а также отеки значительно уменьшились, а накануне выписки разница периметра конечностей составила 2 см на уровне голени и 4 см на уровне бедра. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на амбулаторное долечивание рекомендацией: 1) Ривароксабан 20 мг по 1 таблетки 1 раз в день в течение 6 месяцев под контролем свертывающей системы крови; 2) Флебодиа 600мг по 2 таблетки 1 раз в день в течение 60 дней; 3) ТромбоАсс 100 мг по 1 таблетки 1 раз в день 12 месяцев. 4) Токоферола ацетат 200 мг по 1 капсуле 1 раз в течение 60 дней; 5) Эластичное бинтование левой нижней конечности в течение не менее 24 месяцев; 6) Контрольный осмотр через месяц.

Наблюдение через 1 месяца: отмечался регресс всех основных клинических симптомов заболевания, отсутствовали болевые ощущения, отёки значительно уменьшились - в остром периоде разница в объеме по периметру конечностей варьировала от 3 до 7см, а спустя 1 месяца этот

*показатель снизился и составлял от 1 до 3 см. Кроме того, восстановились в прежнем объеме функции пораженных конечностей. Надо отметить, что при УЗДАС в этом сроке отмечался хороший коллатеральный венозный отток по надлобковым венам, и компенсаторное расширение коммуникантных вен голени с ретроградным сбросом крови. Больная все рекомендации, предписанные врачом, соблюдала.*

*При повторных обращениях уже через 3 месяца от начала заболевания на УЗДС наблюдались расширенные коммуникантные вены голени, и их клапанная недостаточность. По коммуникантным расширенным венам отмечался горизонтальный патологический вено-венозный сброс (рефлюкс) из глубоких вен в подкожные, а также физиологическое расширение подкожных вен (размеры малой подкожной составляли 4,5-5 мм, большой подкожной вены 7 мм), а также были обнаружены признаки начальной реканализации в виде отдельных каналов с потоком крови различной интенсивности и амплитуды. В этом сроке по данным компрессионного теста Шиггели и Вальсальвы не наблюдалась клапанная недостаточность глубоких вен. Процент реканализация по данным УЗДАС: в НПВ – реканализация 25-30%, в ОБВ - 45%, в ПБВ реканализация - 50%, в ПВ реканализация более -40%.*

*Наблюдение через 6 месяцев: асимметрия нижних конечностей за счёт незначительного отека левой составляла 1,5-2см, болевые ощущения отсутствовали, патологическое расширение подкожных вен не наблюдалось. УЗДАС: при компрессионных пробах теста Шиггели и Вальсальвы отмечались патологические вертикальные рефлюксы различной величины на уровне ОБВ, ПБВ, ПВ, и ЗТВ. Процент реканализация на НПВ - 65%, ОБВ - 70%, ПБВ - 80%, ПВ - 70%.*

*Наблюдение через 12 месяцев: явная асимметрия не наблюдалась, имелось лишь переходящий отек конце рабочего дня. Степень ХВН соответствовала С-2 (по классификации СЕАР). Болевые ощущения отсутствовали. УЗДАС: по сравнению с предыдущими исследованиями*

увеличилось количество коммунікантных расширенных вен. Процент реканализации - на НПВ - 80%, ОБВ - 85%, ПБВ - 90%, ПВ - 90%.

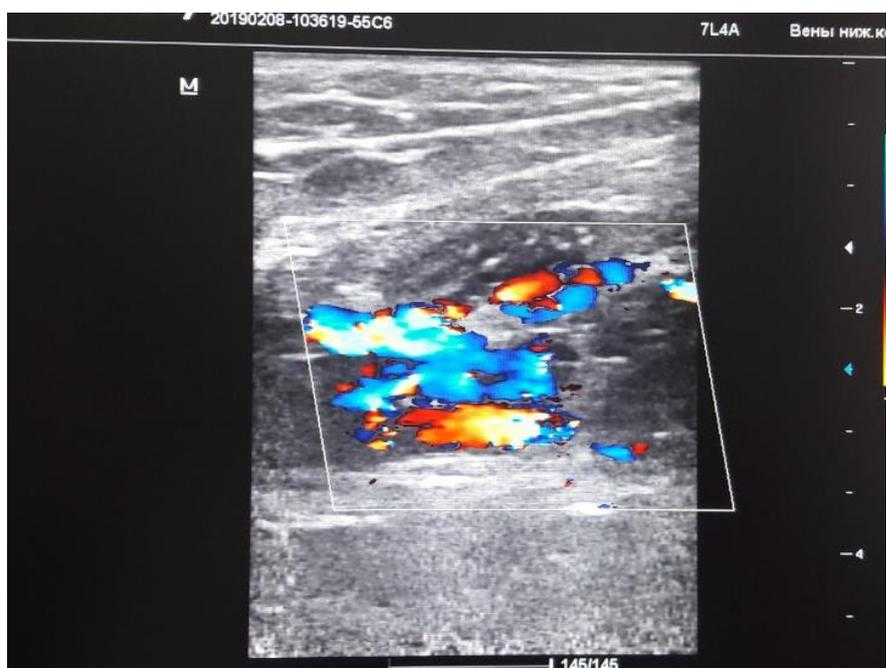
Наблюдение через 18 месяцев: особых различий по сравнению с предыдущими исследованиями не наблюдались, следует отметить, что при отсутствии реканализации тромбированных вен сегмента в срок до 6-12 месяцев, маловероятным является дальнейшая его реканализация.

В данном клиническом примере больная обращалась в раннем сроке заболевания, проведена терапия по модифицированной нами схеме лечения. Все эти факторы способствовали более раннему и полной реканализации, тем самым легкому течению ПТБ.

Приводим ещё один клинических наблюдений с неблагоприятным результатом у пациента из сравнительной группы.

**Клинический пример.** Пациент А.Ю., 54 лет обратился с жалобами на зажившая язва на n\т голени, боли, отечности, наличие расширенных подкожных и судороги в икроножных мышцах на левой голени, а также расширение вен надлобковой области на утомляемость при физической нагрузке. Из анамнеза выяснили, что 5 года назад перенес острый ТГВ левой нижней конечностей в остром периоде заболевания получал хаотичное лечение по месту жительства, без участия специалиста. В последние время вышеуказанные жалобы у больного нарастали, по поводу чего больной обратился в ангиологический кабинет РНЦССХ обследовались с помощью дуплексного сканирования, при котором отмечался реканализация на ПВ до 45-50%, на ОБВ - до 50%, на НПВ - до 30% (рисунок 3.15), лоцируются расширенные вен надлобковой области, а также расширение перфорантные вены до 5-7-мм, имеется клапанная недостаточность глубоких и перфорантных вен, определяется горизонтальный и вертикальный рефлюкс по ЗТВ. Обратилась к нам за помощью через 5 года, когда появились трофические изменения.

На рисунках 3.16 приведена вид «естественной Пальмы» у больного с стенозом подвздошной вены слева.



**Рисунок 3.15 - Дуплексное сканирование больного А.Ю. через 5 года после перенесенного острого ТГВ левой нижней конечностей. Визуализируются расширение вены надлобковой области.**



**Рисунок 3.16. - Вид «естественной пальмы» у больной с окклюзией правой подвздошной вены**

*При поступлении общее состояние больного относительно удовлетворительное. Со стороны органов дыхания, кровообращения возрастные изменения. АД 120/80 мм.рт.ст. Пульс 88 уд. в 1 мин.*

*Местный статус: во время осмотра отмечается асимметрия за счет отека левой нижней конечности. Отек плотный, начинается от пальцев стопы, доходит до 1/3 бедра. Нарушение чувствительности не наблюдается. Разница периметра левой нижней конечности по сравнению правой варьирует от 2 до 6 см. В области голени отмечается расширение подкожных вен смешанного типа. На нижней трети голени наблюдаются трофические изменения в виде индурация и гиперпигментация, а также зажившая венозная язва размером 1,5х2,3см. Наряду с тем в надлобковой области имелось места расширение подкожных вены, то есть естественной Пальмы.*

*Клинический диагноз: Посттромботическая болезнь левой нижней конечности. Смешанная форма. Окклюзия левой общей бедренной и подвздошной вен. ХВН III степени.*

*В после проведение операции «коррекции естественной Пальмы» и назначение соответствующие реабилитационная терапия постепенно регрессировали явления ХВН. Через год отечность ноги уменьшилась до 2-3 см. на голени, до 2 см. на бедре. Большинство субъективные жалобы больного прошли. Трофические нарушения не прогрессировали.*

Таким образом, оптимизированная схема комплексного лечения острого венозного тромбоза, включавшего в себя одновременное назначение антикоагулянтов нового поколения (эноксапарин натрия + ривароксабан), донаторов оксида азота (L-аргинин), антиоксидантов (токоферола ацетат) и паравазального введения лекарственной смеси позволило быстрее купировать острый тромботический процесс и нивелировать риск развития окклюзионной формы посттромботической болезни.

### **3.3.2. Тактика лечения в различных сроках после перенесенного острого тромбоза.**

По завершении курса стационарного лечения при выписке всем больным было рекомендовано продолжать принимать рвароксабан в индивидуальном подборе дозы от 10 до 20 мг в зависимости от массы тела под строгим

контролем коагулограммы каждые 14-28 дней до 2 месяцев, в последующем через 30 дней. Курс лечения равароксабаном обычно продолжался от 6 месяцев до 12 месяцев. Ацетилсалициловая кислота назначали по 100 мг в сутки на длительный срок, Флебодиа 600 мг по 1 таблетки 1 раз в сутки натошак 60 дней, в последующем 2-3 курса лечения в год, постоянное ношение эластической компрессии в ближайшие 3 года. Надо отметить, что у наших больных геморрагических осложнений после или во время лечения антикоагулянтами не отмечено, а также летальных исходов не было.

В основе фармакотерапии ПТБ в обеих группах больных применяли следующие группы препаратов; в качестве веноotonиков, которые усиливают венозный тонус и скорость венозного оттока посредством вазоконстрикторного действия применяли Флебодиа 600 мг 1 раз в день №60 в течение года, получили не менее два курса лечения. В жаркий период года, в основном летом, когда наблюдается обезвоживание организма (ангидримия крови) назначали антиагреганты (трентал по 100 мг 3 раза в сутки) с целью уменьшения вязкости и улучшения реологических свойств крови, за счет торможения агрегации тромбоцитов и эритроцитов и снижения концентрации фибриногена.

Антиоксидантную терапию - токоферола ацетат (витамин E) пациенты продолжали принимать длительное время, так как при венозном тромбозе нарушается перекисное окисление липидов. В период от 3 до 6 месяцев после перенесенного острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей под действием протеолитических ферментов активно происходит деградация тромботических масс, то есть происходит процесс реканализации. В связи с этим необходимо создавать благоприятные условия для усиления естественной антитромботической активности (фибринолитической, тромболитической) организма больного. Для этого назначали Ацетилсалициловую кислоту (Тромбоасс) по 100мг 1 раз в сутки в течение длительного времени, а некоторым больным назначали Вобензим, курс лечения составлял от 2 недель до 3 месяцев. Вобензим представляет собой

комбинацию натуральных энзимов растительного и животного происхождения, которые, попадая в организм, оказывают иммуномоделирующее, противовоспалительное, фибринолитическое, противоотёчное и антиагрегантное действие. Такие нестероидные противовоспалительные препараты, как диклофенак натрия назначались по показаниям в дозе 3,0 внутримышечно 1 раз в сутки в течение 5 дней. Топические препараты - гель лиотона-1000, применялись в течение 1 месяца 2-3 раза в год.

Динамические наблюдения пациентов обеих групп проводились в течение 3 лет и более, как в остром, так и в реабилитационном периоде. Пациенты активно обследовались через 1, 3, 6 и 12 месяцев. В последующем больные посещали стационар 2 раза в год для контрольного осмотра, при этом назначался курс консервативной терапии.

При повторном осмотре спустя 6 месяцев после острого периода тромбоза рекомендовали активный двигательный режим, дозированную ходьбу, ходьбу в велодроме, плавание и ЛФК. Данные мероприятия были направлены на активацию мышечно-венозной помпы. При мышечном сокращении кровь из венозных синусов под давлением выбрасывается в проксимальном направлении, способствуя, тем самым, улучшению венозного оттока.

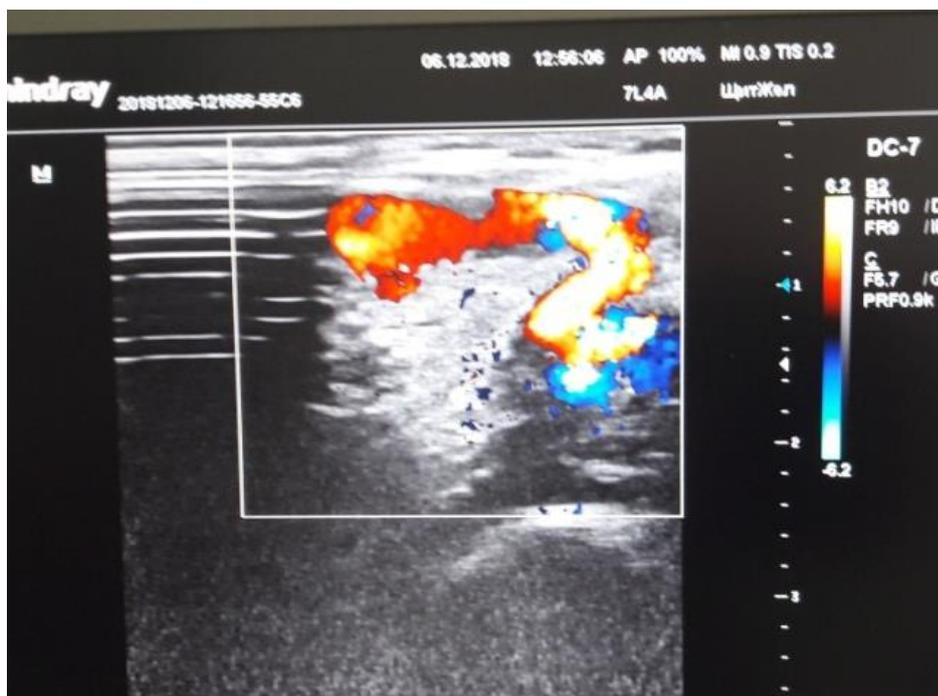
Во время динамического наблюдения в разных сроках (до 3 лет) у 17 (24,6%) больных из контрольной группы и у 7 (13%) из основных групп развился повторный тромбоз (ретромбоз) глубоких вен нижних конечностей, причиной которого явилось не соблюдение назначенных рекомендаций и различное тромбофилическое состояние.

У 5 больных в контрольной группе отмечалась клиника пневмонии, что косвенно свидетельствовало о развитии тромбоэмболических осложнений, вследствие чего им проводились рентгенологические и эхокардиографические исследования. В четырёх случаях были выявлены признаки инфарктной пневмонии, расширение и перегрузка правых отделов сердца. Кроме того, в

анамнезе отмечалось резкое появление одышки, за грудиными болями, учащение дыхания, учащение сердцебиения, появление чувства нехватки воздуха, что свидетельствовало о развитии тромбоэмболии ветвей легочной артерии (ТЭЛА).

У 6 (11%) больных основной группы независимо от проводимого лечения, не наблюдалась положительная динамика в посттромботическом периоде как со стороны клинико-лабораторных показателей, так и дополнительных методов исследования. В дальнейшем исследовали кровь на гемотест тромбофилии: у 3-х (5,5%) больных выявили дефицит мембранного белка интегрин альфа 2 (ITGA2) и интегрин b-3 (ITGB3). Интегрин альфа 2 (ITGA2) и интегрин b-3 (ITGB3) являются одними из основных белков коллаген-связывающих рецепторов в системе гемостаза. При дефиците ITGA2, в крови снижается чувствительность к антикоагулянтам и тромбо-разжижающим препаратам, в частности, аспирину, тромбоассу и др. У этой категории больных вместе с варфарином 2,5 мг назначали ксарелто в дозе 20 мг 1 раз в сутки в течение года, с периодическим контролем протромбинового времени, так как ксарелто является высокоселективным прямым ингибитором фактора Ха, обладающим высокой биодоступностью при приеме внутрь.

Больные контрольной группы к нам обращались за помощью в разные сроки после острого периода ТГВ. При обследовании у большинства (n=54; 78,26%) больных диагностировались тяжелые формы ПТБ. Декомпенсированные формы ХВН (С<sub>3</sub> – С<sub>6</sub> классы) являлись показанием к хирургическому лечению. На рисунке 3.17 приведены данные УЗДС больного с ПТБ С3 класса из контрольной группы, выполненного через 2 года после перенесенного острого илеофemorального тромбоза. Отмечается переток крови через устья расширенной большой подкожной вены в сторону расширенных надлобковых вен.

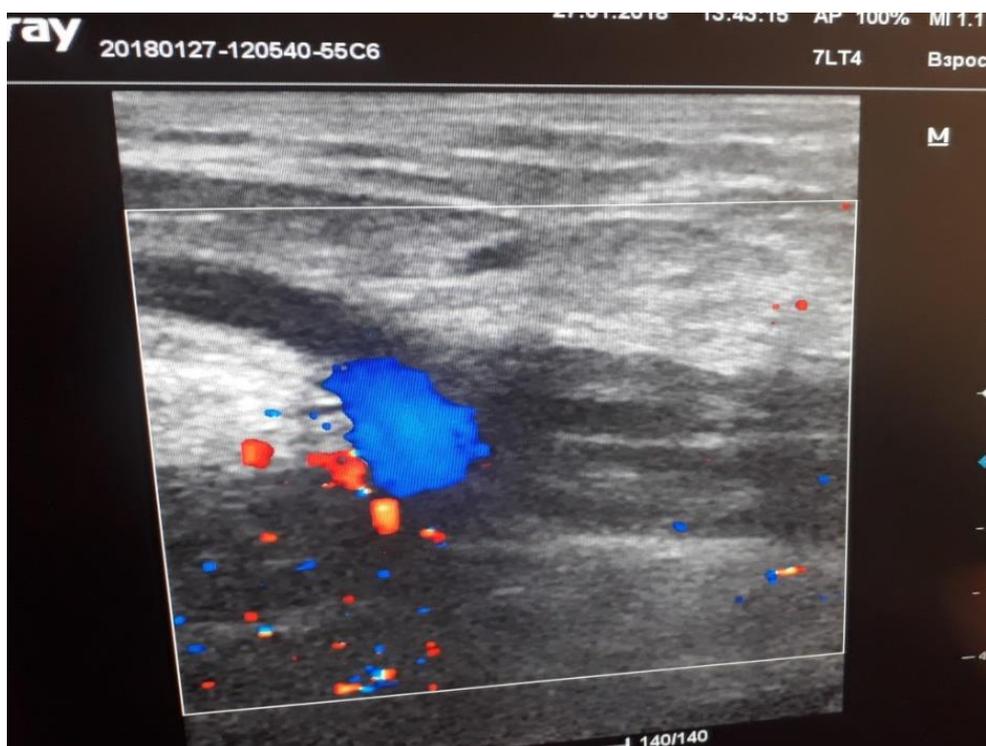


**Рисунок 3.17. – Дуплексное сканирование подкожных вен пациента К. Отмечается переток крови через устья расширенной большой подкожной вены в сторону расширенных надлобковых вен**

На рисунке 3.18 приведена вид «естественной пальмы» у больного с окклюзией подвздошной вены, на рисунке 3.19 - отражена окклюзия бедренной вены через 2 года после перенесенного илеофemorального тромбоза.



**Рисунок 3.18. - Вид «естественной пальмы» у больной с окклюзией правой подвздошной вены**



**Рисунок 3.19. - Окклюзия общей и поверхностной бедренной вены. Видны старые, организованные тромбы. Неблагоприятное течение ПТБ спустя два года после перенесенного илеофemorального тромбоза**

У 2 (3,7%) больных из основной группы до поступления в стационаре и у 4 (5,8%) больных из контрольной группы развилась тромбоэмболия ветвей легочной артерии с развитием инфарктной пневмонии. Спустя год у 4-х больных из контрольной группы, не получавших тромболитическую терапию, развилась хроническая легочная гипертензия, при повторном осмотре на ЭхоКг отмечалась гипертензия в легочных артериях Р - более  $>40$  мм.рт.ст, диастолический размер ПЖ (парастернальная позиция)  $>30$  мм, то есть отмечалось расширение правых отделов сердца и систолическое уплощение МЖП. Летальный исход не отмечался.

Таким образом, при остром тромбозе глубокой венозной системы нижних конечностей отмечается значимые изменения плазменного гемостаза в сторону гиперкоагуляции степень выраженности которых зависит от давности и протяженности тромботического процесса. Основными клиническими признаками острого венозного тромбоза нижних конечностей является отёк и болевой синдром позволяющее в большинстве случаев

диагностировать обсуждаемую патологию и выбрать тактику лечения. Ультразвуковое дуплексное сканирование является основным методом диагностики острого венозного тромбоза нижних конечностей и его последствия. Также указанный метод играет решающую роль в выборе тактики лечения определив локализацию, протяженность и характер тромботического процесса. Оптимизированная тактика комплексного лечения венозного тромбоза как в острой стадии, так и при реабилитации пациентов с включением антикоагулянтов нового поколения, донаторов оксида азота, антиоксидантов и паравазального введения лекарственной смеси позволило несколько улучшить течение тромботического процесса и способствовать скорейшей реканализации пораженных вен.

## **Глава 4. Оценка эффективности лечения острого тромбоза с изучением течения посттромботической болезни в разные сроки наблюдения и качества жизни пациентов**

### **4.1. Оценка эффективности лечения острого венозного тромбоза и посттромботической болезни**

По завершении курса стационарного лечения при выписке всем больным из основной группы было рекомендовано продолжение приписанного режима терапии. Эффективность результатов консервативного лечения оценивали по клиническим, лабораторным и инструментальным данным. Динамика клинической симптоматики болезни считалась положительной при уменьшении или исчезновении болевого синдрома, уменьшении отека по периметру конечности, а также при отсутствии клинических признаков синей флегмазии и тромбоэмболии легочных артерий.

Со стороны УЗДАС положительными признаками являлись: отсутствие прогрессирования тромбообразования в проксимальном направлении, устранение периферического спазма артерий, а также начальные признаки реканализации тромбированного венозного сегмента. Со стороны лабораторных анализов – увеличение уровня МНО выше  $1,9 \pm 0,4$  у.е. (повышение до 40% и выше от должного уровня). После выписки пациента из стационара оценивали ближайшие, ранние и отдалённые результаты (до 3 лет) лечения путём изучения тяжести течения ХВН, и процесса реканализации тромбированных венозных сегментов с помощью УЗДС. Следует отметить, что у 46 (85,18%) больных основной группы отмечалась положительная динамика после применения модифицированной нами схемы лечения, как со стороны клинико-лабораторных, так и инструментальных данных. А у 8 (14,81%) больных, независимо от проведения лечения, положительная динамика не наблюдалась, кроме того, невозможно было установить причину развития заболевания.

В дальнейшем, после выписки из стационара и стихания острого периода, для более тщательного изучения и уточнения причины заболевания,

данные пациенты были направлены в лабораторию для выявления тромбофилических патологий. Большинство пациентов обратились в поздние сроки от начала заболевания - на 9-е и более сутки. В 3-х (5,5%) случаях выявили дефицит мембранного белка интегрин альфа 2 (ITGA2) и интегрин b-3 (ITGB3). Следует отметить, что эти больные в основном были молодого возраста.

Динамический осмотр пациентов обеих групп проводился в течение 2-3 лет, как в остром, так и в реабилитационном периоде. Обследование пациентов проводилось в сроки 1, 3, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара. В последующем больные посещали стационар 2 раза в год для контрольного осмотра.

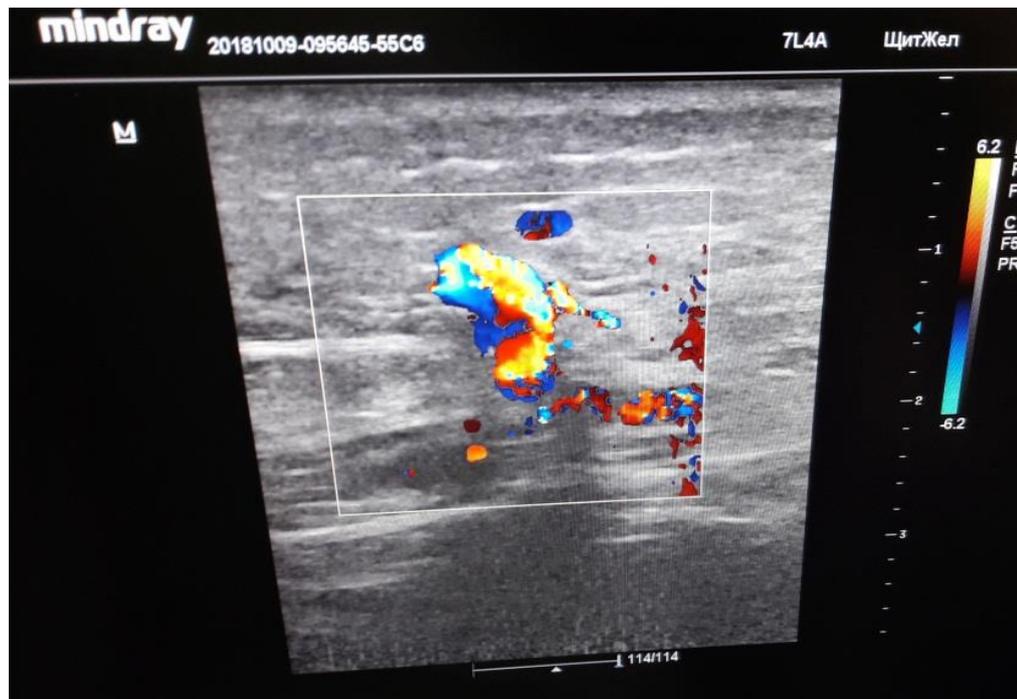
Больные из контрольной группы впервые обращались за помощью в разные сроки после острого периода ТГВ. В срок до 3 месяцев от начала заболевания обращались 28 (40,57%) пациентов, до 6 месяцев - 15 (21,73%), до 1 года - 8 (11,59%), ровно через год - 6 (8,69%), до 2 лет - 5 (7,24%), до 3 лет - 3 (4,37%), до 4 лет и более - 4 (5,79%) больных. Большинство пациентов контрольной группы (n=51; 73,91%) обратились в срок до 1 года от начала заболевания. Было определено, что в остром периоде тромбоза 56 (81,16%) больных получали хаотичное лечение у разных специалистов и в различных лечебно-профилактических учреждениях. В 13 (18,84%) случаях больные не получали специфическое лечение, а занимались самолечением. Все эти факторы (хаотичное лечение в остром периоде в других лечебных учреждениях без участия специалистов, позднее обращение) способствовали замедлению реканализации и более тяжёлому течению ХВН. При этом наблюдалось сохранение отёков, тяжести в ногах, парестезии, изменения трофики кожи, гиперпигментации, индурации вплоть до образования трофической язвы.

При обращении через месяц у пациентов основной группы изначально реканализация отмечалась в проксимальных и дистальных границах флеботромбоза. У 51 (94,44%) пациента отмечался регресс основных

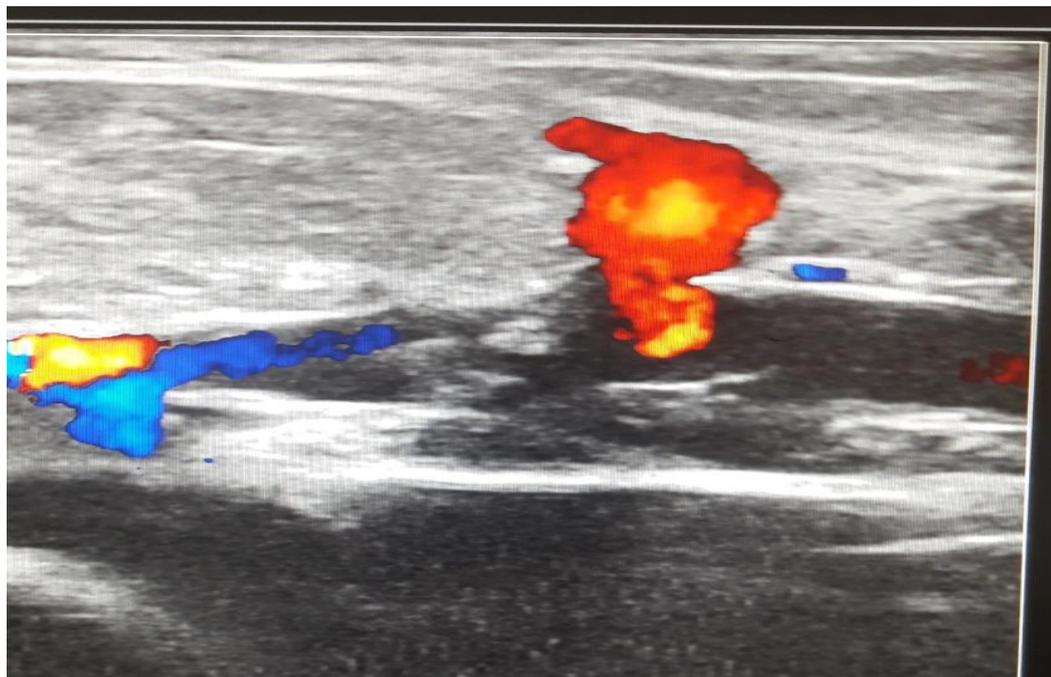
клинических симптомов заболевания: отсутствовали болевые ощущения, отёки значительно уменьшались - в остром периоде разница в объеме по периметру конечностей варьировала от 3 до 14 см, а спустя 1 месяц этот показатель снизился и составлял от 1 до 3,5 см. Кроме того, восстановились в прежнем объеме функции пораженных конечностей. Надо отметить, что при УЗИ у больных в этом сроке отмечался хороший коллатеральный венозный отток по надлобковым венам, и компенсаторное расширение коммуникантных вен голени с ретроградным сбросом крови. Независимо от проведения всех мер профилактики и лечения у 3 (5,55%) больных из основной группы сохранялись основные симптомы заболевания, отечность и боли, хотя их интенсивность была меньше. Начальные признаки реканализации у всех больных отмечались в проксимальных и дистальных границах флеботромбоза. Этот механизм обусловлен контактом тромбомасс с общим кровотоком, где имеется большое количество протеолитических тромболитических факторов.

В раннем периоде изначально реканализация бедренной вены была отмечена в области устья глубокой бедренной и большой подкожной вен, при этом кровь из глубокой бедренной вены направлялась прямо в большую подкожную вену (рисунок 4.1).

Через 3 месяца после выписки у 23 (42,5%) пациента основной группы были отмечены более ранние признаки реканализации тромбированных сегментов глубоких вен нижних конечностей. В контрольной группе на этом сроке признаки реканализации были отмечены только у 15 (21,73%) больных. Ранние признаки реканализации тромбированных вен являются благоприятными признаками, прогнозирующими дальнейшей реканализации (рисунок 4.2).



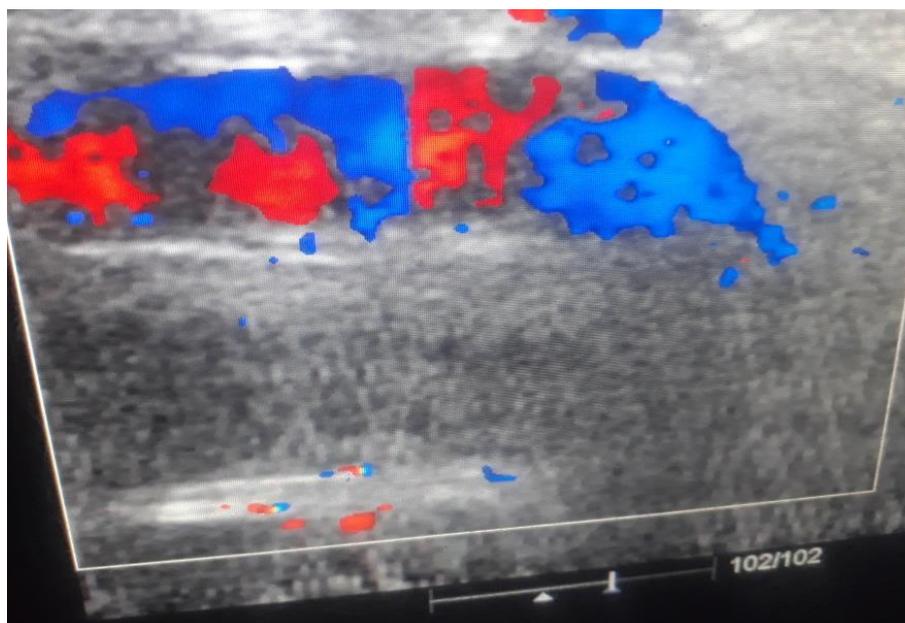
**Рисунок 4.1. – Дуплексное сканирование бедренных вен пациента X. через 3 месяца от начала острого тромбоза. Отмечаются начальные признаки реканализации бедренной вены и устье большой подкожной вены**



**Рисунок 4.2. - Ранние признаки реканализации бедренной вены, которые являются благоприятными критериями лучшей реканализации в перспективе**

При повторных обращениях у пациентов обеих групп через 3 месяца от начала заболевания на УЗДС у 82 (66,7%) больных наблюдались расширенные

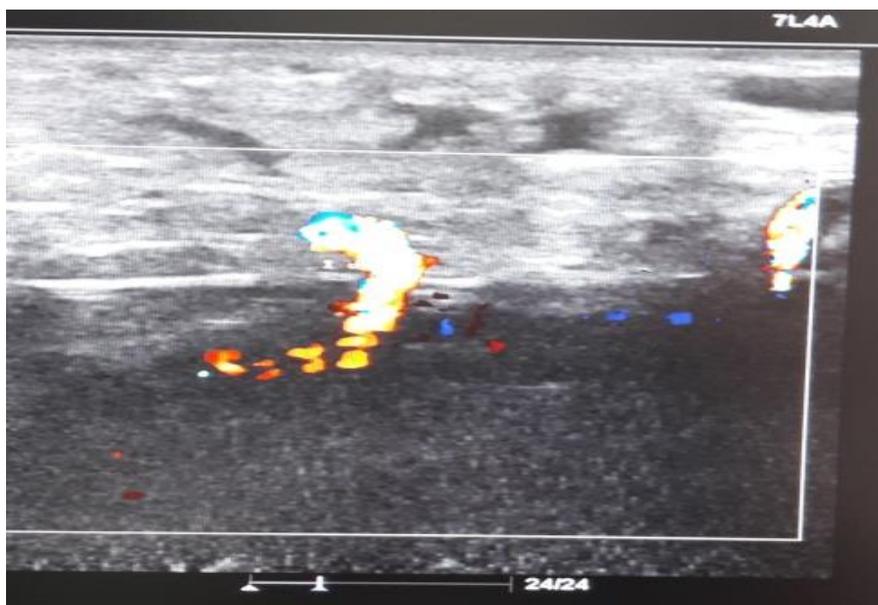
коммуникантные вены голени, и их клапанная недостаточность. По коммуникантным расширенным венам отмечался горизонтальный патологический вено-венозный сброс (рефлюкс) из глубоких вен в подкожные, а также физиологическое расширение подкожных вен (размеры малой подкожной составляли 4-5 мм, большой подкожной вены - 6-8 мм). У 23 (42,5%) больных в основной группе и у 15 (21,73%) - в контрольной группе были обнаружены признаки начальной реканализации в виде отдельных каналов с потоком крови различной интенсивности и амплитуды. Надо отметить, что процесс реканализации отмечался в проксимальных и дистальных границах флеботромбоза. В этом сроке по данным компрессионного теста Шиггели и Вальсальвы не наблюдалась клапанная недостаточность глубоких вен нижних конечностей. На рисунке 4.3 приведен результат УЗДАС, указывающее на наличие ранних признаков реканализации бедренной вены, благоприятное течение процесса тромболизиса.



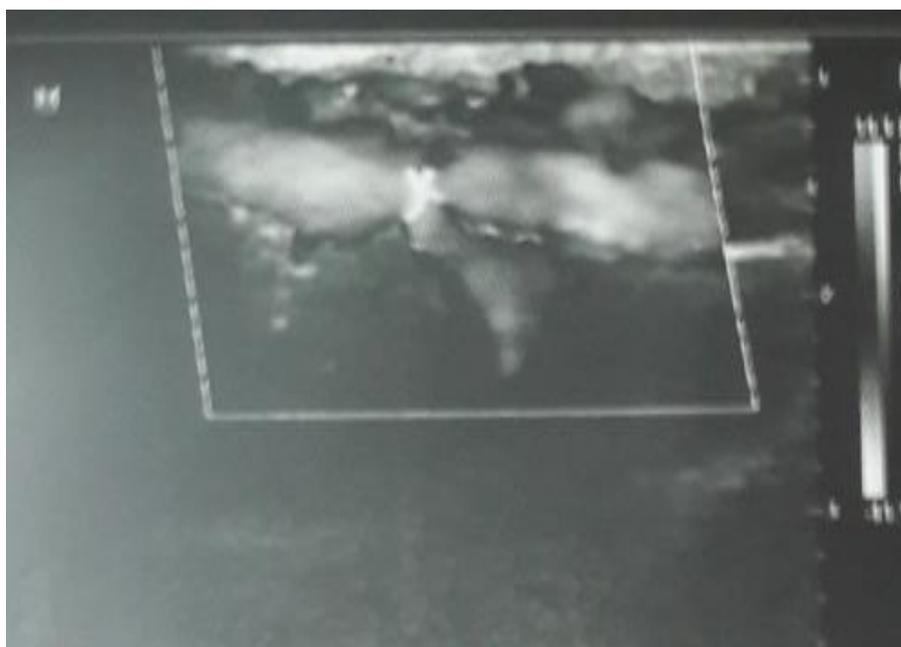
**Рисунок 4.3. – Дуплексное сканирование бедренных вен у пациента С. спустя 4 месяца от острого венозного тромбоза. Визуализируется ранние признаки реканализации бедренной вены, благоприятное течение тромболизиса.**

У 98 (79,67%) больных имели место расширение и клапанная недостаточность коммуникантных вен голени, вероятно, вследствие венозной

гипертензии. На рисунках 4.4 и 4.5 приведены УЗДАС и УЗДГ, на которых наблюдается расширенная перфорантная вена голени и расширенная задняя тibiальная вена с регистрацией вертикального рефлюкса. Следует отметить, что при неполной реканализации проходимость вены в процентном соотношении составляла от 30 до 60%. Восстановление проходимости на 70-90% нами расценивалось как полная реканализация.



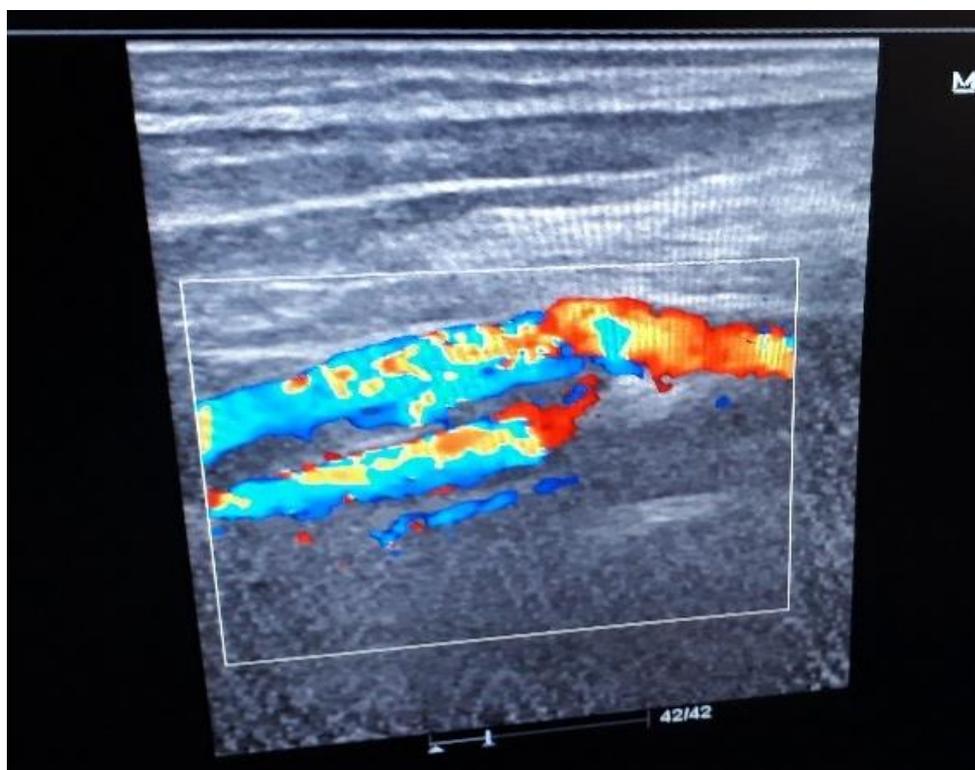
**Рисунок 4.4. - Расширенная коммуникантная вена на нижней трети голени**



**Рисунок 4.5. - Расширенная задняя тibiальная вена и вертикальный рефлюкс при проксимальной компрессии**

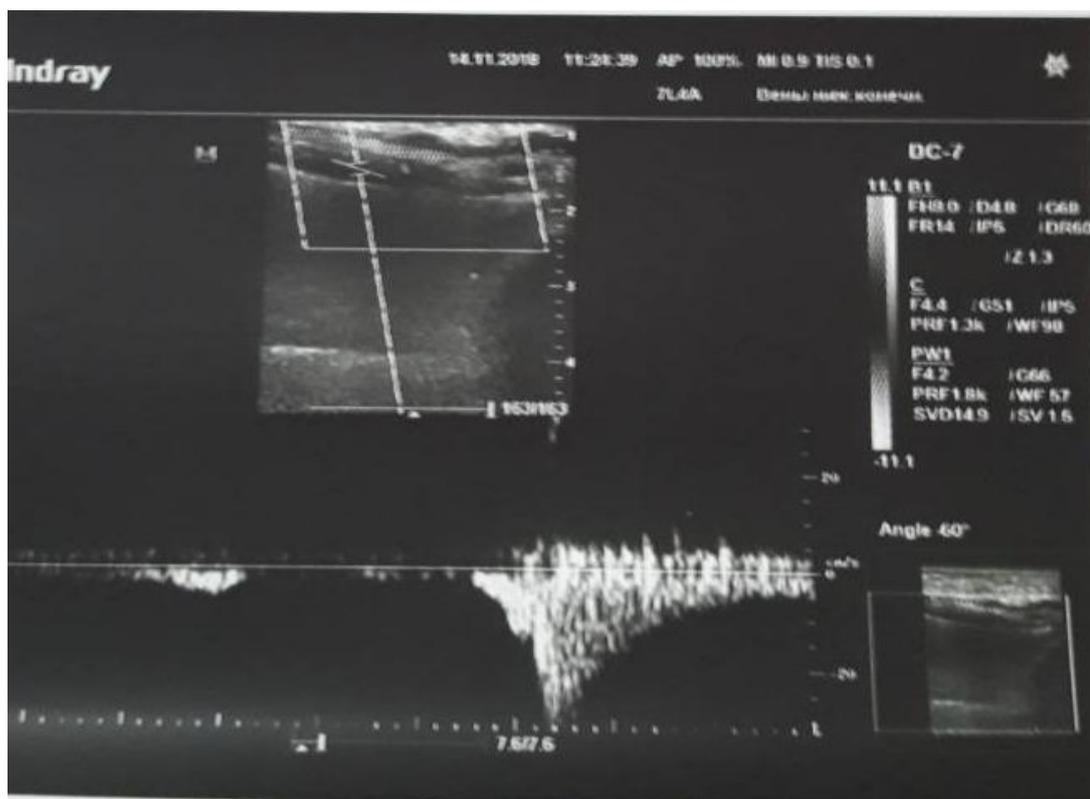
При очередном обследовании через 6 месяцев - реканализация различной степени отмечалась у 41 (75,9%) пациента основной группы, а в контрольной группе - у 33 (47,82%) больных. У всех 123 больных лоцировались расширенные коммуникантные вены, по которым отмечался патологический вено-венозный рефлюкс в подкожных венах. Надо отметить, что в этом сроке вторичное варикозное расширение подкожных вен не наблюдалось, лишь отмечалось усиление интенсивности тока крови в подкожных венах. Однако в области паховой складки отмечались расширенные венозные сети. При компрессионных пробах - тесты Шиггели и Вальсальвы, у 51 (41,46%) больного из обеих групп отмечались патологические вертикальные рефлюксы различной величины на уровне ОБВ, ПБВ, ПВ, и вены голени, в частности ЗТВ.

На рисунке 4.6 показана двухпросветная реканализация подколенной вены через 6 месяцев после острого периода ТГВНК у пациента из основной группы.



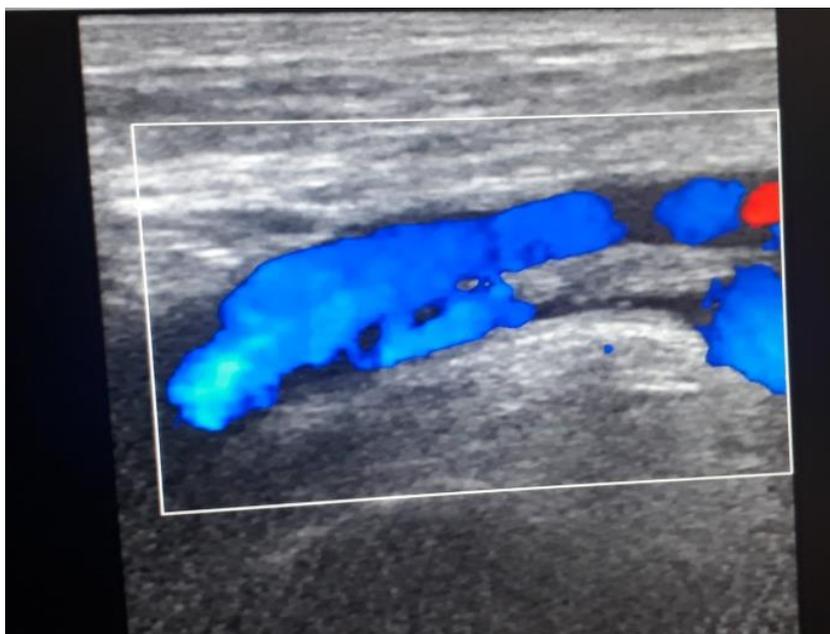
**Рисунок 4.6. - Двухпросветная реканализация подколенной вены (более 60%) у пациента основной группы спустя 6 месяцев от начала лечения**

Стоит отметить, что в этом сроке происходит активное восстановление проходимости вен (реканализация). В результате деградации тромботических масс и разрушения клапанного аппарата развивается клапанная недостаточность и вертикальный вено-венозный рефлюкс. Было определено наличие прямой корреляционной связи между степенью реканализации и рефлюксом, то есть, чем больше степень реканализации, тем более выражен рефлюкс. На рисунке 4.7 показана положительная проба Вальсальвы и наличие вертикального рефлюкса в подколенной вене.



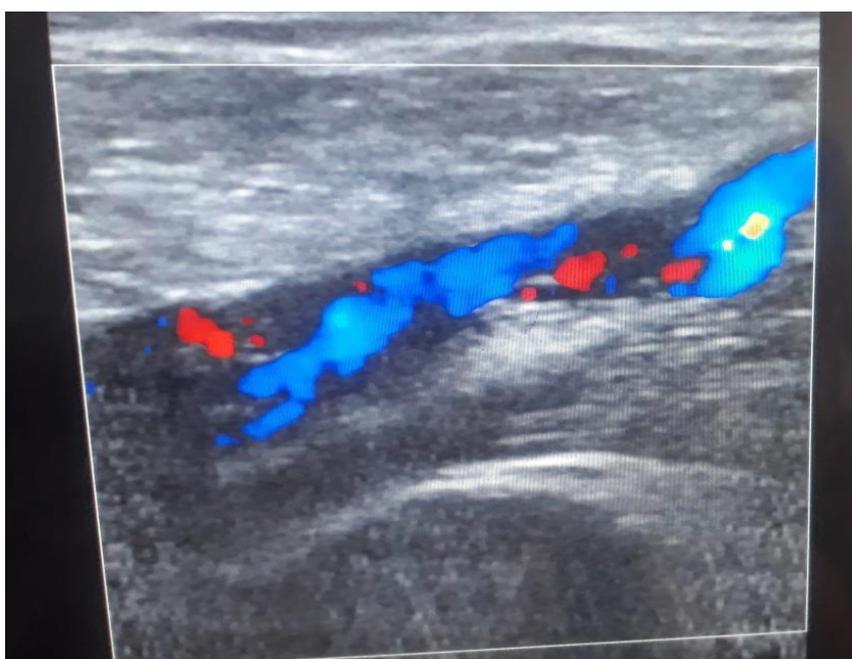
**Рисунок 4.7. - Положительная проба Вальсальвы и наличие вертикального рефлюкса в подколенной вене через 6 месяцев от начала заболевания**

При наблюдении через год реканализация различной степени наблюдалась у 45 (83,3%) пациентов основной группы, из них полная реканализация наблюдалась у 34 (62,9%), у 11 (20,37%) – неполная реканализация (рисунок 4.8).



**Рисунок 4.8. - Относительно хорошая реканализация бедренной вены через год. В просвете вены старый тромб в виде трабекулы. Устья глубокой бедренной вены свободная, кровоток сохранён. Благоприятное течение ПТБ**

В 9 (16,7%) случаях не наблюдались признаки реканализации. В контрольной группе признаки различной степени реканализации были отмечены у 43 (62,3%) больных, из них полная реканализация наблюдалась у 23 (33,3%) больных, неполная реканализация - у 20 (29,0%) (рисунок 4.9).



**Рисунок 4.9. - Реканализация подколенной вены в сроках 6 месяцев от времени острого тромбоза**

В 26 (37,7%) случаях не наблюдались признаки реканализации. В обеих группах у пациентов отмечалось увеличение количества коммуникантных расширенных вен до 7 мм, у 11 (9%) больных определялась несостоятельность остиального клапана, у 5 (4,06%) - несостоятельность поплитеального клапана, у 19 (15,44%) больных отмечалось патологическое вторичное варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей.

К концу второго года полная реканализация наблюдалась у 35 (64,8%) больных основной группы, а у 10 (18,5%) больных с неполной реканализацией, независимо от своевременного проведения лечения, сохранялся стеноз до 50% сосудистого просвета, а полная окклюзия пораженных вен в основной группе отмечалась у 9 (16,7%) больных. К этому сроку полная реканализация в контрольной группе наблюдалась у 25 (36,23%) больных, у 18 (26,08%) больных - неполная реканализация, у 26 (37,7%) пациентов отмечена окклюзия тромбированного венозного сегмента. Таким образом, согласно полученным результатам, можно предположить, что при отсутствии реканализации в срок до 12 месяцев дальнейшее восстановление проходимости пораженного сегмента вены не наблюдается. В таблице 4.1 приведена динамика процесса реканализации у пациентов обеих групп.

**Таблица 4.1 - Динамика процесса хорошей реканализации после перенесенного острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей в обеих группах**

Время обращения	Общее количество больных (n=123)			
	Основная группа (n=54)		Контрольная группа (n=69)	
	n	%	n	%
3 месяц	23	42,5	15	21,73*
6 месяц	41	75,9	33	47,82**
12 месяц	45	83,4	43	62,3**
24 месяц	45	83,3	43	62,3**
36 месяц	45	83,3	43	62,3**
ANOVA Фридмана	<0,001		<0,001	

*Примечание:* \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

При наблюдении спустя 3 года после перенесенного острого тромбоза, особые различия от предыдущих показателей не отмечались.

В разных сроках наблюдения (до 3 лет) у 17 (24,6%) больных из контрольной группы и у 7 (13%) из основной группы наблюдался рецидив заболевания. На рисунке 4.10 представлен вид конечности пациентки 57 лет с ПТБ I стадии из контрольной группы. Из анамнеза было выяснено, что в остром периоде заболевания пациентка не получала специфическое лечение, и через год отмечалось развитие ретромбоза. Этот факт ещё раз подтверждает, что от полноценности и характера лечения в остром периоде заболевания зависит дальнейшее течение и прогрессирование заболевания.



**Рисунок 4.10. - Пациентка 57 лет с ПТБ I стадии из контрольной группы**

Тяжесть ХВН напрямую зависела от степени реканализации. Чем больше степень реканализации, тем легче течение ПТБ и клинические проявления ХВН. Ранняя и полная реканализация способствует более легкому течению посттромботической болезни.

У больных с хорошей реканализацией, которая чаще наблюдалась в основной группе, отмечалось более лёгкое течение посттромботической болезни, так как во многом степень реканализации определяла тяжесть

течения ХВН. Большинство больных из основной группы (n=39; 72,22%) были с неосложненными формами ПТБ, а степень ХВН соответствовала С<sub>2-3</sub>.

Стоит отметить, что больные из контрольной группы впервые обратились за помощью к специалисту в разные сроки от начала острого периода ТГВ. При обследовании у большинства больных (n=41; 59,4%) были диагностированы тяжелые формы ПТБ, декомпенсированные формы ХВН (С<sub>4</sub> – С<sub>6</sub> классы) являлись показанием к хирургическому лечению. В этой группе отмечалось замедление процессов реканализации и восстановления проходимости глубоких вен нижних конечностей. У 37,7% больных сохранилась окклюзия тромбированного венозного сегмента, что способствовало более тяжёлому течению болезни, при этом сохранялся отёк, тяжесть в ногах, парестезия, изменения трофики кожи, гиперпигментация, индурация и обширные трофические язвы. У 11 (15,9%) больных при обращении имелась трофическая язва.

Оценка эффективности лечения в остром периоде тромбоза прямо зависело степени ХВН и дальнейшая течения ПТБ. Все больные в обеих группах были разделены на подгруппы в зависимости от степени ХВН. Согласно классификации СЕАР, у большинства больных основной группы (n=37; 68,52%) обнаружены неосложненные формы ПТБ, а степень ХВН соответствовала С<sub>2-3</sub> классам. Таким больным, в основном, назначалась консервативная терапия. В контрольной группе у большинства пациентов (n=54; 78,26%) были диагностированы тяжелые формы ПТБ из-за хронической окклюзии магистральной вены. При декомпенсированных формах ХВН (С<sub>4</sub> – С<sub>6</sub> классы) было показано хирургическое лечение (таблица 4.2). Следует отметить, что большинства больных из основной группы (n=37; 68,52%) обнаружены неосложненные формы ПТБ, а степень ХВН соответствовала С<sub>2-3</sub> классам. В контрольной группе у большинства больных (n=54; 78,26%) были диагностированы тяжелые формы ПТБ. Все эти факты свидетельствует и ещё раз подтверждает о том, что течение ПТБ зависит от полноценности и характера проведенного лечения в остром периоде заболевания (ТГВ).

**Таблица 4.2. - Распределение пациентов обеих групп по степени ХВН по классификации CEAP**

Класс ХВН	Основная группа (n=54)	Контрольная группа (n=69)	p
C <sub>2-3</sub>	37 (68,5%)	15 (21,8%)	<0,001
C <sub>3-4</sub>	15 (27,8%)	37(53,6%)	<0,01
C <sub>5-6</sub>	2 (3,7%)	17 (24,6%)	<0,01

*Примечание:* p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

На рисунке 4.11 приведен пример с пациенткой 47 лет из контрольной группы с обширной трофической язвой на медиальной поверхности н/з голени слева.



**Рисунок 4.11. - Пациентка 47 лет из контрольной группы с обширной трофической язвой**

Из анамнеза выяснили, что 4 года назад она перенесла острый ТГВ, в остром периоде заболевания получала хаотичное лечения. Обратилась к нам за помощью через 3 года, когда появились трофические изменения. На УЗДАС реканализация на ПВ до 70%, на ОБВ - до 60%, на НПВ - до 50-55%, лоцируются расширенные перфорантные вены до 7мм, имеется клапанная

недостаточность глубоких и перфорантных вен, определяется горизонтальный и вертикальный рефлюкс (по ЗТВ). Эти данные свидетельствует о неполноценно проведенном лечении в остром периоде тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Степень реканализации является показателем эффективности лечения в остром периоде ТГВ.

В разные сроки наблюдения у пятерых пациентов из контрольной группы на фоне имеющейся обширной трофической язвы отмечалось развитие рожистого воспаления и дерматита, которые успешно поддались консервативной терапии.

Надо отметить, что у больных с ожирением, метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью наблюдалось замедление процесса реканализации, усугубление течения ПТБ с более тяжёлыми клиническими проявлениями ХВН. Благодаря своевременному назначению специализированного лечения на ранних сроках болезни у этих больных наблюдались хорошие результаты, в основном у пациентов основной группы. Дальнейшее течение заболевания также зависит от качества реабилитационной терапии.

При повторных обращениях пациентов обеих групп оценивали степень выраженности клинических симптомов ПТБ по шкале Villalta. Шкала Виллалта (Villalta) - это показатель заболевания, специфичный для ПТБ. Оценивались в баллах основные пять симптомов (боль, судороги, тяжесть, парестезия, зуд) и шесть клинических признаков (претибиальный отек, уплотнение кожи, гиперпигментация, покраснение, венозная эктазия, боль при сдавливании икры), которые представлены в таблице 4.3. Как видно из представленной таблицы, в основной группе по всем показателям болезнь-специфической шкалы Villalta отмечалось более компенсированное течение ХВН, что свидетельствовало о хорошей реканализации тромбированных вен с более благоприятным течением ПТБ. Показатели шкалы Villalta у больных основной группы варьировали от 5 до 14, а в контрольной группе они составляли свыше 12, в 11 (16%) случаях имели место трофические язвы.

**Таблица 4.3. – Степень тяжести посттромботической болезни у пациентов обеих групп по шкале Villalta**

Степень выраженности клинических симптомов	Основная группа (n=54)	Контрольная группа (n=69)	p
<b>Субъективные симптомы</b>			
Боль	1,1±0,2	2,3±0,3	<0,001
Судороги	1,4±0,3	2,4±0,4	<0,001
Чувство тяжести	1,3±0,3	2,3±0,4	<0,001
Парестезия	0,8±0,1	1,5±0,2	<0,001
Зуд	0,4±0,08	1,3±0,3	<0,001
<b>Объективные симптомы</b>			
Претибиальный отек	1,5±0,4	2,6±0,4	<0,001
Индурация кожи	0,9±0,1	1,4±0,2	<0,001
Гиперпигментация	0,4±0,06	1,1±0,1	<0,001
Покраснение	0,4±0,06	1,1±0,2	<0,001
Расширение вен (венозная эктазия)	1,5±0,4	2,6±0,5	<0,001
Боль при компрессии голени (компрессии икроножных мышц)	0,7±0,06	1,9±0,4	<0,001
Трофическая венозная язва	0,04±0,06	1,1±0,2	<0,001
<b>Сумма баллов всех объективных и субъективных симптомов</b>	<b>10,4±0,7</b>	<b>21,6±2,1</b>	<b>&lt;0,001</b>

*Примечание:* p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, можно предположить, что при отсутствии реканализации в тромбированном венозном сегмента в срок до 6 месяцев, маловероятным является дальнейшая его реканализация. Тяжесть ХВН напрямую зависела от степени реканализации. Чем больше степень реканализации, тем легче протекает ПТБ и менее выраженные клинические проявления ХВН. Следует отметить, что больные из контрольной группы впервые обращались через разные сроки после острого периода ТГВ. При обследовании у большинства больных диагностировались тяжелые формы ПТБ. Декомпенсированные формы ХВН (С<sub>4</sub>–С<sub>6</sub> классы) считались показанием к хирургическому лечению. У больных данной группы отмечалось замедление процесса реканализации и восстановления проходимости глубоких вен нижних конечностей. У 37,7% больных сохранялась окклюзия

тромбированного венозного сегмента, что способствовало более тяжёлому течению болезни, при этом сохранялись отёк, тяжесть в ногах, парестезия, изменения трофики кожи, гиперпигментация, индурация. У 11 (15,9%) больных при обращении имелась трофическая язва. Эти данные подтверждают о неполноценном проведении лечения в остром периоде тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Степень реканализации, как показатель эффективности лечения в остром периоде ТГВ, во многом определяет течение ПТБ. Лучшая реканализация способствовала более благоприятному течению посттромботической болезни.

#### **4.2. Качества жизни пациентов с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей**

После развития острого ТГВНК начиная с трех недель и более развивается процессы реканализации, обусловленной рассасыванием и реорганизацией тромботических масс, которые по некоторым данным длятся более двух лет. На фоне этого из-за нарушения оттока крови вследствие окклюзии или значимого стеноза пораженных сегментов глубокой венозной системы НК развивается редукция кровотока с клиническими проявлениями ХВН и ПТБ. Как показали наши исследования у более треть пациентов в отдаленном периоде после тромботических поражений глубоких вен нижних конечностей не отмечается существенной реканализации и развивается окклюзионная форма ПТБ, имеющее более тяжелое клиническое течения и сопровождающиеся пациента до конца жизни. Вместе с тем, развитие тяжелой степени ХВН на почве ПТБ чаще всего встречается среди лиц трудоспособного возраста и пациенты обречены на инвалидность.

Также вследствие появления трофических язв и других осложнений ПТБ нарушается социальная адаптация пациентов, негативно влияющие не только на состояние здоровья, но и на психологическое состояние пациентов. В связи с этим изучение качества жизни (КЖ) пациентов с ТГВНК считается актуальным не только в плане оценки особенностей социальной их адаптации, но и разработки путей, улучшающих результаты лечения данной патологии.

Нами в отдаленном периоде лечения на основании определения состояния конечности, субъективных и объективных симптомов исследована различные параметры качества жизни по опросникам CIVIQ-2 (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire) и SF-36 (The Short Form-36) являющимися общедоступными и наиболее часто используемыми для оценки КЖ больных с венозными патологиями.

Параметры качества жизни пациентов основной группы были определены при первом визите специалиста, пациентов контрольной группы - перед выпиской из стационара. В последующем пациенты обследовались регулярно и показатели КЖ жизни были оценены на 6, 12 и 18 месяцы после перенесения ТГВ НК.

Анализ анкетирования пациентов показал, что в ближайшие сроки после острого тромботического процесса у всех пациентов регистрируется значимое снижение КЖ, без значимых различий между ОГ и ГК (таблица 4.4).

**Таблица 4.4. - Показатели качества жизни пациентов согласно опроснику SF-36**

Параметры качества жизни	Основная группа (n=69)					Группа контроля (n=54)				p	
	Сроки обследования (месяц)					p					
	1-5	6	12	18	1-5		6	12	18		
PF - физическое функционирование	80,1±7,1	81,2±7,3	78,4±5,7	76,9±4,8	>0,05	78,2±6,5	80,4±7,1	84,7±4,6	90,4±3,4***	<0,01	
RP - ролевое функционирование	73,1±23,9	73,9±23,4	78,2±14,3	80,1±10,5	>0,05	72,6±24,1	74,1±23,2	80,5±15,6	85,4±16,2*	<0,001	
BP - интенсивность боли	60,9±20,7	65,1±20,5	68,4±21,2	70,6±18,9	>0,05	61,2±21,9	68,9±19,2	78,2±20,4*	83,5±19,5***	<0,001	
GH - общее состояние здоровья	60,7±15,3	64,3±16,2	69,1±20,4	71,2±21,3	>0,05	60,9±15,8	68,2±17,1	78,6±21,2*	84,5±20,7***	<0,001	
VT - жизненная активность	57,9±16,1	64,1±17,3	67,5±19,5	70,8±20,2	<0,05	58,1±16,3	63,4±17,4	77,8±20,2**	86,7±21,5***	<0,001	
SF - социальное функционирование	64,7±15,3	66,9±16,8	71,2±18,9	70,5±21,3	>0,05	64,3±15,2	67,1±17,1	76,9±19,4	87,2±20,8***	<0,001	
RE - ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	57,2±15,3	63,9±17,2	66,8±18,7	68,7±20,4	<0,05	57,3±15,4	64,5±16,8	78,1±19,3**	89,8±17,1***	<0,001	
MH - психическое здоровье	52,5±15,4	58,1±16,9	62,5±17,8	69,1±21,3	<0,05	52,1±15,2	57,1±16,9	78,9±18,1	88,4±20,2***	<0,001	
RH - физический компонент здоровья	51,5±15,1	57,9±16,2	61,8±16,9	68,4±20,9	<0,05	51,4±14,9	58,2±16,3	77,4±17,9***	87,9±21,3***	<0,001	
MH - психологический компонент здоровья	50,7±13,6	57,1±15,6	62,7±17,1	68,9±20,3	<0,05	50,3±13,4	56,2±15,4	77,8±16,2***	87,1±18,6***	<0,001	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей в динамике наблюдения (по критерию Фридмана), \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе в соответствующие сроки наблюдения (по U-критерию Манна-Уитни)

Вместе с тем, в период первого полугодия после перенесения ТГВ многие показатели КЖ остались неизменными как среди пациентов ОГ, так и ГК, хотя у большинства пациентов в обеих группах отмечалось начало процессов реканализации.

Повторное исследование глубокой венозной системы показало, что через 12 месяцев значимая реканализация тромбированного сегмента глубокой венозной системы встречалась у 62,3% пациентов контрольной и 83,3% больных основной группы ( $p < 0,001$ ). Именно хорошая реканализация с нивелированием симптомов ХВН приводили к существенным улучшением некоторых параметров КЖ. Так, по сравнению с исходными данными через год после перенесенного тромбоза у пациентов основной группы отмечалось существенное снижение интенсивности болевого синдрома, общего состояния здоровья, жизненной активности, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием по сравнению с контрольной группы. Такая динамика также было отмечено через 18 месяцев от перенесения ТГВ среди пациентов основной группы.

Следует отметить, что частое развитие окклюзионной формы ПТБ с тяжелой ХВН способствовала сохранению болевого синдрома а также выраженного отека конечности, из-за чего не отмечалось существенных изменения как общего состояния здоровья пациентов, так и социального их функционирования. Именно неприемлемый вид пораженной конечности в среднеотдаленном периоде после ТГВ явились причиной снижения социального функционирования пациентов контрольной группы.

Несмотря на это анкетирования пациентов показало, что через 18 месяцев от тромботического процесса как среди пациентов обеих групп отмечается существенное изменения как физического компонента здоровья, так и психологического. Однако, отмечалось значимое различие указанных компонентов КЖ между пациентами ОГ и КГ. Это по нашему мнению было обусловлено наличием окклюзионной формы ПТБ которая в КГ (37,7%) встречалось гораздо чаще по сравнению с ОГ (16,7%) ( $p < 0,001$ ).

Аналогичные данные были получены и при исследовании КЖ с помощью болезнеспецифического опросника CIVIQ2 (таблица 4.5).

**Таблица 4.5. - Показатели качества жизни пациентов согласно опроснику CIVIQ 2**

Группа	Срок наблюдения (месяц)	Показатель качества жизни			
		болевая	физическая	психологическая	социальная
Основная (n=54)	1-5	7,9±1,2	13,7±3,5	20,3±4,7	10,7±1,3
	6	7,2±1,1	13,2±3,4	19,8±4,6	10,8±1,3
	12	6,8±0,9	11,7±3,1	15,6±4,2	8,9±0,9
	18	7,1±1,1	10,9±2,9	13,7±4,1	8,7±0,7
<b>p</b>		<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,01</b>
Контрольная (n=69)	1-5	7,8±1,1	13,2±3,4	20,2±4,8	10,4±1,2
	6	7,3±1,1	12,9±3,2	19,5±4,5	10,1±1,1
	12	5,3±0,9***	9,1±2,8***	11,3±3,6***	7,2±0,6***
	18	3,1±0,4***	8,2±1,7***	10,4±3,4***	5,6±0,4***
<b>p</b>		<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

*Примечание:* p – статистическая значимость различия показателей в динамике наблюдения (по критерию Фридмана), \*\*\*p<0,001 - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе в соответствующие сроки наблюдения (по U-критерию Манна-Уитни)

В совокупности исследование КЖ по опроснику CIVIQ 2 показало, что в КГ часто имелись серьезные и тяжелые нарушения (40,6%) различных параметров КЖ, тогда как в ОГ такие нарушения встречались значимо ниже (9,3%) (p<0,001) (таблица 4.6).

Таким образом, результаты наши исследования показывают, что оптимизированная тактика лечения позволило значимо улучшить КЖ пациентов с ТГВ в среднеотдаленном периоде за счет снижения числа окклюзионных форм ПТБ и неполных реканализаций тромбированных вен. Именно степень реканализации, как показатель эффективности лечения в остром периоде ТГВ во многом определяла течение ПТБ. Тяжесть ХВН напрямую зависела от степени реканализации. Чем выше степень реканализации, тем легче протекала ПТБ и оказала наименьшее влияние на различные параметры КЖ пациентов.

**Таблица 4.6. - Показатели качества жизни пациентов согласно опроснику, CIVIQ 2 (абс, %)**

Группа	Срок наблюдения (месяц)	Степень нарушения показателя качества жизни			
		незначительны или не имеются (0-25%)	умеренные (26-50%)	серьезные (51-75%)	тяжелые (75-100%)
<b>Основная (n=54)</b>	1-5	17 (31,5%)	30 (55,6%)	3 (5,6%)	4 (7,4%)
	6	19 (35,2%)	27 (50,0%)	3 (5,6%)	5 (9,3%)
	12	24 (44,4%)	25 (46,3%)	2 (3,7%)	3 (5,6%)
	18	21 (38,9%)	28 (51,9%)	3 (5,6%)	2 (3,7%)
<b>р</b>		<b>&gt;0,05</b>	<b>&gt;0,05</b>	<b>&gt;0,05</b>	<b>&gt;0,05</b>
<b>Контрольная (n=69)</b>	1-5	7** (10,1%)	14*** (20,3%)	19** (27,5%)	29*** (42,0%)
	6	11* (15,9%)	18** (26,1%)	17** (24,6%)	23** (33,3%)
	12	8*** (11,6%)	17* (24,6%)	19*** (27,5%)	25*** (36,2%)
	18	7*** (10,1%)	18** (26,1%)	18** (26,1%)	28*** (40,6%)
<b>р</b>		<b>&gt;0,05</b>	<b>&gt;0,05</b>	<b>&gt;0,05</b>	<b>&gt;0,05</b>

**Примечание:** р – статистическая значимость различия показателей в динамике наблюдения (по Q-критерию Кохрена), \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе в соответствующие сроки наблюдения (по критерию  $\chi^2$ )

Таким образом, проведенное нами исследование, а также результаты ранее проведенных исследований показывают, что у пациентов перенесших ТГВ НК длительное время отмечается нарушение различных параметров качества жизни. Одним из значимых факторов ухудшающих КЖ пациентов является тяжелая форма ПТБ связанная с окклюзией тромбированного сегмента глубокой венозной системы. В свою очередь тяжесть течения ПТБ зависит от полноценности и характера проведенного лечения в остром периоде тромботического поражения. Также чем дистальнее локализуется тромботический процесс, тем реже встречается декомпенсированная хроническая венозная недостаточности и тяжелая форма ПТБ и тем лучше будет показатели КЖ. В разные сроки после перенесения тромбоза глубоких вен нижних конечностей отмечается значимые нарушения показателей качества жизни пациентов. Наиболее худшие показатели КЖ отмечаются при развитии тяжелой степени посттромботической болезни из-за значимого

нарушения венозного оттока вследствие окклюзии пораженных венозных сегментов. Применение антикоагулянтов нового поколения, антиоксидантов и донаторов оксида азота позволяют значительно снизить частоту развития окклюзионной формы посттромботической болезни тем самым улучшить показатели качества жизни пациентов.

## Обсуждение полученных результатов

Острый тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей продолжает занимать одну из лидирующих позиций среди ургентной патологии сосудистой системы и встречается у 50,4-300 человек на 100.000 населения в год [24, 135]. Одним из грозных его осложнений является тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), которая в 12,7-98,2% случаев приводит к летальному исходу [23, 84].

Несмотря на значительные успехи в диагностике и терапии ТГВ нижних конечностей, остаётся много нерешенных проблем в плане предотвращения тяжелых последствий данной патологии [20, 99, 113]. Одной из таковых является посттромботическая болезнь (ПТБ), которая развивается у 85-95% пациентов, перенесших острый тромбоз глубоких вен, зависящая от степени реканализации глубоких вен [105, 134]. До 40% случаев в отдаленном периоде не отмечается существенной реканализации тромбированных вен и развивается окклюзионная форма ПТБ, имеющая более тяжелое клиническое течения и сопровождающая пациента до конца жизни [12, 39, 90].

Развитие хронической окклюзии магистральных вен с тяжелой хронической венозной недостаточностью чаще всего отмечается среди лиц трудоспособного возраста, и, по данным отечественных специалистов, 38% пациентов становятся инвалидами II-III групп [15, 33, 36, 46]. Также вследствие появления трофических язв и других осложнений ПТБ нарушается социальная адаптация пациентов, негативно влияющая не только на состояние здоровья, но и на качество их жизни [40, 53]. Важно отметить, что не все больные из отдалённых регионов нашей республики в остром периоде ТГВ получают надлежащее лечение [33, 36]. В связи с этим своевременная диагностика, организация квалифицированного лечения ТГВ в остром периоде и проведение реабилитационной терапии являются актуальнейшей задачей, так как от этого зависит частота и тяжесть течения ПТБ.

В контексте данной проблемы требуется детальное изучение факторов, влияющих на процесс реканализации тромбированных вен, и особенностей

эндотелиальной дисфункции в отдаленном периоде после перенесенного тромбоза [5, 28].

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении тромбоза магистральных вен конечностей, в Республике Таджикистан остается много нерешённых проблем касательно тактики лечения в остром периоде и динамического наблюдения за больными в отдалённом периоде и вопросы проведения реабилитационной терапии.

В основу исследования положен анализ результатов лечения и реабилитационной терапии 54 больных с острым тромбозом глубоких вен, которые получали стационарное комплексное лечение в сосудистом отделении РНЦССХ у специалиста, и 69 больных контрольной группы, которые не получали оптимальное лечение в остром периоде тромбоза в стационарных условиях в других лечебных стационарах. Эти больные при визите в ангиологический кабинет РНЦССХ были обследованы методом УЗДАС с клинической оценкой состояния пациентов.

В исследование не входили больные, принимавшие какие-либо антикоагулянты до поступления; беременные женщины, так как во время беременности имеются ограничения в назначении лекарственных препаратов; больные, у которых на момент госпитализации отмечались эпизоды кровотечения (маточное, из ЖКТ, легочное и т.д.), или в анамнезе имеется язвенная болезнь ЖКТ, гигантская миома матки. Из-за повышенного риска развития кровотечения, таким больным мы не могли назначить полноценную схему лечения.

Всем больным проводился комплекс методов исследования, направленных на топическую диагностику острого ТГВ НК и его последствий и особенностей изменений свертывающей системы крови. Среди наблюдавшихся пациентов женщин было 63 (51,22%) человек, мужчин - 60 (48,78%). Возраст их варьировал от 16 до 84 лет, составив в среднем  $51,2 \pm 2,2$  года. Значимая разница по полу и возрасту пациентов в обеих группах не отмечалось, 64,2% пациенты явились лицами молодого и среднего

трудоспособного возраста, что подтверждает медико-социальную значимость настоящего исследования, направленного на снижение тяжелых форм посттромботической болезни. Наиболее часто у пациентов обеих групп была поражена левая нижняя конечность - 75 (60,98%) случаев, реже правая - 48 (39,02%).

Критериями исключения из исследования явились двухсторонние тромбозы глубоких вен, синдром нижней полой вены и изолированные тромбозы одной или нескольких вен голени.

У более половины (n=73; 59,4%) пациентов отмечался проксимальный тромбоз, у 16,3% - тромботическое поражение дистальных вен.

К этиопатогенетическим факторам риска ОТГВ относились: оперативные вмешательства в брюшной полости, забрюшинном пространстве и полости малого таза (n=23; 18,7%), послеродовой период и перенесенное кесарево сечение (n=16; 13,01%), химиотерапия по поводу онкологических заболеваний (n=15; 12,2%); травма конечности потребовавшее иммобилизации (n=26; 21,14%), применение гормональных препаратов (n=11; 8,94%); врожденные тромбофилии (n=4; 3,25%). Вместе с тем, почти у каждого четвертого пациента (n=28; 22,76%) нам не удалось установить причину приводящего к тромботическому поражению глубокой венозной системы.

При тщательном обследовании пациентов сопутствующие патологии были идентифицированы у большинства пациентов. В частности, артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца имелась у 21 (17,1%) пациентов, сахарный диабет - у 10 (8,1%), различные злокачественные онкопатология у 15 (12,2%), ожирение - 8 (у 6,5%), анемии различного генеза - у 5 (4,1%), патология ЖКТ - у 14 (11,4%), гинекологические заболевания - у 16 (13,1%), хронические неспецифические заболевания легких - у 9 (7,3%) больных. Таким образом, у большинства обследуемых пациентов обеих групп (n=98; 79,7%) выявили наличие сопутствующих заболеваний, которые оказывали могли влиять на течение острого ТГВ, так и ПТБ.

Длительность заболевания при поступлении в стационар у больных основной группы варьировала от одного до 11 суток, большинство из них (n=31; 57,40%) поступали в раннем сроке - до 6 суток от начала заболевания. Больные из контрольной группы поступали в разные сроки от начала заболевания, в большинстве случаев (n=51; 73,91%) они обращались в срок до 1 года от начала заболевания.

У всех больных основной группы при поступлении отмечались боль по ходу глубоких вен и отек различной степени выраженности в зависимости от срока начала заболевания.

У всех больных основной группы при поступлении проводились лабораторные анализы, включавшие развернутую свёртывающую систему крови, при этом основное внимание было направлено на исследование показателей плазменного гемостаза (ПВ, ПТИ, ТВ, МНО, АЧТВ, фибриноген, коагиновое время). Эти исследования были проведены по схеме, при поступлении до назначения антикоагулянтов, далее на 4-5 сутки от момента поступления и перед выпиской в конце комплексной терапии. При поступлении почти у всех больных - 46 (85,18%), коагуляционные тесты показали гиперкоагуляцию, а у 8 (14,81%) - ближе к нормокоагуляции. Надо отметить, что у больных, поступивших в поздние сроки заболевания, результаты большинства тестов приближались к нормокоагуляции. Этот феномен объясняется повышением естественных противосвёртывающих систем крови и антитромботических факторов организма в результате образовавшихся тромбов в сосудистом русле. О значении динамического контроля за основными показателями свёртывающей системы в процессе лечения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей указывали и другие авторы.

После использования модифицированной нами схемы лечения у 45 (83,3%) больных основной группы была достигнута терапевтический уровень гипокоагуляции, средний диапазон МНО при этом составила  $1,9 \pm 0,4$  у.е. (повышение более 40% от должного). К 6-м суткам лечения отмечался регресс

клинических симптомов, в виде уменьшения или вплоть до исчезновения болевого синдрома, уменьшения выраженности отека по периметру поражённой конечности. Следует отметить, что у 2-х (3,7%) больных из основной группы до поступления в стационар в анамнезе отмечались эпизоды ТЭЛА, которым провели цифровую R-графия органов грудной клетки, ЭхоКг сердца, КТ органов грудной клетки и подтверждалась микротромбоэмболия ветвей легочной артерии. У 8 (14,81%) больных из основной группы независимо от проведенного комплексного лечения, в последующем в течении посттромботического периода, как со стороны лабораторных, инструментальных методов исследования, так и клинически не отмечалась положительная динамика. В дальнейшем с подозрением на тромбофилию, у данных больных была исследована кровь на тест генетики тромбофилии: у 3-х (5,5%) больных выявили дефицит мембранного белка интегрин альфа 2 (ITGA2) и интегрин b-3 (ITGB3). Интегрин альфа 2 (ITGA2) и интегрин b-3 (ITGB3) являются одними из основных белков коллаген-связывающих рецепторов в системе гемостаза.

У 3 больных основной группы при поступлении в стационар наблюдались симптомы начинающейся синей флегмазии. При УЗДАС отмечался тотальный тромбоз как глубоких, так и подкожных вен, а также спазм периферических артерий. Паравазальным введением лекарственной смеси спазм периферических артерий был устранён. Динамические наблюдения больных проводились в течение до 3 лет, как в остром, так и в реабилитационном периоде. Пациенты динамически обследовались через 1,3, 6 и 12 месяцев. В последующем больные обследовались 2 раза в год для контрольного осмотра с назначением курса консервативной терапии.

При повторных обращениях пациентов обеих групп в срок от 3 до 36 месяцев после острого периода ТГВ оценивали динамику реканализации магистральных вен, степень ХВН по классификации СЕАР, а также степень выраженности клинических симптомов по шкале Villalta.

Показатели шкалы Villalta у больных основной группы варьировали от 5 до 14, а в контрольной группе они составляли свыше 12, в 11 (16%) случаях имели место трофические язвы.

Изучение степени ХВН по классификации СЕАР в обеих группах, показало, что у большинства больных основной группы (n-39; 72,22%) обнаружены неосложненные формы ПТБ, а степень ХВН соответствовала С<sub>1-2</sub> классам. Таким больным, в основном, назначалась консервативная терапия. В контрольной группе у большинства больных (n-54; 78,26%) были диагностированы тяжелые формы ПТБ. При декомпенсированных формах ХВН (С<sub>3</sub> – С<sub>6</sub> классы) было показано хирургическое лечение.

Во время динамического наблюдения в разных сроках ПТБ у 17 (24,6%) больных из контрольной и у 7 (13%) из основных групп развился повторный тромбоз (ретромбоз) глубоких вен нижних конечностей, в основном причиной которого явилось не соблюдение назначенных рекомендаций. У 5 больных в контрольной группе отмечалась клиника пневмонии, что косвенно свидетельствовало о развитии тромбоэмболических осложнений, вследствие чего им проводились рентгенологические и эхокардиографические исследования. В четырёх случаях были выявлены признаки инфарктной пневмонии, расширение и перегрузка правых отделов сердца.

Большинство пациентов контрольной группы (n=51; 73,91%) обратились в срок до 1 года от начала заболевания. Было определено, что в остром периоде тромбоза 56 (81,16%) больных получали хаотичное лечение у разных специалистов и в различных лечебно-профилактических учреждениях. В 13 (18,84%) случаях больные не получали специфическое лечение, а занимались самолечением. Все эти факторы (хаотичное лечение в остром периоде в других лечебных учреждениях без участия специалистов, позднее обращение) способствовали замедлению реканализации и более тяжёлому течению ХВН. При этом наблюдалось сохранение отёков, тяжести в ногах, парестезии, изменения трофики кожи, гиперпигментации, индурации вплоть до

образования трофической язвы. Близкие результаты были получены и другими авторами.

Динамический контроль за процессом реканализации проводили в течение 3 лет. Степень реканализации оценивали в процентах, восстановление проходимости на 70-90% нами расценивалась как полная реканализация. Надо отметить, что в раннем периоде изначально реканализация отмечалась в проксимальных и дистальных границах флеботромбоза. Этот феномен объясняется соприкосновением кровотока с тромбомассами, где имеется большое количество естественных тромболитических и фибринолитических ферментов. Через месяц после острого периода явные признаки реканализации не отмечались, лишь наблюдалось усиление кровотока по коллатеральным венам. Спустя 3 месяца у 23 (42,5%) пациента основной группы были отмечены более ранние признаки реканализации тромбированных сегментов глубоких вен нижних конечностей. Тогда как в контрольной группе на этом сроке признаки реканализации были отмечены только у 15(21,73%) больных. При очередном обследовании через 6 месяцев - реканализация различной степени отмечалась у 41 (75,9%) пациента основной группы, а в контрольной группе - у 33 (47,82%) больных. У всех 123 больных лоцировались расширенные коммуникантные вены, по которым отмечался патологический вено-венозный рефлюкс в подкожных венах. Надо отметить, что в этом сроке вторичное варикозное расширение подкожных вен не наблюдалось, лишь отмечалось усиление интенсивности тока крови в подкожных венах. Результаты динамического контроля за процессом реканализации в своих исследованиях приводили и ряд авторов.

При наблюдении через год реканализация различной степени наблюдалась у 45 (83,3%) пациентов основной группы, из них полная реканализация наблюдалась у 34 (62,9%), у 11 (20,37%) – неполная реканализация. В 9 (16,7%) случаях не наблюдались признаки реканализации. В контрольной группе признаки различной степени реканализации были отмечены у 43 (62,3%) больных, из них полная реканализация наблюдалась у

23 (33,3%) больных, неполная реканализация - у 20 (29,0%). В 26 (37,7%) случаях не наблюдались признаки реканализации. В обеих группах у пациентов отмечалось увеличение количества коммуникантных расширенных вен до 7 мм, у 11 (9%) больных определялась несостоятельность остиального клапана, у 5 (4,06%) - несостоятельность поплитеального клапана, у 19 (15,44%) больных отмечалось патологическое вторичное варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей. К концу второго года полная реканализация наблюдалась у 35 (64,8%) больных основной группы, а у 10 (18,5%) больных с неполной реканализацией, независимо от своевременного проведения лечения, сохранялся стеноз до 50% сосудистого просвета, а полная окклюзия пораженных вен в основной группе отмечалась у 9 (16,7%) больных. К этому сроку полная реканализация в контрольной группе наблюдалась у 25 (36,23%) больных, у 18 (26,08%) больных - неполная реканализация, у 26 (37,7%) пациентов отмечена окклюзия тромбированного венозного сегмента. Таким образом, согласно полученным результатам, можно предположить, что при отсутствии реканализации в срок до 6 месяцев дальнейшее восстановление проходимости пораженного сегмента вены не наблюдается. Степень реканализации во многом определяет течение ПТБ. Лучшая реканализация способствовала более лёгкому течению посттромботической болезни, так как во многом степень реканализации определяла тяжесть течения ХВН. Чем больше степень реканализации, тем легче степень ХВН.

Наиболее характерными симптомами ПТБ в контрольной группе явились: отек (88,40%), утомляемость (84,05%), боль (75,36%), индурация и гиперпигментация (47,82%) и реже - вторичные расширения подкожных вен, судороги и трофическая язва.

Надо отметить, что у наших больных геморрагических осложнений после или во время лечения антикоагулянтами не отмечено, летальные исходы также не наблюдались.

Таким образом, острый ТГВ нижних конечностей является довольно распространённым заболеванием и, к тому же может привести к одному из наиболее опасных для жизни больного осложнений - тромбоэмболии ветвей лёгочной артерии, а также ХВН. Тяжесть последней во многом зависит от адекватности и своевременности лечения в остром периоде. Предложенная нами модифицированная схема лечения больных с острым тромбозом глубоких вен показала свою эффективность. Об этом свидетельствует более ранне начало процессов реканализации (до 3 месяцев) у больных основной группы по сравнению с контрольной. Немаловажное значение имело качество и регулярность проведения реабилитационной терапии. По результатам лечения больных основной группы была доказана эффективность и безопасность сочетанного применения антикоагулянта прямого действия эноксипарин натрия и непрямого действия варфарина. В отдалённых сроках наблюдения (до 2 лет) наилучшие результаты наблюдались у больных основной группы при сравнении с контрольной – реканализация наблюдалась у 83,3% и 63,7% пациентов, соответственно. Обтурационные формы ПТБ в основной группе составили 16,7%, в контрольной - 37,7%. Полученные данные свидетельствуют о важности стационарного квалифицированного и комплексного лечения больных с ОТГВНК в остром периоде заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. Клиническое обследование и дуплексное сканирование при поступлении пациентов позволяет определить характер, локализацию и структуру тромба в глубоких венах и дальнейшую тактику ведения больных с острыми венозными тромбозами. Флотирующие тромбы, по данным нашего исследования выявлялись в 5,5%, пристеночные – в 7,4% и окклюзионные в 67,0% случаев. При остром венозном тромбозе также отмечается компенсаторное снижение линейной скорости кровотока в берцовых артериях, компенсаторное расширение подкожных вен и ранние признаки развития коллатеральных путей оттока [3-А, 7-А, 9-А, 11-А].

2. Объективными лабораторными показателями для динамического контроля эффективности консервативного лечения острого венозного тромбоза и посттромботической болезни являются показатели АЧТВ и МНО, которые исходно значимо снижены и на фоне двойной антикоагулянтной терапии значительно повышаются с развитием стойкой гипокоагуляции. АЧТВ в динамике колебалось в пределах от  $35,5 \pm 5$  с до  $61 \pm 7$  с, МНО - от  $1,7 \pm 0,3$  у.е. до  $2,15 \pm 0,5$  у.е. У пациентов с врожденными тромбофилиями на почве дефицита интегрин альфа 2 (ITGA2) и интегрин b-3 (ITGB3) существенного изменения показателей плазменного гемостаза на фоне лечения не отмечается, в связи с чем необходима продленная антикоагулянтная терапия селективными ингибиторами фактора Ха крови [1-А, 5-А, 8-А, 12-А].

3. Оптимизированная модификация схемы лечения в остром периоде тромбоза заключается в сочетанном применении двух антикоагулянтов (эноксапарин натрия и ривароксабан), антиагреганта (пентоксифилин), флеботоника (диосмин), корректора эндотелиальной дисфункции (L-аргинин), антиоксидантов (токоферол) и паравазальном введении лекарственной смеси, что способствует более быстрой реканализации пораженных вен у большинства пациентов. Реабилитационная терапия включала пролонгированный (не менее 12 месяцев) прием антикоагулянта,

антиагреганта, антиоксиданта и ежеквартальное применение флеботоников с постоянной компрессионной терапией, способствующих значимому снижению окклюзионной формы посттромботической болезни [1-А, 2-А, 3-А, 5-А, 8-А, 9-А, 10-А, 11-А].

4. Сравнительный анализ результатов в двух группах показал высокую эффективность усовершенствованной и оптимизированной тактики комплексного лечения в острой фазе тромбоза глубоких вен и реабилитационной терапии, обеспечивающих лучшие условия для реканализации тромбированных вен. В период трехлетнего наблюдения по результатам дуплексного сканирования реканализация тромбированных вен в основной группе была отмечена в 83,3%, в контрольной группе – в 62,3% случаев, а окклюзионная форма посттромботической болезни снижена в основной группе более чем в два раза - с 37,7% до 16,7% [1-А, 6-А, 8-А, 9-А, 10-А, 11-А].

5. Оптимизированная тактика лечения позволила значимо снизить частоту серьезных и тяжелых нарушений различных параметров качества жизни - с 40,6% до 9,3%. Через год после перенесенного тромбоза при хорошей реканализации пораженных вен отмечается существенное снижение интенсивности болевого синдрома, улучшение общего состояния здоровья, жизненной активности, ролевого функционирования, обусловленных эмоциональным состоянием [1-А, 5-А].

## **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ**

1. Использование ультразвукового дуплексного сканирования при поступлении больного и динамическое контрольное исследование в остром периоде тромбоза глубоких вен нижних конечностей позволяет определить тактику лечения и скорректировать объём и способы проводимой терапии.

2. Тактика ведения больных в острой фазе должна зависеть от характера и протяженности тромба, определяемых по данным дуплексного сканирования.

3. Объективными критериями оценки качества комплексной терапии острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей наряду с оценкой динамики клинических симптомов являются показатели активированного частичного тромбoplastинового времени и международного нормализованного отношения.

4. Усовершенствованную схему комплексной терапии, учитывая её эффективность и безопасность, можно рекомендовать для широкого применения в практике ангиохирургов.

5. Больные, перенесшие острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей, должны наблюдаться у специалиста и получать реабилитационную терапию в течение не менее двух лет.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманов, М.М. Монотерапия прямым оральным антикоагулянтом при лечении острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей [Текст] / М.М. Абдурахманов, У.Р. Хамдамов // Флебология. – 2022. – Т. 16, № 2-2. – С. 5-6.
2. Агапов, А.Б. Оценка качества жизни с помощью опросников у пациентов с заболеванием вен нижних конечностей [Текст] / А.Б. Агапов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2015. – № 3. – С. 126-133.
3. Анализ эффективности терапии варфарином и ривароксабаном тромбоза глубоких вен нижних конечностей в отдалённом периоде [Текст] / А.А. Полянцев [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – № 1 (81). – С. 56-64.
4. Антикоагулянтная терапия в комплексном лечении острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей [Текст] / Д.Д. Султанов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 11-16.
5. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее [Текст] / Р.Е. Калинин [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2020. – Т. 28, № 1. – С. 79-87.
6. Бейшеналиев, А.С. Диагностика тромбоза вен нижней конечности [Текст] / А.С. Бейшеналиев, Н.М. Жумагулов // Вестник Ошского государственного университета. – 2019. – № 1. – С. 162-166.
7. Берштейн, Л.Л. Тромбоэмболия легочной артерии: принципы диагностики, антитромботическая терапия и профилактика [Текст] / Л.Л. Берштейн // Кардиология и Ангиология. – 2013. – Том. 43, № 3. – С. 34-44.
8. Брюшков, А.Ю. О возможной роли эндотелиальной дисфункции в развитии острого венозного тромбоза [Текст] / А.Ю. Брюшков, П.В. Ершов, Н.А. Сергеева // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 91-95.

9. Важнейшие аспекты диагностики и лечения острого варикотромбофлебита [Текст] / А.Д. Гаибов [и др.] // Вестник Авиценны. – 2016. – № 3. – С. 95-103.

10. Ведение пациентов с острым тромбозом глубоких вен, нуждающихся в оперативных вмешательствах на органах брюшной полости или забрюшинного пространства [Текст] / О.И. Ефремова [и др.] // Флебология. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 30-34.

11. Веденский, А.Н. Посттромботическая болезнь / А. Н. Веденский. – Л.: Медицина, 1986. 240 с.

12. Влияние генетических факторов на течение посттромботического синдрома нижних конечностей [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, И.Н. Рудакова, А.А. Никифоров // Новости хирургии. – 2016. – Т. 24, № 2. – С. 125-130.

13. Возможное значение наследственных тромбофилий в возникновении и осложненном течении идиопатических острых венозных тромбозов нижних конечностей [Текст] / Е.К. Гаврилов [и др.] // Флебология. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 83-88.

14. Володюхин, М.Ю. Катетерно-управляемый тромболизис в лечении острого илиофemorального тромбоза [Текст] / М.Ю. Володюхин, З.М. Кулов, Р.А. Бредихин // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 39-44.

15. Гиясова, П.Ф. Выбор метода операции при посттромботической болезни нижних конечностей [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Парвина Фаёзовна Гиясова. – Душанбе, 2007. – 138 с.

16. Диагностика и лечение острого тромбоза глубоких вен. обзор совместного согласительного документа европейского общества кардиологов 2018 г [Текст] // Н.Т. Ватутин [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. – Т. 4, № 4. – С. 38-52.

17. Диагностика и хирургическое лечение эмболоопасных тромбозов системы нижней полой вены и их эмболических последствий [Текст] / Г.Г. Хубулава [и др.] // Флебология. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 335-345.

18. Зудин, А.М. Ультразвуковая оценка изменений венозной гемодинамики у больных с посттромботической болезнью при непрерывном приеме флеботоников [Текст] / А.М. Зудин, М.А. Засорина, Т.А. Вихерт // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 52-57.

19. Иванов, В.В. Поздние осложнения имплантации кава-фильтров [Текст] / В.В. Иванов, В.В. Андрияшкин // РМЖ. – 2018. – Т. 26, № 6-2. - С. 79-84.

20. Игнатъев, И.М. Хирургическая тромбэктомия при лечении острого илеофemorального венозного тромбоза [Текст] / И.М. Игнатъев, В.В. Евсеева, Е.Г. Градусов // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 60-69.

21. Ильин, В.Н. Принципы антитромботической терапии острых тромбозов магистральных вен [Текст] / В.Н. Ильин, С.В. Родинов, Л.А. Зайцева // Вестник хирургии. – 1981. – № 10. – С. 89-93.

22. Калинин, Р.Е. Ультразвуковая динамика лизиса головки тромба как объективный критерий эффективности антикоагулянтной терапии при венозных тромбозах [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников // Хирургия. – 2016. – № 2. – С. 61-65.

23. Капустина, Е.П. Распространенность тромбоэмболия легочной артерии в острый и подострый период тромбоза глубоких вен нижних конечностей [Текст] / Е.П. Капустина, Э.Г. Акрамова // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S5. – С. 36-37.

24. Кириенко, А.И. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга [Текст] / А.И. Кириенко, Е.П. Панчененко, В.В. Андрияшкин. - М.: Планида, 2012. – 336 с.

25. Кириенко, А.И. Оценка эффективности гепаринов различной молекулярной массы и длительности их применения в лечении больных с

острым венозным тромбозом [Текст] / А.И. Кириенко, С.Г. Леонтьев, Е.Б. Петухов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 18-28.

26. Клиническое обоснование применения дабигатрана этексилата в комплексном лечении венозного тромбоемболизма [Текст] / Б.С. Суковатых [Текст] // Хирургия. – 2010. – № 10. – С. 78-82.

27. Короткова, Н.В. Маркеры карбонильного стресса и резервно-адаптационный потенциал тромбированной вены при остром венозном тромбозе в эксперименте [Текст] / Н.В. Короткова, И.А. Сучков, МА. Фомина // Флебология. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 278-284.

28. Кузнецов, М.Р. Реканализация глубоких вен нижних конечностей как показатель эффективности лечения острого венозного тромбоза [Текст] / М.Р. Кузнецов, С.В. Сапелкин // Флебология. – 2016. – № 3. – С. 82-87.

29. Лебедев, А.К. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей [Текст] / А.К. Лебедев, О.Ю. Кузнецова // Российский семейный врач. – 2015. – № 3. – С. 5-18.

30. Лечение острого тромбоза вен нижних конечностей [Текст] / А.Г. Гринцов [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. – Т. 4, № 2. – С. 35-38.

31. Методы оперативных вмешательств при посттромботической болезни голени [Текст] / Д.Д. Султанов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 17, № 2. – С. 89-94.

32. Некоторые вопросы патогенеза хронической венозной недостаточности при посттромботической болезни [Текст] / Д.Д. Султанов [и др.] // Вестник Авиценны. – 2010. – № 1. С. 134-143.

33. Неъматзода О. Эпидемиология, факторы риска, диагностика и профилактика тромбоза глубоких вен при переломах длинных костей нижних конечностей [Текст] / О. Неъматзода, С.Х. Курбанов, Д.Ш. Махмудов // Вестник Авиценны. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 95-106.

34. Однолетние результаты консервативного и эндоваскулярного лечения тромбоза глубоких вен с развитием тяжелой острой венозной

недостаточности [Текст] / Б.С. Суковатых [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 2. – С. 67-72.

35. Особенности этиопатогенеза острых венозных тромбозов глубоких вен у детей различных возрастных групп. Результаты проспективного когортного исследования в параллельных группах [Текст] / И.Н. Нурмеев [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, № 3. – С. 410-415.

36. Острый илеофemorальный венозный тромбоз [Текст] / А.Д. Гаибов [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 9, № 5. – С. 63-68.

37. Пасечник, И.Н. Использование новых оральных антикоагулянтов в хирургии. Часть 1 [Текст] / И.Н. Пасечник // Хирургия. – 2016. – № 2. – С. 72-75.

38. Первый опыт комплексного лечения окклюзионного тромбоза нижней полой вены, илеофemorального сегмента, осложненного синей болевой флегмазией [Текст] / Б.В. Рудь [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – № 2 (88). – С. 86-90.

39. Первый опыт эндоваскулярной реканализации и стентирования хронической посттромботической окклюзии нижней полой вены и обеих общих подвздошных вен в Краснодарском крае [Текст] / О.А. Оганесян [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27, № 3. – С. 125-138.

40. Принципы фармакологической коррекции нарушений функционального состояния эндотелия кровеносных сосудов при посттромботическом синдроме [Текст] / С.А. Сушков [и др.] // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – № 4. – С. 199-201.

41. Результаты лечения пероральными антикоагулянтами пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей [Текст] / А.А. Полянцев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 42-51.

42. Роль ультразвуковой диагностики в хирургическом лечении больных с острыми венозными тромбозами нижних конечностей [Текст] / С.Е. Каторкин [и др.] // Флебология. – 2022. – Т. 16, № 2-2. – С. 13-14.

43. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен [Текст] / Ю.М. Стойко [и др.] // Флебология. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 146-240.

44. Савельев, В.С. Хирургическая тактика при посттромбофлебической болезни (сообщение I: принципы) [Текст] / В.С. Савельев, Г.Д. Константинова, А.А. Аннаев // Хирургия. – 1987. – № 6. – С. 65-70.

45. Садриев, О.Н. Сочетанные костно-сосудистые повреждения нижних конечностей [Текст] / О.Н. Садриев, З.С. Ахмаджонов // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2015. – № 1. – С. 67-73.

46. Современное состояние проблемы ведения больных с посттромботической болезнью нижних конечностей (обзор литературы) [Текст] / Ф.М. Тухтаев [и др.] // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. - 2017. - Т. 22, № 2. - С. 362-367.

47. Суковатых, Б.С. Пятилетний опыт лечения тромбозов глубоких вен нижних конечностей [Текст] / Б.С. Суковатых, М.Б. Суковатых, С.О. Перьков // Сборник научных трудов Международной научной конференции, посвященной 83- летию Курского государственного медицинского университета. – Курск, Россия. – 2018. – С. 301-305.

48. Течение тромбоза глубоких вен нижних конечностей в зависимости от содержания D-димеров и С-реактивного белка в остром периоде [Текст] / А.С. Петриков [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2019. – № 1. – С. 63-68.

49. Течение тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром периоде в зависимости от содержания маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции [Текст] / А.С. Петриков [и др.] // Флебология. – 2022. – Т. 16, № 2-2. – С. 22.

50. Тромбэктомия при остром подвздошно-бедренном тромбозе в профилактике ТЭЛА [Текст] / В.В. Кунгурцев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 181-187.

51. Фокин, А.А. Эффективность применение ривароксабана для лечения термоиндуцированных тромбозов после эндовенозной лазерной коагуляции [Текст] / А.А. Фокин, Д.А. Борсук, Е.Л. Казачков // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 97-101.

52. Хасанов, В.Р. Клинико-ультразвуковые характеристики лечения больных острым тромбозом глубоких вен нижней конечности [Текст] / В.Р. Хасанов // Новый день в медицине. – 2020. – № 2 (30). – С. 595-598.

53. Хрыщанович, В.Я. Ривароксабан снижает риск развития посттромботического синдрома: систематический обзор и метаанализ [Текст] / В.Я. Хрыщанович, А.В. Большов, Н.Я. Скобелева // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 650-662.

54. Щеглов, Э.А. К вопросу о безопасности ривароксабана при лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с сопутствующими поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки [Текст] / Э.А. Щеглов, Н.Н. Алонцева, П.С. Гуляева // Атеротромбоз. – 2019. – № 1. – С. 36-43.

55. Эпидемиология хронических заболеваний вен среди сельских жителей Таджикистана [Текст] / Д.Д. Султанов [и др.] // Флебология. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 307-313.

56. Эффективность венозного стентирования в остром периоде тотально-субтотальных тромбозов глубоких вен [Текст] / Б.С. Суковатых [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 12. – С. 92-98.

57. Эффективность и безопасность новых оральных антикоагулянтов в профилактике венозного тромбоза после ортопедических операций и их влияние на последующее качество жизни больных [Текст] / Б.С. Суковатых [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 403-407.

58. Acute deep vein thrombosis-modern diagnostics and treatment / K. Kröger [et al.] // *Chirurg.* – 2019. – Vol. 90, № 1. – P. 71-84.
59. Acute Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: The Data, Where We Are, and How It Is Done / R.S. Ramaswamy [et al.] // *Tech Vasc Interv Radiol.* – 2018. – Vol. 21, № 2. – P. 105-112.
60. Agnelli, G. Investigators Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism [Text] / G. Agnelli // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 799-808.
61. Aspiration thrombectomy for acute iliofemoral or central deep venous thrombosis / R. Lopez [et al.] // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* – 2019. – Vol. 7, № 2. – P. 162-168.
62. Assessment of coexisting deep vein thrombosis for risk stratification of acute pulmonary embolism / C.A. Quezada [et al.] // *Thromb Res.* – 2018. – Vol. 164. – P. 40-44.
63. Association between deep vein thrombosis and stent patency in symptomatic iliac vein compression syndrome: Systematic review and meta-analysis / L.D.S. Rodrigues [et al.] // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 275-284.
64. Broderick, C. Thrombolytic strategies versus standard anticoagulation for acute deep vein thrombosis of the lower limb / C. Broderick, L. Watson, M.P. Armon // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2021. – CD002783.
65. Catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis: 2021 update / S.Z. Goldhaber [et al.] // *Vasc Med.* – 2021. – Vol. 26, № 6. – P. 662-669.
66. Catheter-directed thrombolysis through anterior tibial vein for treating acute extensive deep venous thrombosis / H. Wang [et al.] // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* – 2018. – Vol. 6, № 6. – P. 681-688.
67. Chiasakul, T. The case for catheter-directed thrombolysis in selected patients with acute proximal deep vein thrombosis / T. Chiasakul, A. Cuker // *Blood Adv.* – 2018. - № 2. – P. 1799-1802.

68. Clinical course of acute deep vein thrombosis of the legs in Behçet's syndrome / Y. Ozguler [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2020. – Vol. 59, № 4. – P. 799-806.

69. Comerota, A.J. Pharmacologic and Pharmacomechanical Thrombolysis for Acute Deep Vein Thrombosis: Focus on ATTRACT CME / A.J. Comerota [et al.] // *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 219-227.

70. Common femoral endovenectomy with ilio caval endoluminal recanalization improves symptoms and quality of life in patients with post-thrombotic iliofemoral obstruction [Text] / D. Vogel [et al.] // *J Vasc Surg*. – 2012. – Vol. 55, № 1. – P. 129-135.

71. Comparative efficacy and safety of anticoagulants and aspirin for extended treatment of venous thromboembolism: A network meta-analysis [Text] / D.M. Sobieraj [et al.] // *Thromb Res*. – 2015. – Vol. 135, № 5. – P. 888-896.

72. Comparing the efficacy of endovascular treatment for iliac vein compression syndrome with or without acute deep venous thrombosis: A single-center retrospective study / L.K. Tu [et al.] // *Vascular*. – 2022. – Vol. 30, № 2. – P. 341-348.

73. Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis [Text] / A.T. Cohen [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 12. – P. e0144856.

74. Concomitant Lower-Extremity Deep Vein Thrombosis in Patients With Pulmonary Embolism Undergoing Catheter-Directed Therapy / C. Shirkhodaie [et al.] // *J Invasive Cardiol*. – 2021. – Vol. 33, № 11. – P. E910-E915.

75. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons [Text] / A. Gomez-Outes [et al.] // *BMJ*. – 2012. – № 344. – P. e.3675.

76. Deep vein thrombosis in acute respiratory distress syndrome caused by bacterial pneumonia / N. Cui [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 264.
77. Desai, K.R. Endovascular Management of Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis: Who Benefits? / K.R. Desai // *J Vasc Interv Radiol.* – 2022. – Vol. 33, № 10. – P. 1171-1172.
78. Determinants of Quality of Life in Patients with Post-Thrombotic Syndrome [Text] / J.C. Silva [et al.] // *Ann Vasc Surg.* – 2022. – Vol. 23. – P. S0890-5096(22)00131-5.
79. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function / L. Mazzolai [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – P. 4208-4218.
80. Diagnosis and Treatment of Postthrombotic Syndrome / [Text] G. Bruning [et al.] // *Hamostaseologie.* – 2020. – Vol. 40, № 2. – P. 214-220.
81. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin in Obese Patients with Acute Venous Thromboembolism [Text] / J.C. Coons [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 2020. – Vol. 40, № 3. – P. 204-210.
82. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis [Text] / T. van der Hulle [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2014. – Vol. 12, № 3. – P. 320-328.
83. Endovascular Thrombus Removal for Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis / A.J. Comerota [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139, № 9. – P. 1162-1173.
84. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism [Text] / N.J. Giordano [et al.] // *Tech Vasc Interv Radiol.* – 2017. – Vol. 20, № 3. – P. 135-140.

85. Fereydooni, A. Contemporary treatment of May-Thurner Syndrome / A. Fereydooni, J.R. Stern // *J Cardiovasc Surg (Torino)*. – 2021. – Vol. 62, № 5. – P. 447-455.
86. Great saphenous vein trans position to the popliteal vein (the May-Husni procedure) [Text] / E.J. Ryer [et al.] // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. – 2013. – Vol. 1, №1. – P. 82-83.
87. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism [Text] / M.B. Streiff [et al.] // *J Thromb Thrombolysis*. – 2016. – Vol. 41, № 1. – P. 32-67.
88. Heit, J.A. The epidemiology of venous thromboembolism [Text] / J.A. Heit, F.A. Spencer, R.H. White // *J Thromb Thrombolysis*. – 2016. – Vol. 41, № 1. – P. 3-14.
89. Hull, R.D. The current landscape of treatment options for venous thromboembolism: a focus on novel oral anticoagulants [Text] / R.D. Hull, M.H. Gersh // *Curr Med Res Opin*. – 2015. – Vol. 31, № 2. – P. 197-210.
90. Iding, A.F.J. How to optimize the prevention of post-thrombotic syndrome: recent advances [Text] / A.F.J. Iding, A.J. Ten Cate-Hoek // *Pol Arch Intern Med*. – 2022. – Vol. 132, № 7-8. – P. 16288.
91. Impact of no, distal, and proximal deep vein thrombosis on clinical outcomes in patients with acute pulmonary embolism: From the COMMAND VTE registry / S. Nishiwaki [et al.] // *J Cardiol*. – 2021. – Vol. 77, № 4. – P. 395-403.
92. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study [Text] / I.A. Naess [et al.] // *J. Thromb. Hemost.* – 2007. – Vol. 5, № 4. – P. 692-699.
93. Indications for medical compression stockings in venous and lymphatic disorders: An evidence-based consensus statement / E. Rabe [et al.] // *Phlebology*. – 2018. – Vol. 33, № 3. – P. 163-184.
94. Jacobs, B. Evidence-Based Therapies for Pharmacologic Prevention and Treatment of Acute Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism / B. Jacobs, P.K. Henke // *Surg Clin North Am*. – 2018. – Vol. 98, № 2. – P. 239-253.

95. Jeanneret-Gris, C. The Postthrombotic Syndrome [Text] / C. Jeanneret-Gris // *Ther Umsch.* – 2018. – Vol. 75, № 8. – P. 502-505.
96. Jung, S.H. Trans-jugular AngioJet rheolytic thrombectomy for acute deep vein thrombosis: Alternative to overcome the limitation of patient's position / S.H. Jung, R.C. Son, H.K. Kim // *J Vasc Access.* – 2021. – Vol. 22. – P. 701-706.
97. Long, B, Compression therapy for postthrombotic syndrome [Text] / B. Long, M. Gottlieb // *Acad Emerg Med.* – 2021. – Vol. 28, № 7. – P. 816-818.
98. Makedonov, I. Prevention and Management of the Post-Thrombotic Syndrome [Text] / I. Makedonov, S.R. Kahn, J.P. Galanaud // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 923.
99. Management of Post-thrombotic Syndrome: A Comprehensive Review [Text] / N. Chaitidis [et al.] // *Curr Pharm Des.* – 2022. – Vol. 28, № 7. – P. 550-559.
100. Marston, W.A. Results of the ATTRACT trial do not change the management of acute deep vein thrombosis / W.A. Marston // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* – 2018. – Vol. 6, № 1. – P. 5-6.
101. Micronized purified flavonoid fraction for the treatment of chronic venous insufficiency, with a focus on postthrombotic syndrome: A narrative review [Text] / K.X. Li [et al.] // *Res Pract Thromb Haemost.* – 2021. – Vol. 5, № 4. – P. e12527.
102. Mid- and Short-Term Efficacy of Percutaneous Mechanical Thrombectomy in the Treatment of Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis / W. Cao [et al.] // *Ann Vasc Surg.* – 2020. – Vol. 68. – P. 179-184.
103. Midterm outcome of pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis combined with stenting for treatment of iliac vein compression syndrome with acute iliofemoral deep venous thrombosis / C. Jiang [et al.] // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 24-30.
104. Musil, D. Outpatient treatment of proximal deep vein thrombosis / D. Musil // *Vnitr Lek.* – 2018. – Vol. 64, № 9. – P. 887-892.

105. Nakamura, H. Less frequent post-thrombotic syndrome after successful catheter-directed thrombolysis for acute iliofemoral deep vein thrombosis [Text] / H. Nakamura, H. Anzai, M. Kadotani // *Cardiovasc Interv Ther.* – 2021. – Vol. 36, № 2. – P. 237-245.
106. Nathan, A.S. Reexamining the Open-Vein Hypothesis for Acute Deep Venous Thrombosis / A.S. Nathan, J. Giri // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139, № 9. – P. 1174-1176.
107. Ochoa Char, C.I. Endovascular and Open Surgery for Deep Vein Thrombosis / C.I. Ochoa Char, A. Aurshina // *Clin Chest Med.* – 2018. – Vol. 39, № 3. – P. 631-644.
108. Oral Rivaroxaban in Symptomatic Deep Vein Thrombosis / A. Farhan [et al.] // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2019. – Vol. 29, № 9. – P. 814-818.
109. O'Sullivan, G. Percutaneous thrombectomy using a novel single session device for acute iliofemoral deep vein thrombosis / G. O'Sullivan // *Vasa.* – 2021. – Vol. 50, № 1. – P. 74-77.
110. Percutaneous endovenous intervention without vena cava filter for acute proximal deep vein thrombosis secondary to iliac vein compression syndrome: preliminary outcomes / Q. Zhu [et al.] // *Radiol Med.* – 2021. – Vol. 126, № 5. – P. 729-736.
111. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for acute iliofemoral deep vein thrombosis: our case series / P. Rabuffi [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2019. – Vol. 23, № 5. – P. 2244-2252.
112. Post-thrombotic syndrome [Text] / A. Visonà [et al.] // *Vasa.* – 2021. – Vol. 50, № 5. – P. 331-340.
113. Postthrombotic syndrome and quality of life after deep vein thrombosis in patients treated with edoxaban versus warfarin [Text] / I.M. Bistervels [et al.] // *Res Pract Thromb Haemost.* – 2022. – Vol. 6, № 5. – P. e12748.
114. Post-thrombotic syndrome and venous disease-specific quality of life in patients with vascular Behçet's disease [Text] / F. Alibaz-Oner [et al.] // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* – 2016. – Vol. 4, No 3. – P. 301-306.

115. Postthrombotic Syndrome: Long-Term Sequela of Deep Venous Thrombosis [Text] / A. Moustafa [et al.] // *Am J Med Sci.* – 2018. – Vol. 356, № 2. – P. 152-158.

116. Prevalence and Predictor of Pulmonary Embolism in a Cohort of Chinese Patients with Acute Proximal Deep Vein Thrombosis / H.L. Li [et al.] // *Ann Vasc Surg.* – 2020. – Vol. 63. – P. 293-297.

117. Prevalence of the G20210A prothrombin gene mutation in Northwestern Greece and association with venous thromboembolism [Text] / Ch.G. Zalavras [et al.] // *Int Angiol.* – 2003. – Vol. 22, № 1. – P. 55-57.

118. Prevention of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in High-Risk Medical Patients / M. McCullough [et al.] // *Clin Chest Med.* – 2018. – Vol. 39, № 3. – P. 483-492.

119. Prevention of the Postthrombotic Syndrome with Anticoagulation: A Narrative Review [Text] / I. Makedonov [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2022. – Vol. 122, № 8. – P. 1255-1264.

120. Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis [Text] / S.R. Kahn [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2005. – Vol. 165, No 10. – P. 1173-1178.

121. Quality of life after pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for proximal deep venous thrombosis [Text] / S.R. Kahn [et al.] // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* – 2020. – Vol. 8, No 1. – P. 8-23.

122. Quality of Life Status and Influencing Factors Among Patients with Deep Vein Thrombosis [Text] / J. Huang [et al.] // *Patient Prefer Adherence.* – 2022. – Vol. 16. – P. 949-956.

123. Rabinovich, A. How I treat the postthrombotic syndrome [Text] // A. Rabinovich, S.R. Kahn // *Blood.* – 2018. – Vol. 131. – P. 2215-2222.

124. Reduced incidence of vein occlusion and postthrombotic syndrome after immediate compression for deep vein thrombosis / E.E. Amin [et al.] // *Blood.* – 2018. – Vol. 132. – P. 2298-2304.

125. Resolution of acute lower extremity deep vein thrombosis with rivaroxaban compared to warfarin / D.E. Houghton [et al.] // J Thromb Thrombolysis. – 2020. – Vol. 49, № 2. – P. 199-205.

126. Rich, K. Iliofemoral deep vein thrombosis: Percutaneous endovascular treatment options [Text] / K. Rich // J Vasc Nurs. – 2015. – Vol. 33. – P. 47-53.

127. Risk factors for acute kidney injury after pharmacomechanical thrombolysis for acute deep vein thrombosis [Text] / K.M. Salem [et al.] // J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. – 2021. – Vol. 9, № 4. – P. 868-873.

128. Rivaroxaban in the treatment of venous thromboembolism and the prevention of recurrences: a practical approach [Text] / J.I. Arcelus [et al.] // Clin Appl Thromb Hemost. – 2015. - Vol. 21, № 4. - P. 297-308.

129. Roberge, G. May-Thurner syndrome prevalence as a risk factor for acute deep vein thrombosis is unknown / G. Roberge // J Thromb Haemost. – 2021. – Vol. 19, № 8. – P. 2093.

130. Shadid, J. Venous thromboembolism: a summary of 10 years' experience with 610 patients and the evolution of a routine management [Text] / J. Shadid // Surgery. – 1959. – Vol. 46. – P. 588-604.

131. Soleal vein dilatation in the early phase of hospitalization is associated with subsequent development of deep vein thrombosis in patients with acute stroke / K. Soga [et al.] // J Med Ultrason. – 2021. – Vol. 48, № 1. – P. 97-104.

132. Solymoss, S. Postthrombotic syndrome: simple prevention [Text] / S. Solymoss // Blood. – 2018. – Vol. 132. – P. 2216-2217.

133. Stewart L.K. Metabolic syndrome increases risk of venous thromboembolism recurrence after acute deep vein thrombosis / L.K. Stewart, J.A. Kline // Blood Adv. – 2020. – Vol. 4, № 1. – P. 127-135.

134. Systematic review of exercise therapy in the management of post-thrombotic syndrome [Text] / S. Jasionowska [et al.] // Phlebology. – 2022. – P. 26.

135. Ten-year trends in iliofemoral deep vein thrombosis treatment and referral pathways [Text] / S. Bowden [et al.] // Vascular. – 2021. – Vol. 29, № 5. - P. 751-761.

136. The development of post thrombotic syndrome in relationship to venous reflux and calf muscle pump dysfunction at 2 years after the onset of deep venous thrombosis [Text] / J.H. Haenen [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2002. – Vol. 35, № 6. – P. 1184-1189.

137. The efficacy of rotational pharmaco-mechanical thrombectomy in patients with acute iliofemoral deep vein thrombosis: Is the standard treatment of deep vein thrombosis changing? [Text] / O. Rodoplu [et al.] // Phlebology. – 2021. – Vol. 36, № 2. - P. 119-126.

138. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis [Text] / S. Schulman [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 129, № 7. – P. 764-772.

139. Ultrasound elastography is useful to distinguish acute and chronic deep vein thrombosis / N. Mumoli [et al.] // J Thromb Haemost. – 2018. – Vol. 16, № 12. – P. 2482-2491.

140. Ultrasound-accelerated catheter-assisted thrombolytic therapy applications in deep vein thrombosis / H. Kartal [et al.] // Niger J Clin Pract. – 2019. – Vol. 22, № 3. – P. 399-405.

141. Venous thromboembolism in Japanese patients with fractures of the pelvis and/or lower extremities using physical prophylaxis alone [Text] / T. Niikura [et al.] // J Orthop Surg (Hong Kong). – 2012. – Vol. 20, № 2. – P. 196-200.

142. Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment / T. Tritschler [et al.] // JAMA. – 2018. – Vol. 320. – P. 1583-1594.

143. Yamashita, Y. Venous thromboembolism: Recent advancement and future perspective / Y. Yamashita, T. Morimoto, T. Kimura // J Cardiol. – 2022. – Vol. 79, № 1. – P. 79-89.

### **Список публикаций соискателя ученой степени**

#### **Статьи в рецензируемых журналах**

[1–А] Раджабов, Д.Р. Благоприятное течение посттромботической болезни – показатель эффективности лечения острого тромбоза глубоких вен нижних

конечностей [Текст] / Д.Р. Раджабов, Д.Д. Султанов, Ф.М. Махмадализода // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 436-442.

[2–А] Раджабов, Д.Р. Эндоскопическая диссекция перфорантных вен при лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей [Текст] / Д.Р. Раджабов, Ч.А. Рахмонов, Д.Д. Султанов, Ф.Ш. Рашидов, А.Ш. Шохсаворбеков // Здоровоохранение Таджикистана. – 2020. – № 3. – С. 46-51.

[3–А] Раджабов, Д.Р. Некоторые аспекты этиопатогенеза и лечения острых тромбозов глубоких вен нижних конечностей [Текст] / Д.Р. Раджабов // Здоровоохранение Таджикистана. – 2022. – № 2. – С. 112-119.

[4–А] Раджабов, Д.Р. Качество жизни пациентов с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей [Текст] / Д.Р. Раджабов, Д.Ш. Махмудов, Х.А. Юнусов, Х.Н. Шодизода // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 57-66.

[5–А] Раҷабов, Д.Р. Самараи пешгирии оризаҳои тромбоемболиявӣ ҳангоми шикастагии устухонҳои рону соқ [Матн] / Д.Р. Раҷабов, О. Неъматзода, С.Х. Қурбонов, Д.Ш. Маҳмудов, М. Абдуалимова, С.Ғ. Ализода, Д.С. Мусоев // Симура. – 2022. – № 3 (15). – С. 22-29.

#### **Статьи и тезисы в сборниках конференции**

[6–А] Раджабов, Д.Р. Корректирующие операции при посттромботической болезни голени [Текст] / Д.Р. Раджабов, Ф.М. Тухтаев // «Медицинская наука: достижения и перспективы». Материалы XI годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе, 29 апреля 2016 г. – С. 237.

[7–А] Раджабов, Д.Р. Алгоритм лечения острого венозного тромбоза глубоких вен нижних конечностей [Текст] / Д.Р. Раджабов, Ф.М. Тухтаев, Ф.М. Салимов // «Медицинская наука: новые возможности». Материалы XIII научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием, посвященная «Году развития туризма и народных ремесел». – Душанбе, 27 апреля 2018 г. – С. 248-249.

[8–А] Раджабов, Д.Р. Эффективность лечения в остром периоде тромбоза глубоких вен нижних конечностей определяет течение посттромботической болезни [Текст] / Д.Р. Раджабов, Д.Д. Султанов, С.А. Мирзоев, Х.А. Юнусов // Материалы XXIV Всероссийской съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва, 25-28 ноябрь 2018 г. – С. 139.

[9–А] Раджабов, Д.Р. Сравнение динамики процесса реканализации после перенесенного тромбоза глубоких вен нижних конечностей [Текст] / Д.Р. Раджабов, Н.Р. Курбанов, Ф.Х. Гулов // «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». Материалы XV годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе, 24 апреля 2020 г. – С. 205-206.

[10–А] Раджабов, Д.Р. Течение посттромботической болезни в зависимости от эффективности лечения острого периода тромбоза глубоких вен нижних конечностей [Текст] / Д.Р. Раджабов, Д.Д. Султанов, С.А. Мирзоев, Н.Р. Курбанов / «Роль и место инновационных технологий в современной медицине». Материалы 66-ой годичной научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе, 23 ноября 2018 г. – С. 194-195.

[11–А] Раджабов, Д.Р. Динамика процесса реканализации глубоких вен нижних конечностей [Текст] / Д.Р. Раджабов, С.А. Мирзоев, З.Р. Шарипов, А.Н. Камолов, Ф.М. Салимов // «Актуальные вопросы сердечно-сосудистой, эндоваскулярной и восстановительной хирургии». Материалы международной научно-практической конференции РНЦССХ. – Душанбе, 26 сентября 2020 г. – С. 69-70.

[12–А] Раджабов, Д.Р. Изучение этиологического фактора в развитие тромбоза глубоких вен нижних конечностей [Текст] / Д.Р. Раджабов, Н.Р. Курбанов, А.Ш. Шохсаворбеков // «Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования». Материалы 68-ой годичной научно-практической

конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием. – Душанбе, 27 ноября 2020 г. – С. 245-246.

### **Рационализаторское предложение**

[13–А] Раджабов Д.Р., Султанов Д.Д., Камолов А.Н. Оптимизация лабораторной диагностики острого тромбоза магистральных вен. Удостоверение на рационализаторское предложение №3416/R407 от 08.01.2021 г. Выданное ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».

[14–А] Раджабов Д.Р., Султанов Д.Д., Нейматзода О. Способ лечения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Удостоверение на рационализаторское предложение №3417/R408 от 08.01.2021 г. Выданное ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».