

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

*На правах рукописи*

Агапов Андрей Борисович

Эффективность различных вариантов антикоагулянтной терапии у  
пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей

14.01.26 – сердечно–сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Сучков Игорь Александрович

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	3
ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1. Эпидемиология тромбоза глубоких вен, его последствий и осложнений.....	11
1.2. Современные представления о диагностике венозного тромбоза и оценке эффективности проводимого лечения .....	14
1.3. Особенности тактики ведения пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей .....	21
1.4. Эффективность и безопасность различных антикоагулянтных препаратов в лечении тромбоза глубоких вен .....	28
1.5. Особенности амбулаторного ведения пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей .....	37
1.6. Оценка качества жизни у пациентов с заболеваниями вен.....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	59
3.1. Клинико – ультразвуковые характеристики в исследуемых группах .....	59
3.2. Результаты эффективности различных вариантов антикоагулянтной терапии на стационарном этапе лечения .....	68
3.2.1. Результаты пациентов 1 группы .....	68
3.2.2. Результаты пациентов 2 группы .....	77
3.2.3. Результаты пациентов 3 группы .....	84
3.3. Результаты реканализации глубоких вен при различных вариантах антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе лечения.....	90
3.4. Нежелательные явления антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе лечения.....	107
ГЛАВА 4. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ.....	113
4.1. Зависимость качества жизни от протяженности, давности ТГВ и варианта антикоагулянтной терапии .....	113
4.2. Качество жизни у пациентов с осложнениями при различных вариантах антикоагулянтной терапии.....	123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	130
ВЫВОДЫ.....	140
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	142

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АВК – антагонисты витамина К

АКТ – антикоагулянтная терапия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбoplastиновое время

БПВ – большая подкожная вена

ВТЭО – венозные тромбoэмболические осложнения

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИПТФ – ингибитор пути тканевого фактора

КЖ – качество жизни

КФ – кава-фильтр

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

МНО – международное нормализованное отношение

НарПВ – наружная подвздошная вена

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НОАК – новые пероральные антикоагулянты

НПВ – нижняя полая вена

НФГ – нефракционированный гепарин

ОБВ – общая бедренная вена

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПВ – общая подвздошная вена

ПкВ – подколенная вена

ПТБ – посттромботическая болезнь

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РязГМУ – Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

СБВ – собственная бедренная вена

ТВ – тромбиновое время

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

ХВН – хроническая венозная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦДК – цветное доплеровское картирование

АССР – Американская коллегия торакальных врачей

CIVIQ – Chronic Venous Insufficiency Questionnaire

LET – Lower extremity thrombosis

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность исследования**

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей является острым состоянием, представляет собой одну из главных проблем здоровья и является наиболее распространённым нарушением системы кровообращения [39, 44, 79, 104, 116]. Непосредственная угроза для жизни связана не с тромботическим поражением венозного русла, а с тромбоэмболией лёгочной артерии (ТЭЛА). В общей популяции населения частота ТГВ нижних конечностей составляет 50-160 случаев на 100 тысяч человек с частотой лёгочной тромбоэмболии 35-40 на 100 тысяч населения ежегодно. По данным экспертов Ассоциации флебологов России, в нашей стране ежегодно фиксируется 80 000 случаев первичного ТГВ [104, 105].

Антикоагулянтная терапия (АКТ) является основным методом лечения ТГВ, но и она имеет ряд особенностей и возможных осложнений. Схема приёма гепаринов с последующим переводом пациентов на антагонисты витамина К (АВК) признана «золотым стандартом» уже более 50 лет. Однако данный вариант антикоагуляции имеет и отрицательные моменты, а именно, тяжёлый подбор дозы препарата, высокие риски лекарственных и пищевых взаимодействий. Продолжительность курса лечения и адекватность контроля дозы непрямыми антикоагулянтами соблюдает всего 23-31% пациентов, что приводит к частому развитию рецидива заболевания и геморрагических осложнений [3, 24, 32, 124, 133].

Новые пероральные антикоагулянты (НОАК), которые сравнимы по эффективности и безопасности с варфаринотерапией, позволили упростить АКТ у пациентов с ТГВ (EINSTEIN 2010г.; RE-COVER 2011г., AMPLIFY 2013г., Hokusai-VTE 2013г.) [154, 223, 238, 263]. Приём фиксированной дозы антикоагулянта, отсутствие контроля показателей коагулограммы, низкие риски лекарственных и пищевых взаимодействий, оказывают положительное

влияние [5, 173, 195, 257]. Данные аспекты терапии могут повысить приверженность пациентов к порой длительному курсу лечения, что может привести к снижению частоты рецидивов и геморрагических осложнений.

Исследований по эффективности таблетированных прямых пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике достаточно мало, а среди рандомизированных клинических исследований (РКИ) присутствуют строгие рамки критериев включения и исключения. В литературе практически отсутствуют данные по ультразвуковому характеру лизиса флотирующей части тромба, сроках его фиксации, степени реканализации при использовании различных средств антикоагуляции, что является объективным критерием эффективного лечения. Это создаёт необходимость в рассмотрении этого вопроса в совокупности с частотой ретромбозов и геморрагических осложнений, которые встречаются на амбулаторном этапе ведения пациентов с ТГВ.

Субъективная оценка того, как больной переносит лечение, косвенно может оценивать эффективность этого лечения, осуществлять динамическое наблюдение за пациентом. Исследование качества жизни (КЖ) – это метод, позволяющий изучить эффективность терапии. Обсуждению КЖ посвящён целый ряд научных трудов [79, 229].

Исследование КЖ во флебологии проводилось на примере оценки лечения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей [42, 43, 53], в сравнении хирургических и консервативных методов профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [84, 96, 127]. Однако исследование параметров КЖ у больных ТГВ вместе с объективными показателями эффективности АКТ не проводилось, что делает данную работу особенно актуальной.

**Цель исследования:** оценить результаты лечения различными вариантами антикоагулянтной терапии у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей на основании объективных критериев и параметров качества жизни.

### **Задачи исследования**

1. Оценить динамику изменения размеров флотирующей части тромба, сроков фиксации или лизиса в зависимости от давности заболевания при различных вариантах антикоагулянтной терапии по данным ультразвукового дуплексного сканирования.
2. Проанализировать результаты реканализации проксимальной части тромба в амбулаторном периоде при использовании различных антикоагулянтных препаратов.
3. Провести анализ нежелательных явлений антикоагулянтной терапии и их влияние на качество жизни.
4. Изучить изменения параметров качества жизни пациентов с тромбозом глубоких вен в зависимости сроков заболевания и варианта антикоагулянтной терапии.

### **Научная новизна**

Впервые проведена оценка эффективности различных вариантов антикоагулянтной терапии на основании данных ультразвукового дуплексного сканирования и параметров качества жизни.

Проведена оценка уровня качества жизни пациентов в зависимости от проксимальной границы тромба и сроков заболевания.

Изучена эффективность различных антикоагулянтных препаратов с учётом динамики фиксации и лизирования проксимальной части тромба по данным ультразвукового дуплексного сканирования на стационарном и

амбулаторном этапах лечения.

Выполнен сравнительный анализ осложнений прямых и непрямых антикоагулянтов и их влияние на показатели качества жизни.

### **Научно-практическая значимость работы**

Результаты данного исследования позволят провести сравнительную характеристику эффективности прямых и непрямых антикоагулянтов в условиях реальной клинической практики.

Отмечена важность ультразвукового дуплексного сканирования в оценке динамики лизиса и реканализации тромба при различных вариантах АКТ.

Проведен анализ исходных и отдалённых данных об уровне КЖ пациентов принимающих различные схемы АКТ, на основании которого можно повысить эффективность лечения данной категории пациентов.

Изучены возможные варианты осложнений АКТ, включая рецидив ТГВ, кровотечения и их влияние на тактику лечения.

Показана эффективность прямого перорального антикоагулянта с позиции реканализации тромба, частоты нежелательных явлений и влияния их на КЖ пациентов.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

Детализация длины флотирующей части тромба, по данным УЗДС вен нижних конечностей, является достоверным показателем эффективности проводимой антикоагулянтной терапии.

Сроки пребывания больных в стационаре принимавших ривароксабан меньше в сравнении варфаринотерапией, что обусловлено приёмом препарата в фиксированной дозе.

Ривароксабан является надёжным и безопасным пероральным



антикоагулянт у пациентов с венозным тромбозом в острой стадии заболевания, использование которого приводит к восстановлению уровня качества жизни.

Доля времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне у пациентов, принимавших варфарин, составила 54%, что указывает на высокие риски возникновения нежелательных явлений антикоагулянтной терапии.

### **Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс**

Результаты исследования внедрены в лечебную работу отделения сосудистой хирургии ГБУ Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер», клиническую практику отделения сосудистой хирургии МУЗ «Коломенская ЦРБ», лечебную работу первого хирургического отделения ГБУ Рязанской области «Городской клинической больницы скорой медицинской помощи», отделения гнойной хирургии ГБУ Рязанской области «Областной клинической больницы», а также в учебный процесс кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

### **Апробация работы**

Основные результаты диссертации доложены на XX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов ФГБНУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» (Москва, 2014), 64-ом Международном конгрессе Европейского общества сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии, «ESCVS 2015» (Стамбул, 2015), Международном конгрессе «Славянский венозный форум» (Витебск, 2015), XXX Международной конференции «Новые направления в лечении

сосудистых больных» (Сочи, 2015), Европейском венозном форуме (Санкт-Петербург, 2015), Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2015).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 23 работы, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 177 листах машинописного текста и включает: введение, обзор литературы, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающего 276 источников (150 отечественного и 126 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 55 рисунками, 28 таблицами и 6 клиническими примерами.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### **1.1. Эпидемиология тромбоза глубоких вен, его последствий и осложнений**

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей - острое патологическое состояние, которое может привести к фатальному осложнению – тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА), или медленно протекающей форме хронической венозной недостаточности (ХВН). Оба варианта приводят к высоким цифрам летальности, снижению качества жизни, длительным срокам реабилитации [37, 79, 100, 103, 247, 254].

Изучение эпидемиологии ТГВ достаточно трудная задача, что обусловлено скрытой, порой бессимптомной клинической картиной заболевания, первым признаком которого может быть не отёк, боль в нижней конечности, а ТЭЛА [85, 104, 210.]. По данным Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), в нашей стране ежегодно отмечается 80 000 новых случаев ТГВ. В пожилом возрасте частота ТГВ увеличивается до 200 случаев на 100 000 населения ежегодно [104, 105]. По данным Goldhaber S.Z. ТГВ ежегодно регистрируют с частотой от 105 до 160 случаев на 100 000 населения [206].

Стабилизация тромботического процесса на ранней стадии позволяет предотвратить ТЭЛА, которая занимает третье место в мире по частоте причин смерти среди сердечно-сосудистых заболеваний после ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта [18, 52, 73, 107, 119, 124, 186]. В США ежегодно регистрируется 2 000 000 случаев ТЭЛА, в Европе 700 000 случаев [166, 252]. Частота данного осложнения, по данным Российских Национальных рекомендаций, составляет 35-40 на 100 000 человек в год [104, 105]. Смертность от ТЭЛА, по данным регистра SWIVTER, у пожилых

пациентов больше, чем у лиц среднего возраста и составляет 60% против 42% [245].

Клецкин А.Э. считает, что в госпитальной практике частота ВТЭО составляет 43% больных в терапевтических и до 16% в хирургических отделениях различного профиля [45]. От ТЭЛА в терапевтических отделениях умирают в 3 раза больше пациентов, чем в хирургических отделениях [125].

Кириенко А.И. и соавторы при исследовании 50 396 (62,4%) пациентов хирургического и 30 401 (37,6%) пациентов терапевтического отделений наблюдали развитие ТЭЛА у 0,046% хирургических и 0,21% нехирургических больных [100]. Возможно, данная статистика обусловлена более частой профилактикой венозного тромбоза в хирургии.

По данным зарубежных авторов, частота встречаемости ВТЭО среди мужчин и женщин составляет 1,3 : 1,1 соответственно [273]. В отечественной литературе отмечено, что среди заболевших до 45 лет преобладает женский пол, а после 45 лет процент заболевших мужчин и женщин практически равен [1, 9]. Данная закономерность отражает наиболее часто встречаемые факторы риска в молодом возрасте у женщин, такие как приём оральных контрацептивов и беременность.

АКТ является основным методом лечения данной категории пациентов, но она имеет риски возникновения рецидива ТГВ и геморрагических осложнений.

По данным зарубежных источников в первые 2 года после перенесённого тромбоза рецидив возникает в 17,5% случаев, через 8 лет эта цифра увеличивается до 30,3% случаев [254]. Шевченко Ю.Л. и соавторы отмечают частоту ретромбозов в течение первых 5 лет около 21-34% случаев [79].

Локализация тромботического поражения также играет важную роль в ближайших и отдалённых последствиях венозного тромбоза. Boutitie F. и соавторы отмечают, что частота рецидива ВТЭО ниже после дистального тромбоза в сравнении с проксимальным уровнем поражения [220]. Douketis J.D. и соавторы в первые 3 месяца наблюдения на фоне проводимой антикоагуляции выявили 5,5% ретромбозов, среди которых 5,1% на уровне подколенной вены (ПкВ), 5,3% - общей бедренной вены (ОБВ) и 11,8% илиофemorального сегмента [187]. По данным регистра RIETE, у пациентов в первые 3 месяца рецидив заболевания с дистальным ТГВ составил 2% по сравнению с проксимальным поражением 2,7% [177, 254].

Дополнительный фактор, который необходимо оценивать в рецидиве заболевания, является характер первого эпизода ТГВ и наличие сопутствующей патологии. Douketis J.D. утверждал, что летальность у больных с ТГВ, перенёсших ТЭЛА, значительно выше, чем у пациентов с ТГВ без ТЭЛА и составляет 26,4% и 8,8% соответственно [255]. Лемешевский А.И. при анализе сопутствующей патологии высказал предположение, что наиболее часто встречаются сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, а частота рецидива ТГВ за 1 год составляет 3,3% и 6% соответственно [56].

Главным побочным действием всех антикоагулянтов являются различные геморрагические осложнения. В научной литературе частота кровотечений широко варьируется. Это обусловлено дизайном рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых частота осложнений может быть ниже, чем в реальной клинической практике. В литературе по исследованию эффективности и безопасности АКТ кровотечения делятся на большие, значимые и малые [74, 265].

По данным Douketis J.D. частота фатальных кровотечений на фоне АКТ ежегодно составляет 5% [255]. Schulman S. утверждал, что приём

непрямых антикоагулянтов увеличивает риск тяжёлых кровотечений на 0,3-0,5% в год [203].

У 40-90% пациентов, перенесших ТГВ, развивается новое тяжёлое расстройство венозной гемодинамики – посттромботическая болезнь (ПТБ) [35, 39, 79, 93, 100, 104, 112, 124, 237]. Частота развития ПТБ не имеет тенденции к снижению. Пациенты с проксимальной локализацией ТГВ в большей степени подвержены риску развития ПТБ, чем при дистальном тромбозе [36, 113, 183]. Солдатский Е.Ю. и соавторы при сравнении результатов лечения дистального ТГВ и проксимального тромбоза подчеркнули, что у пациентов, перенёсших дистальный тромбоз через 3,5 года частота развития ХВН значительно ниже [112].

Таким образом, анализируя данные научной литературы по эпидемиологии ТГВ и его последствий, можно отметить высокую частоту заболевания среди населения, необходимость создания эффективного и безопасного лечения и динамического наблюдения пациентов в отдалённом периоде.

## **1.2. Современные представления о диагностике венозного тромбоза и оценке эффективности проводимого лечения**

Клиника ТГВ в 50% случаев может иметь бессимптомный характер или классическую симптоматику: отёк, боль в конечности, усиление рисунка подкожных вен, цианоз и локальное повышение температуры кожных покровов [104, 110].

Как отмечают Шевченко Ю.Л. и Стойко Ю.М. болевой синдром встречается в 50% случаев, тогда как отёк - в 80% случаев, а цианоз - в 6% [79]. Тем не менее, сочетание данных симптомов имеет диагностическую значимость в 90% случаев.

Булыков В.И. и соавторы при анализе 500 случаев отёчного синдрома на приёме в поликлинике за период 2013-2014 гг. отметили патологию

венозной системы в 67,4% случаев, из которых острый ТГВ был отмечен в 3,8% случаев [86]. При окклюзии собственной бедренной вены (СБВ) и «работающей» глубокой бедренной вены (ГБВ) заметного отёка бедра не наблюдается, что связано с высокой компенсаторной способностью последней. При тромбозе коллатералей встречается более яркая клиническая симптоматика с отёком бедра и голени [79, 81, 104, 124].

В диагностике ТГВ необходимо сопоставлять клиническую картину заболевания и факторы риска. У 80% больных ТГВ имеется 1 фактор риска, у 40% - 2 фактора риска и у 10% - 3 фактора риска [79]. Вероятность наличия у больного венозного тромбоза может быть оценена по индексу Wells, шкале Уэльса, в которых сумма баллов отражает низкую, среднюю, высокую вероятность заболевания [8, 104, 105].

Таким образом, учитывая высокую заболеваемость среди населения и внедрение в клиническую практику инструментальных методов исследования, следует отдать должное клинической диагностике, потому что умение распознать зачастую малосимптомность ТГВ позволяет выбрать последующий правильный алгоритм обследования. Необходимо подчеркнуть, что высокая частота бессимптомных ТГВ, возможные геморрагические осложнения и рецидивы заболевания на фоне АКТ делают лабораторные и инструментальные методы крайне востребованными.

Лабораторной диагностике венозного тромбоза в клинической практике уделяется мало внимания, по-видимому, это обусловлено наличием высокотехнологических методов: ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС), флебографии. Однако в арсенале лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) практическим врачам приходится опираться на знания в физикальных методах, показателях свёртывающей системы крови, что заставляет соблюдать так называемую «тромбоэмболическую настороженность».

Распространённым лабораторным маркером ТГВ в диагностике венозного тромбоза является определение уровня Д-димера. Данный показатель имеет высокую чувствительность, но низкую специфичность [104, 105]. По мнению Кургунцева В.В., отрицательная прогностическая значимость нормального значения Д-димера возрастает с уменьшением степени тяжести факторов риска, и у больных с низкой степенью риска отрицательный результат исключает венозный тромбоз на 95-99% [26]. Шульгина Л.Э. считает, что при нормальном значении уровня Д-димера и отсутствии клиники ТГВ у пациентов с высоким риском ВТЭО развитие ТГВ маловероятно [121].

В последнее время наиболее актуальным в лабораторной практике является выделение групп риска рецидива заболевания на фоне АКТ в зависимости от показателей коагуляции.

Абдурахманов М.М. и соавторы утверждают, что на фоне варфаринотерапии тест на МНО может быть использован для выделения группы риска развития рецидива венозного тромбоза [1]. В зарубежной литературе отмечается, что на фоне варфаринотерапии при уровне МНО менее 2,0 риск развития рецидива ТГВ в 4,5 раза выше, чем при его нахождении в терапевтическом диапазоне [219]. Однако и у последних также имеется риск ретромбоза, который составляет 7% за первый год АКТ [252]. Белявская О.О. при сравнении тестов коагуляции у пациентов, принимавших ривароксабан и дабигатран этексилат, отметила, что наиболее полезными тестами для оценки гипокоагуляционного эффекта были протромбин и активированное парциальное тромбопластиновое время [10]. Также больные, у которых наблюдается превышение уровня Д-димера более 500 мкг/л, увеличивается риск рецидива венозного тромбоза примерно в 2,6 раза по сравнению с пациентами при нормальном значении показателя [242].



Высока важность лабораторных и инструментальных методов в оценке рецидива ТГВ. Белова А.Д. и соавторы наблюдали у пациентов с ретромбозом значение МНО 1,35 только к 6 суткам, АЧТВ увеличилось с 28 секунд в течении 5 дней до 39 секунд в последующие дни, а уровень Д-димера не превышал 235 мг/л в первые 6 дней [9].

К современным лабораторным тестам по оценке эффективности и безопасности АКТ относится тромбодинамика, тромбоэластография, тромбоэластометрия, тест генерации тромбина.

Серебрянский И.И. и соавторы считают, что высокой чувствительностью к гиперкоагуляции среди остальных лабораторных методов обладает тест тромбодинамики [88].

Крылов А.Ю. и соавторы констатируют более высокую чувствительность теста тромбодинамики к состоянию гипокоагуляции по параметру скорость роста сгустка, чем контроль АЧТВ на фоне терапии гепарином [50].

Черняков А.В. и соавторы утверждают, что появление спонтанных сгустков в тесте тромбодинамика у больных с ТГВ на фоне стандартной АКТ не приводят к ухудшению результатов лечения [29, 47].

Лебедев Н.Н. и соавторы на основании тестов тромбодинамики, агрегации тромбоцитов и коагулограммы снизили риск рецидивов заболевания с 72% и 10% до 0,75%, а геморрагических осложнений до 0,2% [54].

Петрова О.Ю. и соавторы считают, что тромбоэластография, с учётом которой возможна медикаментозная коррекция системы гемостаза и фибринолиза, улучшает профилактику ВТЭО у онкологических пациентов [91].

Таким образом, оценка лабораторных показателей гемостаза претерпевает новые изменения, направленные не только на выявление

пациентов с угрозой тромботических осложнений, но и на оценку эффективности АКТ и выявления группы риска рецидива заболевания. Однако стоимость данных тест-систем ограничивает их использование в клинической практике ЛПУ. Также необходимо отметить, что тест тромбодинамики, тромбоэластография не дают оценку характера головки тромба и риска развития ТЭЛА.

Несмотря на достаточно изученную симптоматику заболевания, по данным Леменева В.Л. и соавторов, при анализе клинической и ультразвуковой картины 206 пациентов с ТГВ асимптомное течение встречалось у 37 (18%), у 25 (68%) заболевание привело к развитию ТЭЛА [46]. Наблюдения Швальба П.Г. и соавторов показывают, что ТЭЛА зарегистрирована в 70% случаев, однако флотирующий характер тромбов встречается только в 55,56% случаев, что говорит о непредсказуемости течения заболевания [98].

Таким образом, в арсенале сосудистого хирурга должен быть метод диагностики, позволяющий проводить точное, неинвазивное, быстрое динамическое наблюдение за характером тромботического процесса с минимальным количеством осложнений, и в соответствии с полученными результатами врач должен определять тактику ведения пациентов. Поэтому основным инструментальным методом исследования ТГВ, по нашему мнению, является УЗДС вен нижних конечностей.

Одной из важных задач УЗДС является визуализация проксимальной границы тромба, определение её характера: окклюзионный, пристеночный, флотирующий [30, 46, 104, 118, 139]. На наличие тромба указывает неполная сжимаемость вены. Достоверным признаком флотирующего тромба является отсутствие фиксации к стенкам вены, движение в потоке крови, визуализация в режиме цветового дуплексного картирования (ЦДК) циркулярного потока крови вокруг тромба в поперечном и продольном направлении [22, 59, 67, 72,

120]. Пучкова Г.А. при проведении компрессионных проб акцентирует внимание на состоянии просвета и диаметра вены [97].

В определении показаний к хирургической профилактике ТЭЛА важным является длина флотирующей части тромба. В Российских Национальных рекомендациях по ВТЭО показанием к имплантации кава-фильтра (КФ) является протяжённый флотирующий тромб более 4 см с узким основанием [104, 105].

Однако не во всех случаях наличие протяжённого флотирующего тромба может привести к развитию ТЭЛА [20, 76, 80, 98, 124, 139, 270]. В своей работе Леманев В.Л. и соавторы показывают, что ТЭЛА чаще всего развивается при локализации флотирующего тромба в ОБВ, тогда как локализация тромбов в нижней полой вене (НПВ) только в 10% наблюдений осложняется ТЭЛА [46]. По данным Швальба П.Г. и соавторов высокую эмбологенную опасность составляет локализация проксимальной границы тромба в ОБВ и суральных венах (6,45% и 6,25%), а илиофemorальный тромбоз приводит к развитию ТЭЛА только в 2,2% случаев [98].

По мнению Игнатъева И.М., локализация флотирующих тромбов в ОБВ объясняется различным диаметром её самой, СБВ и большой подкожной вены (БПВ) [72]. Таким образом, на данный сегмент следует обращать особое внимание, особенно при наличии в нем флотирующего тромба.

Длина и локализация флотирующей части является определяющей в тактике ведения пациента. Однако в литературе встречаются данные, рассматривающие эмбологенный характер тромба с позиции нескольких критериев. Оценка ультразвуковой плотности и конфигурации флотирующих тромбов является прогностическим критерием эмболоопасности и характеризует степень его «зрелости». Так нечёткий размытый контур,

свидетельствует о «молодости» верхушки тромба, а его низкая плотность делает риск миграции высоким [136].

Гольдина И.М. и соавторы указывают, что при гиперэхогенной структуре тромба частота ТЭЛА составила 5,4%, а при гипоэхогенной структуре 22% случаев [22].

Постнова Н.А. и соавторы отметили, что флотирующий тромб давностью менее 7 дней имеет низкую ультразвуковую плотность и в поперечном скане имеет трёхслойное распределение цвета, что характерно для жидкостных скоплений [38].

Ивченко А.О. и соавторами был предложен алгоритм диагностики венозного тромбоза с учётом показателей коэффициента плотности тромба, который рассчитывается при сравнительном анализе клинических, ультрасонографических, морфологических данных [102].

Гольдина И.М. предложила ультразвуковой интегральный показатель - «степень подвижности тромба», который определяется не только длиной флотирующей части, но и степенью стеноза вены [21]. Автор утверждает, что высокая подвижность наблюдается при стенозе вены тромбом менее 50% и его длине более 5 см, а низкая подвижность соответственно при стенозе вены тромбом более 50% и его длине менее 5 см [22, 122].

Таким образом, ультразвуковыми критериями эмбологенных тромбов является не только длина, но и его наименьший поперечный размер, неровный контур, гетерогенная или анэхогенная структура верхушки тромба.

Также в клинической практике встречаются случаи трансформации окклюзионной формы тромбоза во флотирующий. Сафонов В.А. и соавторы при наблюдении 565 больных острым венозным тромбозом описали подобные случаи у 4 пациентов на 8-12 сутки с начала лечения [16].

УЗДС проксимальной границы тромба в динамике является важной составляющей адекватной АКТ на стационарном и амбулаторном этапах. И

пока изучаются возможности теста тромбодинамики, дуплексное сканирование является достоверным подтверждением эффективности лечения в условиях реальной клинической практики [92, 105]. Положительная динамика на фоне антикоагуляции, характеризуется отсутствием роста тромба, уменьшением его в размерах, лизисом или фиксацией флотирующей части, повышением эхогенности [23].

Цуканов Ю.Т. и соавторы отметили, что в регрессе тромбоза вен в процессе АКТ происходит в среднем 5,37 (95% ДИ: 4,89-5,84) суток и может происходить по пути тромболизиса с минимальным повреждением венозной стенки [137].

Кузнецов М.Р. и соавторы подчёркивали, что время, необходимое для фиксации верхушки тромба при использовании АВК, составило в среднем  $14,37 \pm 3,19$  дня, применение фраксипарина –  $7,49 \pm 3,66$  дня, клексана –  $9,54 \pm 2,86$  дня и при использовании ривароксабана –  $7,89 \pm 2,77$  дня [149].

Таким образом, УЗДС является основным методом обследования, позволяющим определять локализацию, характер тромботического поражения и соответствующую тактику лечения пациента, проводить ультразвуковую динамику проксимальной части тромба и совместно с лабораторными данными оценивать эффективность проводимого лечения. В настоящее время в литературе оценка эффективности лечения больных ТГВ оценивалась с позиции реканализации поражённого сегмента и осложнений антикоагуляции, а процесс лизиса проксимальной части тромба, сроков фиксации флотирующего тромба на стационарном этапе с применением различных вариантов АКТ освещён мало и требует детального рассмотрения.

### **1.3. Особенности тактики ведения пациентов с ТГВ**

Вопрос о выборе тактики лечения пациентов с ТГВ остаётся актуальным в литературе. Сторонники хирургических методов лечения активно «пропагандируют» открытые и эндоваскулярные методы, утверждая,

что они позволяют добиться снижения симптомов ПТБ в отдалённом периоде [57, 70, 72, 87, 111, 115, 131, 174, 193, 210, 243, 250]. Moaveni D.K. указал, что противовоспалительные эффекты и процесс реканализации при использовании НМГ реализуется в меньшей степени при сохранении тромба в просвете вены [201]. В клинических рекомендациях Американского Общества Сосудистых Хирургов и Американского Венозного Форума предпочтение отдаётся именно катетерному тромболитису и фармакомеханической тромбэктомии при раннем лечении илиофemorальных тромбозов [190].

Противоположная тактика ведения пациентов с илиофemorальным тромбозом изложена в 9 редакции рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей (АССР) 2012г., в которой обоснованным считается назначение АКТ [191].

Безусловно, при анализе литературы встречаются противоречивые данные о выборе метода лечения пациентов с ТГВ, но, пожалуй, важным остаётся то, что нельзя категорически ссылаться только на неэффективность АКТ или противопоказания к ней, так как АКТ всегда применяется после хирургических методов лечения венозного тромбоза [82, 83, 142, 229].

#### Консервативное лечение пациентов с ТГВ

В Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО указано, что основой лечения больных ТГВ, в том числе и бессимптомного, является АКТ, которая должна быть назначена уже при его подозрении, до инструментального подтверждения диагноза [104, 105].

На стационарном этапе возможно применение в качестве стартовой терапии лечебных доз НФГ или НМГ. В последнее время отдаётся предпочтение подкожному введению НМГ из-за низких рисков осложнений,

затем пациента необходимо переводить на пероральные антикоагулянты (АВК или НОАК).

Одним из самых уязвимых звеньев варфаринотерапии является переход с прямых антикоагулянтов на АВК, который может проходить по так называемой «длинной схеме» - с 7-10 суток и «короткой схеме» - в 24-48 часов от момента госпитализации [1, 44]. В связи с особенностью фармакодинамики препарата это требует больших сроков пребывания больного в стационаре. В результате пациенты сталкиваются с трудностями подбора дозы варфарина в амбулаторном периоде, что может приводить к рецидивам заболевания и кровотечениям [133, 260].

Другим вариантом АКТ является перевод пациентов на НОАК. При использовании дабигатрана этексилата переход осуществляется только после пятидневного курса НМГ или НФГ. При использовании ривароксабана и апиксабана допускается двухдневная терапия парентеральными антикоагулянтами с последующим переводом на НОАК. Однако последние два антикоагулянта можно использовать в качестве монотерапии для раннего лечения пациентов с проксимальным ТГВ, гемодинамически стабильной ТЭЛА, которым не проводился тромболизис или хирургические методы лечения и профилактики ВТЭО [105].

Использование НМГ в качестве продлённой терапии ТГВ возможна у пациентов с онкологическими заболеваниями и беременных. При этом в первый месяц применяется лечебная доза с последующим её снижением до 75% от исходной дозировки [14, 90, 105, 164, 165, 209, 261].

При выборе антикоагулянта необходимо учитывать «плюсы и минусы» препаратов, индивидуальные особенности и экономические возможности пациентов. Например, АВК-терапия зависит от комплаентности пациента и способности контролировать уровень МНО. Преимущества варфаринотерапии в том, что препарат известен уже более 50 лет и хорошо

изучен во многих исследованиях, имеет низкую стоимость и антидот при передозировке. Недостатки варфаринотерапии в том, что препарат имеет узкое терапевтическое окно со значимым риском кровотечений, длинный период полувыведения и время достижения антикоагулянтного эффекта. Его применение ограничивается высоким риском нежелательных взаимодействий с различными лекарствами и пищевыми продуктами [60, 160, 205].

В связи с этим возможно применение НОАК, которые оказывают селективное ингибирующее действие на ключевые факторы свёртывания крови: Ха фактор (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан, разаксабан, эриксабан) и Па фактор (дабигатран этексилат, бивалирудин, аргатробан). Недостатки новых препаратов: ограничение применения у пациентов с пониженной функцией почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), высокая стоимость [78].

Шаталова О.В. и соавторы проанализировали затраты лечения пациентов с ТГВ и ТЭЛА с использованием ривароксабана и варфарина [141]. На одном больном при использовании ривароксабана в лечении ТГВ можно сэкономить 3353,35 рублей, а при лечении ТЭЛА 2020,71 рублей. Также необходимо учитывать затраты связанные с контролем уровня МНО. Решить данную проблему может использование портативных аппаратов для контроля уровня МНО, что, в свою очередь, потребует затраты как на сам аппарат, так и на необходимые расходные материалы, поэтому вопрос о «недорогом варфарине» остаётся спорным [140].

Преимущества НОАК заключается в удобном применении, предсказуемых фармакокинетических и фармакодинамических эффектах, отсутствии взаимодействия с пищевыми продуктами [2, 49, 106, 213].

#### Оперативное лечение и профилактика ВТЭО

Показанием к хирургическому вмешательству совсем недавно являлось наличие флотирующего тромба, независимо от его размера.



Макарова Н.П. и соавторы при анализе 416 пациентов с флотирующими тромбами за 2010-2013гг. выявили, что количество «консервативных» пациентов увеличилось с 0% до 46% случаев, а хирургическая тактика уменьшилась с 96% до 66% случаев [58]. Приведённая статистика говорит о снижении показаний к хирургической профилактике ВТЭО и увеличению консервативного ведения пациентов.

Сушков С.А. и соавторы определили, что наличие флотации менее 2 см со стабильной конусовидной верхушкой, с широким основанием является показанием к консервативной терапии [117]. При наличии эмбологенного флотирующего тромба необходимо выполнять перевязку магистральных вен или открытую тромбэктомию.

Среди хирургических методов следует отметить рентгенэндоваскулярные вмешательства, которые показаны пациентам с крайне высоким операционным риском и выраженной сопутствующей патологией [13, 57, 129]. Современным вариантом данного направления является реолитическая катетерная тромбэктомия [31, 72, 101]. Волков С.В. и соавторы отметили, что наибольшая эффективность данной процедуры наблюдалась в первые 7 дней от начала заболевания [89].

К эндоваскулярным вмешательствам также относится регионарная тромболитическая терапия [68, 105, 144]. Условиями для её успешного проведения являются пациенты с давностью ТГВ не более 2 недель, окклюзией 1-2 венозных сегментов, отсутствием соматической патологии и низким риском геморрагических осложнений.

Катетер-управляемый тромболизис, по мнению Бойко В.В. и соавторов, является эффективным методом лечения тромбозов илиофemorального сегмента, который обеспечивает полное или частичное восстановление венозного русла на 12 сутки [11]. Развитие больших кровотечений наблюдалось в 10,8% случаев, а малых - в 29,7% случаев.

Среди открытых хирургических вмешательств применяется радикальная и паллиативная тромбэктомия. Для радикальной тромбэктомии необходимым условием успешности лечения являются сроки ТГВ до 5 дней. Паллиативная тромбэктомия показана при флотирующих тромбозах илиофemorального сегмента, при невозможности имплантации КФ и чаще всего дополняется перевязкой или пликацией вен [99, 105].

Таким образом, необходимо отметить, что хирургические вмешательства на глубоких венах требуют наличия высококвалифицированного персонала и должны выполняться в специализированных центрах по показаниям. Следовательно, в остальных ЛПУ методом выбора остаётся АКТ, которая после любых вариантов хирургического лечения занимает важное значение в амбулаторном периоде.

#### Имплантация кава-фильтра

АКТ твёрдо занимает ведущую позицию в лечении ТГВ, но остаётся другой контингент пациентов, которым она противопоказана. Это пациенты с явлениями кровотечения из желудочно-кишечного тракта за последние 10 дней, перенесённой в течении последних 2 месяцев обширной операцией, геморрагическим инсультом в течении последних 6 месяцев [78]. Поэтому альтернативой АКТ в данном случае является постановка КФ, однако эффективность данного метода в отдалённом периоде остаётся дискуссионным вопросом.

По данным Ассоциации флебологов России (2015г.) показаниями к имплантации КФ являются: невозможность проведения или неэффективность АКТ, распространённый эмболоопасный тромбоз, рецидивирующая ТЭЛА с высокой лёгочной гипертензией (> 50 мм. рт. ст.) [105].

Как известно, после имплантации КФ частота рецидива ТГВ составляет от 1,3% до 32% случаев, а частота тромбоза НПВ от 2,6% до 11,2% случаев [83, 241].

Калинин Р.Е. и соавторы указывают на надёжность КФ в предотвращении ТЭЛА в 80-100% случаев, однако в 1/3 случаев вызывает окклюзию НПВ и, как следствие, тяжёлые последствия ПТВ [69].

Hann С.Л. и соавторы отметили, что имплантация КФ уменьшает риск повторной ТЭЛА, но приводит к увеличению рецидива ТГВ [208].

Decousus Н. и соавторы приводят данные, что частота рецидива ТГВ на фоне АКТ составляет 11,6% случаев, а после имплантации КФ 20,8% случаев [151].

Хубутия М.Ш. и соавторы, наблюдали ранние осложнения с имплантированным КФ в 24,4% случаев [123].

Учитывая негативные последствия в отдалённом периоде и возможные осложнения, в литературе остро разгорелся вопрос о целесообразности постановки постоянных моделей КФ [197, 202, 230, 251, 253].

Интересное исследование по поводу постоянных и временных КФ у онкологических больных опубликовал Фокин А.А. и соавторы [15, 126]. Авторами показана частота тромбоза на фоне постоянного КФ – 15,9% и извлекаемого – 4,4%, а частота успешного извлечения – 58,1%.

Данные Российских клинических рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО, свидетельствуют о том, что пациентам молодого возраста при устранимых факторах риска и причинах ТГВ необходимо имплантировать только съёмные модели КФ [104, 105].

В научной литературе сообщается, что подход к имплантации КФ должен включать локализацию и характер проксимальной границы тромба, давность заболевания, протяжённость тромботического поражения, прогнозируемые высокие результаты хирургического лечения при ожидаемой высокой продолжительности жизни больного. Стоит

имплантировать КФ только в соответствии с национальными рекомендациями [20, 77, 87, 104, 116, 117, 130, 132, 151, 174, 190].

Таким образом, учитывая показания к консервативному и хирургическому ведению пациентов с ТГВ, наличие осложнений, вызванных хирургическими методами, АКТ является основным методом лечения, который не должен быть конкурирующим с хирургическими. Поэтому необходим тщательный мониторинг возможных осложнений и нежелательных явлений АКТ, динамическое ультразвуковое наблюдение поражённого венозного сегмента для выявления отрицательной динамики тромба и определения степени реканализации. Дальнейшее развитие в данном направлении активно внедряется в клиническую практику с приходом современных антикоагулянтных препаратов.

#### **1.4. Эффективность и безопасность различных антикоагулянтных препаратов в лечении ТГВ**

Консервативное лечение пациентов с ТГВ должно остановить рост тромба, предотвратить его фрагментацию и развития ТЭЛА, снизить риск рецидива заболевания, уменьшить тяжесть ХВН в отдалённом периоде [8].

Оптимальный антикоагулянт должен отвечать следующим требованиям:

1. Эффективность, доказанная РКИ;
2. Низкий риск кровотечений;
3. Способность быстрого перехода на другой антикоагулянт и наличие антидотов при кровотечении;
4. Отсутствие взаимодействия с пищей и другими препаратами;
5. Удобный режим дозирования;
6. Невысокая стоимость [40, 145, 207, 204, 212].

Данные особенности соответствуют прямым парентеральным антикоагулянтам. На сегодняшний день появился НМГ второго поколения –

бемипарин натрия. По сравнению с другими гепаринами он имеет самую низкую молекулярную массу (2500-3500 ME), высокое соотношение анти-Ха к анти-Па активности [222, 272]. Отличительной чертой препарата в отличие от других НМГ является реализация противосвёртывающего эффекта за счёт освобождения из эндотелиальных клеток натурального естественного антикоагулянта – ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ) [169, 211, 230, 231, 249, 267].

При оценке этого препарата Левшиным Н.Ю. и соавторами у хирургических и терапевтических больных выявляется достоверное снижение уровня Д-димера и С-реактивного белка в крови, что говорит об эффективности профилактики [55].

В РКИ по оценке эффективности и безопасности бемипарина и варфаринотерапии отмечено уменьшение размеров тромба через 2 недели у 52% пациентов, принимавших НФГ и варфарин, у 72% пациентов на бемипарине и варфарине и у 72% пациентов только на бемипарине [180, 232].

Открытое проспективное исследование ESFERA показало, что использование бемипарина в качестве монотерапии сопровождается меньшим количеством кровотечений, чем наложение на него варфарина (1,4% против 5,2% соответственно;  $p=0,041$ ) [114, 232].

Альтернативой прямым парентеральным и непрямым пероральным антикоагулянтам стало появление НОАК, которые не требуют контроля показателей свёртываемости крови. К ним относятся ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, дабигатран этексилат.

История внедрения ривароксабана в клиническую практику начинается с 2008 г., когда он в дозировке по 10 мг активно применяется для профилактики ВТЭО у пациентов после больших ортопедических операций [94, 196, 198, 239, 258]. Для лечения ТГВ ривароксабан одобрен Евросоюзом в декабре 2011г., затем появился в 9-ой редакции АССР по диагностике,

лечению и профилактике венозного тромбоза, а в России данные показания появились 19 августа 2013г. [161, 163, 248].

Ривароксабан ингибирует Ха фактор, что позволяет блокировать усиленное образование тромбина и его действие на внутренний и внешний каскады свёртывания крови [202, 257, 259]. Схема интенсивного приёма ривароксабана по 15 мг 2 раза в день в течении 3 недель, с последующим переходом на 20 мг 1 раз в день обусловлена во-первых исследованием второй фазы Agnelli G. и соавторов, при котором отмечено раннее достижение равновесной концентрации в крови и более выраженное обратное развитие тромба через 3 недели лечения [173, 269]. Во-вторых, нельзя забывать о высокой частоте рецидивов ВТЭО при отсутствии интенсивной стартовой терапии [266, 275].

Эффективность и безопасность ривароксабана изучалась в трёх больших клинических исследованиях EINSTEIN [176, 238, 239, 240].

Результаты исследования первой программы EINSTEIN DTV, включавшей 3449 пациентов с острым ТГВ показали, что ривароксабан не уступает терапии НМГ + варфарин в частоте рецидивирующих ВТЭО: 2,1% и 3,0% соответственно. Риск больших и клинически значимых кровотечений в группе ривароксабана и варфаринотерапии был одинаковым: 8,1% и 8,1% соответственно [238].

Второе исследование EINSTEIN - Pulmonary Embolism - оценивало изолированный приём ривароксабана у 4832 пациентов с ТЭЛА как в сочетании с ТГВ, так и без него [214, 240, 256]. В результате отмечено, что частота рецидивов ВТЭО в группе ривароксабана составила 2,1%, в группе варфаринотерапии 1,8%. Частота развития тяжёлых и клинически значимых нетяжёлых кровотечений наблюдалась у 10,3% в группе ривароксабана и 11,4% варфаринотерапии.

Третье исследование EINSTEIN - EXTENSION, целью которого была оценка продлённой терапии ривароксабаном в сравнении с плацебо выявило, что частота рецидива ВТЭО на фоне приёма ривароксабана составила 1,3%, против 7,1% на фоне приёма плацебо ( $p < 0,001$ ). Большие кровотечения отмечены у 0,7% пациентов группы ривароксабана и ни у одного пациента группы плацебо ( $p = 0,11$ ). Клинически значимые кровотечения увеличились с 1,2% в группе плацебо до 5,4% у больных, принимавших ривароксабан [62, 240].

В отечественной литературе встречаются данные по лечению ТГВ ривароксабаном в клинической практике. Так, например, анализ результатов лечения 35 больных с идиопатическим ТГВ ривароксабаном, проведённый Варданием А.В., показывает отсутствие ретромбозов и геморрагических осложнений [64].

Как отмечают Счастливец И.В. и соавторы, рецидив венозного тромбоза возник у 1 (3,3%) пациента на фоне приёма варфарина [146]. Частота геморрагических осложнений у больных, принимавших ривароксабан, составила 13,3%, на фоне варфаринотерапии 20%. Авторы указывают, что сроки пребывания пациентов, принимающих ривароксабан меньше, чем при варфаринотерапии ( $7,6 \pm 2,9$  дней против  $10,2 \pm 3,4$  дней;  $p < 0,0001$ ) [74, 75]. В другом исследовании Счастливец И.В. и соавторы провели сравнение данных вариантов АКТ у пациентов с имплантированным КФ [146, 147]. По результатам работы рецидив заболевания не выявлен ни в одном случае, а частота геморрагических осложнений составила 20,0% в группе пациентов на АВК и 13,3% в группе ривароксабана.

Кривошеков Е.П. и соавторы при оценке эффективности ривароксабана у 65 пациентов не наблюдали ни одного рецидива ТГВ и 10,8% малых и значимых кровотечений [48, 49].

Кургинян Х.М. и соавторы указали на эффективность ривароксабана у онкологических больных с ТГВ на фоне химиотерапии и терапии глюкокортикостероидами [51].

Сорока В.В. и соавторы провели сравнение эффективности купирования SIRS (системной воспалительной реакции) у больных с ТГВ при использовании АВК и ривароксабана [27]. Результаты исследования показали, что в двух группах происходит снижение показателей SIRS на 4 день, но сохранение данного результата на 7 день наблюдается только у пациентов, принимавших ривароксабан.

Хруслов М.В. исследовал качество АКТ у пожилых пациентов, при лечении которых использовался ривароксабан и варфарин [134]. Автор отметил отсутствие рецидивов заболевания в группе ривароксабана и наличие 11,5% случаев рецидива ВТЭО у пациентов при варфаринотерапии. Частота геморрагических осложнений на ривароксабана составила 20,8% случаев, а на варфарине - 46,2% случаев. Следовательно, у пациентов пожилого возраста применение ривароксабана предпочтительнее использованию АВК.

Из приведённых работ видно, что в литературе отсутствуют сведения по эффективности антикоагуляции с позиции лизиса или фиксации тромба, сроков наступления реканализации, частоты нежелательных явлений АКТ и их влияние на уровень качества жизни.

Следующим представителем прямых таблетированных антикоагулянтов является дабигатран этексилат – прямой ингибитор IIa фактора (тромбина) [19, 25, 28]. Период полувыведения 8 часов при однократном приеме, а при регулярном приеме от 12 до 17 часов, это позволяет принимать данный препарат 1-2 раза в день. Выводится преимущественно в 80% почками, а 20% желчью. Антикоагулянт не требует регулярного мониторинга показателей коагулограммы, состояние



гипокоагуляции можно оценить путем измерения тромбинового времени, что может быть использовано при кровотечении, вызванном передозировкой препарата [171].

Исследования эффективности и безопасности дабигатрана этексилата прошли четыре крупных мировых исследования RE-COVER, RE-COVER II, RE-MEDY, RE-SONATE, включившее 9732 пациента [154, 203, 268].

Целью исследования RE-COVER / RE-COVER II было сравнить эффективность дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день и варфарина, у больных с острым ТГВ и/или ТЭЛА в течении 6 месяцев. Первичная конечная точка эффективности была клинически выраженные рецидивы заболевания и фатальные ВТЭО и составила в группе дабигатрана 2,4%, в группе варфарина 2,1%. В исследовании RE-COVER II данные показатели были 2,3% и 2,2% соответственно. Частота больших кровотечений в обеих группах была низкой и достоверно не различалась (1,6% и 1,9% соответственно).

Продленная профилактика рецидивов ТГВ и/или ТЭЛА проведена в исследованиях RE-MEDY, RE-SONATE [181, 203]. Исследование RE-SONATE продемонстрировало снижение риска рецидива ВТЭО на 92% на фоне терапии дабигатраном в сравнении с плацебо. Целью исследования RE-MEDY была оценка эффективности и безопасности дабигатрана в сравнении с варфарином для продленной профилактики ТГВ/ТЭЛА до 36 месяцев. Рецидивы ВТЭО наблюдались у 1,8% случаев на дабигатране, и у 1,3% случаев на варфарине. Частота больших кровотечений составила 0,9% на дабигатране против 1,8% на варфарине, а всех кровотечений 19,9% против 26,2% соответственно [154, 181, 203]. Следовательно, проведенные исследования показали, что дабигатран этексилат не менее эффективен, чем варфарин для профилактики рецидивов заболевания и более безопасен в развитии геморрагических осложнений.

В российской клинической практике на данный момент встречается несколько исследований посвящённых дабигатрану.

Суковатых Б.С. и соавторы провели исследование, целью которого была оптимизация АКТ у больных ТГВ без или в сочетании с гемодинамически стабильной ТЭЛА в течении 6 месяцев [71, 148]. Рецидив заболевания отмечен у 4% случаев в группе дабигатрана, в группе варфарина рецидивов не было. Геморрагические осложнения отмечены у 20% пациентов на варфарине и 16% пациентов на дабигатране.

Солдатский Е.Ю. и соавторы отметили при использовании дабигатрана этексилата 12,5% случаев кровотечений и отсутствие рецидивов заболевания за 3 месяца наблюдения [108].

Петриков А.С. и соавторы наблюдали только 1 (3,2%) случай значимого кровотечения на дабигатране за 6 месяцев и отсутствие рецидивов заболевания [66].

Несмотря на одинаковые показатели эффективности и безопасности, дабигатран, как и другие современные пероральные антикоагулянты, оказывается в более выгодном положении в сравнении с варфарином, и не требует подбора дозы препарата.

К антикоагулянтам прямого действия группы ингибирующего фактор свёртывания Ха относится аписабан. Период полувыведения у аписабана, так же как и ривароксабана составляет 6-9 часов. В отличие от ривароксабана, биодоступность которого составляет 80-100%, биодоступность аписабана меньше и составляет 50% при его применении в дозе 10 мг. Ривароксабан выводится преимущественно почками в 65% и с калом около 35%. Почечный клиренс аписабана составляет только 25% и его выведение происходит преимущественно через желудочно-кишечный тракт 75%. Поэтому применение аписабана наиболее оправдано у пациентов с нарушением функции почек [182, 185].

Для оценки эффективности и безопасности лечения пациентов с ТГВ и ТЭЛА проведено исследование AMPLIFY [223]. По показателю частоты рецидива ВТЭО группа апиксабана сопоставима с аналогичным показателем в группе НМГ и варфарина (2,3% случаев против 2,7% случаев). При использовании апиксабана по сравнению с варфаринотерапией реже возникали большие кровотечения (0,6% случаев против 1,8% случаев). По показателю общей частоты больших и клинически значимых небольших геморрагических осложнений апиксабан также превосходил варфаринотерапию (4,3% случаев против 9,7% случаев).

В рамках исследования AMPLIFY Extension была проведена оценка эффективности апиксабана при длительном лечении ТГВ в сравнении с плацебо [178, 276]. Выявлено, что частота больших кровотечений на фоне приёма апиксабана не отличается от плацебо. Таким образом, исследование AMPLIFY показало, что терапия апиксабаном не менее эффективна, чем варфаринотерапия и сопровождается меньшей частотой геморрагических осложнений.

В 2013 году исследовательской группой Edoxaban Hokusai-VTE Study опубликованы результаты применения другого ингибитора Ха фактора - эдоксабана в сравнении с варфарином [192, 264]. Биодоступность эдоксабана составляет 62%. Период полураспада около 5–11 часов. Выводится препарат 50% почками и 50% с калом [167].

В исследование Hokusai-VTE вошло 8240 пациентов, которые после стартового лечения гепарином были рандомизированы в группу эдоксабана (60 мг один раз в день) или группу варфарина. По первичной точке эффективности (рецидив заболевания, большое или клинически значимое небольшое кровотечение) эдоксабан не уступал варфарину (3,2% случаев и 3,5% случаев соответственно). В группе пациентов, принимавших эдоксабан,

отмечалось меньшее количество кровотечений в сравнении с варфаринотерапией (8,5% случаев против 10,3% случая) [172, 192, 263].

Учитывая возможные риски возникновения геморрагических осложнений, проводятся исследования по разработке антидотов для пероральных антикоагулянтов. Антидотами для варфарина являются менадион (витамин К3) и фитоменадион (витамин К1), однако их действие наступает через 24 часа после внутривенного введения [105, 170]. Быстрый, но временный эффект даёт введение эптаког–альфа, ново-севен или свежезамороженной плазмы [236].

В литературе появились данные об испытании антидотов для НОАК. Для дабигатрана это препарат Idarucimab, который для него является фрагментом моноклонального антитела [153, 155, 216, 217]. Для ривароксабана, аписабана, эдоксабана исследуется антидот Andexanet [162, 168]. Также для НМГ и всех прямых таблетированных антикоагулянтов проходит испытание антидота Aripazine [156]. Создание антидотов к прямым таблетированным антикоагулянтам может снизить риски кровотечений у пациентов, получающих подобную терапию, и в том числе, у больных, которым предстоит оперативное лечение.

В реальной клинической практике оправданным является проведение фиброгастродуодноскопии и при выявлении острой и обострения хронической патологии необходимо назначать ингибиторы протонной помпы с последующим контролем. Выполнение данных рекомендаций позволяет снизить частоту кровотечений из желудочно-кишечного тракта [105, 143].

Таким образом, РКИ представленных выше препаратов ставят основную задачу: создание эффективного и безопасного антикоагулянта, основным аргументом которого является оценка частоты рецидива и геморрагических осложнений. Исследований по эффективности НОАК в

реальной клинической практике мало, а среди имеющихся присутствуют строгие рамки критериев включения и исключения. В литературе практически отсутствуют сведения по ультразвуковому характеру лизиса флотирующей части тромба, сроках его фиксации, степени реканализации при использовании различных средств антикоагуляции, что является объективным критерием эффективного лечения. В связи с этим возникает необходимость в рассмотрении этого вопроса в совокупности с частотой ретромбозов и геморрагических осложнений, которые встречаются на амбулаторном этапе ведения пациентов с ТГВ.

### **1.5. Особенности амбулаторного ведения пациентов с ТГВ**

Основной задачей АКТ на этапе стационарного лечения является стабилизация проксимальной части тромба, предотвращение его фрагментации и развития ТЭЛА. Задачей амбулаторного этапа является предотвращение рецидива заболевания, снижение риска геморрагических осложнений, ТЭЛА, уменьшение проявлений ПТБ.

Как указывают Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактики ВТЭО, амбулаторное ведение пациентов с ТГВ возможно при условии наличия неэмболоопасного тромбоза с локализацией проксимальной границы тромба не выше паховой складки [105].

В литературе встречаются противоречивые сведения о длительности АКТ и её отдалённых последствиях, что требует рассмотрения этой проблемы на особом уровне.

В зарубежной литературе принято деление всего периода АКТ на следующие фазы: вводная («initial therapy») – в течении 5-7 дней, основная (долгосрочная, «long-term») – до 3 месяцев и продлённая («extended») – более 3 месяцев [165, 188, 248].

Длительность терапии определяется локализацией тромботического процесса (дистальный или проксимальный), наличием или отсутствием факторов риска, рецидивов заболевания. В Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО продолжительность антикоагуляции составляет 3 месяца при дистальном тромбозе с обратимыми факторами риска, 6 месяцев – при проксимальном спровоцированном тромбозе, не менее 3 месяцев при идиопатическом ТГВ с продлением АКТ на неопределённо долгий срок. При рецидивах ВТЭО и наличии постоянного КФ неопределённо долго [104, 105].

Важной составляющей эффективности амбулаторного лечения является соблюдение пациентами регламента фармакотерапии, который оставляет желать лучшего.

Золотухин И.А. и соавторы, наблюдая за 254 пациентами, отметили неудовлетворительное качество амбулаторного лечения [3, 84]. Каждый 5-ый пациент (20,5%) не использовал антикоагулянты после выписки из стационара и каждый 3-ий (29,6%) преждевременно прекращал их приём. Приём варфарина был бесконтрольным у 29,1% пациента, а каждый 5-ый (21,7%) нерегулярно контролировал уровень МНО. Продолжительность курса лечения и адекватность контроля дозы АВК соблюдали 31% пациент. Продолжив наблюдение, авторы отмечают, что наиболее часто рецидив возникал у больных с имплантированным КФ (43%), реже с пликацией НПВ (28%) и в группе пациентов, получавших только АКТ (25%) [3].

Невыполнение рекомендаций может быть обусловлено двумя причинами. Во-первых, пациент может намеренно отказаться от назначенной терапии из-за сомнения в эффективности препарата, боязни побочных эффектов, высокой стоимости. Во-вторых, пациент может неточно выполнять рекомендации врача из-за неаккуратности, забывчивости, что особенно часто встречается у пожилых [4, 9, 63, 159, 184, 189, 200, 221, 233]. В последнем

случае повысить приверженность в лечении может простая схема дозирования препарата, например, приём одной таблетки в день.

Данной альтернативой мог стать приём аспирина по одной таблетке в день. Проведённые исследования показали, что риск повторных эпизодов ВТЭО снизился на 93% при использовании АВК, а снижение риска на фоне приёма аспирина составил всего 35% [194, 218, 246, 254]. По сведениям Ассоциации флебологов России, приём аспирина в дозе 100 мг 1 раз в день можно применять для вторичной профилактики ВТЭО при индивидуальной непереносимости всех антикоагулянтов, а также если пациент отказывается от АКТ [105].

Согласно современным клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов эффективной АКТ варфарином считается, если доля времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составляет 70%. [152]. В Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактики ВТЭО указывается, что данный показатель должен превышать 60% [105].

По данным мета-анализа клинических исследований в США, доля времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне на фоне приёма АВК составило 55% [234].

Суковатых Б.С. и соавторы пишут, что при лечении пациентов с ТГВ данный показатель составляет 66% [71, 152].

При дистальном ТГВ с неэффективной АКТ, как отмечается в литературе, частота рецидива заболевания составляет 20% в течении 3 месяцев [244]. Хруслов М.В., в свою очередь, подчёркивает, что за трёхмесячный период наблюдения пациентов с данным уровнем поражения средняя доля времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне по методу Rosendaal F.R. составила 43% [133, 150].

Петровым В.И. и соавторами варфарин был назначен 75,5% пациентам, МНО определяли у 97%, среди которых терапевтический диапазон МНО достигнут лишь у 28% пациентов [7].

Иванов Е.В. выделил следующие недостатки преемственности пациентов к АКТ варфарином: позднее обращение, несоблюдение инструкции по применению, отсутствие лабораторного контроля. Эти недостатки встречаются у 59% пациентов [34].

Таким образом, авторы высказывают предположение о том, что варфаринотерапия в реальной практике приводит к тому, что оптимальный терапевтический коридор гипокоагуляции не достигается, это, в свою очередь, не может обеспечить эффективности и безопасности лечения вне стационара.

В заключении необходимо отметить, что лечение пациентов в амбулаторных условиях возможно только при неэмболоопасных тромбозах при локализации не выше паховой складки. Длительность АКТ определяется локализацией проксимальной границы тромба, наличием эпизодов ТЭЛА и соотношением пользы и риска рецидива заболевания в сравнении с риском геморрагических осложнений. Результаты клинических исследований показали, что АВК не всегда обеспечивают необходимый уровень антикоагуляции, а время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне ниже рекомендуемого уровня. Однако не стоит забывать о том, что эффективность АКТ определяется не только выбором того или иного препарата, но и приверженностью пациента к лечению и требует индивидуального подхода к назначению антикоагулянта.

В литературе анализ динамики лизиса и фиксации тромба на стационарном этапе, сроков наступления реканализации, частоты геморрагических осложнений, рецидивов заболевания в амбулаторном периоде при применении НОАК представлен, по нашему мнению,



недостаточно. Влияние показателей эффективности и безопасности АКТ необходимо сопоставить с показателями качества жизни, исследование которого является актуальным направлением во флебологии.

### **1.6. Оценка качества жизни у пациентов с заболеваниями вен**

Долгое время в оценке АКТ восприятие пациентом своего состояния в социальных, психологических, экономических аспектах уходило на второй план. Эффективность терапии сводилась только к выявлению частоты рецидивов заболевания и геморрагических осложнений. Подсчитывая объективные данные, РКИ не учитывали сторону психоэмоционального и социального благополучия пациента. Эти показатели играют ключевую роль в приверженности больного к АКТ на амбулаторном этапе, которая по данным литературы, имеет неудовлетворительные результаты [3, 95, 138, 184, 218]. Восприятие пациентом своего состояния способствует повышению комплайенса между врачом и больным [41, 199, 271]. Таким образом, формируется четкая обратная связь с пациентом и его видение проблемы, что позволяет детально прояснить влияние конкретной патологии на качество жизни (КЖ) и оценить эффективность проводимого лечения.

Новик А.А., Ионова Т.И. «качество жизни» определяют как интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанную на его субъективном восприятии [65, 262].

Методы оценки КЖ универсальны, экономичны и достаточно просты в использовании, и достичь высокой оценки можно при правильном разъяснении пациентам о правилах заполнения опросников [158]. Задача любого опросника сводится к передаче пациентом субъективного восприятия своего состояния, что можно отразить в количественных величинах – баллах.

Опросники КЖ делятся на общие (дженерики) - исследующие общие стороны КЖ, и специальные, которые оценивают влияние конкретного заболевания на здоровье пациента (ИБС, ТГВ, ХВН).

Опросники должны обладать определёнными свойствами:

1. Надежностью — это показатель точности и постоянства измерений;
2. Валидностью — способность опросника измерять ту характеристику, для которой он разработан;
3. Чувствительность — это способность давать достоверные изменения параметров КЖ параллельно изменениям в состоянии пациента в динамике [61, 65].

К общим опросникам относятся: SF-36, Ноттингемский профиль здоровья, Европейский опросник качества жизни, профиль влияния болезни EQ-5D, шкала благополучия, индекс удовлетворенности жизнью [65, 215, 224, 262].

Одним из самых распространенных дженериков является SF-36. Он состоит из 36 вопросов, формирующих 8 шкал, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на лучшее КЖ. Шкалы опросника включают физическое функционирование, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, психологическое здоровье [56, 65, 175, 245, 274]. Недостатками данного опросника является невозможность его использования в качестве моноинструмента для изучения КЖ у больных определённой нозологии. Criqui M.H. и соавторы отметили, что он не чувствителен к динамике заболевания и результатам лечения больных с ПТБ [175, 245].

Специфическим для пациентов с венозными заболеваниями является опросник Chronic Venous Insufficiency Questionnaire (CIVIQ), разработанный профессором Robert Launois в Париже [225, 226].

Опросник состоит из 20 вопросов. Суммарный бал оценивается по шкале от 20 (максимальное здоровье) до 100 (максимально сниженное КЖ). Основные параметры, представленные в опроснике: болевой синдром, физический фактор, психологический фактор, социальный фактор [227, 228].

Опросник VEINES (Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study) используется при ХВН [235]. Он включает 26 вопросов, которые определяют следующие параметры: социальный компонент, выраженность конкретных симптомов заболевания, ограничение повседневной физической деятельности, психоэмоциональный параметр.

CXVUQ (Charing Cross Venous Ulceration Questionnaire) опросник разработан для исследования КЖ у пациентов с венозными трофическими язвами [215]. Учитывая один исследуемый симптом заболевания, этот опросник необходимо дополнить общим дженериком, что позволит повысить валидность проводимого исследования.

AVVQ (Aberdeen Varicose Vein Questionnaire) – это специализированный инструмент исследования КЖ, разработанный для пациентов с варикозной болезнью [157]. Его отличительной особенностью является имеющийся в структуре вопросов рисунок, где пациент должен схематично обозначить варикозные вены.

Наиболее популярным инструментом по исследованию КЖ, который позволяет детально охватить спектр проявлений ХЗВ, является опросник CIVIQ. Именно с ним связаны многие исследования у больных с венозной патологией.

Куликова А.Н. и соавторы отмечают, что с помощью опросника CIVIQ у больных с классами С4-С6 в отдалённом периоде показатели КЖ лучше после склеротерапии, а в классах С2-С3 лучшие показатели наблюдаются после флебэктомии [43].

Гавриленко А.В. и соавторы выявили более высокие показатели КЖ у пациентов после стволовой склерооблитерации по сравнению с флебэктомией на сроках до 3 месяцев [17]. В отдалённом периоде (до 5 лет) КЖ в обеих группах достоверно не различаются. Полученные данные позволяют иначе взглянуть на результаты хирургических вмешательств.

Бокерия Л.А. и соавторы после лечения варикотромбофлебита наблюдали различия по опроснику CIVIQ в болевом факторе через 1 месяц, физическом функционировании через 3 месяца, а психологическом и социальном факторах через 6-12 месяцев [12]. Тем самым учёные показали, что различные критерии опросника проявляют себя в определённый промежуток времени.

Цуканов Ю.Т. и соавторы проводили оценку КЖ после флебэктомий с использованием различных вариантов анестезии и мини-доступов, которые позволили уменьшить болевой синдром и улучшить физический компонент здоровья в послеоперационном периоде [135].

Иванов Е.В. считает, что низкая приверженность к системной терапии ПТБ класса С4 приводит к значительному ограничению КЖ по шкале CIVIQ [33].

Золотухин И.А. и соавторы при анализе КЖ с помощью опросника CIVIQ у пациентов после имплантации КФ, пликаций НПВ и больных, получавших только АКТ, отметили более низкие показатели КЖ у пациентов, которым проведена хирургическая профилактика ТЭЛА [84].

Калинин С.С. и соавторы, сравнивая хирургические и консервативные методы лечения эмболоопасного венозного тромбоза, доказали эффективность оперативного вмешательства, но нарастание ХВН, что в дальнейшем снижает КЖ пациентов [6].

Солдатский Е.Ю. и соавторы не выявили отличий по КЖ с помощью опросника CIVIQ у пациентов с тромбозом бедренно–подколенного сегмента и дистальной локализации [112].

Фокин А.А. и соавторы отмечают лучшие показатели КЖ по опросникам SF -36 и CIVIQ у пациентов без имплантации КФ [127, 128].

Сощенко Д.Г. и соавторы при оценке комплексного лечения новым фибринолитическим препаратом «Тромбовазим» констатируют более высокую динамику улучшения состояния, по данным опросника CIVIQ [109].

Леонтьев С.Г. и соавторы не выявили отличий в КЖ по данным опросника CIVIQ у пациентов, получавших АВК и промежуточные дозы НМГ [96].

Исследований КЖ с применением НОАК в реальной клинической практике в литературе не отмечено, что является актуальным вопросом АКТ больных ТГВ.

Таким образом, оценка КЖ совместно с объективными методами исследования даёт возможность получить комплексную информацию о влиянии лекарственного средства на состояние больного, и является важным элементом при проведении экспертизы новых препаратов и их сравнении с имеющимися аналогами.

Относительно эффективности НОАК в лечении пациентов с ТГВ можно сказать, что они не уступают НМГ и варфаринотерапии. Однако остаётся много не выясненного в вопросе о том, как различные антикоагулянты влияют на лизис проксимальной части тромба и какие факторы способствуют этому. Кроме того, не проводилась оценка уровня КЖ при различных схемах АКТ, что также является критерием эффективности лечения. Исследование возможных вариантов осложнений АКТ и их влияние на уровень КЖ пациентов является полезным и необходимым, а оценка этого влияния позволит повысить безопасность лечения пациентов с ТГВ.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Общая характеристика клинических наблюдений

Работа выполнена на кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии РязГМУ имени академика И.П. Павлова и включила 170 пациентов с ТГВ. Всем больным выполнялось только консервативное лечение.

Мужчин было 103 (60,58%), женщин 67 (39,42%). Возраст больных от 19 до 81 года, средний возраст составил  $57,83 \pm 13,3$  года.

В зависимости от варианта АКТ больные были разделены на 3 группы (рисунок 1).



Рис. 1. Распределение пациентов по группам

1 группа пациентов принимали ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в день в течении 3 недель, затем по 20 мг 1 раз в день (48 человек).

2 группа – принимала НМГ (эноксапарин натрия в дозировке 1 мг/кг) 2 раза в сутки подкожно 8-10 дней с подбором дозы варфарина, начиная с 24-48 часов от момента госпитализации (73 человека).

3 группа – принимала НМГ 8-10 дней с последующим приёмом ривароксабана в дозе 15 мг 2 раза в день до 3 недель с момента госпитализации, затем по 20 мг 1 раз в день (49 человек).

Исследование носило не интервенционный характер, выбор варианта АКТ определялся лечащим врачом с учётом возможностей и желания пациента.

Группы были сопоставимы по возрасту, сопутствующим заболеваниям, степени выполнения рекомендаций врача (таблица 1, 2).

Таблица 1

Распределение больных по группам, полу и возрасту

Вариант АКТ	Пол		Средний возраст (M±m)
	Мужчины	Женщины	
1 группа Ривароксабан (48 пациентов)	60,4%	39,6%	56,2±13,9
2 группа НМГ+Варфарин (73 пациента)	63,1%	36,9%	57,6±14,01
3 группа НМГ+Ривароксабан (49 пациентов)	57,1%	42,9%	60,1±10,9

Таблица 2

Распределение больных по группам и сопутствующим заболеваниям

Сопутствующие заболевания	Вариант АКТ		
	1 группа Ривароксабан (48 пациентов)	2 группа НМГ+Варфарин (73 пациента)	3 группа НМГ+ Ривароксабан (49 пациентов)
Сердечно-сосудистые заболевания	43,8%	34,2%	38,8%
Заболевания дыхательной системы	16,7%	13,7%	14,3%
Заболевания нервной системы	8,3%	4,1%	4,1%
Заболевания мочевыделительной системы	4,2%	4,1%	4%
Заболевания пищеварительной системы	2%	2,7%	0%
Заболевания эндокринной системы	12,5%	9,5%	12,5%

Важное значение имеет давность заболевания, так как от этого может зависеть эффективность и исход лечения, сроки пребывания в стационаре. Распределение пациентов по сроку венозного тромбоза представлены в рисунке 2.

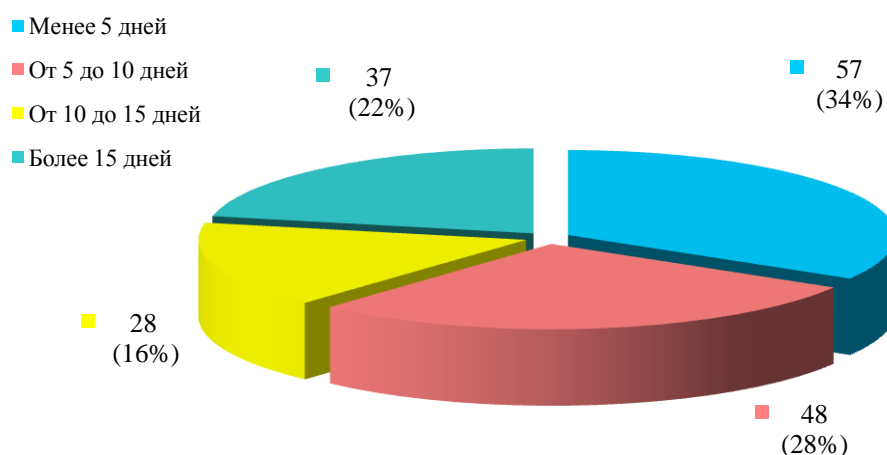


Рис. 2. Давность венозного тромбоза

Критерием включения в исследование был клинически и инструментально верифицированный ТГВ.

Критериями исключения:

- клинические подозрения на ТЭЛА;
- хирургическая профилактика ТЭЛА при поступлении;
- проведенная тромболитическая терапия по поводу ТЭЛА;
- любые противопоказания к АКТ из-за высокого риска геморрагических осложнений.

Обязательным компонентом лечебной тактики было применение нестероидных противовоспалительных препаратов в стационаре и флеботонизирующей терапии на амбулаторном этапе. Пациентам с флотирующим тромбом назначался строгий постельный режим с приподнятием поражённой конечности на шине Беллера, а пациентам с окклюзионной формой - дозированная ходьба. Всем больным рекомендована



эластическая компрессия нижних конечностей в форме эластических бинтов на стационарном этапе и компрессионного трикотажа (чулок) II класса компрессии в амбулаторном периоде.

Также оценивались сроки пребывания больного в стационаре в зависимости от назначенного варианта антикоагуляции.

Нежелательные явления АКТ отмечались по частоте рецидива заболевания и геморрагических осложнений. Геморрагические осложнения разделены на 3 группы:

1. Большие – кровотечения, которые локализуются в значимых анатомических областях: полости черепа, полости перикарда, ретроперитонеальном пространстве, спинномозговом канале, суставной полости, потребовавшие гемотрансфузии или приведшие к летальному исходу.

2. Значимые – кровотечения, не соответствующие критериям «большого», но потребовавшие временной отмены АКТ или внепланового обращения к врачу.

3. Малые – любое кровотечение, не соответствующее критериям первого и второго, не потребовавшее отмены АКТ или обращения к врачу.

Срок наблюдения за пациентами составил минимум 6 месяцев, а длительность лечения определялась степенью восстановления венозного русла, наличием факторов риска и соотношением пользы и риска от продлённой АКТ.

## **2.2. Клиническая диагностика**

Клиническая симптоматика играет важную роль в диагностике ТГВ. Врач на основании клинических данных может правильно определить тактику обследования пациента. При расспросе проводился сбор анамнеза,

включавший давность заболевания, наличие факторов риска и сопутствующей патологии.

На основании жалоб, предъявляемых больными, отмечались специфические симптомы, характерные для ТГВ (отёк, боль в нижней конечности) и неспецифические симптомы (судороги, тяжесть, парестезии в ногах). При осмотре проводилось измерение окружности поражённой и контралатеральной конечности в симметричных точках, наличие трофических изменений кожных покровов, в том числе язв любой этиологии, которые могли стать причиной нежелательных явлений АКТ. Также выполнялись стандартные функциональные пробы Хоманса и Мозеса.

Локализация ТГВ была следующая: левосторонняя у 96 (56,47%) пациентов, правосторонняя у 69 (40,59%) пациентов, на обеих нижних конечностях у 5 (2,94%) пациентов (рисунок 3).

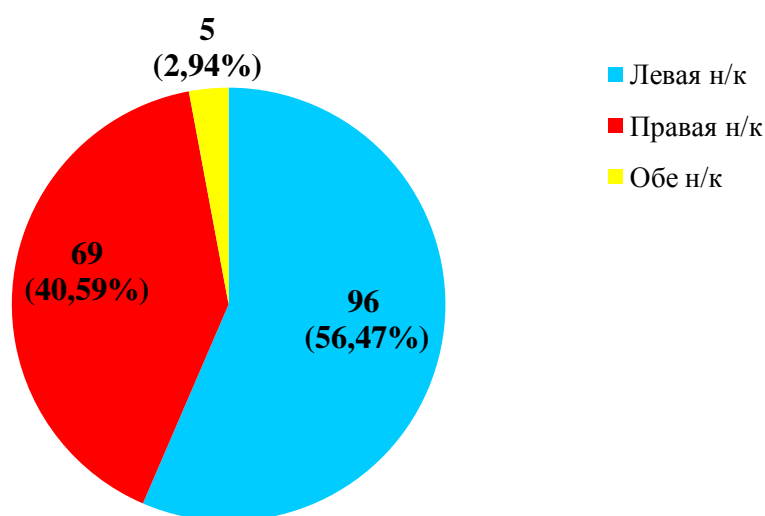


Рис. 3. Локализация ТГВ

В амбулаторном периоде оценивались наличие субъективных симптомов (боль в ногах, чувство тяжести, судороги) и объективных симптомов (отёк, изменения кожи и подкожной клетчатки, трофические

язвы), которые могли определить рецидив ТГВ или геморрагические осложнения.

### **2.3. Лабораторная диагностика**

При поступлении у всех пациентов в обязательном порядке проводились исследования на общий анализ крови, общий анализ мочи. Среди биохимических показателей проводилось определение уровня креатинина, мочевины, ферментов печени: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) с целью возможного выявления пациентов с почечной и печёночной недостаточностью.

Оценка состояния коагуляции у всех пациентов определяли по показателям: МНО, АЧТВ, тромбиновое время (ТВ). Для пациентов, принимавших варфарин, также определялось время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне в течении 6 месяцев по методу (индексу) Rosendaal F.R. с помощью формулы:

$$\text{Индекс Rosendaal F. R. (\%)} = \frac{\text{Количество дней с МНО от 2 до 3}}{\text{Длительность наблюдения (180 дней)}} \times 100\%$$

### **2.4. Инструментальная диагностика**

Основным инструментальным методом диагностики и оценки эффективности АКТ в работе было УЗДС вен нижних конечностей, которое выполнялось на аппарате ACUSON Cypress производства Siemens. Использовались конвексный низкочастотный датчик с частотой 5-7 МГц при визуализации подвздошного и кавального сегментов и линейный датчик сменной частоты 7-13 МГц при локализации тромбов ниже паховой связки. При локализации тромбов выше пупартовой связки при ультразвуковом контроле, особенно в динамике, дополнительно назначались лекарственные средства, снижающие вздутие и газообразование в кишечнике (мезим,

эспумизан, активированный уголь). Пациентам выполнялось УЗДС при поступлении, на 4-5 день, 8-10 день, 12-14 день и через 1, 3 и 6 месяцев.

В зависимости от ультразвуковой динамики тромба рассматривались следующие параметры:

1. Локализация проксимальной границы тромба.

Для локализации венозного тромбоза в нижних конечностях нами использована классификация LET (Lower extremity thrombosis), которая включает 4 класса:

- 1 класс – тромбоз вен голени;
- 2 класс – тромбоз ПкВ, СБВ и ГБВ;
- 3 класс – тромбоз ОБВ и подвздошных вен;
- 4 класс – тромбоз НПВ.

Данная классификация удобна, так как отражает клинику заболевания, тактику хирургических методов профилактики при развитии ТЭЛА, длительность АКТ.

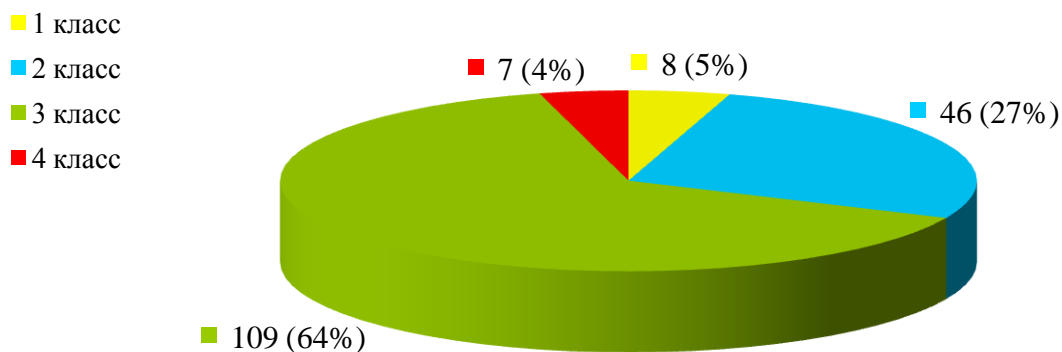


Рис. 4. Локализация венозного тромбоза по классификации LET

Распределение больных по классификации LET показывает, что 109 (64%) больных имеют тромботическое поражение ОБВ и подвздошных вен (3 класс), 46 (27%) больных в ПкВ, СБВ и ГБВ (2 класс), 8 (5%) – в венах голени (1 класс) и 7 (4%) – в НПВ (4 класс) (рисунок 4).

2. Характер проксимальной части тромба: флотирующий, окклюзионный и пристеночный. В нашем исследовании 51% пациентов с флотирующими тромбами, 37% пациентов с окклюзионной формой тромбоза и 12% пациентов с пристеночной формой тромба (рисунок 5);

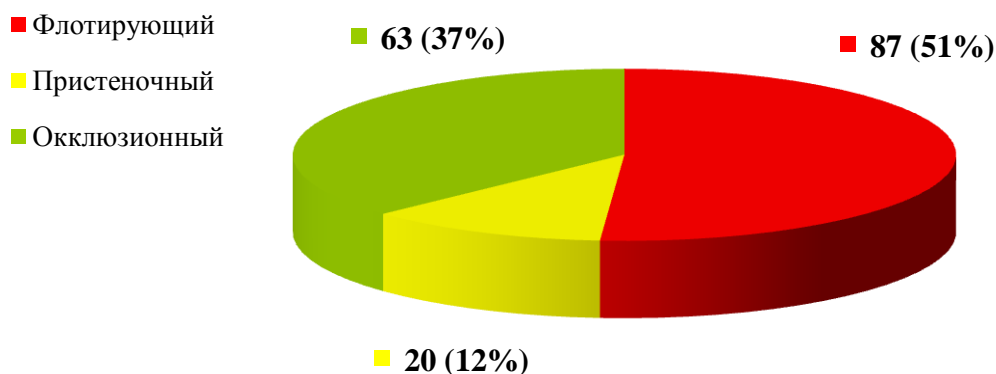


Рис. 5. Характер проксимальной части тромба у всех пациентов

Значительное число пациентов с флотирующими тромбами позволяет провести оценку эффективности различных антикоагулянтов с позиции объективных количественных значений её длины и диаметра.

3. Длина и диаметр флотирующей части тромба (рисунок 6);

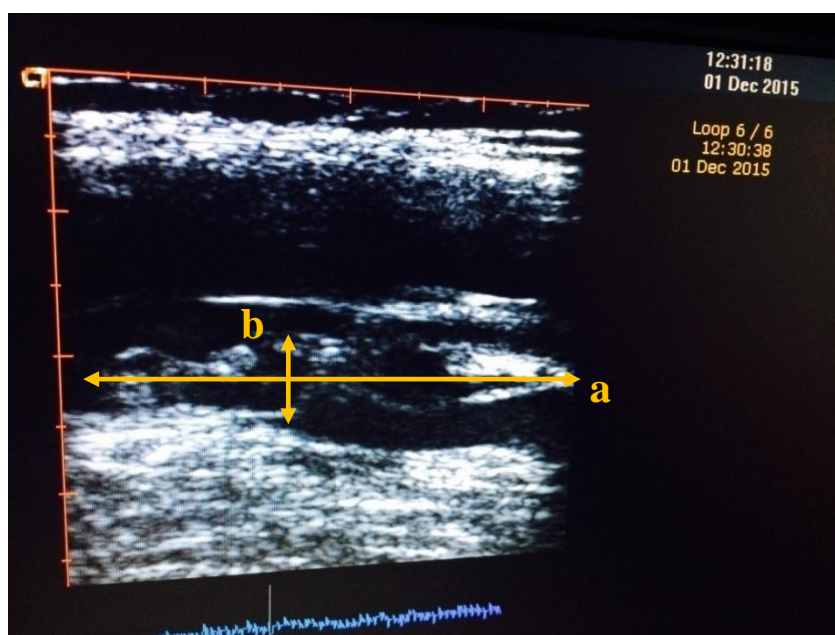


Рис. 6. Длина (a) и диаметр (b) флотирующего тромба

В зависимости от данных количественных характеристик, которые оценивались неоднократно с целью динамического наблюдения за процессами увеличения длины или наоборот лизиса и фиксации тромба, могла меняться лечебная тактика. При незначительном увеличении длины флотирующей части (менее 4 см) пациенты переводились на НМГ, когда нарастание длины тромба составляла более 4 см или отсутствовала положительная динамика на фоне АКТ, проводилась хирургическая профилактика ТЭЛА (имплантация КФ). Всего в нашем исследовании имплантация КФ выполнена у 5 пациентов с флотирующими тромбами на фоне АКТ.

#### 4. Сроки стабилизации флотирующих тромбов.

У всех больных на амбулаторном этапе лечения определялись сроки и степень реканализации. За градацию степеней реканализации мы принимали предложенную Д.А. Чуриковым, А.И. Кириенко 2008г. классификацию [139]:

- а) Оклюзия – отсутствие любых признаков реканализации;
- б) Слабая (начальная) – в вене регистрируются единичные разобщённые потоки крови пристеночно и в просвете сосуда;
- в) Средняя – регистрация разнонаправленных потоков крови, которые занимают до половины сечения просвета вены;
- г) Хорошая – регистрируются внутрисосудистые структуры, которые расположены пристеночно и не занимают более 1/3 сечения просвета вены;
- е) Полная – отсутствие внутрисосудистых структур, восстановление изначального просвета сосуда.

Также при оценке степени реканализации проксимальной границы тромба отмечались сегменты вен, где наиболее быстро происходило восстановление их просвета в зависимости от назначенного антикоагулянта.

При невозможности визуализации проксимальной границы тромба, что встречается при его уровне выше пупартовой связки, выполнялась

ретроградная илиокаваграфия путем чрезкожной пункции подключичной вены. Флебография выполнялась на ангиографической системе Artis Zee Ceiling производства «Сименс АГ, Медикал Солюшенс» в отделении рентгенхирургических методов диагностики и лечения Рязанского областного клинического кардиологического диспансера (рисунок 7).

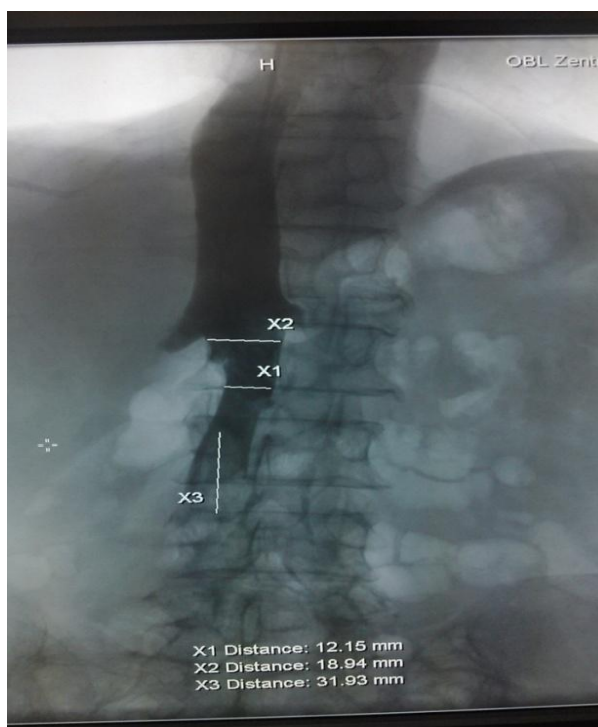


Рис. 7. Флебограмма флотирующего тромба в НПВ

При подозрении на ТЭЛА больным дополнительно выполнялись: электрокардиография, рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование камер сердца, ангиопульмонография.

### 2.5. Методы оценки качества жизни

Для оценки КЖ в исследуемых группах использован специфический для пациентов с венозной патологией опросник CIVIQ 2 (таблица 3). Пациенты самостоятельно или с помощью родственника заполняли опросник при поступлении, на 8-10 день, через 1, 3 и 6 месяцев. Согласно опроснику CIVIQ, чем больше количество баллов набирает пациент, тем ниже КЖ у данного больного.

## Опросник CIVIQ 2

1. В последние 4 недели испытывали ли Вы боль в области лодыжек и голеней, если да то какой интенсивности?					
1) Нет боли	2) Легкая боль	3) Умеренная боль	4) Сильная боль	5) Очень сильная боль	
2. Насколько Ваши проблемы с ногами беспокоили/ ограничивали Вас в работе или повседневной жизни в течение последних 4 недель?					
1) Не беспокоили	2) Слегка беспокоили/ ограничивали	3) Умеренно беспокоили/ ограничивали	4) Очень беспокоили/ ограничивали	5) Крайне беспокоили/ ограничивали	
3. Нарушался ли Ваш сон и как часто из-за проблем с ногами в течение последних 4 недель?					
1) Нет	2) Редко	3) Довольно часто	4) Очень часто	5) Каждую ночь	
4. В какой степени проблемы с ногами беспокоили Вас при выполнении действий перечисленных ниже?					
1) Не беспокоили	2) Слегка беспокоили/ ограничивали	3) Умеренно беспокоили/ ограничивали	4) Очень беспокоили/ ограничивали	5) Крайне беспокоили/ ограничивали	
Долго стоять	1	2	3	4	5
Подниматься по лестнице	1	2	3	4	5
Низко нагнуться, становиться на колени	1	2	3	4	5
Быстро идти, ехать в транспорте, автомобиле	1	2	3	4	5
Выполнять работу по дому (держат ребенка на руках, гладить, мыть пол, чистить мебель, работать в саду)	1	2	3	4	5
Ходить по магазинам	1	2	3	4	5
Посещать театр, ходить в кино, в гости	1	2	3	4	5
Заниматься спортом (теннис, бадминтон)	1	2	3	4	5
Выдерживать значительные физические нагрузки (двигать мебель, носить тяжести)	1	2	3	4	5
5. Проблемы с ногами могут также влиять на душевное равновесие. В какой степени приведенные ниже фразы соответствуют тому, как Вы себя чувствовали последние 4 недели					
1) Никогда	2) Очень редко	3) Иногда	4) Довольно часто	5) Почти всегда	
Я взвинчен	1	2	3	4	5
Я быстро устаю	1	2	3	4	5
Я чувствую, что обременяю других	1	2	3	4	5
Я всегда должен предпринимать меры предосторожности (распрямять и вытягивать ноги, избегать долго стоять)	1	2	3	4	5
Я стесняюсь вида своих ног	1	2	3	4	5
Я чувствую себя не свободным	1	2	3	4	5
Мне трудно начинать двигаться по утрам	1	2	3	4	5
Я чувствую себя неудачником	1	2	3	4	5



Основные параметры в нашем исследовании представлены следующим образом:

1. Болевой фактор - 1 вопрос (от 1 балла до 5 баллов);
2. Ограничение в работе и/или в повседневной жизни - 1 вопрос (от 1 балла до 5 баллов);
3. Качество сна - 1 вопрос (от 1 балла до 5 баллов);
4. Физическое функционирование – 9 вопросов (от 9 баллов до 45 баллов);
5. Душевное равновесие - 8 вопросов (от 8 баллов до 40 баллов).

Суммарный бал оценивается по шкале от 20 баллов (максимальное здоровье) до 100 баллов (максимально сниженное КЖ). Подсчёт баллов в исследуемых группах проводился как по суммарному показателю, так и отдельно по каждому из параметров.

## **2.6. Методы статистического анализа**

Статистическая обработка данных количественных величин ультразвукового и лабораторных исследований, параметров КЖ вносили в базу данных на персональном компьютере с помощью пакета программ Microsoft Office Excel. Статистическая обработка данных проводилась посредством вычисления средней арифметической и её ошибки ( $M \pm m$ ) в программном пакете «Statistica for Windows» 8.0 и Microsoft Office Excel. Проверка равенства между средними значениями проведена с помощью коэффициента Стьюдента. За уровень достоверности была принята вероятность различия 95% ( $P_t < 0,05$ ).

Дизайн исследования представлен на рисунке 9.

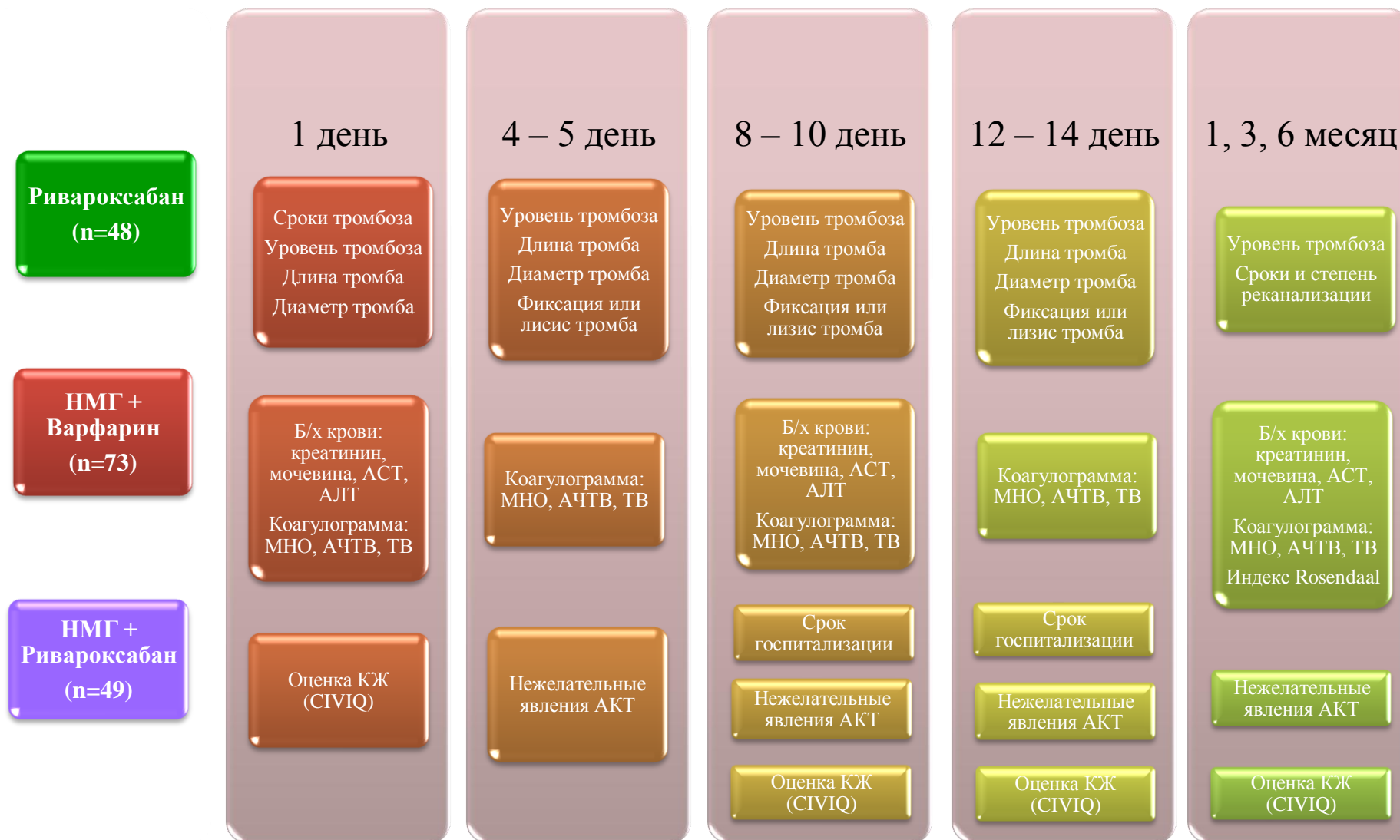


Рис. 9. Дизайн исследования

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### 3.1. Клинико-ультразвуковые характеристики в исследуемых группах

Перед назначением антикоагулянта врачу необходимо решить ряд вопросов: Возможен ли приём данного антикоагулянта с учётом факторов риска и сопутствующих заболеваний пациента? Возможен ли контроль приёма антикоагулянта (МНО) по месту жительства и будет ли пациент его осуществлять? Как долго пациенту придётся принимать препарат?

Для ответа на эти вопросы нами проведён анализ причин развития ТГВ нижних конечностей у 170 пациентов в зависимости от сопутствующих заболеваний (сердечная недостаточность, онкологические, хронические лёгочные заболевания) и факторов риска (состояние после оперативного вмешательства, приём гормональных препаратов и др.).

Чаще у пациентов с ТГВ имеют место сердечно-сосудистые заболевания:

- ИБС – 38,2%;
- Гипертоническая болезнь – 33,5%;
- ХСН – 31,2%;
- Постинфарктный кардиосклероз – 11,3%;
- Нарушения ритма сердца – 3,5%.

Заболевания дыхательной системы:

- Бронхиальная астма – 8,2%;
- Хроническая обструктивная болезнь лёгких – 6,5%.

Неврологические расстройства:

- Острое нарушение мозгового кровообращения – 4,1%;
- Черепно-мозговая травма в анамнезе – 1,2%.

Заболевания мочевыделительной системы:

- Пиелонефрит в стадии ремиссии – 2,4%;
- Мочекаменная болезнь – 1,8%;
- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы – 0,6%.

Также среди сопутствующей патологии встречались:

- Сахарный диабет – 11,2%;
- Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей – 2,4%;
- Язвенная болезнь желудка вне обострения – 1,8%;
- Психическое расстройство – шизофрения – 0,6%.

Среди факторов риска наблюдались:

- Эндопротезирование тазобедренного сустава, остеосинтез трубчатых костей – 17,1%;
- Варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей – 5,3%;
- Онкологические заболевания – 3,5%;
- Тромбофлебиты подкожных вен в анамнезе – 2,9%;
- Посттромботическая болезнь – 2,9%;
- Приём гормональных препаратов – 1,8%;
- Антибактериальная терапия – 1,8%;
- Ожирение – 1,8%;

Таким образом, подавляющее большинство ТГВ носило идиопатический характер – 62,9%. В нашем исследовании пациенты с идиопатическим ТГВ принимали антикоагулянты минимум 6 месяцев.

Наиболее часто встречаемыми симптомами являются отёк и боль в нижних конечностях, что имеет высокую диагностическую значимость (таблица 4).

Таблица 4

Клиническая картина венозного тромбоза при поступлении в стационар

Симптомы	Отёк	Боль	Цианоз	Судороги	Отсутствие симптомов
Абс.	164	115	22	19	6
%	96,5	67,6	12,9	11,2	3,5

Данные симптомы служат первым признаком настороженности пациента и причиной обращения за медицинской помощью. Именно клиника нарушения венозного оттока из нижней конечности приводит к снижению КЖ пациентов с ТГВ, воздействуя как на физическое функционирование человека дома и в обществе, так и на психологический статус.

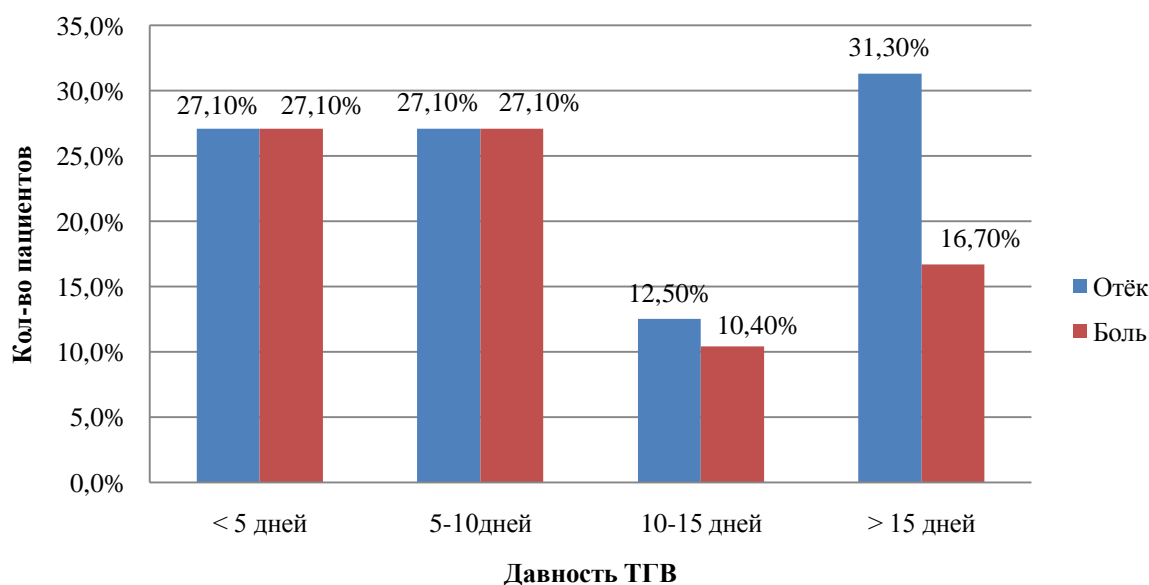


Рис. 10. Динамика отёка и боли у пациентов 1 группы при поступлении в зависимости от давности ТГВ

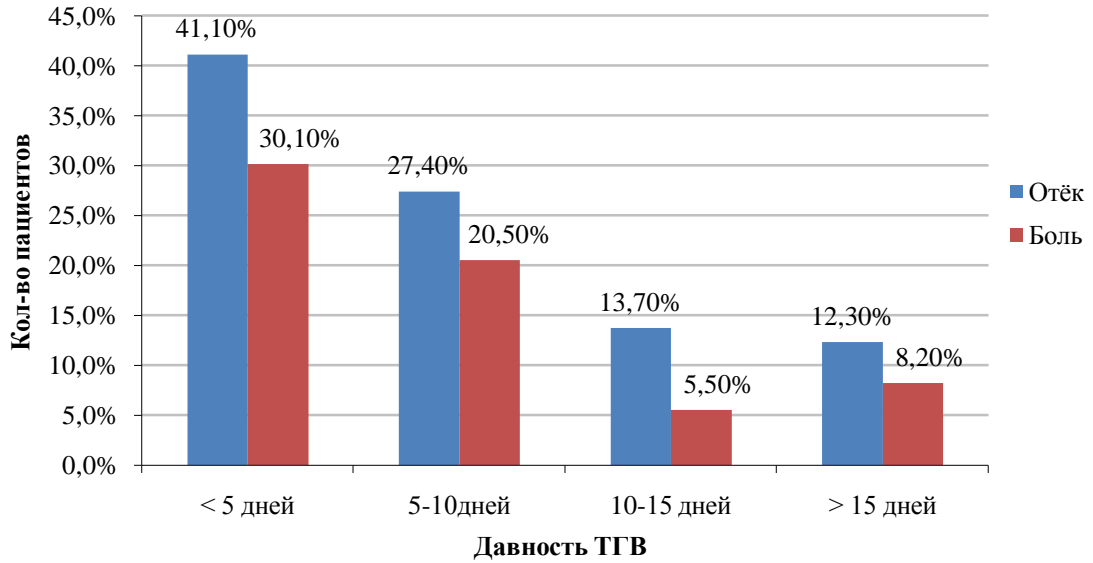


Рис. 11. Динамика отёка и боли у пациентов 2 группы при поступлении в зависимости от давности ТГВ

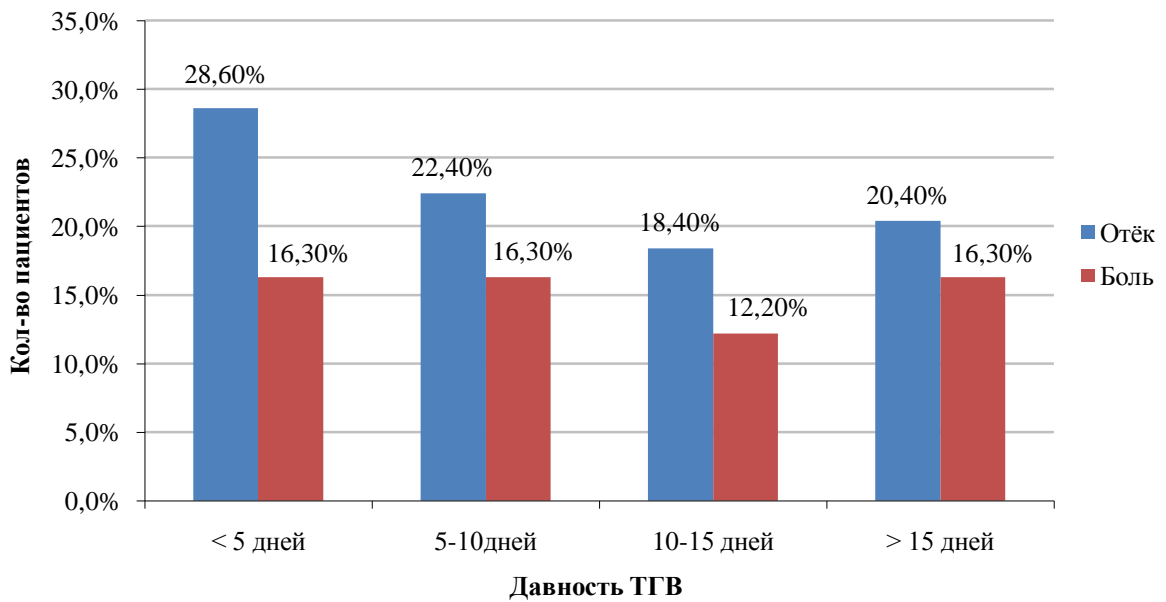


Рис. 12. Динамика отёка и боли у пациентов 3 группы при поступлении в зависимости от давности ТГВ

Мы распределили пациентов по давности заболевания в исследуемых группах по двум клиническим признакам отёк и боль в нижних конечностях (рисунок 10, 11, 12). Отмечено, что количество больных с отёком постоянно при любой давности патологического процесса, а болевой синдром уменьшается во всех группах при увеличении срока заболевания, что обусловлено компенсаторной способностью венозных коллатералей. Сроки ТГВ играют важную роль в течении заболевания и могут отразиться на эффективности антикоагуляции и КЖ пациентов, потому что, если человек не испытывает боль в ногах, соответственно он может выполнять небольшую работу по дому, незначительные физические нагрузки и меньше переживать за своё состояние.

Для определения тактики лечения важным является определение локализации и характера проксимальной границы тромба. Одним из главных компонентов длительности АКТ является протяженность венозного тромбоза. Согласно данным Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО при дистальном тромбозе длительность АКТ составляет 3 месяца, а при проксимальном - 6 месяцев (без учёта факторов риска).

Таблица 5

## Классификация локализации ТГВ в исследуемых группах по LET

Классификация LET	Варианты АКТ		
	1 группа Ривароксабан (48 пациентов)	2 группа НМГ + Варфарин (73 пациента)	3 группа НМГ + Ривароксабан (49 пациентов)
1 класс	1 (2,1%)	2 (2,7%)	3 (6,1%)
2 класс	11 (22,9%)	23 (31,5%)	12 (24,5%)
3 класс	35 (72,9%)	47 (64,4%)	29 (59,2%)
4 класс	1 (2,1%)	1 (1,4%)	5 (10,2%)

По классификации LET в трёх группах чаще встречается 3 класс (тромбоз ОБВ и подвздошных вен) и 2 класс (тромбоз ПкВ, СБВ и ГБВ) и меньшее количество 1 класса (тромбоз вен голени) и 4 класса (тромбоз НПВ) (таблица 5). Распространённость указанных классов встречается наиболее часто с учётом клинической картины. Например, при тромбозе суральных вен отёк незначительный или может отсутствовать за счёт проходимых вен-компенсаторов (ГБВ) или мощных коллатералей (в нашем исследовании это отмечено у 6 (3,5%) пациентов), и диагноз можно установить только при инструментальных методах исследования. Тромбоз ОБВ и подвздошных вен характеризуется отёком голени и бедра, что приводит к немедленному обращению пациента за медицинской помощью и последующей госпитализации. Низкие показатели тромбоза НПВ в нашем исследовании определены преимущественно за счёт позднего обращения за медицинской помощью у пожилых пациентов и преобладанием хирургических методов профилактики при данном тромбозе.

В исследуемых группах проксимальная граница тромба чаще отмечена в ОБВ (рисунок 13).

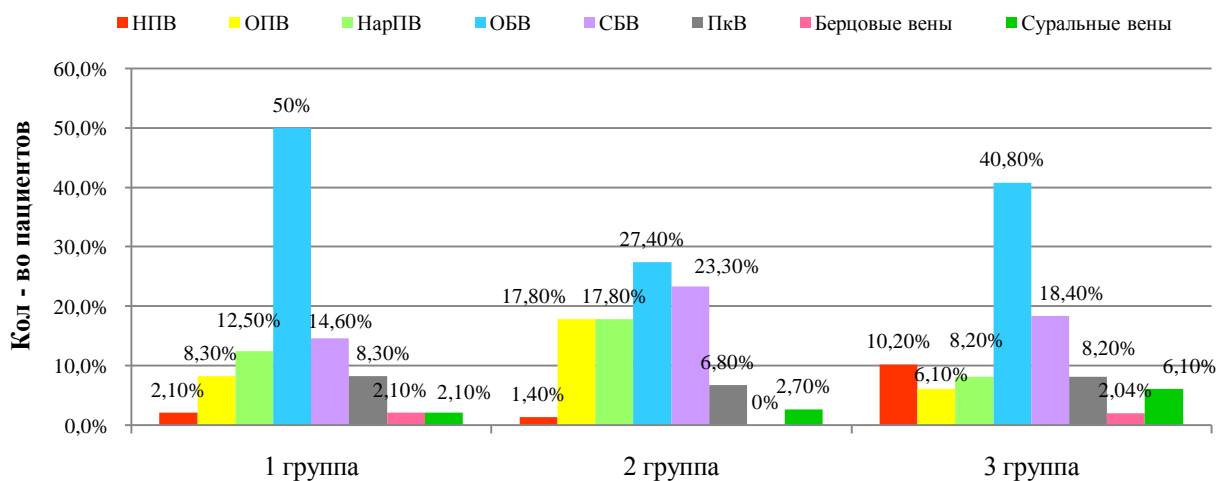


Рис. 13. Локализация проксимальной границы тромба в исследуемых группах



Таким образом, в нашем исследовании значительное количество пациентов с проксимальным тромбозом, которые принимали антикоагулянты минимум 6 месяцев, что и было временной конечной точкой наблюдения. АКТ сроком до 3 месяцев проведена пациентам с тромбозом суральных и берцовых вен без распространения на ПкВ и отсутствия факторов риска.

По характеру верхушки тромба выделены группы: флотирующие, пристеночные и окклюзионные тромбы (таблица 6).

Таблица 6

Характер проксимальной границы тромба в исследуемых группах  
(абсолютные и относительные величины)

Характер проксимальной части тромба	Варианты антикоагулянтной терапии		
	1 группа Ривароксабан (n=48)	2 группа НМГ+Варфарин (n=73)	3 группа НМГ+Ривароксабан (n=49)
Флотирующий	25 (52,1%)	33 (45,2%)	29 (59,2%)
Пристеночный	2 (4,2%)	12 (16,4%)	6 (12,4%)
Окклюзионный	21 (43,8%)	28 (38,4%)	14 (28,6%)

В 1 группе флотирующие тромбы отмечены - у 25 пациентов, во 2 группе - у 33 пациентов и в 3 группе - у 29 пациентов. Окклюзионная форма в 1 группе - у 21 пациента, во 2 группе - у 28 пациентов и в 3 группе - у 14 пациентов. Для флотирующих тромбов обязательным является выявление его длины, так как это определяет тактику лечения. Длина флотирующего тромба более 4 см рассматривалась нами как критерий не включения в исследование и показанием к хирургической профилактике. Увеличение длины флотирующей части до 4 см на фоне АКТ являлось конечной точкой эффективности терапии. Динамический ультразвуковой контроль флотирующих тромбов, а именно, его размеров, фиксация к стенке вены

является объективным показателем эффективности проводимого лечения при сравнении пероральных и парентеральных антикоагулянтов.

Однако при наличии окклюзионной формы тромба не стоит недооценивать, казалось бы, спокойное течение заболевания, потому что отмечены случаи перехода данной формы во флотирующую, что может потребовать изменения тактики ведения пациента. Поэтому все пациенты, находясь в стационаре, проходили периодический ультразвуковой контроль. В нашем исследовании наблюдался один пациент с данной формой течения тромбоза, у которого тромб находился в ОБВ при «работающих» ГБВ и БПВ из окклюзионного стал флотирующим. Это потребовало отмену подобранных под контролем МНО пероральных антикоагулянтов и назначение НМГ.

Всего флотирующих тромбов составило 87 случаев. Наибольшее количество отмечено в ОБВ – 47(56%) случаев, что обусловлено впадением в эти сегменты крупных магистральных притоков: ГБВ и БПВ, последние, в свою очередь, омывают верхушку тромба, мешая фиксироваться к стенке вены (рисунок 14).

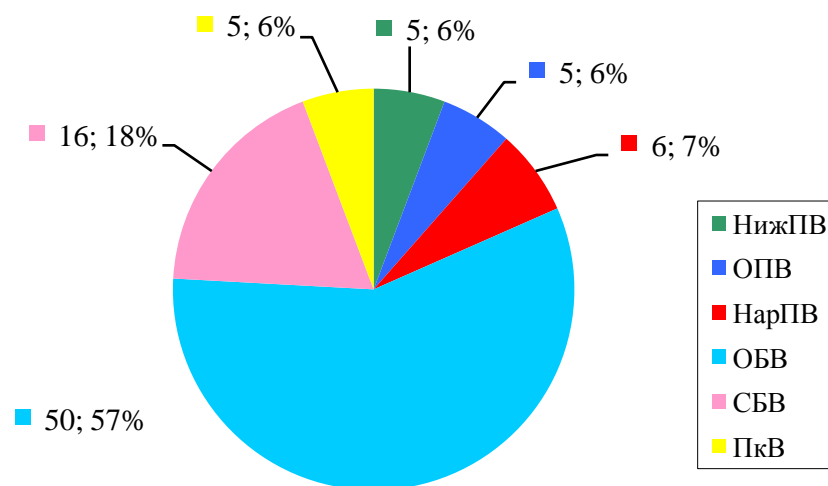


Рис. 14. Локализация флотирующих тромбов в сегментах вен

При распределении флотирующих тромбов по группам также наибольшее количество в ОБВ (рисунок 15).

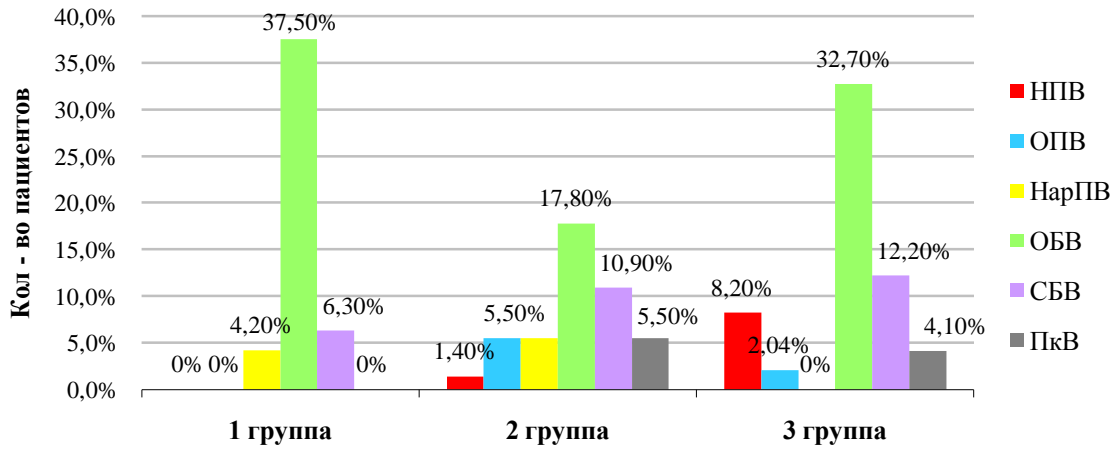


Рис. 15. Распределение флотирующих тромбов по локализации в исследуемых группах

Следует отметить, что во 2 и 3 группах имеются флотирующие тромбы в НПВ (1,4% случаев и 8,2% случаев соответственно). Мы предпочли применение НМГ как стартовую терапию при данной локализации венозного тромбоза, аргументировав этот выбор опытом эффективной работы парентеральных антикоагулянтов.

Таким образом, полученные клинические данные позволяют утверждать, что отёк и боль в нижних конечностях имеют высокую диагностическую значимость при подозрении на ТГВ. Это позволяет направить пациента на УЗДС, которое является не только диагностическим инструментом, но и показателем эффективности и длительности проводимой АКТ. Наиболее часто встречаются пациенты с тромбозом илиофemorального сегмента (3 класс по классификации LET) и с тромбозом СБВ и ПкВ (2 класс по классификации LET). Флотирующие тромбы встречаются чаще в ОБВ, что обусловлено особенностями гемодинамики.

### **3.2. Результаты эффективности различных вариантов АКТ на стационарном этапе лечения**

По динамике длины и диаметра, срокам фиксации флотирующих тромбов, степени реканализации можно оценить эффективность АКТ. От данных показателей зависит тактика лечения, время пребывания пациента в стационаре. Применение ривароксабана, в отличие от АВК, не требует контроля показателей коагулограммы, и оценку его эффективности необходимо проводить именно с позиции УЗДС. В данной главе рассматриваются результаты лизиса и фиксации флотирующих тромбов, а также реканализация окклюзионных и пристеночных тромбов на стационарном этапе лечения при различных вариантах АКТ. Пристеночные и окклюзионные формы проксимальной части тромба в нашем исследовании представлены как стабильные тромбы, которые не имеют свободной флотирующей части.

#### **3.2.1. Результаты пациентов 1 группы**

В 1 группе больных с флотирующими тромбами было 25 человек, со стабильными тромбами – 23 пациента. При поступлении длина флотирующих тромбов составила в среднем –  $24,2 \pm 9,2$  мм, диаметр –  $7,6 \pm 2,5$  мм (таблица 7). На 4-5 день у 4 (16%) пациентов наблюдалась отрицательная ультразвуковая динамика, увеличение длины и диаметра тромба до  $29,0 \pm 8,2$  мм ( $p=0,01$ ) и  $8,4 \pm 1,3$  мм ( $p=0,008$ ) соответственно. Поскольку длина флотирующей части тромба у всех пациентов не превышала 40 мм, это позволило в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО [104, 105] продолжить АКТ. В связи, с чем пациенты были переведены на лечебную дозировку эноксапарина натрия. У остальных 21 (84%) пациента длина и диаметр флотирующей части тромба уменьшилась ( $19,4 \pm 4,3$  мм;  $p=0,02$  и  $5,6 \pm 1,3$  мм;  $p=0,01$  соответственно). У 3 пациентов отмечена фиксация флотирующей

части уже на 4-5 день. Этим пациентам в дальнейшем выполнено УЗДС, на котором отрицательной динамики не отмечено.

Таблица 7

Динамика длины и диаметра (мм) флотирующих тромбов у пациентов 1 группы в стационаре

Размеры (n=25)	Сроки наблюдения в стационаре				
	Исходно (M±m)	4-5 день (M±m)	8-10 день (M±m)	12-14 день (M±m)	>14 дней (M±m)
Длина (мм)	<b>24,2±9,2</b>	21 (84%) случаев <b>19,4±14,3*</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>
		4 (16%) случаев <b>29,0±10,2*</b>	4 (16%) случаев <b>25,3±14,2**</b>		
Диаметр (мм)	<b>7,6±2,5</b>	21 (84%) случаев <b>5,6±3,0*</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>
		4 (16%) случаев <b>8,4±1,3*</b>	4 (16%) случаев <b>4,7±2,3*</b>		

Примечание:

\*- значимые отличия от исходных показателей размера флотирующих тромбов ( $p < 0,05$ );

\*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями размера флотирующих тромбов ( $p > 0,05$ ).

На 8-10 день у 4 (16%) пациентов, принимавших НМГ, длина верхушки тромба существенно не изменилась и составила в среднем  $25,3 \pm 4,2$  мм, но наблюдались статистически значимые отличия по диаметру флотирующего тромба, который уменьшился до  $4,7 \pm 2,3$  мм ( $p = 0,002$ ). Фиксация тромбов у 4 пациентов отмечена на 12-14 дни (таблица 7). Анализ результатов при выяснении причины отрицательной ультразвуковой динамики показал, что у 4 (16%) пациентов выявлена давность ТГВ более 10 дней, а у 21 (84%) пациента - 10 дней и меньше.

Таким образом, достоверные отличия по уменьшению размеров тромба в 1 группе наблюдаются на 4-5 сутки, и к 12 дню пациентов с

флотирующими тромбами не было. У 23 пациентов 1 группы с пристеночной и окклюзионной формами тромба отрицательной ультразвуковой динамики не выявлено, что позволило принимать ривароксабан по общепринятой схеме (рисунок 16).

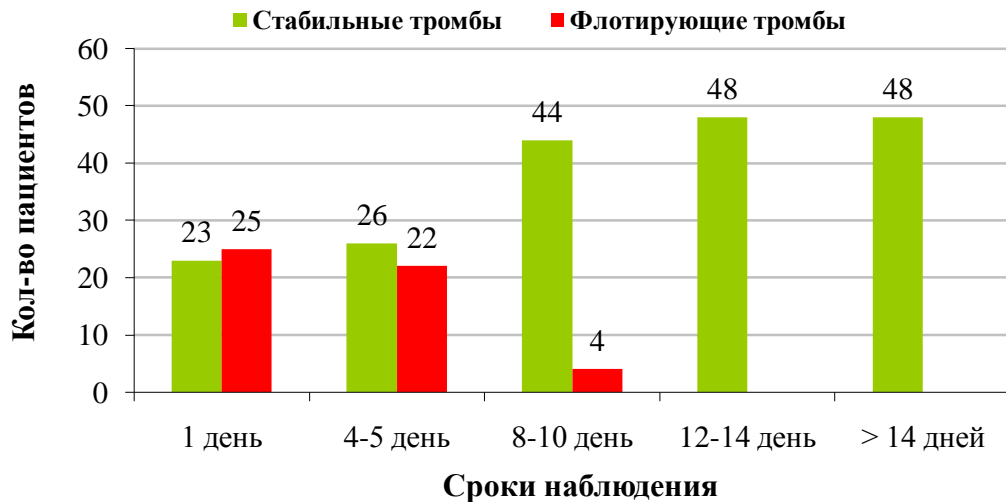


Рис. 16. Динамика количества пациентов со стабильными и флотирующими тромбами в 1 группе на стационарном этапе лечения

Приводим клинические наблюдения. Больная К. 47 лет поступила через 14 дней от начала заболевания с жалобами на боль и отек в правой голени. Объективно: правая голень отечна, цианотична. В средней трети голень увеличена в объеме до 4 см. Симптомы Хоманса и Мозеса положительные. Выполнено УЗДС вен нижних конечностей, на котором на правой нижней конечности определяется флотирующий тромб в ОБВ, длиной 30 мм, диаметром 6,8 мм. ГБВ и БПВ проходимы (рисунок 17).

Больной назначен постельный режим, ривароксабан по 15 мг 2 раза в день, нимулид 100 мг 2 раза в день, эластическая компрессия и возвышенное положение правой нижней конечности.

На контрольном УЗДС на 5 сутки отмечается увеличение длины флотирующей части до 40 мм, диаметр не увеличился (рисунок 18), в связи с

чем больная была переведена на лечебную дозировку эноксапарина натрия 0,8 мл 2 раза в день подкожно.

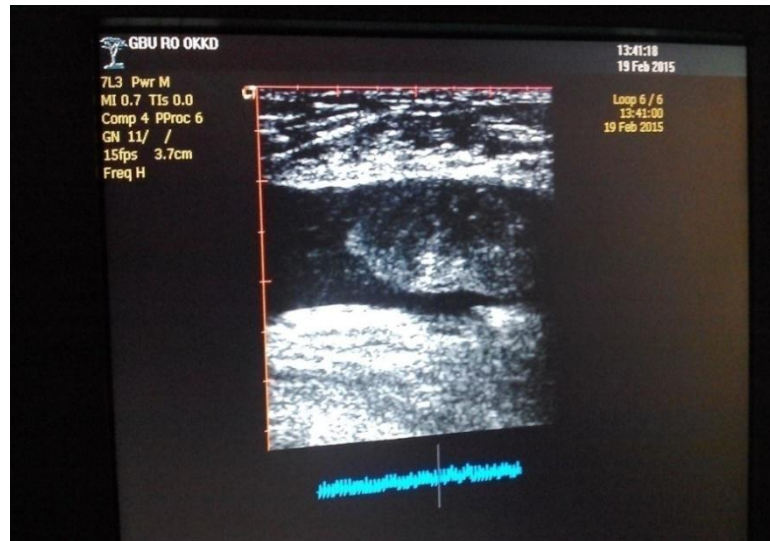


Рис. 17. Ультразвуковая сканограмма пациентки 1 группы при поступлении. Длина 30 мм, диаметр 6,8 мм

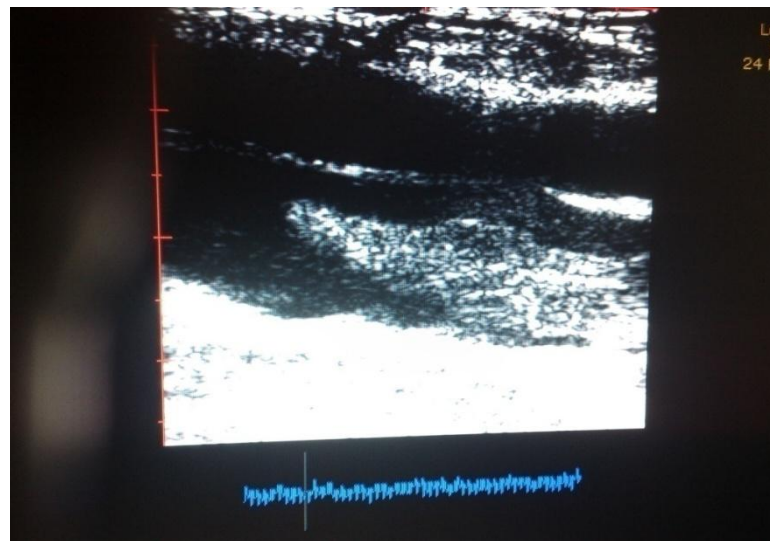


Рис. 18. Ультразвуковая сканограмма пациентки 1 группы на 5 день. Отмечается увеличение длины флотирующей части до 40 мм, диаметр 6,8 мм

На контрольном УЗДС правой нижней конечности на 10 день длина флотирующей части и диаметр тромба уменьшились до 27,1 мм и 5,6 мм соответственно (рисунок 19).

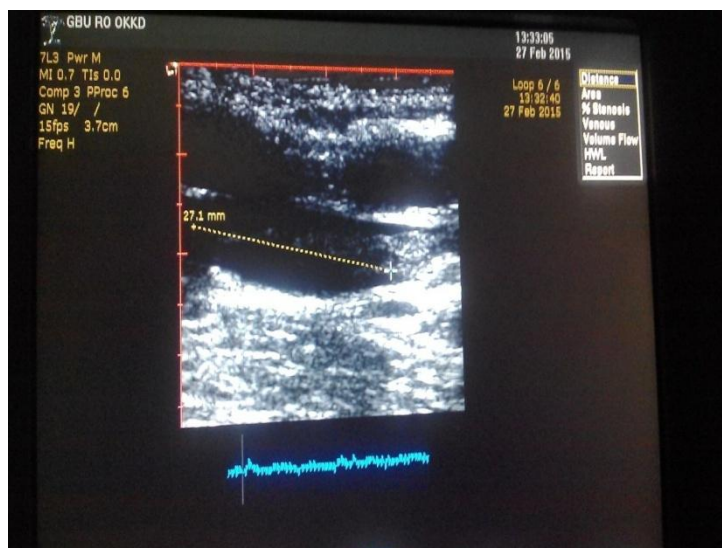


Рис. 19. Ультразвуковая сканограмма пациентки 1 группы на 10 день. Отмечается уменьшение длины флотирующей части до 27,1 мм и диаметра 5,6 мм

Приём НМГ был продолжен. Фиксация флотирующей части у пациентки К. отмечена на 13 день, после чего она выписана на амбулаторное лечение (рисунок 20).



Рис. 20. Ультразвуковая сканограмма пациентки 1 группы на 13 день. Отмечается фиксация флотирующей части

Больной рекомендован приём ривароксабана в лечебной дозировке (15 мг 2 раза в день) до 3 недель с последующим переходом на поддерживающую дозу 20 мг 1 раз в день. К моменту выписки отек голени и



болевой синдром купированы. В отдалённом периоде через 3 месяца в ОБВ отмечается полная степень реканализации. Клинически больная отмечает преходящие отёки и судороги на правой нижней конечности. Эпизодов ТЭЛА за время наблюдения не было.

Данный клинический пример демонстрирует, что у пациентов со сроком заболевания более 10 дней приём эноксапарина натрия более эффективен в лизисе тромба.

Приводим другое клиническое наблюдение. Больной Н. 61 год поступил с 3-х суточным ТГВ левой нижней конечности. Объективно: левая голень увеличена в объёме, болезненна при пальпации, цианотична. Симптомы Хоманса и Мозеса положительные. Выполнено УЗДС вен нижних конечностей, на котором определяется тромб в СБВ слева, длиной 35 мм, диаметром 7,2 мм, слабо флотирует в продольной плоскости (рисунок 21). БПВ и ГБВ проходимы. Назначен ривароксабан в лечебной дозе.

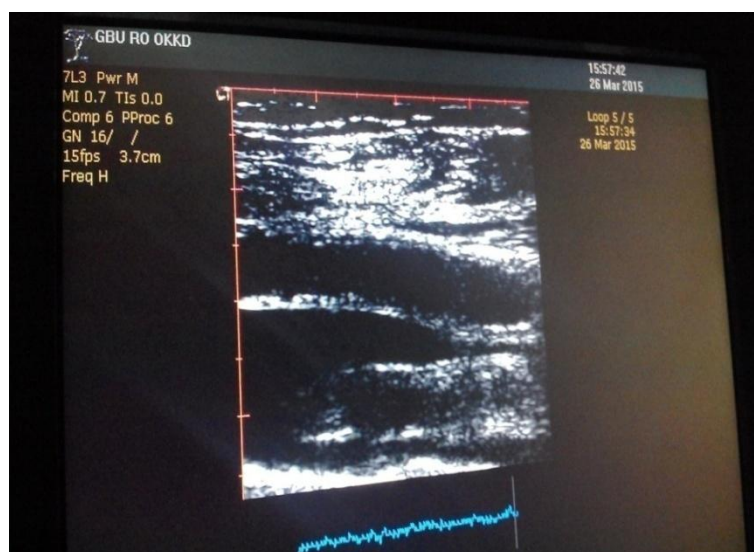


Рис. 21. Ультразвуковая сканограмма пациента 1 группы при поступлении. Длина 35 мм, диаметр 7,2 мм

На 5 сутки на контрольном УЗДС длина флотирующей части уменьшилась до 25 мм, диаметр до 5,9 мм (рисунок 22).



Рис. 22. Ультразвуковая сканограмма пациента 1 группы на 5 день. Отмечается уменьшение длины флотирующей части до 25 мм, диаметр 5,9 мм

Терапия ривароксабаном была продолжена. Фиксация флотирующей части у данного пациента отмечена на 8 сутки (рисунок 23).



Рис. 23. Ультразвуковая сканограмма пациента 1 группы на 8 день. Отмечается фиксации флотирующего тромба

Больной в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями приёма ривароксабана по схеме. Через 1 месяц в верхней трети СБВ наблюдается хорошая степень реканализации. Клинически отёк и болевой синдром не беспокоит. Эпизодов ТЭЛА не наблюдалось.

Данный клинический пример показывает, что у пациентов со сроком заболевания до 10 дней приём ривароксабана ведёт к лизису головки тромба на 4 день и его фиксации в срок до 8 суток.

В 1 группе отмечено, что у 6 пациентов стабилизация вершины тромба произошла через уменьшение (лизис) тромба без его фиксации к стенке вены. У данных пациентов флотирующий тромб находился в СБВ при нетромбированных ГБВ и БПВ. Из них 3 больных принимали ривароксабан без отрицательной динамики, другие 3 пациента с отрицательной динамикой принимали НМГ. Срок стабилизации флотирующего тромба в первом случае произошел на 8-9 день, во втором случае на 12 день.

Приводим клиническое наблюдение. Больной Т. 69 лет поступил с ТГВ левой нижней конечности. Давность заболевания около 5 суток. Предъявлял жалобы на боли в икроножных мышцах, отёк левой голени. Объективно: симптомы Хоманса и Мозеса положительные, отёк левой голени + 4см по сравнению с правой голенью.

На УЗДС в ОБВ визуализируется полиэхогенная головка тромба, диаметром до 7,6 мм, длиной до 38 мм, выступающая из тромбированной СБВ. Слабо флотирует при нагрузочных пробах (рисунок 24). ГБВ и СФС проходимы. Назначен эноксапарин натрия 0,8 мл 2 раза в день подкожно с последующим переводом на ривароксабан по 15 мг 2 раза в день.

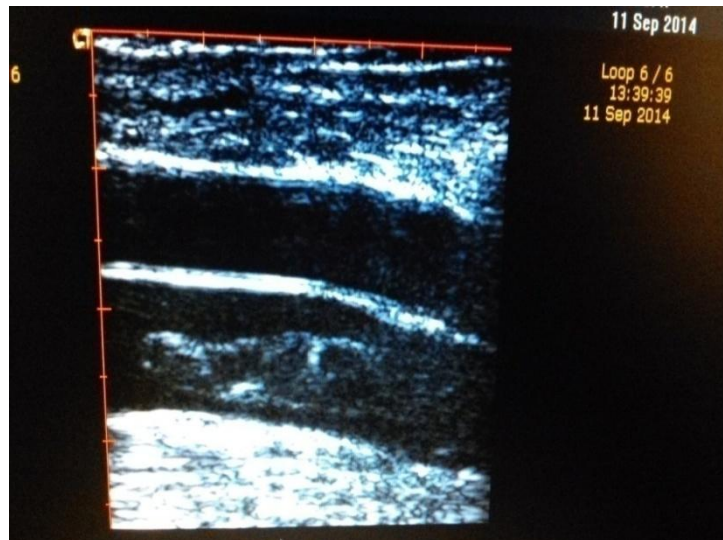


Рис. 24. Ультразвуковая сканограмма пациента 1 группы при поступлении. Длина 38 мм, диаметр 7,6 мм

На 6 день при контрольном исследовании диаметр верхушки тромба уменьшился до 5 мм с сохранением флотации. В остальном ультразвуковая картина прежняя. На 9 день длина и диаметр флотирующей части уменьшились до 18 мм и 2,5 мм соответственно (рисунок 25, 26).



Рис. 25. Ультразвуковая сканограмма пациента 1 группы на 6 день. Отмечается сохранение длины флотирующей части до 38 мм, и уменьшение диаметра до 5 мм



Рис. 26. Ультразвуковая сканограмма пациента 1 группы на 9 день. Отмечается уменьшение длины флотирующей части до 18 мм, и уменьшение диаметра до 2,5 мм

На 12 день при контрольном УЗДС флотирующей части не выявлено. Визуализируется окклюзионный тромб СБВ в верхней трети. На фоне лечения больной отмечает улучшение состояния: болевой синдром и отёк купированы. Признаков ТЭЛА не выявлено.

Данный клинический пример показывает, что причиной «лизиса» тромба послужили «работающие» ГБВ и БПВ, которые мешали ему фиксироваться к стенке вены, что при адекватной антикоагуляции способствовали уменьшению его длины и диаметра, трансформировав флотирующий тромб в окклюзионный.

### 3.2.2. Результаты пациентов 2 группы

Во 2 группе с флотирующими тромбами было 33 человека и со стабильными тромбами 40 пациентов. При поступлении длина и диаметр флотирующей части тромба составили до  $32,9 \pm 9,2$  мм и  $8,3 \pm 2,3$  мм, соответственно (таблица 8).

Динамика длины и диаметра (мм) флотирующих тромбов у пациентов 2 группы в стационаре

Размеры (n=33)	Сроки наблюдения в стационаре				
	Исходно (M±m)	4-5 день (M±m)	8-10 день (M±m)	12-14 день (M±m)	>14 дней (M±m)
Длина (мм)	<b>32,9±9,2</b>	<b>32,2±7,2**</b>	29 (87,8%) случаев <b>24,4±6,2*</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>
			5 (12,2%) случаев <b>30,0±5,2**</b>	<b>30,0±5,2**</b>	<b>31,2±6,4**</b>
Диаметр (мм)	<b>8,3±2,3</b>	<b>6,2±2,3*</b>	(87,8%) случаев <b>5,6±2,1* 29</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>
			5 (12,2%) случаев <b>3,9±0,6*</b>	<b>3,9±0,6**</b>	<b>3,4±0,4**</b>

Примечание:

\*- значимые отличия от исходных показателей размера флотирующих тромбов ( $p < 0,05$ );

\*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями размера флотирующих тромбов ( $p > 0,05$ ).

На 4-5 день длина тромба не изменилась и составила  $32,2 \pm 7,2$  мм ( $p > 0,05$ ), но диаметр уменьшился до  $6,2 \pm 2,3$  мм ( $p = 0,01$ ). У 4 пациентов на этом сроке произошла стабилизация флотирующей части тромба: у 2 пациентов с проксимальной границей в ОБВ флотирующая часть тромба фиксировалась и у 2 больных с проксимальной границей в СБВ при «работающих» ГБВ и БПВ флотирующая часть «лизировалась» до окклюзионной формы тромбоза. На 8-10 день отрицательной динамики у данных больных не отмечено.

На 8-10 сутки длина и диаметр флотирующих тромбов уменьшились до  $24,4 \pm 6,2$  мм ( $p = 0,01$ ) и  $5,6 \pm 2,1$  мм ( $p = 0,001$ ) соответственно у 29 (87,8%) пациентов. Однако у 5 (12,2%) больных наблюдалась длина флотирующей части без динамики -  $30,0 \pm 5,2$  мм ( $p > 0,05$ ), но с уменьшением диаметра



флотирующей части до  $3,9 \pm 0,6$  мм ( $p < 0,05$ ). У данных больных не удавалось достичь терапевтического диапазона МНО. Этим пациентам был имплантирован КФ в целях профилактики ТЭЛА, и фиксация тромба у них отмечена только на 25-26 дни. Остальные 29 (87,8%) пациентов на 12-14 сутки наблюдения флотации тромба не отмечено (таблица 8, рисунок 27).

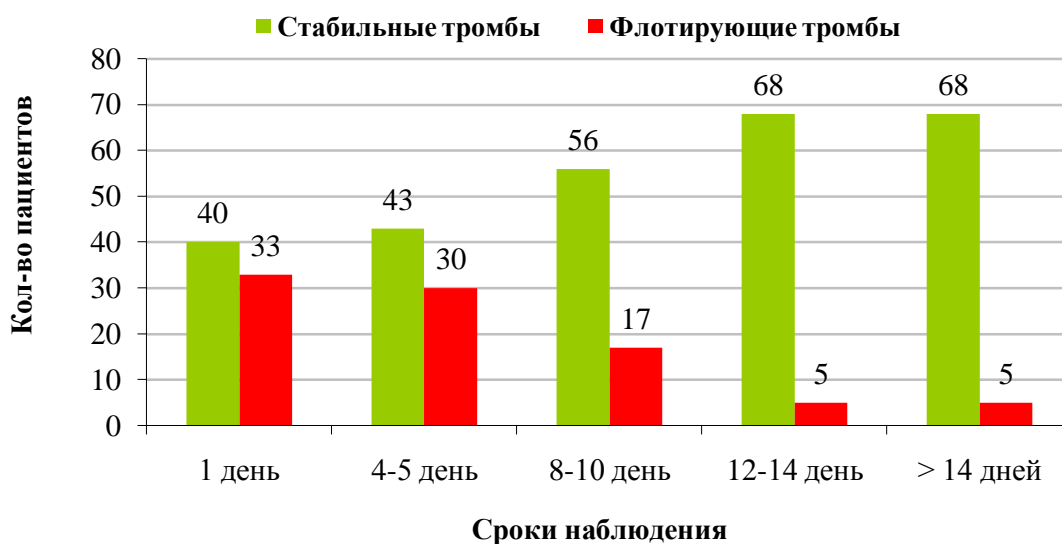


Рис. 27. Динамика количества пациентов со стабильными и флотирующими тромбами во 2 группе на стационарном этапе лечения

Среди пациентов с окклюзионной формой тромбоза наблюдался один, у которого произошла трансформация стабильного тромба в ОБВ во флотирующий.

Приводим клиническое наблюдение. Пациент Д. 47 лет поступил с клиникой 3-х суточного ТГВ левой нижней конечности. Клинически отёк голени +5 см, болезненность мышц при пальпации. По данным УЗДС проксимальная граница заканчивается в 13 мм выше сафено-феморального соустья, диаметр тромба 8,3 мм, флотации не выявлено, ГБВ и БПВ проходимы. Назначен эноксапарин натрия в дозе 0,8 мл 2 раза в день подкожно с последующим подбором дозы варфарина, нимесулид 100 мг 2 раза в день, эластическая компрессия нижней конечности.

При контрольном исследовании на 4 день проксимальная граница тромба в 11,3 мм выше сафено-фemorального соустья, флотирующая часть 40 мм, диаметр – 6,2 мм (рисунок 28).



Рис. 28. Ультразвуковая сканограмма пациента 2 группы на 4 день. Длина флотирующей части до 40 мм, диаметр до 6,2 мм

Клинических и инструментальных признаков за ТЭЛА не обнаружено, принято решение продолжить АКТ и назначен постельный режим.

На 12 и 16 дни длина тромба 20 мм, диаметр 4,3 мм. На 26 день тромб в ОБВ фиксирован своим проксимальным сегментом, имеет омываемую кровотоком часть длиной 7 мм, диаметр флотирующей части до 10 мм. По лабораторным данным, наблюдаются высокие показатели уровня МНО за время нахождения больного в стационаре (рисунок 29).



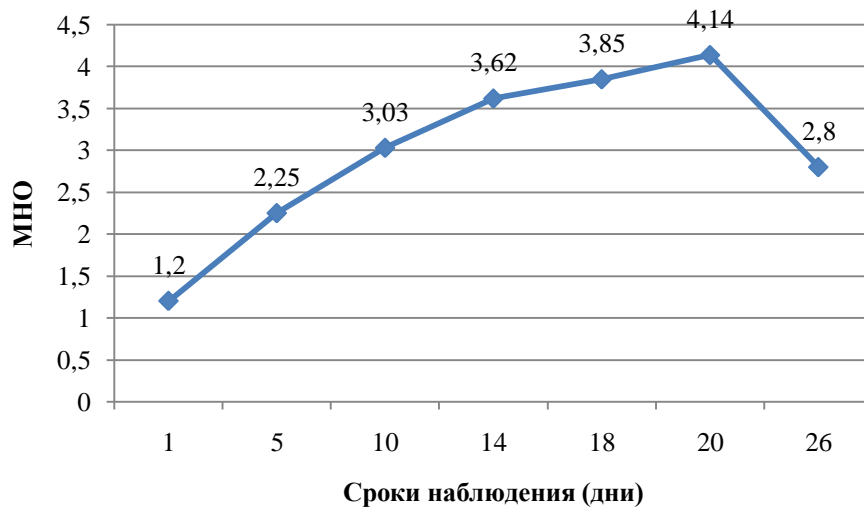


Рис. 29. Динамика уровня МНО пациента 2 группы за время нахождения в стационаре

В амбулаторном периоде через 1 месяц отмечается средняя степень реканализации тромба в ОБВ, слабая реканализация в СБВ и хорошая реканализация в ПкВ. На 6 месяц полная реканализация в ОБВ, в других сегментах без изменений.

Приводим другое клиническое наблюдение. Пациент П. 67 лет поступил с клиникой илиофemorального тромбоза правой нижней конечности. Давность заболевания около 2 недель. Из анамнеза проходил лечение по данному заболеванию в больнице по месту жительства, без значимого улучшения. Объективно: голень +5 см, бедро +7 см. Симптомы Хоманса и Мозеза отрицательные, что обусловлено давностью процесса.

На УЗДС вен нижних конечностей окклюзивный тромбоз ОБВ, ГБВ, СБВ в верхней трети, ствола БПВ. Тромботические массы распространяются в подвздошный сегмент до бифуркации НПВ с сохранением пристеночного кровотока. Назначено эноксапарин натрия в дозе 0,8 мл 2 раза в день подкожно с подбором дозы варфарина, нимесулид 100 мг 2 раза в день,

эластическая компрессия нижней конечности и в целях снижения газообразования в кишечнике мезим и эспумизан.

На 4 сутки при контрольном исследовании головка тромба выступает в просвет НПВ и флотирует на протяжении 3,0 см. Объем тромботических масс в подвздошном сегменте значительно уменьшился. Клинических и инструментальных признаков за ТЭЛА нет, принято решение продолжить АКТ.

При очередных контрольных исследованиях ультразвуковая картина существенно не изменилась. Длина флотирующей части в НПВ оставалась 3 см. В связи с чем больному на 18 день выполнена имплантация КФ (рисунок 30).

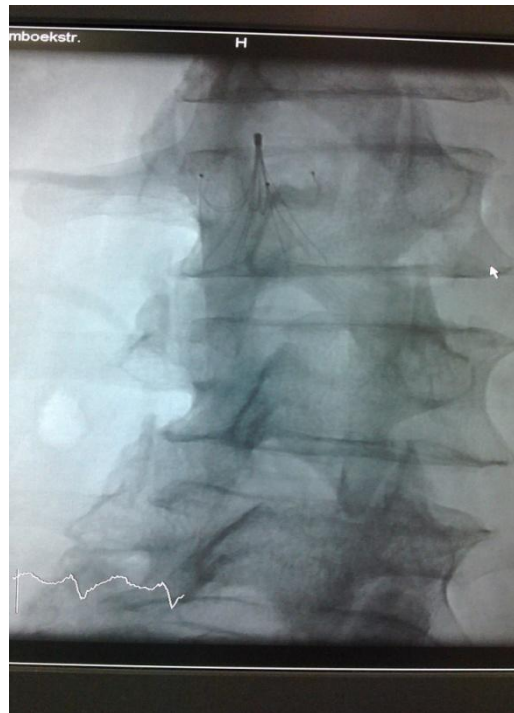


Рис. 30. Имплантация КФ у пациента 2 группы

Активная хирургическая тактика обусловлена ограничением времени пребывания в стационаре и опасениями лечащего врача развития ТЭЛА. Также целевое значение МНО было достигнуто только на 27 день (рисунок 31).



Рис. 31. Динамика уровня МНО пациента 2 группы за время нахождения в стационаре

В отдалённом периоде при УЗДС вен нижних конечностей наблюдается удовлетворительная реканализация подвздошного сегмента. ОБВ окклюзивно закрыта, БПВ средняя степень реканализации, ГБВ слабая реканализация СБВ в верхней трети начальная в средней и нижней трети слабая реканализация. В ПкВ удовлетворительная реканализация.

Данные клинические примеры указывают на необходимость периодического ультразвукового контроля не только флотирующих, но и стабильных тромбов. Применение варфарина в ряде случаев приводит к длительному пребыванию пациентов в стационаре, что обусловлено подбором дозы препарата.

Таким образом, достоверные отличия в динамике лизиса тромба во 2 группе наблюдались только на 8-10 сутки в 87,8% случаев. У 12,2% пациентов флотирующие тромбы не лизировались, что потребовало выполнить хирургическую профилактику ТЭЛА.

### 3.2.3. Результаты пациентов 3 группы

В 3 группе пациентов с флотирующими тромбами было 29 человек, а со стабильными тромбами 20 пациентов. При поступлении длина флотирующей части тромба составила  $32,8 \pm 6,1$  мм, диаметр –  $6,6 \pm 3,2$  мм (таблица 9).

Таблица 9

Динамика длины и диаметра (мм) флотирующих тромбов у пациентов 3 группы в стационаре

Размеры (n=29)	Сроки наблюдения в стационаре				
	Исходно (M±m)	4-5 день (M±m)	8-10 день (M±m)	12-14 день (M±m)	>14 дней (M±m)
Длина (мм)	<b>32,8±6,1</b>	<b>28,1±7,3*</b>	<b>18,9±11,4*</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>
Диаметр (мм)	<b>6,6±3,2</b>	<b>3,5±1,9*</b>	<b>3,04±0,7**</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>

Примечание:

\*- значимые отличия от исходных показателей размера флотирующих тромбов ( $p < 0,05$ );

\*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями размера флотирующих тромбов ( $p > 0,05$ ).

На 4 день у 24 пациентов длина тромба уменьшилась до  $28,1 \pm 7,3$  мм ( $p = 0,03$ ), диаметр до  $3,5 \pm 1,9$  мм ( $p = 0,04$ ), верхушка тромба фиксировалась у 5 пациентов.

На 8 сутки наблюдалась фиксация тромба ещё у 7 пациентов и лизис тромба у 10 пациентов. Флотация тромба наблюдалась у 7 человек, среди которых наблюдалось преимущественно уменьшение длины, без статистически значимых изменений диаметра флотирующей части ( $18,9 \pm 11,4$  мм ( $p = 0,004$ ), диаметр –  $3,04 \pm 0,7$  мм ( $p > 0,05$ ).

На 12 день все тромбы были без признаков флотации. Среди стабильных тромбов отрицательной динамики нет (рисунок 32). При

выписки из стационара пациентам назначен ривароксабан по 15 мг 2 раза в день до 3 недель с последующим переходом на 20 мг 1 раз в день.

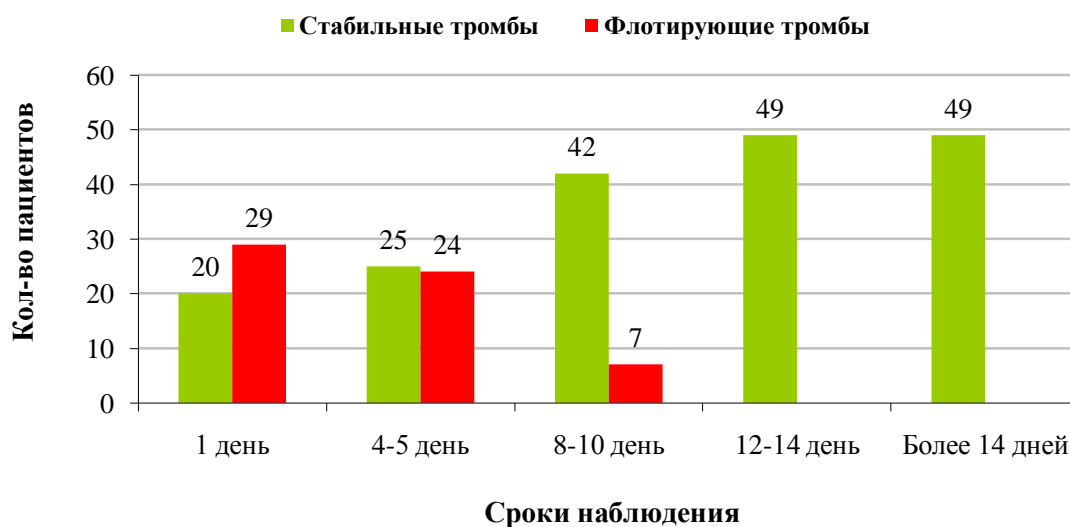


Рис. 32. Динамика количества пациентов со стабильными и флотирующими тромбами в 3 группе на стационарном этапе лечения

Полученные данные указывают, что у пациентов 1 и 3 групп стабильных тромбов на 8-10 день больше, чем во 2 группе (85,4% и 85,7% против 76,7% соответственно). Более того, на 12–14 сутки в 1 и 3 группах достигнута полная стабилизация тромбов (100%), а во 2 группе в 93,2% (рисунок 26, 27, 32). Отрицательная динамика имела место в 1 группе у 16% пациентов и потребовала отмену ривароксабана и назначение НМГ. Тогда как во 2 группе без динамики уменьшения длины тромба было у 12,2% пациентов, и им пришлось выполнить хирургическую профилактику ТЭЛА.

Стабилизация флотирующих тромбов определяет время нахождения больных в стационаре. Как видно из рисунка 33, меньшее количество дней у пациентов 1 и 3 групп ( $8,6 \pm 2,6$  дней и  $9,7 \pm 3,3$  дней;  $p > 0,05$ ) в сравнении со 2 группой ( $12,8 \pm 4,1$  дней;  $p < 0,05$ ).

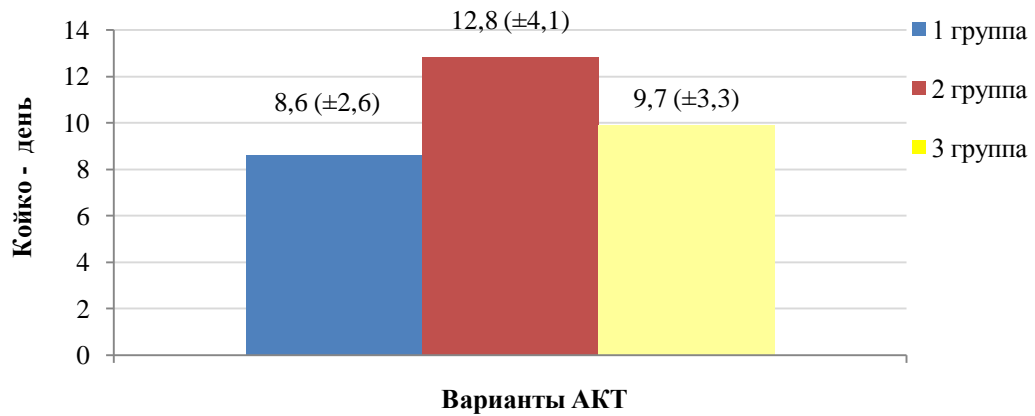


Рис. 33. Количество койко-дней у пациентов различных групп

Примечание: статистически значимые отличия в межгрупповом сравнении ( $p < 0,05$ ) ( $P_{t_{1-2}} < 0,05$ ;  $P_{t_{1-3}} > 0,05$ ;  $P_{t_{3-2}} < 0,05$ ).

Следовательно, применение ривароксабана сопряжено с уменьшением койко-дней, что напрямую обусловлено стабилизацией флотирующих тромбов и отсутствием подбора дозы, которое необходимо при использовании варфарина.

На стационарном этапе у всех пациентов оценивались лабораторные показатели коагулограммы и биохимический анализ крови для выявления пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. Представленные данные биохимического анализа крови свидетельствуют об отсутствии противопоказаний и безопасности применения ривароксабана как при поступлении, так и в динамике.

Также отмечено, что антикоагулянт не влияет на показатели МНО и АЧТВ, которые на начальном этапе лечения изменяются достаточно хаотично и не являются показателями контроля антикоагуляции. Однако отмечено увеличение уровня тромбинового времени с  $15,8 \pm 1,6$  сек до  $17,6 \pm 1,01$  сек ( $p > 0,05$ ) на 8-10 день, что свидетельствует о тенденции к гипокоагуляции (таблица 10).

Динамика показателей коагулограммы и биохимических показателей крови у пациентов 1 группы в стационаре

Показатель (референсные значения)	Исходные показатели (M±m)	4-5 день (M±m)	8-10 день (M±m)
МНО (0,8-1,2)	1,6±0,4	1,7±0,5**	1,5±0,6**
АЧТВ (25-37 сек)	32,9±3,9	29,01±8,6**	29,9±5,4**
ТВ (13–24 сек)	15,8±1,6	18,3±5,1**	17,6±1,01**
Креатинин (80-115 мкмоль/л)	101,8±9,1	-	84,8±8,5**
Мочевина (2,8–7,2 ммоль/л)	6,7±0,2	-	6,4±0,7**
АСТ (до 37 Ед/л)	21,1±4,8	-	20,9±3,3**
АЛТ (до 40 Ед/л)	21,03±5,8	-	22,8±4,2**

Примечание:

\* - показатели статистически значимо отличающиеся от показателей до лечения ( $p < 0,05$ ),

\*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями ( $p > 0,05$ ).

Во 2 группе отмечено статистически значимое увеличение уровня МНО с первого дня и достижение терапевтического диапазона на 8-10 день (с  $1,4 \pm 0,5$  до  $2,51 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ) соответственно) (таблица 11).

На 8-10 день наблюдался 21 (28,8%) пациент с низким или высоким уровнем МНО, число пациентов с терапевтическим значением МНО составило 52 (71,3%) (рисунок 34). МНО  $< 2,0$  отмечено у 9 (12,3%) пациентов, среди которых 5 (6,8%) больных были с флотирующими тромбами. Стабилизация головки тромба на данном этапе не произошла, после чего им был имплантирован КФ. Уровень МНО  $> 3,0$  отмечен у 12 (16,4%) больных. У данных пациентов наблюдались только малые кровотечения: десневые, носовые.

Динамика показателей коагулограммы и биохимических показателей крови у пациентов 2 группы в стационаре

Показатель (референсные значения)	Исходные показатели (M±m)	4-5 день (M±m)	8-10 день (M±m)
МНО (0,8-1,2)	1,4±0,5	1,86±0,7*	2,51±0,6*
АЧТВ (25-37 сек)	37,9±8,7	41,1±4,9*	50,2±6,5*
ТВ (13–24 сек)	21,7±11,5	29,6±8,3**	21,2±9,2**
Креатинин (80-115 мкмоль/л)	103,6±6,5	-	96,5±15,8**
Мочевина (2,8–7,2 ммоль/л)	5,8±2,8	-	5,2±1,2**
АСТ (до 37 Ед/л)	23,8±5,7	-	19,7±4,3**
АЛТ (до 40 Ед/л)	26,6±6,5	-	28,2±5,5**

Примечание:

\* - показатели статистически значимо отличающиеся от показателей до лечения ( $p < 0,05$ ),

\*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями ( $p > 0,05$ ).

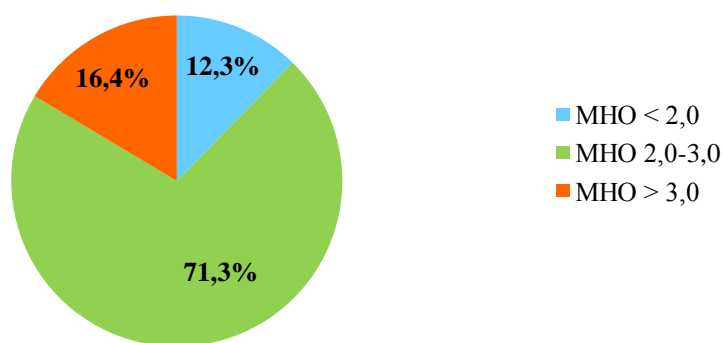


Рис. 34. Значение уровня МНО на 8–10 сутки у пациентов 2 группы

Уровень АЧТВ увеличивался к 8-10 суткам (с 37,9±8,7 сек до 50,2±6,5 сек;  $p < 0,05$ ), что указывает на эффективность применения на начальном этапе АКТ эноксапарина натрия (таблица 11). Достоверных различий от исходных данных по уровню ТВ не получено. К 4-5 дню оно нарастало



( $29,6 \pm 8,3$  сек;  $p > 0,05$ ), на 8-10 день уменьшилось ( $21,2 \pm 9,2$  сек;  $p > 0,05$ ). Биохимические показатели находились в нормальном значении, достоверных отличий в динамике не получено (таблица 11).

Таким образом, у пациентов получавших НМГ и варфарин, наблюдаются изменения показателей коагулограммы в сторону гипокоагуляции за счёт уровня МНО и АЧТВ. У пациентов, принимавших ривароксабан, достоверных отличий в показателях коагулограммы не отмечено. Однако об эффективности его применения свидетельствуют данные УЗДС.

Таблица 12

Динамика показателей коагулограммы и биохимических показателей крови у пациентов 3 группы в стационаре

Показатель (референсные значения)	Исходные показатели (M $\pm$ m)	4-5 день (M $\pm$ m)	8-10 день (M $\pm$ m)
МНО (0,8-1,2)	1,14 $\pm$ 0,1	1,56 $\pm$ 0,4**	1,26 $\pm$ 0,1**
АЧТВ (25-37сек.)	35,03 $\pm$ 10,5	31,4 $\pm$ 3,5**	31,9 $\pm$ 4,5**
ТВ (13–24 сек)	22,7 $\pm$ 9,5	21,5 $\pm$ 12,9**	22,2 $\pm$ 12,3**
Креатинин (80-115 мкмоль/л)	98,5 $\pm$ 3,1	-	102,8 $\pm$ 5,6**
Мочевина (2,8–7,2 ммоль/л)	6,2 $\pm$ 3,4	-	6,8 $\pm$ 4,2**
АСТ (до 37 Ед/л)	26,1 $\pm$ 9,1	-	32,7 $\pm$ 7,4**
АЛТ (до 40 Ед/л)	28,9 $\pm$ 10,4	-	30,5 $\pm$ 6,8**

Примечание:

\* - показатели статистически значимо отличающиеся от показателей до лечения ( $p < 0,05$ ),

\*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями ( $p > 0,05$ ).

В 3 группе достоверных различий в изменении коагулограммы не наблюдалось, как и не выявлено отрицательной динамики по данным УЗДС (таблица 12).

Подводя итог стационарного этапа лечения, можно отметить, что современная АКТ включает препараты, которые не требуют лабораторного контроля. Только у пациентов принимающих варфарин необходимым является контроль уровня МНО. В нашем исследовании целевое значение МНО (2,0-3,0) достигается только на 8-10 сутки у 71,2% пациентов, что является хорошим показателем. Однако его низкое значение (гиперкоагуляции) имеет место у 12,3% пациентов, что приводит к нарастанию тромба и требует изменения тактики лечения. Поэтому объективным критерием эффективности АКТ можно считать УЗДС, с помощью которого можно наблюдать динамику уменьшения размеров флотирующей части и отсутствие нарастания тромба.

### **3.3. Результаты реканализации глубоких вен при различных вариантах антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе лечения**

При анализе реканализации мы оценивали восстановление сегмента вены на уровне проксимальной границы тромба, потому что именно эта зона представляет наибольший интерес на стационарном этапе лечения, в частности, стабилизации флотирующей части и возможной трансформации окклюзионных тромбов во флотирующие. Количество пациентов с хорошей и полной реканализацией является объективным критерием эффективности АКТ. Также мы оценили степень реканализации в зависимости от локализации проксимальной границы тромба по классификации LET, которая включает 4 класса: 1 класс – тромбоз вен голени; 2 класс – тромбоз ПкВ, СБВ и ГБВ; 3 класс – тромбоз ОБВ и подвздошных вен; 4 класс – тромбоз НПВ (таблица 13).

Таблица 13

Частота степеней реканализации в зависимости от сроков наблюдения и локализации проксимальной части тромба по классификации LET

LET (n=170)	Степени реканализации (1 месяц)					Степени реканализации (3 месяц)					Степени реканализации (6 месяц)				
	нет	слабая	средняя	хорошая	полная	нет	слабая	средняя	хорошая	полная	нет	слабая	средняя	хорошая	полная
1 класс (n=6)			1 (16,7%)	3 (50%)	2 (33,3%)				2 (33,3%)	4 (66,7%)				2 (33,3%)	4 (66,7%)
2 класс (n=46)	15 (32,6%)	10 (21,7%)	5 (10,7%)	9 (19,7%)	7 (15,2%)	8 (17,4%)	6 (13,04%)	7 (15,2%)	16 (34,8%)	9 (19,6%)	3 (6,5%)	7 (15,2%)	7 (15,2%)	17 (36,9%)	12 (26,1%)
3 класс (n=111)	18 (16,2%)	29 (26,1%)	15 (13,5%)	17 (15,3%)	32 (28,2%)	6 (5,4%)	10 (9,01%)	17 (15,3%)	25 (22,5%)	53 (47,7%)	2 (1,8%)	6 (5,4%)	19 (17,1%)	28 (25,2%)	56 (50,5%)
4 класс (n=7)		3 (42,9%)		3 (42,9%)	1 (14,3%)		1 (14,3%)	1 (14,3%)	4 (57,1%)	1 (14,3%)		1 (14,3%)		5 (71,4%)	1 (14,3%)

Приведённые в таблице 13 данные показывают динамику частоты реканализации тромба у всех пациентов. При сравнении пациентов с тромбозом вен голени (1 класс) отмечено, что хорошая и полная реканализация имеет место у всех больных на 3 и 6 месяцах лечения (33,3% случаев и 66,7% случаев соответственно). Скорейшее наступление реканализации в данном сегменте обусловлено меньшим диаметром венозного русла и расположением вен в мышечном массиве, который при ранней активизации пациента играет роль мышечно-венозной помпы. Это определяет эффективность применения антикоагулянтов сроком до 3 месяцев при дистальных формах венозного тромбоза (рисунок 33).

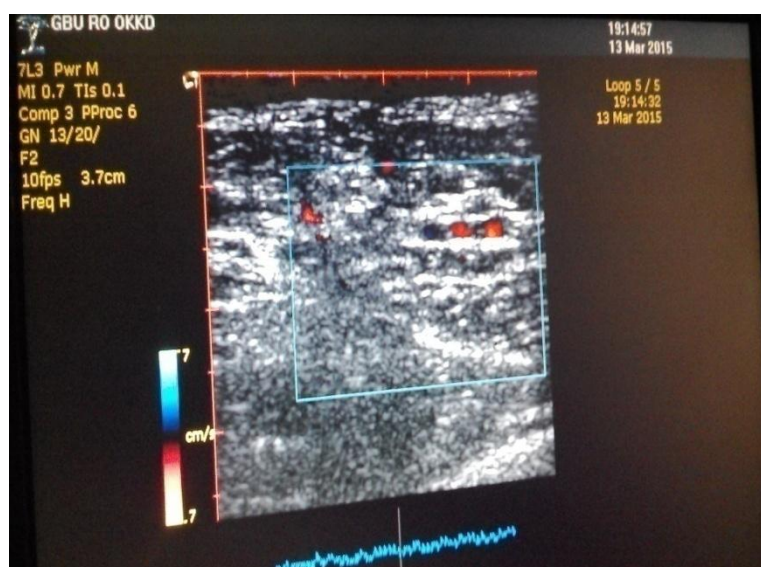


Рис. 35. Реканализация в венах голени на 3 месяце лечения

Реканализация у пациентов 2 класса с проксимальным уровнем поражения протекает значительно сложнее и длительно. Через 1 месяц преобладает количество пациентов со слабой и без реканализации над хорошей и полной степенями (таблица 13). На 6 месяц частота пациентов с положительной динамикой увеличивается, однако частота пациентов со слабой степенью практически не меняется.

Причиной слабой реканализации данного класса является локализация тромба в СБВ. В данный сегмент не впадают крупные притоки, которые могли ускорить реканализацию тромба. В нашем исследовании наблюдалось 10 пациентов с дополнительным стволом СБВ. Во всех случаях основной ствол был полностью окклюзирован и отток крови был по дополнительному стволу.

Приводим клиническое наблюдение. Пациент Г. 59 лет поступил с клиникой ТГВ правой нижней конечности, давностью заболевания около 7 дней. Объективно отёк бедра +4 см, голени +5 см. Симптомы Хоманса и Мозеса положительные. На УЗДС вен правой нижней конечности флотирующий тромб, который выходит из ГБВ и СБВ, в ОБВ. Длина флотирующей части 20 мм, диаметр 5,7 мм (рисунок 36). СБВ имеет 2 ствола, среди которых основной ствол тромбирован. ПкВ также тромбирована.

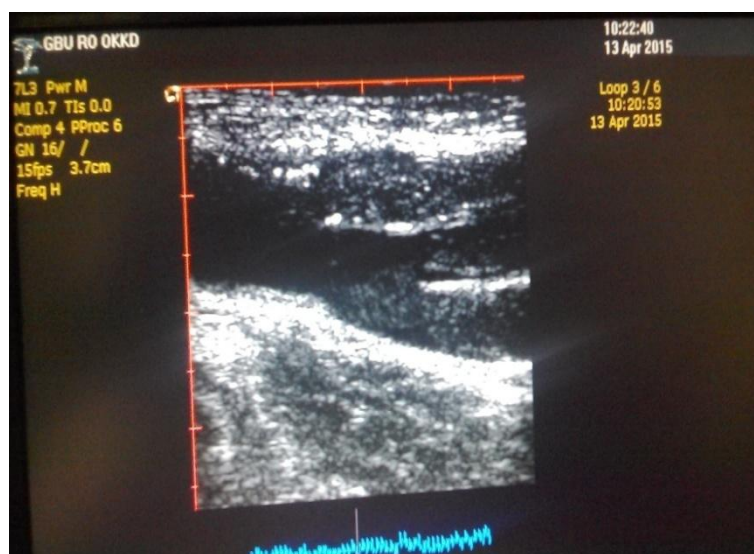


Рис. 36. Ультразвуковая сканограмма флотирующего тромба в ОБВ

Больному назначен ривароксабан по схеме 15 мг 2 раза в день в течение 3 недель, нимулид 100 мг 2 раза в день, эластическая компрессия нижней конечности, постельный режим. На 10 день флотации тромба не

отмечено. Больной в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение.

Через 6 месяцев тромботические массы в ОБВ полностью лизировались. Основной ствол СБВ полностью окклюзирован, кровоток по дополнительному стволу, который впадает в СБВ в нижней трети. ПкВ удовлетворительно реканализована. Через 9 месяцев УЗДС картина прежняя, больному рекомендован приём антикоагулянта (рисунок 37).



Рис. 37. Основной и дополнительный ствол СБВ у пациента Г. через 9 месяцев АКТ

Поэтому начиная со 2 класса локализации тромба всем пациентам, которые включены в исследование, был рекомендован курс АКТ не менее 6 месяцев с учётом факторов риска и причины тромбоза.

Наибольшее количество пациентов имеют 3 класс локализации ТГВ (111 человек). Частота слабой и полной реканализации тромба на 1 месяце лечения у данных больных сопоставимы (26,1% и 28,2% соответственно). Однако уже на 3 месяце наблюдается тенденция в росте частоты пациентов с хорошей и полной степенью, которая сохраняется на 6 месяце АКТ (47,7% пациентов на 3 месяце и 50,5% пациентов на 6 месяце). В стационарном

этапе лечения нами уже отмечено, что в области впадения крупных притоков (таких как ГБВ и БПВ) фиксация и лизис тромба происходят наиболее активно. Аналогичная картина получена и при сравнении степеней реканализации тромба в амбулаторном периоде (таблица 13). И наоборот, сегмент, в который мало впадают притоки (СБВ), реканализация тромба протекает наиболее длительно.

Пациентов с 4 классом в наше исследование включено мало (7 человек). В данной группе реканализация именно проксимальной части тромба протекает активно (таблица 13), но дистальное поражение захватывает большие объёмы венозного русла, приводя к длительным и стойким проявлениям ХВН.

Таким образом, локализация проксимальной границы тромба играет важную роль в длительности терапии, темпов реканализации венозного русла и требует рассмотрения её динамики в зависимости от вариантов АКТ (рисунок 38).

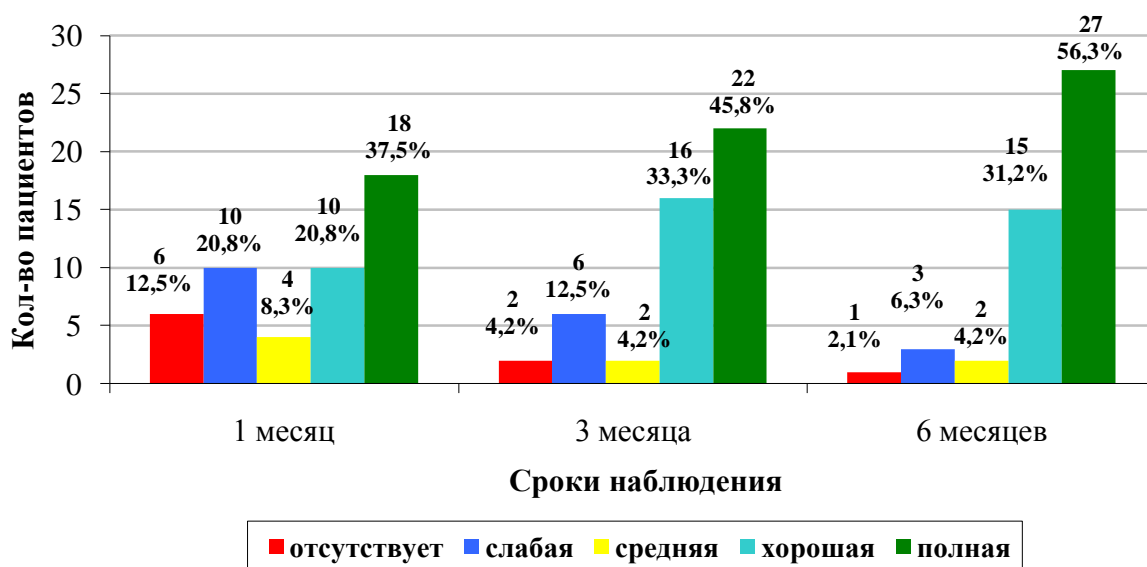


Рис. 38. Частота степеней реканализации тромба у пациентов 1 группы в амбулаторном периоде



Как видно из рисунка 38, на 1 месяц лечения в 1 группе слабая реканализация проксимальной границы тромба отмечена у 10 (20,8%) пациентов, средняя - у 4 (8,3%) пациентов, хорошая - у 10 (20,8%) пациентов и полная - у 18 (37,5%). Отмечено, что хорошая и полная степени реканализации больше у пациентов с проксимальной границей тромба в ОБВ. Без реканализации проксимальной границы тромба наблюдалось 6 (2,5%) пациентов, преимущественно с тромбозом СБВ.

На 3 месяц наблюдается уменьшение количества пациентов со слабой реканализацией до - 6 (12,5%), средней реканализацией до - 2 (4,2%) и без реканализации у 2 (4,2%) больных, и увеличивается количество пациентов с хорошей и полной реканализацией до 79,1% (16 (33,3%) и 22 (45,8%) соответственно) (рисунок 38).

Также отмечено несколько пациентов, у которых сохранены клапаны в СБВ, но они утратили свою функцию (рисунок 39).



Рис. 39. Сохранённые створки клапана в СБВ у пациента 1 группы через 3 месяца

На 6 месяце лечения 87,5% пациентов имеют хорошую и полную реканализацию (31,2% пациентов и 56,3% пациентов соответственно).



Количество больных со слабой реканализацией и без реканализации проксимальной границы тромба уменьшились до 2,1% пациентов и 6,3% пациентов соответственно. Также на 6 месяце наблюдался 1 (2,1%) пациент с рецидивом заболевания на поражённой нижней конечности. Причиной ухудшения состояния послужил отказ от прёма препарата при смешанной форме ПТБ.

Таким образом, у пациентов принимающих ривароксабан с первого дня терапии (1 группа) наблюдается положительная динамика в течении 6 месяцев, которая заключается в увеличении количества пациентов с хорошей и полной реканализацией и уменьшении пациентов со слабой и без реканализации. Отмечено, что хорошая и полная степени реканализации встречается у пациентов с проксимальной границей тромба в ОБВ. Отсутствие реканализации на 1 месяц наблюдалось у 12,5% пациентов, преимущественно с тромбозом СБВ, затем их число снизилось до 2,1% случая на 6 месяц.

Динамика степеней реканализации во 2 группе представлена на рисунке 40.

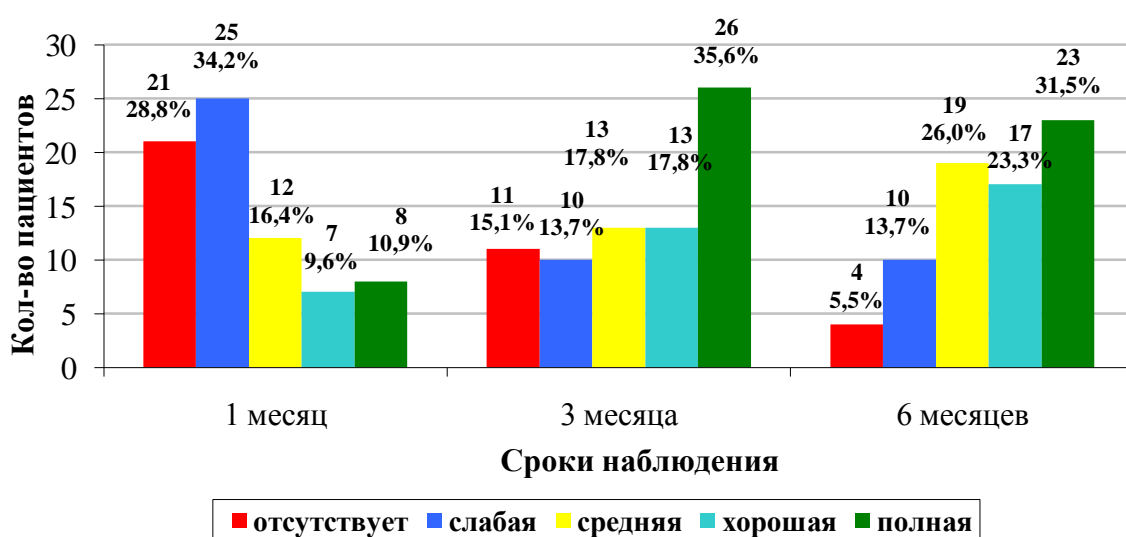


Рис. 40. Частота степеней реканализации тромба у пациентов 2 группы в амбулаторном периоде

Через 1 месяц у 2 группы пациентов наблюдается преимущественно слабая и отсутствие реканализации проксимальной части тромба (34,2% пациентов и 28,8% пациентов соответственно). Слабая реканализация выявлена преимущественно у больных с тромбозом СБВ и подвздошных вен, средняя - у 12 (16,4%) пациентов, хорошая - у 7 (9,6%) пациентов и полная - у 8 (10,9%) пациентов, за счёт локализации тромба в ОБВ (рисунок 41, 42).

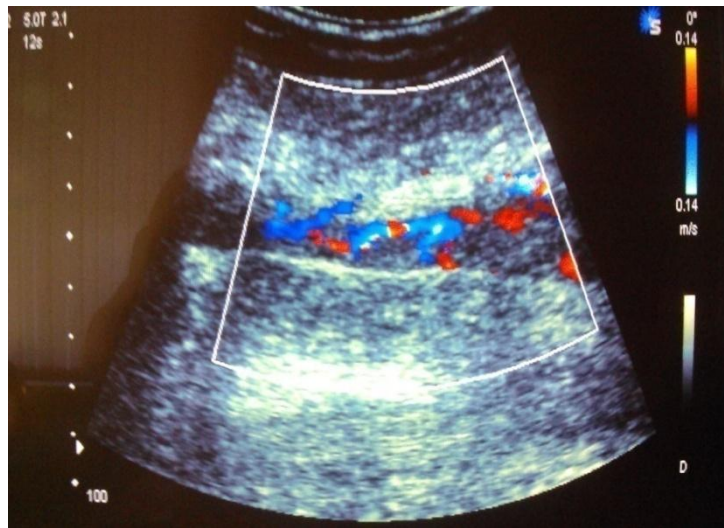


Рис. 41. Слабая реканализация в ОПВ у пациента 2 группы на 3 месяц



Рис. 42. Средняя степень реканализации ОБВ в области СФС у пациента 2 группы на 3 месяц

Через 3 месяца у 38,4% больных наблюдается полная реканализация проксимальной границы, а другие варианты реканализации имеют сравнимо одинаковые результаты. Через 6 месяцев приёма варфарина только у половины пациентов данной группы (54,8%) встречается хорошая и полная реканализация, что ниже данных показателей в 1 группе пациентов. Количество больных со слабой реканализацией и без реканализации проксимальной границы тромба составили 19,2%, что превышает показатели пациентов 1 группы (рисунки 38, 40).

Также в данной группе наблюдалась отрицательная динамика у 3 (4,1%) пациентов. Указанные больные повторно поступили в стационар с тромбофлебитом на контрлатеральной нижней конечности и рецидивом заболевания на поражённой нижней конечности. У 1 пациента ретромбоз произошёл через 3 месяца и у 2 остальных через 6 месяцев лечения. Следует отметить, что данные пациенты регулярно принимали варфарин, но терапевтическое значение МНО не было достигнуто, что, по-видимому, и послужило причиной ретромбоза.

Таким образом, приём варфарина к 6 месяцу позволяет добиться хорошей и полной реканализации только в 54,8% случаев и сопровождается рецидивом ТГВ в 4,1% случаев. Полученные данные указывают на необходимость рассмотрения вопроса лабораторного мониторинга уровня МНО.

Проведён анализ показателя МНО у пациентов 2 группы (таблица 14).

Таблица 14

Значение МНО у пациентов 2 группы на 1 месяце АКТ

Показатель уровня МНО	Количество пациентов (n=73)	1 месяц			
		min	max	Среднее значение	Стандартное отклонение
<2,0	17(23,3%)	1,12	1,95	1,65	±0,2
2,0-3,0	41 (56,2%)	2,04	2,95	2,5	±0,3
>3,0	15 (20,5%)	3,01	5,31	3,7	±0,7

На 1 месяце лечения у 17 (23,3%) пациентов наблюдается значение уровня МНО < 2,0, что как раз объясняет возможную причину ретромбоза у 3 пациентов (среднее значение –  $1,65 \pm 0,2$ ). Пациентов с терапевтическим значением МНО было 41 (56,2%), и его среднее значение составило –  $2,5 \pm 0,3$ . Пациентов с уровнем МНО > 3,0 было 15 (20,5%) человек. Среднее значение составило –  $3,7 \pm 0,7$  (таблица 14).

На 3 месяце лечения состояние гиперкоагуляции наблюдались у 8 (10,9%) пациентов и среднее значение МНО составило –  $1,5 \pm 0,3$ . Гипокоагуляция отмечена у 7 (9,6%) пациентов, что меньше в сравнении с 1 месяцем (среднее значение –  $3,9 \pm 0,9$ ). Терапевтического диапазона к 3 месяцу достигли 58 (79,5%) человек, (среднее значение –  $2,5 \pm 0,3$ ) (таблица 15).

Таблица 15

Значение МНО у пациентов 2 группы на 3 месяце АКТ

Показатель уровня МНО	Количество пациентов (n=73)	3 месяц			
		min	max	Среднее значение	Стандартное отклонение
<2,0	8(10,9%)	1,02	1,93	1,5	$\pm 0,3$
2,0-3,0	58 (79,5%)	2,01	2,97	2,5	$\pm 0,3$
>3,0	7 (9,6%)	3,22	5,74	3,9	$\pm 0,9$

На 6 месяце 54 (73,9%) пациента достигли терапевтического значения МНО (среднее значение –  $2,4 \pm 0,3$ ). Гипокоагуляция отмечена у 5 (6,8%) пациентов и средний показатель составил  $1,8 \pm 0,2$ . Гиперкоагуляция у 14 (19,2%) больных, среднее значение МНО –  $4,02 \pm 0,8$  (таблица 16).

Таблица 16

Значение МНО у пациентов 2 группы на 6 месяце АКТ

Показатель уровня МНО	Количество пациентов (n=73)	6 месяц			
		min	max	Среднее значение	Стандартное отклонение
<2,0	5(6,8%)	1,59	1,98	1,8	$\pm 0,2$
2,0-3,0	54 (73,9%)	2,18	2,9	2,4	$\pm 0,3$
>3,0	14 (19,2%)	3,23	5,31	4,02	$\pm 0,8$

Таким образом, состояние гипокоагуляции имеют наибольшее значение на 1 и 6 месяцах, что может приводить к нежелательным явлениям АКТ. На 6 месяце достигли терапевтического диапазона 73,9% пациентов. Однако истинную картину представляет показатель времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне, потому что его низкое значение и продолжительность оказывают влияние на развитие нежелательных явлений АКТ.

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов эффективной АКТ варфарином считается, если доля времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составляет 70%. В нашем исследовании только у 17 (23,1%) пациентов данный показатель был в пределах нормы (таблица 17).

Таблица 17

## Динамика АКТ варфарином в течении 6 месяцев по Индекс Rosendaal

Индекс Rosendaal	Количество пациентов (n=73)	
	Абс.	%
менее 30%	13	17,9
30-50%	15	20,5
50-70%	28	38,5
более 70%	17	23,1

Индекс Rosendaal за 6 месяцев у пациентов 2 группы составил 54%, что указывает на недостаточную безопасность и эффективность варфаринотерапии.

$$\text{Индекс Rosendaal (\%)} = \frac{\text{Количество дней с МНО от 2 до 3}}{\text{Длительность наблюдения (180 дней)}} \times 100\%$$

$$\text{Индекс Rosendaal (\%)} = \frac{97,2}{180} \times 100\% = 54\%$$

Полученные данные указывают, что трудности адекватного контроля уровня МНО наблюдались у 76,9% пациентов (таблица 17) на всём 6-ти месячном курсе варфаринотерапии.

Через 1 месяц в 3 группе преобладает полная и хорошая реканализация проксимальной границы тромба (32,7% пациентов и 30,6% пациентов соответственно) (рисунок 43).

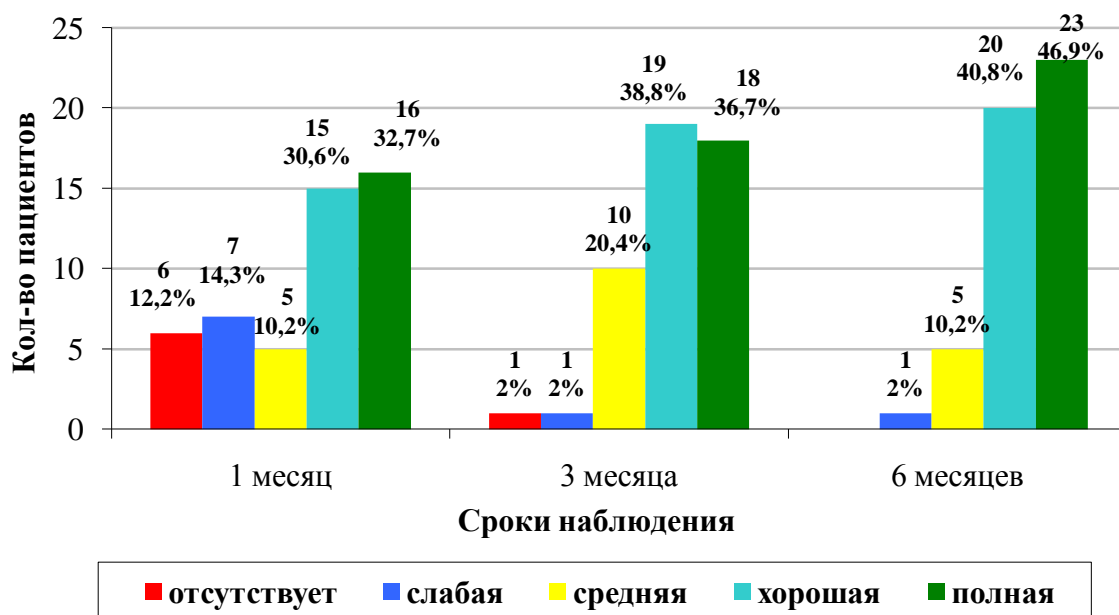


Рис. 43. Частота степеней реканализации тромба у пациентов 3 группы в амбулаторном периоде

Данные степени реканализации также отмечены в 1 группе. Без динамики, слабая и средняя степени реканализации имеют одинаково сравнимые результаты (12,2% случаев, 14,3% случаев, 10,2% случаев соответственно).

На 3 месяце также имеет место хорошая и полная степени реканализации проксимальной границы тромба (38,8% человек и 36,7% человек соответственно) преимущественно за счёт реканализации тромбов в ОБВ (рисунок 44).

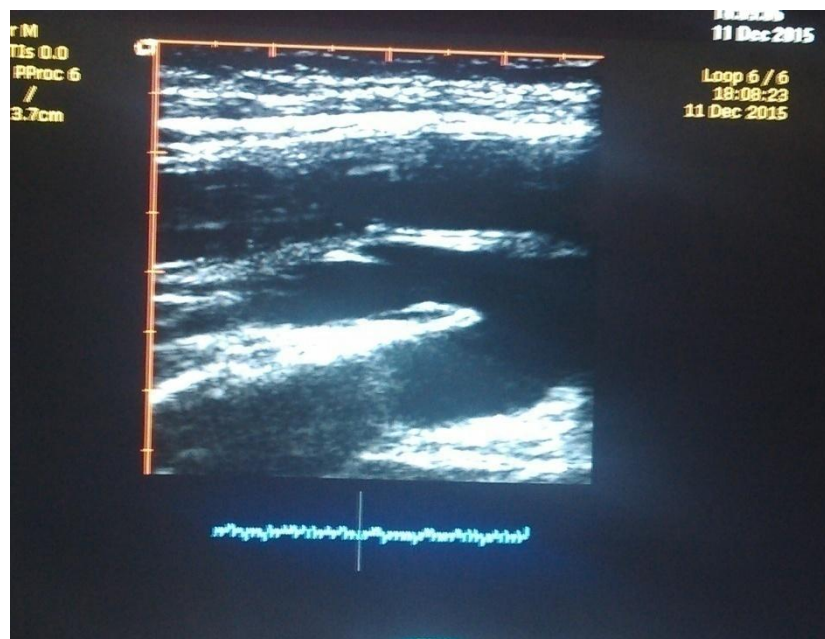


Рис. 44. Хорошая реканализация тромба в СВВ и ОБВ через 3 месяца у пациента 3 группы (сохранные створки клапана СВВ, утратившие свою функцию)

В 3 группе наблюдаются самые низкие значения слабой и без реканализации проксимальной границы по сравнению с 1 и 2 группами (рисунок 38, 40, 43).

Через 6 месяцев лечения хорошая реканализация у 20 (40,8%) пациентов, полная - у 23 (46,9%) пациентов. Слабая наблюдалась у 1 (2%) больного, пациентов без динамики и с отрицательной динамикой не отмечено (рисунок 43). Примечательно, что в данной группе не наблюдалось больных с отсутствием реканализации, и был только 1 (2%) пациент с проксимальной границей тромба в НПВ со слабой реканализацией.

При оценке лабораторных показателей коагулограммы и биохимии крови в амбулаторном периоде достоверных отличий от исходных результатов не получено (таблица 18, 19, 20).



Динамика показателей коагулограммы и биохимических показателей крови у пациентов 1 группы в амбулаторном периоде

Показатель (референсные значения)	Исходно (M±m)	1 месяц (M±m)	3 месяц (M±m)	6 месяц (M±m)
МНО (0,8-1,2)	1,6±0,4	1,7±0,2**	1,8±0,2**	1,8±0,9**
АЧТВ (25-37 сек)	32,9±3,9	30,8±4,5**	28,9±3,7**	29,3±2,5**
ТВ (13–24 сек)	15,8±1,6	16,9±0,7**	14,7±0,9**	13,5±2,1**
Креатинин (80-115 мкмоль/л)	101,8±9,1	98,7±6,9**	100,2±9,8**	96,2±8,2**
Мочевина (2,8–7,2 ммоль/л)	6,7±0,2	6,2±0,7**	5,5±0,8**	5,6±0,5**
АСТ (до 37 Ед/л)	21,1±4,8	26,9±5,9**	20,6±7,3**	25,3±8,2**
АЛТ (до 40 Ед/л)	21,03±5,8	26,3±5,3**	18,3±6,5**	25,8±7,7**

Примечание: \*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями (p>0,05).

Динамика показателей коагулограммы и биохимических показателей крови у пациентов 2 группы в амбулаторном периоде

Показатель (референсные значения)	Исходные показатели (M±m)	1 месяц (M±m)	3 месяц (M±m)	6 месяц (M±m)
АЧТВ (25-37 сек)	37,9±8,7	36,8±7,2**	34,1±8,8**	35,2±7,5**
ТВ (13–24 сек)	21,7±11,5	22,7±9,7**	14,6±11,6*	20,8±8,7**
Креатинин (80-115 мкмоль/л)	103,6±6,5	96,2±7,2**	101,7±8,5**	101,2±7,4**
Мочевина (2,8–7,2 ммоль/л)	5,8±2,8	5,2±1,8**	6,1±1,1**	6,2±1,4**
АСТ (до 37 Ед/л)	23,8±5,7	27,6±3,9**	26,5±5,8**	19,4±4,7**
АЛТ (до 40 Ед/л)	26,6±6,5	27,9±5,9**	23,7±6,3**	17,5±4,3**

Примечание: \* - показатели статистически значимо отличающиеся от показателей до лечения (p<0,05), \*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями (p>0,05).



Динамика показателей коагулограммы и биохимических показателей крови у пациентов 3 группы в амбулаторном периоде

Показатель (референсные значения)	Исходные показатели (M±m)	1 месяц (M±m)	3 месяц (M±m)	6 месяц (M±m)
МНО (0,8-1,2)	1,14±0,1	1,6±0,3**	1,4±0,8**	1,5±0,4**
АЧТВ (25-37сек.)	35,03±10,5	28,4±6,7**	31,4±3,5**	29,7±5,2**
ТВ (13–24 сек)	22,7±9,5	19,4±6,4**	18,9±8,7**	19,4±6,5**
Креатинин (80-115 мкмоль/л)	98,5±3,1	105,9±4,4**	103,4±5,6**	96,7±6,1**
Мочевина (2,8–7,2 ммоль/л)	6,2±3,4	6,8±2,0**	5,4±1,2**	6,3±1,5**
АСТ (до 37 Ед/л)	26,1±9,1	28,7±6,4**	23,3±8,3**	21,8±9,5**
АЛТ (до 40 Ед/л)	28,9±10,4	25,8±5,9**	21,3±7,4**	20,6±9,4**

Примечание: \*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями (p>0,05).

Таким образом, можно отметить, что 1 и 3 группы на всех контрольных точках УЗДС имеют лучшие результаты в реканализации проксимальной части тромба в сравнении со 2 группой (рисунок 45).

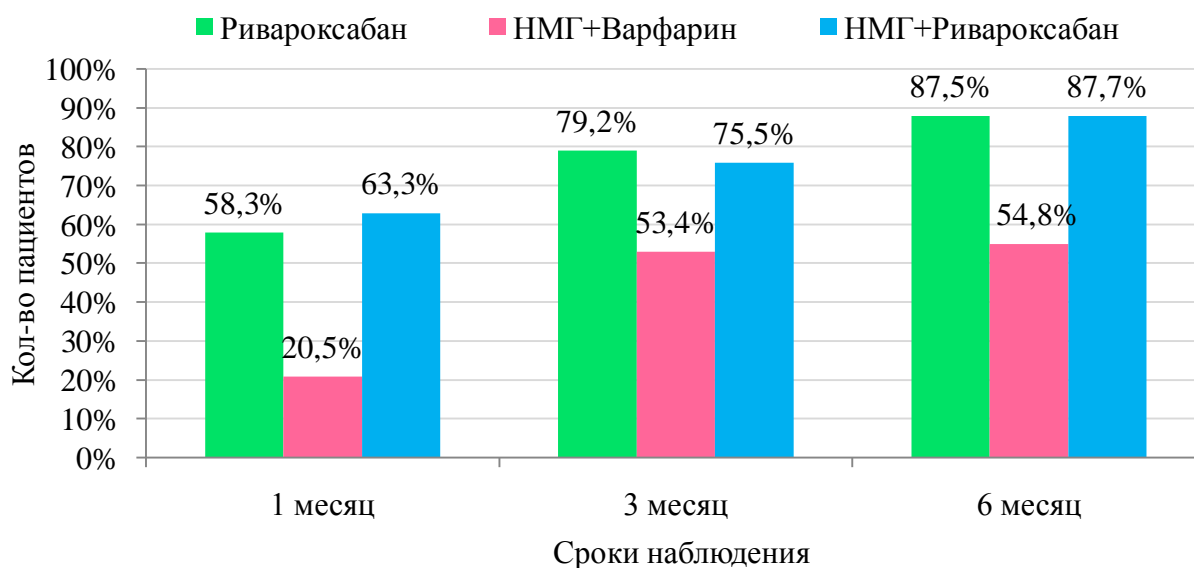


Рис. 45. Абсолютные и относительные значения полной и хорошей реканализации проксимальной части тромба у пациентов в амбулаторном периоде лечения

Хорошая и полная реканализация наступает быстрее у 3 группы и уже на 1 месяце у 63,3% пациентов, в 1 группе у 58,3%, во 2 группе только у 20,5% пациентов.

При варфаринотерапии на контрольных точках УЗДС частота слабой реканализации и отсутствие её превышает таковую частоту у пациентов 1 и 3 групп (рисунок 46).

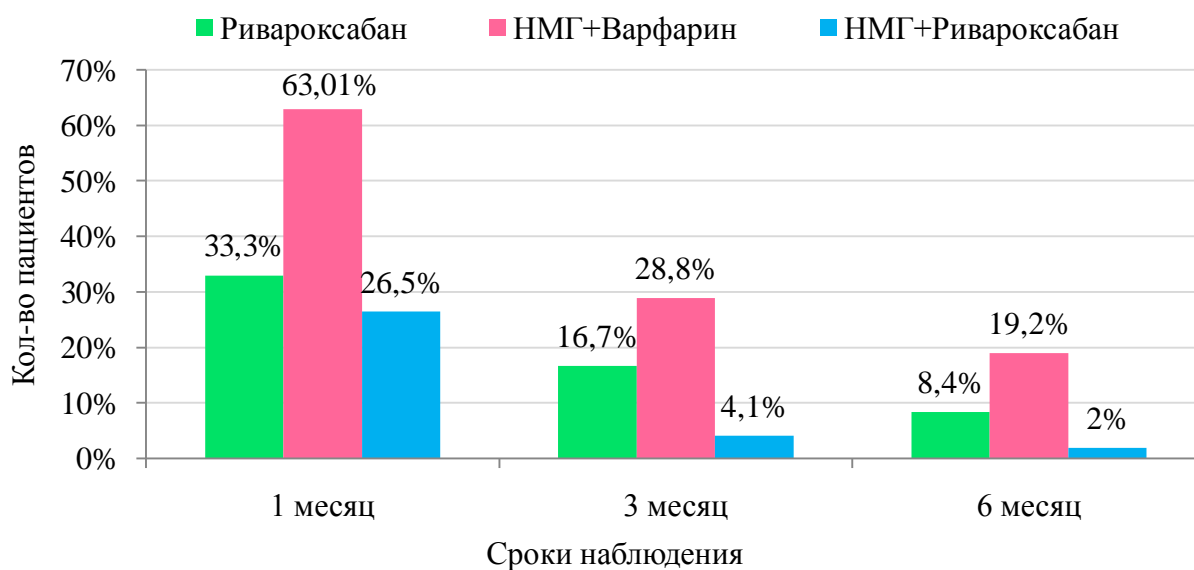


Рис. 46. Абсолютные и относительные значения слабой и отсутствие реканализации проксимальной границы тромба у пациентов в амбулаторном периоде лечения

Во 2 группе отмечены 4,1% случаев ретромбоза, в 1 группе - только 2,1% случаев, в 3 группе рецидивов не наблюдалось. Причиной данного осложнения послужил приём варфарина без достижения терапевтических значений МНО, который составил 54%.

Наиболее быстро реканализация наступала в венах голени, что обуславливает 3-х месячный курс АКТ у данных больных. Самой частой локализацией проксимальной границы тромба была ОБВ, в которой тромботические массы активно лизировались. Также активно восстанавливался просвет в ПкВ. Слабая степень реканализации чаще

отмечалась в СБВ и ОПВ. В них с одинаковой частотой наблюдались слабая реканализация в 1 и 3 группах и хуже восстанавливался просвет вен во 2 группе с сохранением участка окклюзии у 5,5% случаев. Причиной активной реканализации в ОБВ и ПкВ являются особенности гемодинамики, которые ускоряют скорость кровотока и воздействуют на один из факторов триады Вирхова.

### **3.4. Нежелательные явления антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе лечения**

Нежелательные явления АКТ можно представить в виде чаши весов, на одной из которых находится риск возникновения рецидива заболевания, а на другой - возможные геморрагические осложнения. Однако распространенность и варианты нежелательных явлений в реальной клинической практике остаются неизвестными.

В нашем исследовании за 6 месяцев наблюдения при приёме ривароксабана (1 группа) наблюдался 2,1% случаев рецидива заболевания, на фоне приёма варфарина (2 группа) в 4,1% случаев. У пациентов, принимавших НМГ с последующим переводом на ривароксабан (3 группа), рецидива ТГВ не наблюдалось.

При сравнении полученных данных с рандомизированным клиническим исследованием EINSTEIN DVT [338, 339, 340] рецидив ТГВ, по нашим наблюдениям, имеет большую частоту случаев осложнения (при приёме ривароксабана 2,1% случаев против 0,8% случаев, а при использовании НМГ и варфарина 4,1% случаев против 1,6% случаев соответственно). Конечно, неравное количество пациентов могут вызвать споры, однако, принимая во внимание тот факт, что в нашем исследовании не было жёсткого отбора пациентов, делает его особенно актуальным при сравнении различных вариантов АКТ в реальной клинической практике. К

тому же отдельной группы больных принимавших НМГ с переходом на ривароксабан в РКИ не рассматривалось.

В нашем исследовании наблюдались следующие проявления кровотечений: десневые, носовые кровотечения, подкожные гематомы, макрогематурия, желудочно-кишечные, геморроидальные кровотечения, кровотечения из трофической язвы.

В приведённых данных отмечена одинаковая общая частота кровотечений в исследуемых группах (таблица 21). Однако они по-разному влияют на состояние пациента и тактику АКТ.

Таблица 21

Общая частота геморрагических осложнений в исследуемых группах

Группы пациентов	Частота геморрагических осложнений	
	Абс.	%
Ривароксабан (n=48)	14	29,2%
НМГ+варфарин (n=73)	21	28,8%
НМГ+ривароксабан (n=49)	15	30,6%

Например, может наблюдаться единичный эпизод макрогематурии, который не вызывает у пациента чувство дискомфорта и, соответственно, отмены антикоагулянта. При большом кровотечении макрогематурия может привести к госпитализации пациента в урологическое отделение с последующим хирургическим вмешательством и гемотрансфузией. Поэтому в нашем исследовании мы придерживались классификации, которая могла повлиять на лечебную тактику, и все геморрагические осложнения разделены на три группы: малые, значимые и большие (таблица 22).

## Геморрагические осложнения при различных вариантах АКТ

Виды геморрагических осложнений	Варианты антикоагулянтной терапии								
	Ривароксабан (n=48)			НМГ + Варфарин (n=73)			НМГ + Ривароксабан (n=49)		
	Малые	Значимые	Большие	Малые	Значимые	Большие	Малые	Значимые	Большие
Носовые кровотечения	4(8,3%)			6(8,2%)			4(8,2%)		
Десневые кровотечения	4(8,3%)			4(5,5%)			5 (10,2%)		
Подкожные гематомы	1(2,1%)			2(2,7%)	2(2,7%)		3(6,1%)		
Макрогематурия	1(2,1%)			1(1,4%)	1(1,4%)	1(1,4%)	1 (2,04%)		
Геморроидальные кровотечения	1(2,1%)	2(4,2%)			1(1,4%)		1 (2,04%)	1 (2,04%)	
Желудочно- кишечное кровотечение						1(1,4%)			
Из трофической язвы		1(2,1%)			2(2,7%)				
<b>Всего</b>	<b>11(22,9%)</b>	<b>3(6,3%)</b>	<b>0(0%)</b>	<b>13 (17,8%)</b>	<b>6(8,2%)</b>	<b>2(2,7%)</b>	<b>14(28,6%)</b>	<b>1(2,04%)</b>	<b>0(0%)</b>

У пациентов принимавших ривароксабан (1 группа) малых кровотечений отмечено 22,9% случаев, среди которых наиболее часто встречаемые были носовые и десневые кровотечения. Значимые кровотечения наблюдались в 2 (4,2%) случаях и были представлены геморроидальными кровотечениями. Данным пациентам потребовалась временная отмена ривароксабана.

Также наблюдался 1 (2,1%) случай кровотечения из открытой трофической язвы, образовавшейся на участке аутодермопластики, проводимой по поводу ожога кожи. Пациент совместно с АКТ самостоятельно принимал дезагреганты, которые при обращении к врачу были отменены. Больших кровотечений в 1 группе не отмечено.

Во 2 группе наблюдались 17,8% случаев малых кровотечений, среди которых носовые – 8,2% случаев, десневые – 5,5% случаев, подкожные гематомы – 2,7% случаев и 1,4% случаев макрогематурии. С данными кровотечениями пациенты не обращались за медицинской помощью и продолжали приём варфарина.

Значимые кровотечения отмечены у 8,2% пациентов. У данных больных наблюдались геморроидальные кровотечения – 1,4% случаев, макрогематурия – 1,4% случаев, подкожные гематомы – 2,7% случаев и кровотечения из трофических язв 2,7% случаев. Первичные трофические язвы отмечены только у пациентов принимавших варфарин, что возможно обусловлено снижением уровня протеина С, который рассматривается как ведущий фактор риска развития «кумариновых» некрозов. Эти пациенты прекращали приём препарата и обращались за медицинской помощью.

Большие кровотечения во 2 группе наблюдались у 2 (2,7%) пациентов. В первом случае на 6 месяце АКТ наблюдалась макрогематурия, что потребовало госпитализации в урологическое отделение, где была проведена гемотрансфузия. У другого пациента на 3 месяце отмечены явления

желудочно-кишечного кровотечения, с чем он был переведён в хирургическое отделение.

В 3 группе среди малых кровотечений наиболее часто встречались десневые – 10,2% случаев, носовые – 8,2% случаев и подкожные гематомы – 6,1% случаев. Значимых кровотечений отмечен только 1 (2,04%) случай, что меньше при сравнении с 1 и 2 группами. Больших кровотечений нет. При геморрагических осложнениях, которые встречались при приёме ривароксабана, после купирования их причины препарат принимался в фиксированной дозе.

По срокам возникновения кровотечений у пациентов, принимавших ривароксабан (1 группа), наибольшее количество осложнений пришлось на 1 месяц 16,7% случаев (рисунок 47).

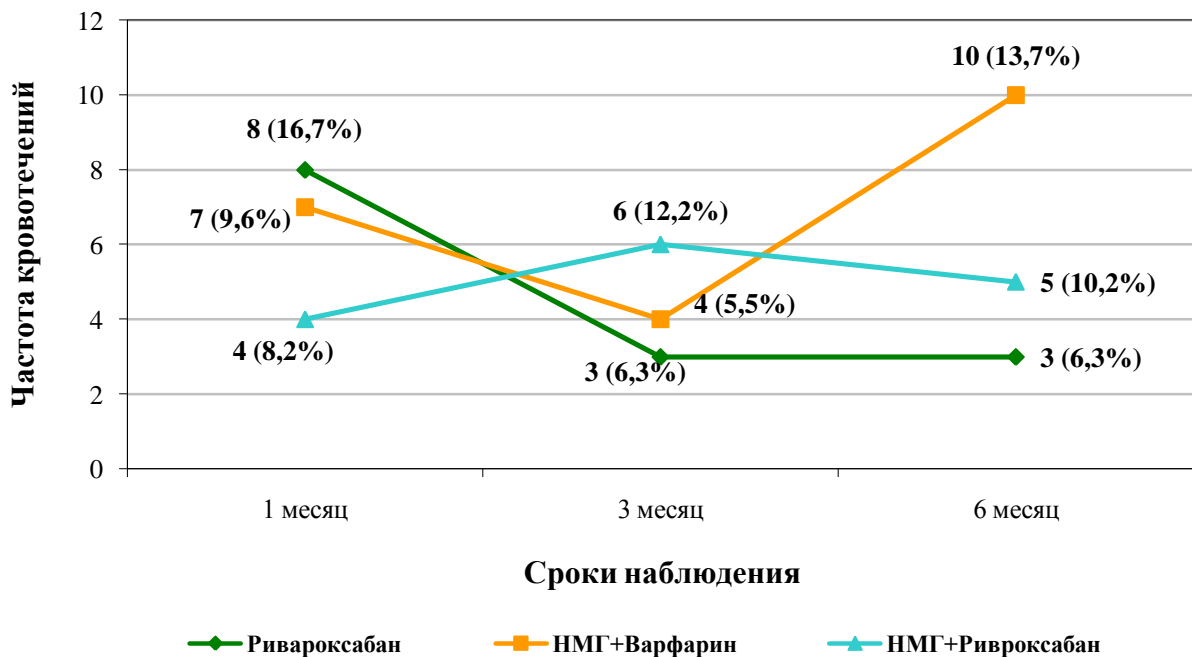


Рис. 47. Зависимость частоты кровотечений от сроков наблюдения (абсолютные и относительные величины)

Во 2 группе при приёме варфарина наблюдались высокие показатели частоты осложнений на 1 и 6 месяцах (9,6% случаев и 13,7% случаев

соответственно), что связано с трудностью контроля и подбора терапевтической дозы варфарина. Полученные результаты также подтверждены Индексом Rosendaal (в нашем исследовании он составил 54%), что указывает на меньшее количество дней, когда уровень МНО находился в терапевтическом диапазоне. В 3 группе на всех сроках наблюдается одинаковая частота кровотечений (1 месяц - 8,2% случаев, 3 месяц - 12,2% случаев и 6 месяц - 10,2% случаев).

Причиной высокой частоты кровотечений у пациентов принимающих ривароксабан (1 группа) на 1 месяце АКТ можно объяснить высокой дозой препарата (15 мг 2 раза в день в течении 21 дня). Тогда как пациенты 3 группы, принимающие 8-10 дней НМГ, затем ривароксабан в лечебной дозе от момента начала лечения до 21 дня, промежуток двукратного приёма ривароксабана уменьшается до 11 дней, что и отражено в нашем исследовании в низкой частоте кровотечений на 1 месяце.

При сравнении полученных результатов с рандомизированными клиническим исследованием EINSTEIN DVT большие кровотечения при приёме ривароксабана не отмечались (0% случаев против 8,1% случаев) [338, 339, 340]. По значимым кровотечениям результаты сопоставимы по 1 группе (6,3% случаев против 7,3% случаев), но меньше у пациентов, принимавших НМГ с переводом на ривароксабан (3 группа) (2,04% случаев против 7,3% случаев).

Для пациентов на фоне приёма варфарина в нашем исследовании больших кровотечений было меньше, чем РКИ (2,7% случаев против 8,1% случаев) и равная частота значимых кровотечений (8,2% случаев против 7,0% случаев). Сравнить частоту малых кровотечений с мировым клиническим исследованием не представляется возможным, так как данный показатель в нём не оценивался. Однако в литературе встречаются работы отечественных авторов, где частота малых кровотечений составила 6,65% за 3 месяца



наблюдения [74]. Наше исследование прослеживает шестимесячный курс приёма ривароксабана и соответственно имеет большую частоту малых кровотечений (в 1 группе – 22,9% случаев и в 3 группе 28,6% случаев).

Следовательно, исследование EINSTEIN DVT продемонстрировало сходный уровень безопасности между ривароксабаном и варфарином. В нашем исследовании частота рецидива ТГВ при использовании ривароксабана меньше, чем при варфаринотерапии, а при схеме НМГ и ривароксабан рецидивов заболевания не отмечено. По общей частоте кровотечений все варианты АКТ имеют сравнимые результаты, но большую безопасность имеет ривароксабан за счёт отсутствия больших и меньшего количества значимых кровотечений, которые влияют на тактику ведения пациента с ТГВ. Так же использование схемы НМГ и ривароксабана является наиболее приоритетной в безопасности возникновения значимых кровотечений, чем при других вариантах АКТ.

## **ГЛАВА 4**

### **КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ АКТ**

#### **4.1. Зависимость КЖ от протяженности, давности ТГВ и варианта АКТ**

Эффективность лечения любой категории пациентов проводится на основании объективных показателей: клинических, лабораторных, инструментальных данных. В частности эффективность варфаринотерапии оценивается по времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне для всех больных данного исследования, по срокам фиксации или уменьшения размеров тромба, степени реканализации в амбулаторном периоде. Однако все объективные параметры не могут отразить социальное, душевное благополучие, которое входит в определения «здоровье» человека. Именно от этих показателей может зависеть приверженность к приёму препарата, что, в свою очередь, может повлиять на реканализацию венозного русла и

частоту осложнений. Поэтому эффективность АКТ в нашем исследовании проведена с позиции уровня КЖ, которое может представить скрытые стороны проводимого лечения.

В данной главе рассматривается уровень КЖ у пациентов с ТГВ нижних конечностей в зависимости от сроков заболевания, локализации проксимальной границы тромба и вариантов АКТ. Оценка проводится на основании опросника CIVIQ в баллах от 20 до 100. Причём, 20 баллов – это лучший показатель, а 100 баллов худший. Подсчёт баллов в исследуемых группах проводился как по суммарному показателю, так и отдельно по каждому из параметров.

Из приведённых в таблице 23 данных исходный уровень КЖ снижен при любом сроке заболевания.

Таблица 23

Уровень КЖ (в баллах) по данным опросника CIVIQ в зависимости от давности ТГВ

Давность ТГВ	< 5 дней (подгруппа 1)	5-10 дней (подгруппа 2)	10-15 дней (подгруппа 3)	>15 дней (подгруппа 4)
Уровень КЖ	62,8±16,7 <sup>Δ,ΔΔ</sup>	62,9±16,4 <sup>Δ,ΔΔ</sup>	60,7±22,3 <sup>ΔΔ</sup>	56,9±24,4 <sup>Δ</sup>

Примечание:

Δ - значимые отличия в межгрупповом сравнении ( $p < 0,05$ ),

ΔΔ - различия недостоверны при межгрупповом сравнении ( $p > 0,05$ )

Однако лучший уровень КЖ у пациентов с давностью ТГВ более 15 дней и составляет 56,9±24,4 балла (статистически значимые отличия между подгруппами 1 и 4, 2 и 4;  $p < 0,05$ ). Это обусловлено, прежде всего, меньшей болевой симптоматикой и компенсаторными возможностями коллатерального русла, что позволяет пациентам выполнять незначительные физические нагрузки и меньше переживать за своё состояние.

Таким образом, давность заболевания оказывает влияние на уровень КЖ также, как и на сроки фиксации и уменьшения размеров тромба, по данным УЗДС.

В исследовании проведена оценка суммарного значения КЖ в зависимости от локализации ТГВ по классификации LET (таблица 24).

Таблица 24

Динамика суммарного уровня КЖ в зависимости от локализации ТГВ по классификации LET

LET	1 класс	2 класс	3 класс	4 класс
Уровень КЖ	65,2±14,2 $\Delta\Delta$	62,6±20,4 $\Delta\Delta$	61,6±19,2 $\Delta\Delta$	68,5 ±18,3 $\Delta\Delta$

Примечание:

$\Delta$  - значимые отличия в межгрупповом сравнении ( $p < 0,05$ ),

$\Delta\Delta$  - различия недостоверны при межгрупповом сравнении ( $p > 0,05$ )

При поступлении КЖ больше снижено у пациентов 4 класса (68,5 ±18,3 баллов) при локализации проксимальной границы в НПВ, что оправданно ввиду тромботического поражения многих дистальных венозных сегментов, способствующих симптоматике нарушения венозного оттока.

Как уже было отмечено в нашем исследовании, именно отёк занимает до 96,5% среди других клинических симптомов ТГВ. Однако полученные результаты указывают на отсутствие достоверных отличий между 2 и 3 классами. Данные классы принципиально отличаются друг от друга с поражением ГБВ (3 класс) и без её поражения (2 класс). Казалось бы при не тромбированной ГБВ выраженность отёка значительно меньше, чем при её тромбозе. В нашем исследовании достоверных отличий между этими двумя классами мы не обнаружили.

При дистальной локализации (1 класс) достоверных отличий не получено, что обусловлено недостаточным количеством пациентов в данной подгруппе.

По вариантам АКТ на стационарном и амбулаторном этапах лечения суммарный балл КЖ представлен в таблице 25.

Таблица 25

## Суммарный уровень КЖ в исследуемых группах

Группы пациентов	1 день (M±m)	10 день (M±m)	1 месяц (M±m)	3 месяц (M±m)	6 месяц (M±m)
1 группа (Ривароксабан)	66,4±19,6	44,7±20,5 <sup>*, Δ</sup>	41,6±21,3 <sup>*</sup>	41,1±17,01 <sup>*</sup>	38,2±14,1 <sup>*,**, Δ</sup>
2 группа (НМГ+варфарин)	66,5±15,4	51,9±15,7 <sup>*</sup>	46,9±17,9 <sup>*</sup>	49,7±18,03 <sup>*</sup>	50,6±20,9 <sup>*,**</sup>
3 группа (НМГ+ривароксабан)	63,7±20,9	56,8±19,7 <sup>*, Δ</sup>	56,04±14,5 <sup>*</sup>	48,4±15,9 <sup>*</sup>	48,3±17,4 <sup>*, Δ</sup>

Примечание:

\*- статистически значимые отличия внутри группы ( $p < 0,05$ )

\*\* - статистически значимые отличия между 1 и 2 группами ( $p < 0,05$ )

Δ - статистически значимые отличия между 1 и 3 группами ( $p < 0,05$ )

На 10 сутки во всех группах происходит уменьшение суммарного значения баллов КЖ и лучшие показатели наблюдаются у пациентов, принимавших ривароксабан (1 группа) - 44,7±20,5 баллов ( $p_{1-3} = 0,04$ ). Пациенты 2 и 3 групп имеют одинаковое количество баллов на 10 сутки (51,9±15,7 балла и 56,8±19,7;  $p > 0,05$ ). Восстановление уровня КЖ в группах на 10 сутки обусловлено уменьшением отёка, купированием болевого синдрома и началом реканализации тромба.

В амбулаторном этапе АКТ в каждой группе имела место своя динамика восстановления уровня КЖ. У пациентов, принимавших ривароксабан (1 группа), наблюдается улучшение КЖ к 6 месяцу и достигает показателей здорового человека (с 66,4±19,6 баллов до 38,2±14,1 балла;  $p = 0,008$ ). При приёме варфарина отмечено уменьшение баллов к 1 месяцу до

46,9±17,9 баллов ( $p=0,00004$ ). Однако на 6 месяц наблюдается увеличение баллов до 50,6±20,9 баллов ( $p=0,0005$ ). У пациентов, принимавших НМГ в стационаре с последующим переводом на ривароксабан (3 группа), уровень КЖ улучшался на протяжении 6 месяцев, но динамика несколько хуже, чем у пациентов 1 группы ( $p_{1 и 3}=0,04$ ).

Проведена оценка динамики параметров опросника CIVIQ в каждой группе (таблица 26).

Таблица 26

## Динамика параметров КЖ опросника CIVIQ при различных схемах АКТ

Вариант АКТ	Параметры	Исходно	10 день	1 месяц	3 месяц	6 месяц
Ривароксабан	Боль	2,8 ±1,1	2,03 ±0,9*	2,04 ±0,8*	2,14 ±0,9*	1,83 ±0,8*
	Ограничение в работе	2,9 ±1,1	2,3 ±1,1*	2,3 ±0,9*	2,2 ±0,9*	2,1 ±0,8*
	Сон	2,8 ±1,2	2 ±1,3**	1,9 ±1,2**	1,8 ±0,5*	1,4 ±0,5*
	Физические нагрузки	33,2 ±9,7	22,7 ±10,6**	19,8 ±7,6* <sup>Δ</sup>	20,1 ±9,0*	18,5 ±7,6* <sup>Δ</sup>
	Психическое состояние	24,7 ±8,0	15,7 ±8,0* <sup>Δ</sup>	15,6 ±7,8** <sup>Δ</sup>	14,9 ±6,6* <sup>Δ</sup>	14,4 ±5,8* <sup>Δ</sup>
НМГ+Варфарин	Боль	3,1 ±0,9	2,1 ±0,9*	1,9 ±1,1*	2,3 ±0,9*	2,2 ±0,9*
	Ограничение в работе	3,5 ±1,1	2,6 ±0,8*	2,5 ±0,9*	2,4 ±0,9*	2,7 ±1,1*
	Сон	2,7 ±1,2	1,9 ±1,0*	1,5 ±0,8* <sup>Δ</sup>	1,7 ±0,9*	2,1 ±0,5*
	Физические нагрузки	32,4 ±7,0	25,8 ±8,3*	22,6 ±9,4* <sup>Δ</sup>	24,2 ±9,0*	23,8 ±11,1* <sup>Δ</sup>
	Психическое состояние	24,8 ±7,2	19,5 ±6,4*	18,4 ±7,7*	19,1 ±8,0*	19,8 ±8,7* <sup>Δ</sup>
НМГ+Ривароксабан	Боль	3,2 ±1,2*	2,5 ±0,8*	2,4 ±0,6*	2,1 ±0,8*	2,3 ±0,4*
	Ограничение в работе	3,4 ±1,2	2,9 ±0,9*	2,6 ±0,7*	2,4 ±0,9*	2,5 ±0,7*
	Сон	2,9 ±1,1	2,4 ±0,9**	2,3 ±0,8** <sup>Δ</sup>	1,8 ±0,5*	1,7 ±0,6*
	Физические нагрузки	31,3 ±11,3	27,6 ±9,2*	27,4 ±6,7** <sup>Δ</sup>	23,8 ±7,7*	22,1 ±9,0*
	Психическое состояние	22,9 ±8,5	21,4 ±9,0* <sup>Δ</sup>	21,3 ±7,5** <sup>Δ</sup>	18,5 ±7,1* <sup>Δ</sup>	19,7 ±7,8* <sup>Δ</sup>

Примечание:

\* - показатели статистически значимо отличающиеся от показателей до лечения ( $p<0,05$ ),

\*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями ( $p>0,05$ ),

Δ – статистически значимые различия между группами на данном сроке наблюдения ( $p <0,05$ ).

При анализе болевого фактора следует отметить, что статистических различий между группами не наблюдалось ( $p>0,05$ ) (рисунок 48).

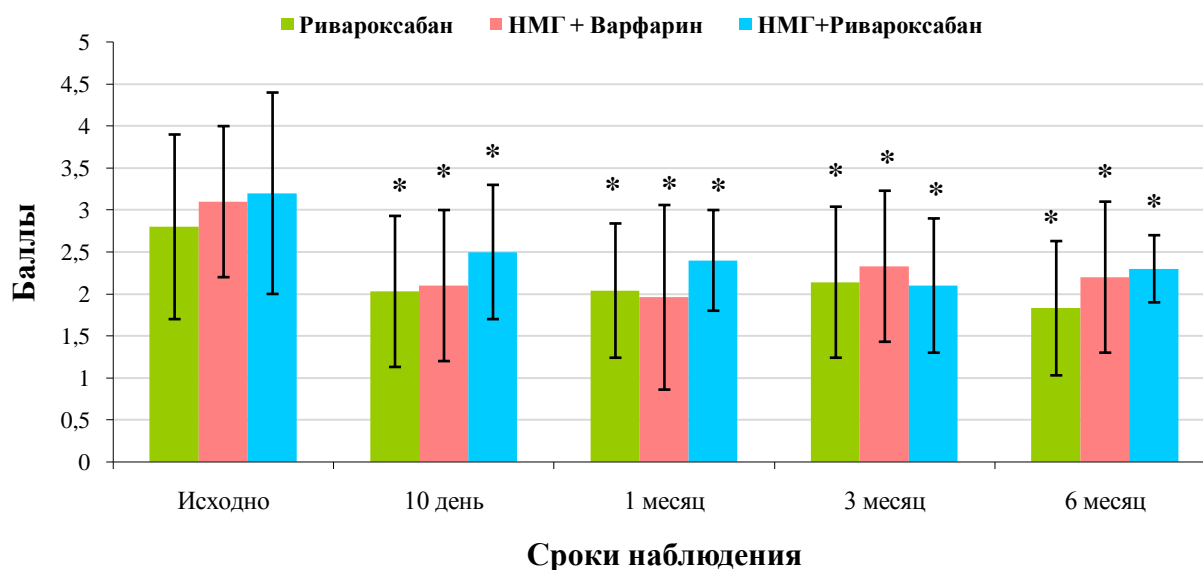


Рис. 48. Динамика болевого фактора в исследуемых группах (от 1 до 5 баллов)

Примечание:

\* - показатели статистически значимо отличающиеся от показателей до лечения ( $p<0,05$ ).

К 10 дню в стационаре баллы одинаковы между 1 и 2 группами ( $2,03\pm 0,9$  баллов и  $2,1\pm 0,9$  баллов соответственно). На 6 месяц имеет место уменьшение количества баллов у всех пациентов ( $p<0,05$ ), но наименьшее значение у пациентов, принимавших ривароксабан (1 группа) –  $1,8\pm 0,8$  ( $p>0,05$ ).

Показатель боли неразрывно связано с работоспособностью больного (рисунок 49). По показателю ограничения в работе уровень КЖ восстанавливается у всех пациентов ( $p<0,05$ ), но статистических различий между группами также не обнаружено ( $p>0,05$ ). Этот показатель на 6 месяце лечения имеет динамику к ухудшению у пациентов на варфарине –  $2,7\pm 1,1$  балла ( $p>0,05$ ).

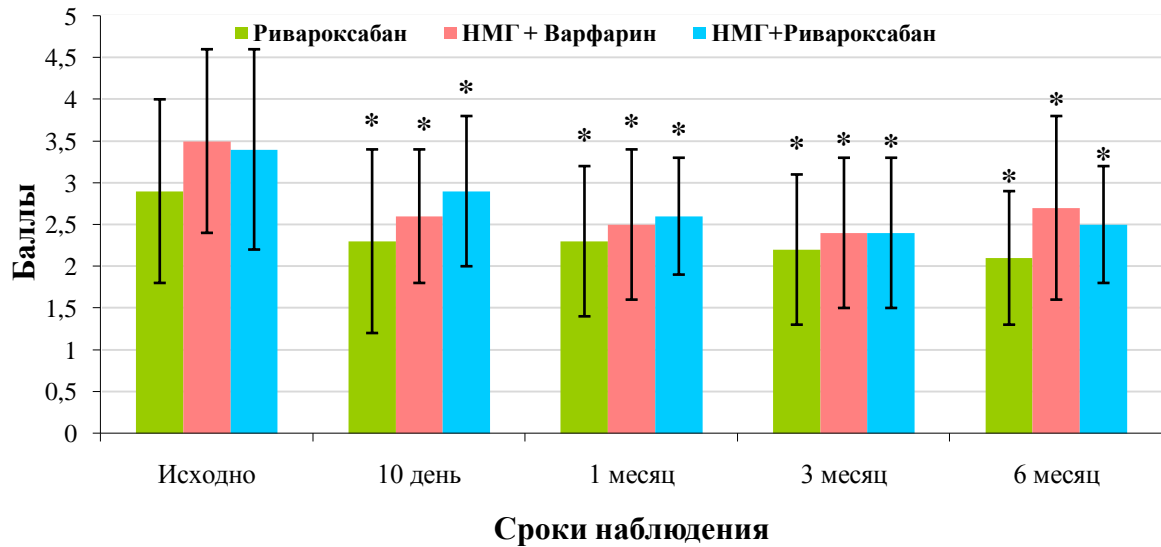


Рис. 49. Динамика баллов ограничения в работе в исследуемых группах (от 1 до 5 баллов)

Примечание:

\* - показатели статистически значимо отличающиеся от показателей до лечения ( $p < 0,05$ ).

В динамике показателя сна у пациентов, принимающих варфарин, к 1 месяцу наблюдается уменьшение баллов с  $2,7 \pm 1,2$  до  $1,5 \pm 0,8$  балла ( $p_{2-3} = 0,002$ ), но к 6 месяцу происходит увеличение до  $2,1 \pm 0,5$  балла (рисунок 50).

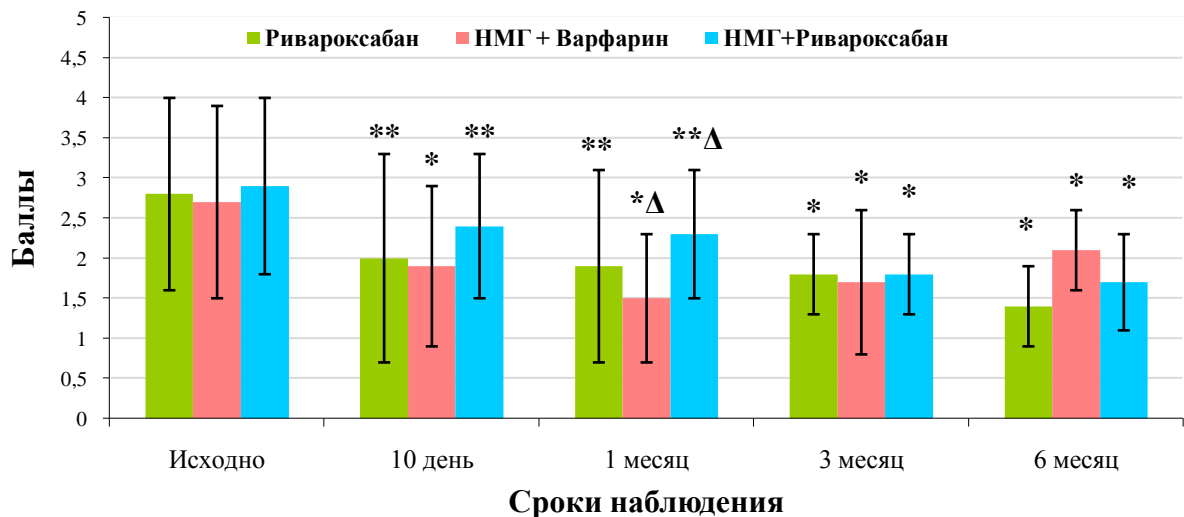


Рис. 50. Динамика баллов качества сна в исследуемых группах

Примечание:

\* - показатели статистически значимо отличающиеся от показателей до лечения ( $p < 0,05$ ),

\*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями ( $p > 0,05$ ),

Δ – статистически значимые различия между группами на данном сроке наблюдения ( $p < 0,05$ ).

При приёме ривароксабана (1 и 3 группы) на 10 день и 1 месяц достоверных отличий от исходных данных нет ( $p > 0,05$ ), но к 6 месяцу отмечены самые низкие баллы ( $1,4 \pm 0,5$  и  $1,7 \pm 0,6$  балла соответственно;  $p < 0,05$ ).

По показателю выполнения физических нагрузок через 1 месяц лучшие показатели в 1 группе –  $19,8 \pm 7,6$  балла ( $p_{1 \text{ и } 3} = 0,02$ ) и 2 группе –  $22,6 \pm 9,4$  балла ( $p_{2 \text{ и } 3} = 0,03$ ) (рисунок 51). К 6 месяцу во всех группах наблюдается уменьшение баллов, однако низкие баллы по сравнению с другими группами у пациентов, принимавших ривароксабан (1 группа) ( $18,5 \pm 7,6$  баллов;  $p_{1 \text{ и } 2} = 0,04$ ). Различий между 2 и 3 группами на данном сроке не наблюдается.

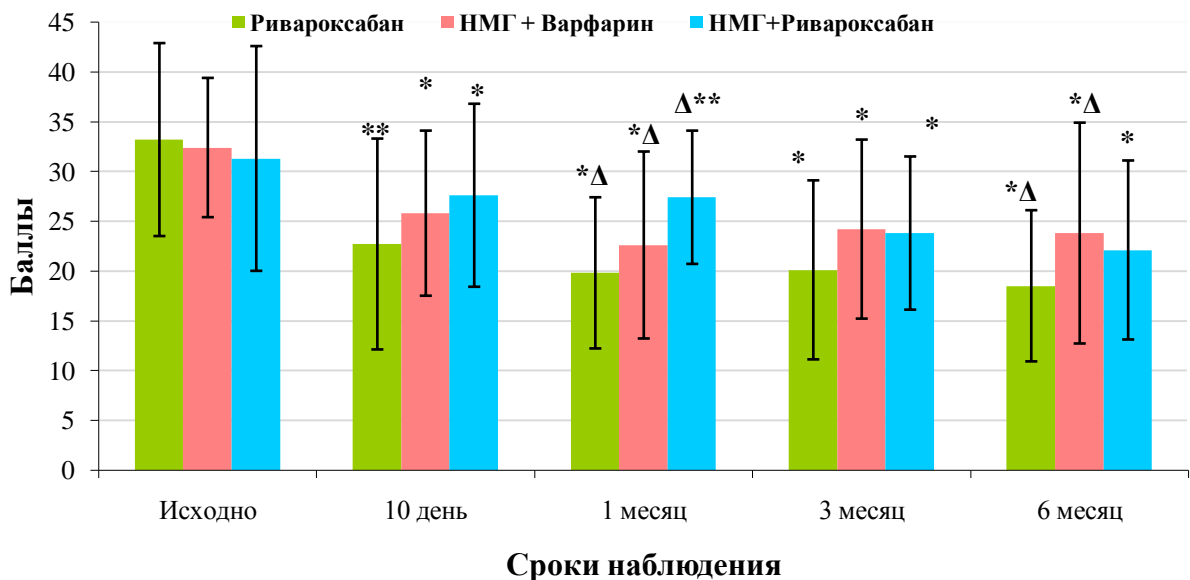


Рис. 51. Динамика физического функционирования в исследуемых группах

Примечание:

\* - показатели статистически значимо отличающиеся от показателей до лечения ( $p < 0,05$ ),

\*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями ( $p > 0,05$ ),

Δ – статистически значимые различия между группами на данном сроке наблюдения ( $p < 0,05$ ).



Таким образом, по болевому синдрому, работоспособности и физической активности пациентов лучшие значения КЖ наблюдаются у пациентов, принимавших ривароксабан. Восстановление данных параметров КЖ обусловлено большей частотой хорошей и полной степени реканализации тромба у пациентов 1 и 3 групп (1 группа - 87,5%, 3 группа - 87,7%, 2 группа - 54,8% пациентов соответственно) (рисунок 45).

В динамике психического состояния уже на 10 день лучшие значения в 1 группе –  $15,7 \pm 8,0$  баллов ( $p_{1 \text{ и } 3} = 0,02$ ) (рисунок 52).

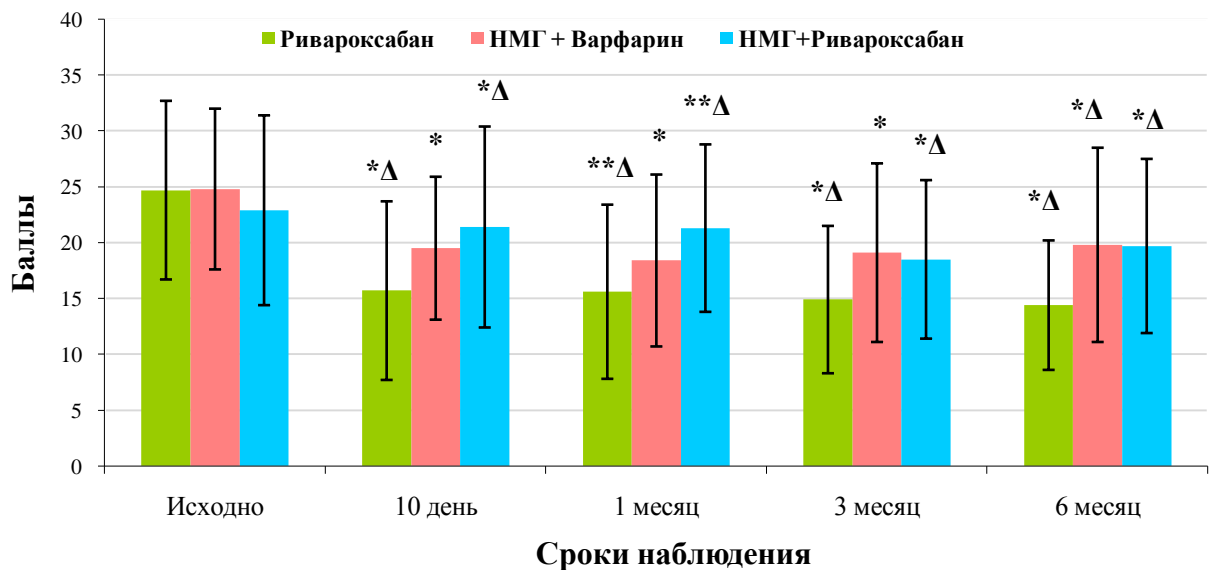


Рис. 52. Динамика душевного равновесия в исследуемых группах

Примечание:

\* - показатели статистически значимо отличающиеся от показателей до лечения ( $p < 0,05$ ),

\*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями ( $p > 0,05$ ),

Δ – статистически значимые различия между группами на данном сроке наблюдения ( $p < 0,05$ ).

Во 2 и 3 группах отрицательной динамики не наблюдалось, но результаты хуже, чем в 1 группе (2 группа -  $19,5 \pm 6,4$  балла ( $p_{1 \text{ и } 2} = 0,01$ ) и 3 группа -  $21,4 \pm 9,0$  балла ( $p_{1 \text{ и } 3} = 0,009$ ) соответственно). На 3 и 6 месяцах у всех больных КЖ по данному показателю восстанавливается и лучшие результаты у пациентов 1 группы. Это обусловлено приверженностью больных к лечению вследствие приёма ривароксабана в фиксированной удобной

дозировке, что отражается на параметрах психологического и социального благополучия.

Подводя итоги анализа КЖ, следует отметить, что во всех группах имеет место своя динамика восстановления баллов к 6 месяцу лечения. В амбулаторном периоде у пациентов, принимавших варфарин, КЖ также, как и в других группах, восстанавливалось, но имело не однозначную динамику. Это обусловлено трудным подбором дозы препарата, недостижимым терапевтическим диапазоном уровня МНО (Индекс Rosendaal 54%). Полученные результаты также отражают данные УЗДС, при которых к 6 месяцу на ривароксабана хорошая и полная реканализация наступает у 87,5% пациентов в 1 группе и 87,7% пациентов в 3 группе, а при варфаринотерапии только в 54,8% случаев. При хорошей и полной реканализациях происходит ранняя активизация пациентов и уменьшение сроков нетрудоспособности, что напрямую зависит от купирования болевого и отёчного синдромов. Очевидно, что приём препарата в фиксированной дозе повышает комплаентность пациентов, способствует регулярному лечению, что особенно важно при длительном курсе АКТ. Причину отсутствия характерной динамики между 2 и 3 группами можно объяснить наличием в опроснике таких вопросов, как подъём тяжестей, занятия спортом, которые вызывали затруднения при опросе пациентов пожилого возраста.

Таким образом, эффективность ривароксабана продемонстрирована не только на основании УЗДС как объективного критерия, но и с позиции восприятия пациентом своего состояния. Это позволяет рассматривать таблетированную АКТ в более широком формате. Такая терапия в итоге приводит к повышению уровня КЖ пациентов в амбулаторном периоде.

#### 4.2. Качество жизни у пациентов с осложнениями при различных вариантах АКТ

Рецидив ТГВ или геморрагические осложнения, безусловно, влияют на КЖ пациентов. Однако все ли осложнения приводят к снижению КЖ при различных вариантах антикоагуляции?

В нашем исследовании при приёме ривароксабана (1 группа) отмечен 1 (2,1%) случай рецидива ТГВ, а при приёме НМГ с переходом на варфарин (2 группа) - 3 (4,1%) случая. У пациентов, принимавших НМГ с переводом на ривароксабан (3 группа), рецидивов заболевания не было. Рассмотрим уровень КЖ у данных больных (таблица 27).

Таблица 27

Суммарный уровень КЖ в баллах с рецидивом ТГВ

Группы пациентов	1 день (M±m)	10 день (M±m)	1 месяц (M±m)	3 месяц (M±m)	6 месяц (M±m)
1 группа (Ривароксабан)	79±0	79±0	79±0	78±0	66±0
2 группа (НМГ+варфарин)	77±9,5	67±18,4**	74,5±21,9**	65±26,9**	80±21,2**

Примечание:

\* - показатели статистически значимо отличающиеся от показателей до лечения ( $p < 0,05$ ),

\*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями ( $p > 0,05$ ).

У пациентов с рецидивом ТГВ суммарный уровень КЖ за 6 месяцев наблюдения статистически значимо не менялся, и высокие баллы отражали снижение КЖ в обеих группах.

По вариантам геморрагических осложнений у пациентов, принимавших ривароксабан (1 группа) без осложнений, уровень КЖ за период наблюдения имел положительную динамику (исходно -  $56,6 \pm 7,6$  баллов и к 6 месяцу –  $42,4 \pm 5,1$  баллов;  $p = 0,007$ ) (таблица 28, рисунок 53).

Общий уровень КЖ при различных схемах АКТ в зависимости от варианта геморрагических осложнений

Вариант АКТ	Параметры	Исходно	10 день	1 месяц	3 месяц	6 месяц
Ривароксабан	Без осложнений	56,6 ±7,6	47,02 ±8,8*	43,3 ±7,04*	43,4 ±6,3*	42,4 ±5,1*
	Малые	62,7 ±5,6	48 ±8,3*	47 ±7,4*	45,4 ±4,9*	40,8 ±5,8*
	Значимые	59,7 ±8,7	52 ±9,4**	40 ±8,5**	52 ±8,5**	47,3 ±9,6**
НМГ+Варфарин	Без осложнений	62,9 ±6,9	49,5 ±6,3*	43,1 ±5,7*	41,4 ±6,7*	42,8 ±8,6*
	Малые	67,8 ±7,6	51,7 ±6,8*	45,6 ±7,3*	51 ±7,2*	46,1 ±6,2*
	Значимые	74,7 ±5,8	62,3 ±6,3** $\Delta$	55,8 ±5,5* $\Delta$	49 ±6,7**	48,2 ±6,9**
	Большие	79,5 ±11,2	73,5 ±10,5*	74,5 ±11,9* $\Delta$	80 ±9,8*	84 ±10,6* $\Delta$
НМГ+Ривароксабан	Без осложнений	60,04 ±7,02	49,9 ±9,9*	51,7 ±8,9**	48,9 ±8,3*	42,1 ±9,3*
	Малые	73,5 ±9,8	60,3 ±9,5* $\Delta$	58,5 ±7,8* $\Delta$	47,5 ±9,4*	57,1 ±8,5* $\Delta$
	Значимые	52	53	68	68	25

Примечание:

\* - показатели статистически значимо отличающиеся от показателей до лечения ( $p < 0,05$ ),

\*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями ( $p > 0,05$ ),

$\Delta$  – статистически значимые различия между группами на данном сроке наблюдения ( $p < 0,05$ ).

Также статистически значимые отличия в восстановлении уровня КЖ имели место у пациентов с малыми кровотечениями (исходно -  $62,7 \pm 5,6$  баллов и на 6 месяц -  $40,8 \pm 5,8$  баллов;  $p = 0,004$ ). Следует отметить, что до 3 месяцев наблюдения наиболее высокие баллы встречаются у пациентов с малыми кровотечениями (рисунок 53).

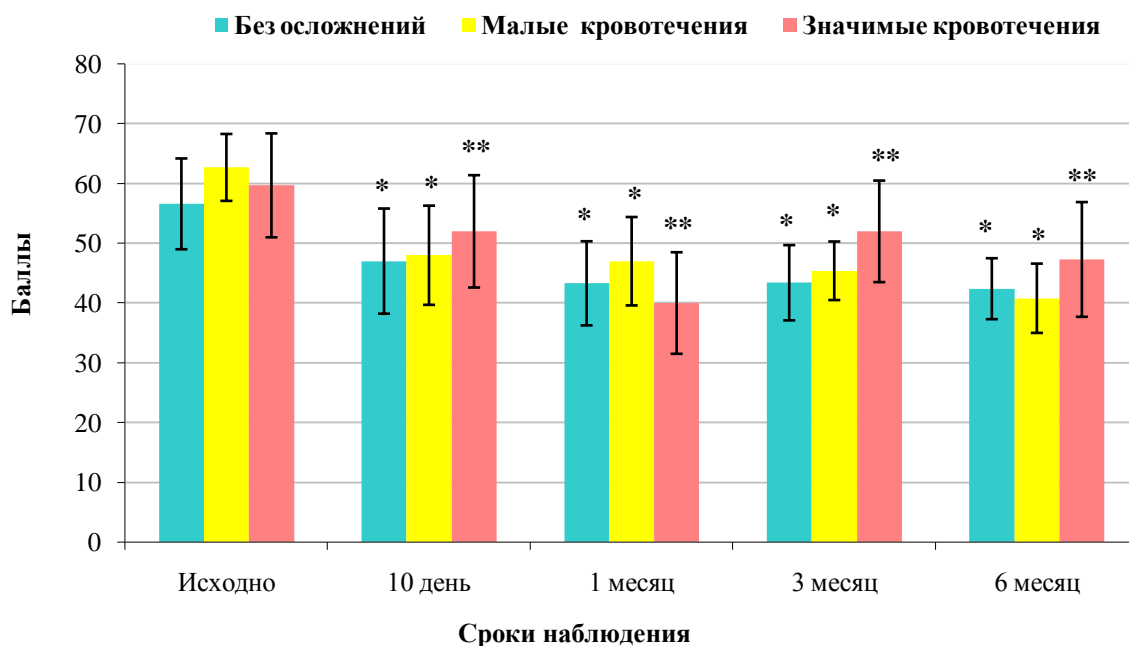


Рис. 53. Уровень КЖ у пациентов на ривароксабоне в зависимости от варианта кровотечения

Примечание:

\* - показатели статистически значимо отличающиеся от показателей до лечения ( $p < 0,05$ ),

\*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями ( $p > 0,05$ ).

Это совпадает с данными частоты малых геморрагий, которые встречаются у 16,7% пациентов в 1 месяц и меньше на 3 и 6 месяцах терапии (6,3% случаев) (рисунок 47, 53). При значимых кровотечениях количество баллов уменьшалось к 6 месяцу, но статистически значимых отличий не получено (исходно -  $59,7 \pm 8,7$  баллов и к 6 месяцу -  $47,3 \pm 9,6$  баллов;  $p > 0,05$ ). При сравнении уровня КЖ у пациентов без осложнений и с малыми кровотечениями статистически значимых отличий на всём периоде наблюдения не отмечено ( $p > 0,05$ ). К сожалению, провести сравнения между значимыми кровотечениями и другими вариантами осложнений не представляется возможным, так как значимые кровотечения имели место у небольшого количества больных - 3(6,3%) пациента.

Таким образом, суммарный уровень КЖ в 1 группе между пациентами без кровотечений и с малыми кровотечениями имеет положительную динамику и восстанавливается на 6 месяц. Следовательно, малые кровотечения по данным опросника CIVIQ не влияют на КЖ пациентов, что позволяет им принимать ривароксабан в фиксированной дозе и удобном режиме.

Пациенты, получавшие НМГ с переводом на варфарин (2 группа), имели схожую динамику восстановления суммарного уровня КЖ по малым кровотечениям (исходно -  $67,8 \pm 7,6$  баллов и на 6 месяц -  $46,1 \pm 6,2$  балла;  $p=0,001$ ) и без кровотечений (исходно -  $62,9 \pm 6,9$  баллов и на 6 месяц -  $42,8 \pm 8,6$  баллов;  $p=0,0007$ ) (рисунок 54).

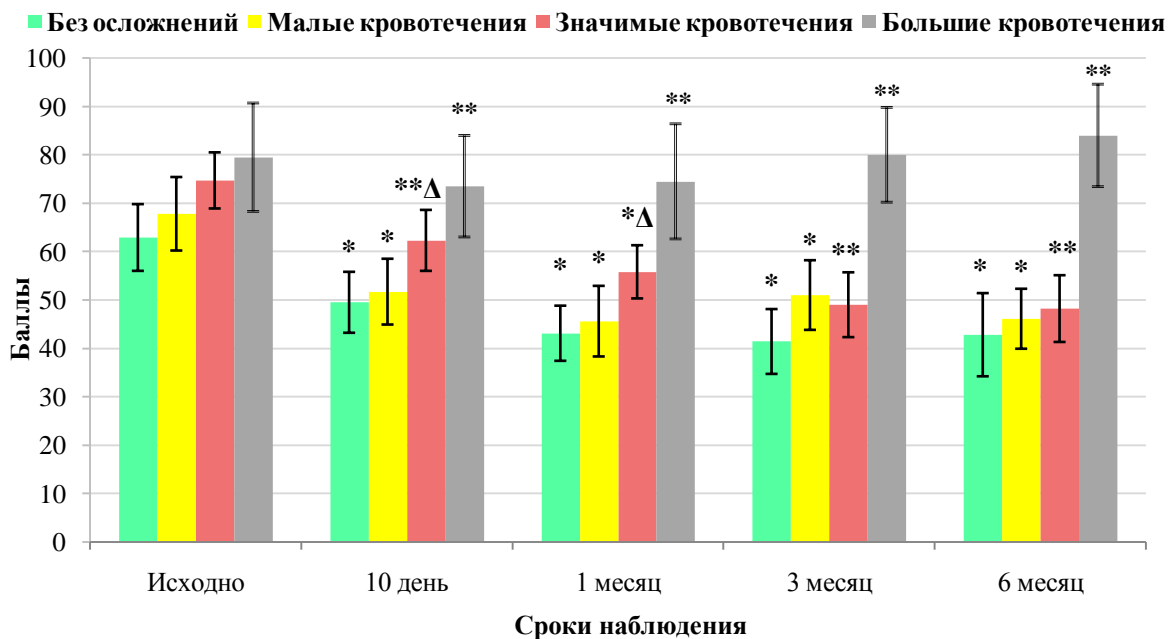


Рис. 54. Уровень КЖ у пациентов получавших НМГ и варфарин в зависимости от варианта кровотечения

Примечание:

\* - показатели статистически значимо отличающиеся от показателей до лечения ( $p < 0,05$ ),

\*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями ( $p > 0,05$ ).

Δ - статистически значимые различия между группами на данном сроке наблюдения ( $p < 0,05$ )

При анализе значимых кровотечений только на 1 месяце наблюдаются статистически значимые отличия от исходных данных (исходно –  $74,7 \pm 5,8$  баллов и в 1 месяц  $55,8 \pm 5,5$  баллов;  $p=0,01$ ). На 3 и 6 месяцах различия недостоверны в сравнении с исходными показателями ( $p>0,05$ ). Также отмечены статистические отличия по значимым кровотечениям в сравнении с пациентами без осложнений на 10 день (без осложнений –  $49,5 \pm 6,3$  баллов и значимые кровотечения –  $62,3 \pm 6,3$  баллов;  $p=0,001$ ) и в 1 месяц (без осложнений –  $43,1 \pm 5,7$  баллов и значимые кровотечения –  $55,8 \pm 5,5$  баллов;  $p=0,012$ ).

Полученные данные указывают на то, что значимые кровотечения вызывают выраженное снижение КЖ у пациентов, принимавших варфарин. В то же время у пациентов, принимавших ривароксабан, баллы при значимых кровотечениях статистически не отличались от баллов пациентов без осложнений. Большие геморрагические осложнения имели место только у пациентов 2 группы в 2,7% случаев. Баллы у данных больных имели наибольшее значение, что указывает на снижение КЖ. Достоверных отличий в динамике баллов не наблюдалось (рисунок 54).

У пациентов, получавших схему НМГ с переводом на ривароксабан (3 группа), также отмечено восстановление уровня КЖ к 6 месяцу. Без осложнений исходно –  $60,04 \pm 7,02$  баллов, на 6 месяц –  $42,1 \pm 9,3$  баллов ( $p=0,0003$ ), а с малыми кровотечениями исходно –  $73,5 \pm 9,8$  баллов, на 6 месяц –  $57,1 \pm 8,5$  баллов ( $p=0,003$ ). На сроках 10 дней, 1 месяц и 6 месяц наблюдались статистические различия между значением баллов малых кровотечений и значением баллов без осложнений ( $p_{10 \text{ дней}}=0,03$ ;  $p_{1 \text{ месяц}}=0,04$ ;  $p_{6 \text{ месяц}}=0,009$ ) (рисунок 55, таблица 25).

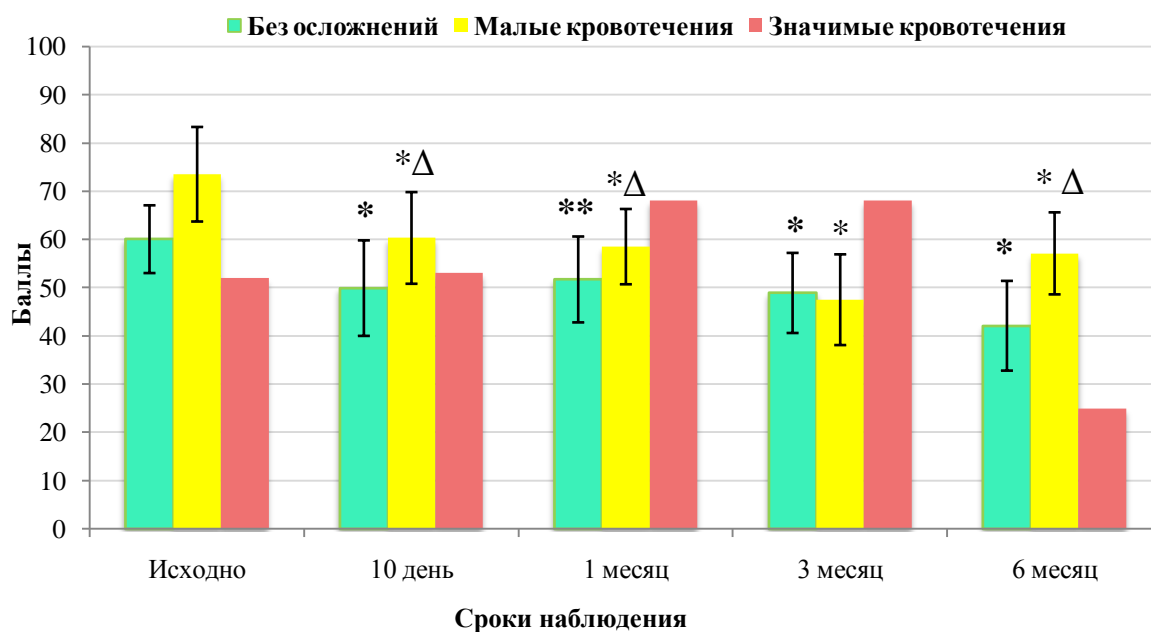


Рис. 55. Уровень КЖ у пациентов получавших НМГ и ривароксабан в зависимости от варианта кровотечения

Примечание:

\* - показатели статистически значимо отличающиеся от показателей до лечения ( $p < 0,05$ ),

\*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями ( $p > 0,05$ ).

Δ – статистически значимые различия между группами на данном сроке наблюдения ( $p < 0,05$ )

Таким образом, малые геморрагии снижают уровень КЖ у пациентов 3 группы. Значимые геморрагические осложнения отмечены в 2,04% случаев. КЖ у данного пациента не менялось на протяжении 3 месяцев и восстановилось до нормы на 6 месяц.

В итоге, у пациентов 1 группы статистических отличий между любыми кровотечениями и без таковых не наблюдалось. Во 2 группе отличий между малыми формами геморрагий и без осложнений также нет, но имеется выраженное снижение уровня КЖ по значимым кровотечениям. В 3 группе малые кровотечения вызвали достоверное снижение уровня КЖ, но наблюдалась положительная динамика в уменьшении баллов.



Малые геморрагические осложнения не приводят к отмене препарата или повторным визитам к врачу. Как показало наше исследование, они снижают КЖ пациентов всех групп, но приводят к восстановлению его показателя достаточно быстро. Значимые кровотечения требуют приостановки и коррекции специалистом АКТ, что наиболее сложно достигается у пациентов, принимающих варфарин. Безусловно, их КЖ страдает от подбора дозы препарата, ограничения в диете и приёма других лекарств. Однако данные осложнения встречались в 28,8% случаев, а у подавляющего большинства пациентов (71,2% случаев) их не наблюдалось, что привело к восстановлению уровня их КЖ. Поэтому применение варфарина является оправданным у пациентов, которые могут контролировать уровень МНО, привержены к лечению. Использование ривароксабана показало высокий уровень КЖ, что обусловлено меньшей частотой рецидивов ТГВ, значимых кровотечений и отсутствием больших геморрагических осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АКТ является основой лечения пациентов с ТГВ и с появлением НОАК произошёл большой сдвиг в данном направлении. По данным РКИ, ривароксабан не уступает и даже в некоторых показателях лучше НМГ и варфарина. Но является ли он эффективным и безопасным в реальной клинической практике?

В наше исследование включено 170 пациентов с ТГВ, которые были разделены на 3 группы: 1 группа пациентов принимали ривароксабан (48 человек), 2 группа – принимали НМГ (эноксапарин натрия в дозировке 1 мг/кг) с последующим подбором дозы варфарина (73 человека) и 3 группа – принимала НМГ с последующим приёмом ривароксабана (49 человек). Группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст  $57,83 \pm 13,3$  года), сопутствующим заболеваниям, степени выполнения рекомендаций врача.

Известно, что следует соблюдать осторожность при лечении ривароксабаном пациентов с почечной недостаточностью, вследствие повышения его концентрации в плазме крови, что приводит к увеличению риска кровотечений. В нашем исследовании были пациенты преимущественно с заболеванием сердечно–сосудистой системы: 38,2% пациентов с ИБС, 33,5% - с гипертонической болезнью, 31,2% - с ХСН, и меньшее значение больных с заболеванием мочевыделительной системы: пиелонефрит в стадии ремиссии - 2,4%, мочекаменная болезнь - 1,8%, доброкачественная гиперплазия предстательной железы - 0,6%.

При использовании антикоагулянтов непрямого действия также имеются свои ограничения в назначении определённым группам пациентов. Например, онкологические больные, особенностью которых является метастатическое поражение многих органов, включая тех, в которых происходит метаболизм антикоагулянтных препаратов. Поэтому при выборе АКТ при нарушении функции печени, необходимо отдавать предпочтение

прямым ингибиторам тромбина (дабигатран этексилат), ингибиторам Ха – фактора как прямого действия (ривароксабан), так и не прямого действия (НМГ). В нашем исследовании онкологические заболевания отмечены всего у 3,5% пациентов, у которых в стационарном этапе назначали НМГ с последующим переводом на ривароксабан. Поэтому важно выбор АКТ начинать со сбора анамнеза, который включает наличие факторов риска и сопутствующей патологии.

При анализе жалоб выявлено, что наиболее часто встречаемыми симптомами являются отёк и боль в нижних конечностях. Данные симптомы служат первым сигналом обращения за медицинской помощью. Именно клиника нарушения венозного оттока из нижней конечности приводит к снижению КЖ пациентов с ТГВ, воздействуя как на физическое функционирование человека дома и в обществе, так и на психический статус.

В нашем исследовании показано, что наиболее яркая клиническая картина отмечена до 10 дней от начала заболевания и больше всего пациентов беспокоит отёк нижней конечности - 96,5% случаев. В период от 10 до 15 дней наблюдается стихание симптомов и нарастание их у всех групп пациентов после 15 дней, что возможно обусловлено истощением компенсаторных возможностей коллатеральных путей венозного оттока.

Симптоматика ТГВ зависит от локализации и протяжённости тромботического поражения венозного русла. Основным методом обследования в нашем исследовании было УЗДС, которое позволяет определять локализацию, характер венозного тромбоза, проводить ультразвуковую динамику проксимальной части тромба и совместно с лабораторными данными оценивать эффективность лечения.

При распределении пациентов по классификации LET на классы отмечено, что 64% больных имеют тромботическое поражение ОБВ и подвздошных вен (3 класс), 27% – в ПкВ, СБВ и ГБВ (2 класс), 5% – в венах

голени (1 класс) и 4% – в НПВ (4 класс). Таким образом, клиника нарушения венозного оттока из нижней конечности преобладает за счёт проксимальной локализации ТГВ.

По данным УЗДС, наиболее частой локализацией проксимальной части тромба стала ОБВ. Стабилизация флотирующих тромбов, уменьшение их размера (длины и диаметра) являются объективными показателями эффективности проводимого лечения. Ультразвуковое исследование в отличие от современных лабораторных тестов (тромбодинамика, тромбоэластография, тромбоэластометрия, тест генерации тромбина) может использоваться как дополнение к ним, так и самостоятельно в клинической практике, что не является затратным для многих лечебных учреждений.

По результатам нашего исследования уменьшение длины и диаметра флотирующих тромбов у пациентов принимавших ривароксабан (1 группа) происходило на 4-5 день в 84% случаев (длина уменьшилась с  $24,2 \pm 9,2$  мм до  $19,4 \pm 14,3$  мм;  $p=0,02$ , диаметр уменьшился с  $7,6 \pm 2,5$  мм до  $5,6 \pm 3,0$  мм;  $p=0,01$ ). У данных больных на 8-10 сутки флотации тромба не обнаружено. В 16% случаев на 4–5 сутки наблюдалось увеличение длины тромба на  $29,0 \pm 10,2$  мм ( $p=0,01$ ) и диаметра тромба на  $8,4 \pm 1,3$  мм ( $p=0,008$ ), в связи с чем им был назначен НМГ, и фиксация флотирующих тромбов у данных пациентов произошла только на 12–14 сутки. При выяснении причины отрицательной ультразвуковой динамики у 16% пациентов 1 группы выявлено, что давность ТГВ составила более 10 дней, а у 84% пациентов – не превышала 10 дней.

Следует отметить, что у 6 пациентов стабилизация верхушки тромба происходила через уменьшение (лизис) тромба без его фиксации к стенке вены. Флотирующие тромбы в данном случае находились в СБВ при «работающих» ГБВ и БПВ. Таким образом, притоки вен, которые находятся

вблизи проксимальной границы тромба, способствуют его лизису без прикрепления к стенке.

У пациентов получавших НМГ с подбором дозы варфарина (2 группа) статистически значимые отличия в уменьшении длины флотирующих тромбов наблюдались только на 8–10 сутки (с  $32,9 \pm 9,2$  до  $24,4 \pm 6,2$ ;  $p=0,01$ ), а диаметра на 4-5 сутки (с  $8,3 \pm 2,3$  мм до  $5,6 \pm 2,1$  мм;  $p=0,001$ ) у 87,8% пациентов. Однако более 14 дней в 12,2% случаев длина флотирующей части оставалась  $31,2 \pm 6,4$  мм ( $p>0,05$ ). Этим пациентам был имплантирован КФ в целях профилактики ТЭЛА. Фиксация тромба у них произошла только на 25-26 дни.

При выяснении причины отрицательной динамики отмечено, что целевое значение МНО (2,0-3,0) достигается только на 8-10 сутки у 71,2% пациентов, а его низкое значение (гиперкоагуляции) имеет место у 12,3% пациентов.

Из особенностей реканализации у 1 пациента во 2 группе наблюдалась трансформация окклюзионного тромба во флотирующий. Тромб был в ОБВ и омывался кровотоком из БПВ и ГБВ, что послужило причиной образования флотации, при этом значения МНО находились в диапазоне гипокоагуляции около 10 дней. Поэтому периодический ультразвуковой контроль необходим также при стабильных формах тромба.

Учитывая возможную отрицательную динамику в росте тромба у больных, принимавших ривароксабан, мы включили пациентов, которым в качестве стартовой терапии был назначен НМГ и после 8-10 дней ривароксабан в лечебной дозе (3 группа). У данных больных достоверные отличия в уменьшении длины тромба наблюдались на 4-5 сутки с  $32,8 \pm 6,1$  мм до  $28,1 \pm 7,3$  мм ( $p=0,03$ ) и диаметра с  $6,6 \pm 3,2$  мм до  $3,5 \pm 1,9$  мм ( $p=0,04$ ). На 12 день флотации тромбов не наблюдалось.

Безусловно, это повлияло на длительность пребывания больных в стационаре и, по нашим данным, меньшее количество койко-дней у пациентов 1 и 3 групп ( $8,6 \pm 2,6$  дней и  $9,7 \pm 3,3$  дней;  $p > 0,05$ ) в сравнении со 2 группой ( $12,8 \pm 4,1$  дней;  $p < 0,05$ ). Приём ривароксабана приводит к уменьшению сроков госпитализации, что напрямую обусловлено стабилизацией флотирующих тромбов и отсутствием необходимости подбора дозы препарата.

При сравнении стандартных лабораторных показателей (АЧТВ, МНО, ТВ) установлено, что они не имеют высокой значимости для оценки антикоагуляции у пациентов принимавших НМГ и ривароксабан, и только уровень МНО является специфическим для пациентов принимающих варфарин. Поэтому для оценки эффективности ривароксабана и НМГ в клинической практике необходимо руководствоваться преимущественно данными УЗДС в плане отсутствия нарастания тромба, стабилизация его флотирующей части и наступления сроков реканализации.

Анализируя полученные данные стационарного этапа АКТ, можно сделать вывод, что ривароксабан не только не уступает варфаринотерапии, но и лучше в стабилизации флотирующих тромбов, особенно у пациентов с острым течением заболевания, не требует подбора дозы, что существенно снижает сроки госпитализации, оказывает при этом эффективную антикоагуляцию.

Амбулаторный этап АКТ является наиболее сложным в лечении пациентов с ТГВ. Во-первых, потому что во многом хороший эффект от лечения зависит от самого пациента и его приверженности к длительному курсу АКТ. Во-вторых, длительность лечения определяется не только выбором антикоагулянта, но и локализацией тромбоза, от которой зависит степень реканализации. В-третьих, в этом периоде возникает большее

количество нежелательных явлений, которые существенно снижают уровень КЖ.

При локализации проксимальной границы тромба по классификации LET в венах голени (1 класс) хорошая и полная степени реканализации наступали уже через 1 месяц. Соответственно длительность АКТ была 3 месяца, что меньше, чем при других локализациях ТГВ. При тромбозе СБВ, ГБВ и ПкВ (2 класс) реканализация тромба происходила медленно. К 6 месяцу хорошая и полная степени реканализации наблюдались в 36,9% случаев и 26,1% случаев соответственно. Это обусловлено отсутствием крупных притоков СБВ, что приводит к слабой реканализации данного сегмента. Илиофemorальный тромбоз (3 класс) отличается лучшей реканализацией проксимальной границы тромба в сравнении со 2 классом. На 6 месяц хорошая степень реканализации наблюдается у 25,2% пациентов и полная степень реканализации у 50,5% пациентов. Однако сегменты вен лишённые крупных притоков (СБВ и ОПВ) восстанавливаются значительно дольше, чем проксимальная часть тромба. Пациентов с тромбозом НПВ (4 класс) включено мало (7 человек). В данной группе через 6 месяцев хорошая реканализация проксимальной части тромба наблюдается у 71,4% пациентов, но дистальное поражение захватывает большие объёмы венозного русла, приводя к длительным и стойким проявлениям ХВН.

При различных вариантах АКТ частота хорошей и полной степеней реканализации увеличивалась, а частота слабой и без реканализации тромба уменьшалась, но при различных схемах терапии частота была различной.

В нашем исследовании 1 и 3 группы имеют лучшие результаты в реканализации проксимальной части тромба в сравнении со 2 группой. Хорошая и полная степени реканализации через 6 месяцев лечения встречались в 1 группе с частотой 87,5% случаев, в 3 группе в 87,7% случаев и во 2 группе в 54,8% случаев. Частота слабой реканализации и без неё была

больше у пациентов, принимавших варфарин – 19,2% случаев и меньше у пациентов, принимавших ривароксабан (1 группа – 8,4% случаев и 3 группа 2% случая). Таким образом, приём ривароксабана не уступает варфаринотерапии в реканализации тромба, что определяет эффективность лечения пациентов с ТГВ.

Безопасность различных схем АКТ оценивалась с позиции выявления частоты рецидива ТГВ и частоты геморрагических осложнений. В нашем исследовании за 6 месяцев при приёме ривароксабана (1 группа) наблюдался 2,1% случаев ретромбозов, на фоне варфаринотерапии (2 группа) 4,1% случаев. У пациентов, принимавших НМГ с последующим переводом на ривароксабан (3 группа), рецидивов заболевания не наблюдалось.

Общая частота кровотечений в исследуемых группах была одинакова (1 группа - 29,2%, 2 группа - 28,8% и 3 группа - 30,6%). Следует отметить, что при анализе вариантов геморрагических осложнений, которые влияют на режим и тактику АКТ пациенты, принимающие ривароксабан, имеют больший профиль безопасности. При приёме ривароксабана наблюдается низкая частота значимых и отсутствие больших кровотечений в сравнении с варфарином (1 группа - 6,3% случаев, 2 группа - 8,2% случаев, 3 группа - 2,04% случаев значимых кровотечений, частота больших кровотечений во 2 группе - 2,7% случаев).

По срокам возникновения кровотечений в 1 группе наибольшее количество осложнений пришлось на 1 месяц (16,7% случаев), что видимо обусловлено приёмом высокой терапевтической дозы препарата (15 мг 2 раза в день в течении 21 дня). Во 2 группе чаще наблюдались кровотечения на 1 и 6 месяцах (9,6% случаев и 13,7% случаев соответственно), что связано с трудностью подбора дозы варфарина. При анализе времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне отмечено, что за 6 месяцев индекс Rosendaal составил 54%, что и приводит к нежелательным явлениям АКТ. В



3 группе на всех контрольных точках имеет место одинаковая частота кровотечений (1 месяц - 8,2% случаев, 3 месяц - 12,2% случаев и месяц - 10,2% случаев). Применение данной схемы АКТ позволяет снизить риск геморрагических осложнений на 1 месяце за счёт уменьшения интервала двухкратного приёма ривароксабана с использованием стартовой терапии НМГ.

Эффективность различных вариантов АКТ в нашем исследовании рассматривается не только с позиции объективных показателей (реканализация тромба, частота рецидива и геморрагических осложнений), но и с позиции субъективных критериев, которые определяют КЖ пациентов с ТГВ. На КЖ и на реканализацию тромбов, влияют такие факторы как сроки заболевания, локализация проксимальной границы тромба и вариант АКТ.

Отмечено, что в зависимости от сроков заболевания исходно лучший уровень КЖ у пациентов с давностью ТГВ более 15 дней, он составляет  $56,9 \pm 24,4$  баллов ( $p < 0,05$ ). Это обусловлено, прежде всего, снижением болевого синдрома и компенсаторными возможностями коллатерального русла, что позволяет пациентам выполнять незначительные физические нагрузки.

При анализе КЖ в зависимости от локализации тромба по классификации LET достоверных отличий между классами мы не обнаружили. Это связано с небольшим количеством больных в 1 и 4 классах.

Мы проанализировали суммарный балл КЖ у пациентов, принимавших разные варианты АКТ на стационарном и амбулаторном этапах лечения. В стационаре во всех группах происходит уменьшение суммарного значения баллов КЖ, но лучшие показатели наблюдаются у пациентов 1 группы -  $44,7 \pm 20,5$  баллов ( $p_{1-3} = 0,04$ ). Пациенты 2 и 3 групп имеют сравнимое количество баллов на 10 сутки ( $51,9 \pm 15,7$  баллов и  $56,8 \pm 19,7$  баллов;  $p > 0,05$ ). В амбулаторном периоде у пациентов

принимавших ривароксабан (1 группа) наблюдается улучшение КЖ к 6 месяцу, и оно достигает показателей здорового человека (с  $66,4 \pm 19,6$  баллов до  $38,2 \pm 14,1$  балла;  $p=0,008$ ). На фоне варфаринотерапии наблюдается уменьшение баллов к 1 месяцу с  $66,5 \pm 15,4$  баллов до  $46,9 \pm 17,9$  баллов ( $p=0,00004$ ) и увеличение баллов на 6 месяцев до  $50,6 \pm 20,9$  баллов ( $p=0,0005$ ). У пациентов 3 группы уровень КЖ улучшался на протяжении 6 месяцев, но динамика несколько хуже, чем у пациентов 1 группы ( $p_{1-3}=0,04$ ).

При анализе параметров опросника CIVIQ по болевому синдрому, ограничениям в работе и физической активности лучшие значения КЖ отмечены у пациентов, принимавших ривароксабан (1 группа). Восстановление данных параметров к 6 месяцу наблюдения связано с большей частотой хорошей и полной степенью реканализации тромба у пациентов 1 и 3 групп. В психологическом благополучии во всех группах наблюдается уменьшение количества баллов по опроснику, но лучшие значения у больных, получавших ривароксабан (1 группа -  $14,4 \pm 5,8$  баллов, 2 группа -  $19,8 \pm 8,7$  баллов, 3 группа -  $19,7 \pm 7,8$  баллов;  $p_{1-2}=0,004$ ,  $p_{1-3}=0,009$ ). Это обусловлено приверженностью пациентов к лечению из-за приёма ривароксабана в фиксированной удобной дозировке и меньшей частотой геморрагических осложнений.

У пациентов с нежелательными явлениями АКТ КЖ снижено. Рецидив ТГВ снижает КЖ пациентов и при их наблюдении в течение 6 месяцев достоверных отличий от исходного уровня не наблюдалось. При анализе геморрагических осложнениях отмечено у пациентов 1 группы статистических отличий между любыми вариантами кровотечениями нет. Во 2 группе отличий между пациентами с малыми кровотечениями и без кровотечений нет, но наблюдается снижение КЖ по значимым кровотечениям. В 3 группе малые кровотечения вызвали достоверное

снижение уровня КЖ, но наблюдалась положительная динамика в уменьшении баллов на 6 месяц.

Подводя итог нашего исследования, следует отметить, что с появлением НОАК не следует полагаться на их бесконтрольное использование. Необходимо руководствоваться анамнестическими факторами, возможностью пациентов контролировать показатели свёртываемости и, что немало важно, приверженностью к лечению. Наиболее простым и важным методом как диагностики ТГВ, так и эффективности его лечения является УЗДС, которое можно применять во многих лечебных учреждениях. Ривароксабан не уступает варфаринотерапии в лизисе тромбов, наступлении реканализации и даже превосходит её, однако также встречаются рецидивы заболевания, геморрагические осложнения. Данные состояния, возможно, всегда будут присутствовать у некоторых пациентов, какой бы новый антикоагулянт не появился на фармацевтическом рынке. Но основной задачей нового препарата должно стать повышение эффективности лечения заболевания, снижение рисков нежелательных явлений от лекарственного средства и повышение КЖ пациентов, в чем по нашему исследованию ривароксабан не уступает варфаринотерапии.

## ВЫВОДЫ

1. По динамике фиксации и лизиса флотирующего тромба монотерапия ривароксабаном не уступает низкомолекулярному гепарину в остром периоде заболевания (до 10 дней) и приводит к достоверному уменьшению размеров тромба уже на 4–5 сутки ( $p < 0,05$ ), что позволяет уменьшить сроки госпитализации. При использовании низкомолекулярного гепарина и варфарина достоверное уменьшение размеров флотирующих тромбов происходит только на 8–10 день ( $p < 0,05$ ).

2. Сравнительный анализ различных схем антикоагулянтной терапии в амбулаторном периоде показал эффективность применения низкомолекулярного гепарина и ривароксабана в сравнении с варфаринотерапией, что проявляется в высоких показателях реканализации тромба (хорошая и полная реканализация 87,7%) при низкой частоте нежелательных явлений (значимые кровотечения 2,04% случаев).

3. При использовании ривароксабана отмечена меньшая частота значимых (6,3%) и отсутствие больших геморрагических осложнений, в сравнении с варфарином (значимые кровотечения – 8,2%, большие кровотечения – 2,7%).

4. Уровень качества жизни снижен у всех пациентов с тромбозом глубоких вен, но лучшие значения наблюдаются у больных с давностью заболевания более 15 дней и составляет –  $56,9 \pm 24,4$  баллов ( $p < 0,05$ ). Восстановление показателей качества жизни наблюдалось при любых вариантах антикоагулянтной терапии, однако лучшие результаты отмечены при использовании ривароксабана ( $38,2 \pm 14,1$  баллов;  $p < 0,05$ ) и схемы низкомолекулярный гепарин и ривароксабан ( $48,3 \pm 17,4$  баллов;  $p < 0,05$ ) за счёт улучшения физического и психологического компонентов здоровья.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для повышения эффективности лечения и качества жизни пациентов с тромбозом глубоких вен при выборе варианта антикоагулянтной терапии необходимо учитывать возможности лечебно-профилактического учреждения и комплайентность пациента по контролю над терапией.

2. При высокой комплайентности пациента и наличии возможности контролировать уровень МНО приём низкомолекулярного гепарина с подбором дозы варфарина является надёжной и эффективной схемой лечения.

3. При отсутствии возможности контроля уровня коагуляции целесообразно назначение ривароксабана на амбулаторном этапе.

4. При монотерапии ривароксабаном или его комбинация с низкомолекулярным гепарином можно сократить сроки пребывания пациента в стационаре.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдурахманов М.М. Профилактика рецидива тромбоза глубоких вен нижних конечностей [Текст]/ М.М. Абдурахманов, Ф.Ю.Холиков // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.).– Витебск: ВГМУ, 2015. –С.86-87.
2. Актуальные рекомендации по длительности антикоагулянтной терапии венозных тромбозомболических осложнений (обзор литературы) [Текст]/ Е.А. Илюхин [и др.] // Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная хирургия.- 2014.- №1-2.- С.31-39.
3. Амбулаторное лечение пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен: как выполняются врачебные рекомендации? [Текст] / И.А. Золотухин [и др.] // Флебология.- 2010. - Т. 4, №2. - С.24-28.
4. Амбулаторное лечение тромбозов глубоких вен нижних конечностей [Текст] / С.Г. Леонтьев [и др.] // Флебология.- 2009. - Т. 3, №4. - С.41-44.
5. Анализ отдаленных результатов стандартного консервативного лечения пациентов с флеботромбозом [Текст]/ В.Я. Хрыщанович [и др.] // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.). – Витебск: ВГМУ, 2015.- С.160-161.
6. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения эмболоопасного флеботромбоза в системе нижней полой вены [Текст]/ С.С.Калинин [и др.] // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.).– Витебск: ВГМУ, 2015. – С.107.
7. Анализ фармакотерапии тромбоза глубоких вен нижних конечностей (фармако - эпидемиологическое исследование) [Текст]/ В.И. Петров [и др.] // Флебология.- 2014.- №3.- С.32-36.
8. Антикоагулянтная терапия в лечении острых проксимальных

- тромбозов глубоких вен нижних конечностей [Текст]/ А.М. Шулутко [и др.] // Хирургия.- 2011.- № 1.- С.52-55.
9. Белова А.Д. Оценка эффективности амбулаторного и стационарного лечения пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей [Текст]/ А.Д. Белова, Е.П. Бурлева, С.М. Беленцов // Амбулаторная хирургия: стационарозамещающие технологии. - 2011. - №3/4. - С. 17-18.
  10. Белявская О.О. Влияние прямых селективных ингибиторов факторов свертывания на показатели коагулограммы [Текст]/ О.О. Белявская, Т.В. Вавилова, А.Б. Бекоева // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.).– Витебск: ВГМУ, 2015. – С.90-91.
  11. Бойко В.В. Катетер-управляемый тромболизис в лечении острого илиофemorального венозного тромбоза [Текст]/ В.В.Бойко, В.А. Прасол, Е.В. Мишенина // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.).– Витебск: ВГМУ, 2015. – С.90-91.
  12. Бокерия Л.А. Оценка качества жизни пациентов после радикального хирургического лечения варикотромбофлебита с использованием опросника CIVIQ-2 [Текст]/ Л.А. Бокерия, С.И. Прядко, А.В. Сергеев // Анналы хирургии. - 2009. - № 4. - С.11-14.
  13. Борисов В.А. Патогенетическая терапия и хирургическая тактика при тромбозе глубоких вен нижних конечностей [Текст]/ В.А. Борисов, В.В. Красовский, А.А. Фролов // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.).– Витебск: ВГМУ, 2015. – С.93-94.
  14. Боровский С.П. Венозные тромбозомболические осложнения у пациентов сонкологической патологией. взгляд рентгенхирурга

- [Текст]/ С.П.Боровский, Н.Б. Малаев // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.).– Витебск: ВГМУ, 2015. – С.94-95.
15. Варианты профилактических и лечебных действий при остром тромбозе глубоких вен нижних конечностей у онкологических больных [Текст]/ А.А.Фокин [и др.] // Актуальные вопросы флебологии: 8<sup>й</sup> Санкт-Петербургский Венозный форум (4 декабря 2015г.): сборник тезисов / под ред. Е.В. Шайдакова. – СПб.: Альта Астра, 2015. - С.59-61.
  16. Возможна ли трансформация стабильных тромбов в бедренных венах во флолирующие? [Текст]/ В.А.Сафонов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.550-552.
  17. Гавриленко А.В. Оценка качества жизни у пациентов после хирургического лечения варикозной болезни [Текст] / А.В. Гавриленко, П.Е. Вахрастьян, С.М. Горина // Анналы хирургии. - 2004. - № 5. - С. 22-23.
  18. Гавриленко А.В. Хирургическая профилактика ТЭЛА при остром флеботромбозе вен нижних конечностей [Текст]/ А.В. Гавриленко, П.Е. Вахрастьян, А.М. Николаев // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.).– Витебск: ВГМУ, 2015. –97-98с.
  19. Гиляров М.Ю. Дабигатран: как выбрать оптимальную дозу в реальной клинической практике? [Текст]/ М.Ю. Гиляров // Вестник аритмологии. – 2012. – № 69. – С.77-80.
  20. Гольдина И.М. Возможности ультразвукового исследования в диагностике острых тромбозов глубоких вен голени [Текст]/ И.М. Гольдина, Е.Ю. Трофимова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2009. - № 1. - С.59-68.



21. Гольдина И.М. Особенности реканализации венозных тромбов в системе нижней полой вены [Текст]/ И.М. Гольдина, Е.Ю. Трофимова, Е.В. Кургунцев // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2014. - № 3 (Прил.). - С.90-91.
22. Гольдина И.М. Ультразвуковая структура флотирующих тромбов в оценке риска эмбологенного венозного тромбоза [Текст]/ И.М. Гольдина, Е.Ю. Трофимова, Е.В. Кургунцев // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2008. - № 6. - С.38-45.
23. Гольдина И.М. Ультразвуковые критерии оценки эффективности антикоагулянтной терапии пациентов с острым венозным тромбозом [Текст]/ И.М. Гольдина, Е.Ю. Трофимова, И.П. Михайлов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2010. - № 4. - С.97.
24. Гуреев С.А. Анализ консервативного лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей [Текст]/ С.А. Гуреев, А.А. Лызииков, М.Л. Каплан // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.).– Витебск: ВГМУ, 2015. – С.101-102.
25. Дабигатран – новый подход к профилактике тромбоэмболических осложнений [Текст]/ Г.Б. Минасов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 3(61). – С.80–83.
26. Диагностическая ценность D - димера у больных с венозными тромбозами нижних конечностей [Текст]/ В.В. Кургунцев [и др.] // Флебология.- 2014. – Т.8, №2, вып. 2.- С. т89. - (Содерж. журн.: Материалы X Юбилейной научно – практической конференции Ассоциации флебологов России).
27. Динамика показателей системной воспалительной реакции у пациентов с тромбофлебитом глубоких вен нижних конечностей, принимающих

- различные антикоагулянты [Текст]/ В.В. Сорока [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2. - С.569-571.
28. Затейщиков Д.А. Дабигатран: перспективы клинического применения [Текст]/ Д.А. Затейщиков, И.В. Зотова // Фарматека. – 2011. - № 15. – С.30–34.
29. Значение теста «тромбодинамика» в оценке эффективности терапии нефракционированными и низкомолекулярными гепаринами у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей [Текст]/ А.В. Черняков [и др.] // Флебология.- 2014.- Т.8, №2, вып. 2.- С. т.102.
30. Значение ультразвукового дуплексного сканирования для выбора тактики хирургического лечения при тромбозах вен нижних конечностей [Текст]/ В.А. Борисов [и др.] // Флебология.- 2014. – Т.8, №2, вып. 2.- С. т83.
31. Золкин В.Н. Тромболитическая терапия при флотирующем венозном тромбозе и тромбоземболии лёгочной артерии [Текст]/ В.Н. Золкин // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.195-196.
32. Иванов Е.В. Венозные тромбозы как фактор риска развития варикозной экземы [Текст]/ Е.В. Иванов // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.206-207.
33. Иванов Е.В. Зависимость качества жизни пациентов с ХВН класса С4 от комплаентности при амбулаторном лечении [Текст]/ Е.В. Иванов // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение). - 2015.- Т.21, №2.- С.212-214.
34. Иванов Е.В. Оценка комплаентности при амбулаторном лечении тромбозов глубоких вен различными классами антикоагулянтов [Текст]/ Е.В.Иванов // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.209-210.

35. Игнатъев И.М. Дуплексное сканирование в диагностике нарушений венозной гемодинамики при посттромботической болезни [Текст]/ И.М. Игнатъев, С.Ю. Ахунова, Р.А. Бредихин // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2002.- Т. 8, №2.- С.45-53.
36. Игнатъев И.М. Метод ультразвуковой диагностики венозных тромбозов [Текст]/ И.М. Игнатъев, Е.Е. Фомина, Р.А. Бредихин // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.141-142.
37. Идентификация группы крайне высокого риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений методом учёта суммарного количества индивидуальных предрасполагающих к тромбозу состояний [Текст]/ В.Е. Баринов [и др.] // Флебология.- 2014. – Т.8, №2, вып. 2.- С.т70.
38. Использование методики соноэластографии в динамической оценке состояния эмболоопасных венозных тромбозов [Текст]/ Н.А. Постнова [и др.] // Флебология.- 2010. - Т. 4, № 2 (Приложение). - С.130.
39. Калинин Р.Е. Диспансеризация больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями [Текст]/ Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, М.В. Нарижный // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2011.- №3. – С.104–109.
40. Канорский С.Г. Предупреждение тромбоэмболий у больных с фибрилляцией предсердий: проблема выбора орального антикоагулянта [Текст]/ С.Г. Канорский // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С.24-29.
41. Качество жизни больных, оперированных по поводу язвенной болезни [Текст]/ С.В. Тарасенко [и др.] // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.- 2006.- №2.- С.30–34.

42. Качество жизни пациентов после флебэктомии и эндовенозной лазерной облитерации [Текст]/ Ю.М. Стойко [и др.] // Клінічна флебологія. – 2013. - Т.6, №1. - С.175.
43. Качество жизни пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей в отдалённом периоде после склерохирургического лечения и флебэктомии [Текст]/ А.Н. Куликова [и др.] // Флебология.- 2013.- № 4. - С.38-42.
44. Кириенко А.И. Зависимость продолжительности антикоагулянтной профилактики рецидива флеботромбоза в послеоперационном периоде от особенностей тромботического анамнеза [Текст]/ А.И. Кириенко, С.Г. Леонтьев, О.В. Дженина // Флебология.- 2014. – Т.8, №2, вып. 2.- С. т87.
45. Клецкин А.Э. Профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений в госпитальной практике [Текст]/ А.Э. Клецкин // Флебология.- 2014. – Т.8, №2, вып. 2.- С. т74-т75.
46. Клиническая и ультразвуковая диагностика острых венозных тромбозов [Текст]/ В.Л. Леменев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.- 2008. - №5. - С.11-16.
47. Клиническое значение спонтанных сгустков в тесте «тромбодинамика» у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей [Текст]/ А.В. Черняков [и др.] // Флебология.- 2014.- Т.8, №2, вып. 2.- С. т.102.
48. Кривошеков Е.П. Ривароксабан в альтернативной терапии острого тромбоза глубоких вен [Текст]/ Е.П.Кривошеков, И.А. Мигунов, И.А.Дмитриева // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.339-340.
49. Кривошеков Е.П. Ривароксабан в лечении острого тромбоза вен нижних конечностей [Текст]/ Е.П. Кривошеков, И.А. Мигунов //

- Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.). – Витебск: ВГМУ, 2015.-С.117-118.
50. Критерии эффективности антикоагулянтной терапии у больных тромбозами глубоких вен нижних конечностей [Текст]/ А.Ю. Крылов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2015.- Т. 21, №1. - С.36-43.
51. Кургинян Х.М. Клинические случаи эффективного использования ривароксабана в качестве лечения тромботических осложнений у пациентов с онкологическими и системными заболеваниями [Текст]/ Х.М. Кургинян, К.С. Суворов // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.351-352.
52. Кургинян Х.М. Особенности диагностики, лечения и профилактики рецидивов ТЭЛА, у пациентов, перенёсших тромбоз глубоких вен нижних конечностей, на фоне генетически обусловленных тромбофилий [Текст]/ Х.М. Кургинян, К.С. Суворов // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.352-353.
53. Кутидзе И.А. Качество жизни у больных варикозной болезнью вен нижних конечностей после эндовенозной лазерной облитерации и комбинированной флебэктомии [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук / И.А. Кутидзе.- Место издания, 2014. – 24с.
54. Лебедев Н.Н. Оценка факторов плазменного и тромбоцитарного звена в эффективности терапии тромбозов [Текст]/ Н.Н. Лебедев, А.Н. Шихметов, С.А. Алексахин // Материалы научно-практической конференции «Амбулаторная флебология: Надежды и реалии»: тезисы докладов.- М.: Изд-во «Лица», 2015. - С.70–71.
55. Левшин Н.Ю. Эффективность применения низкомолекулярного гепарина второго поколения бемипарина натрия в профилактике венозных тромбоземболических осложнений у пациентов

- многопрофильного стационара [Текст]/ Н.Ю. Левшин, А.В. Аршинов // Флебология.- 2014. – Т.8, №2, вып. 2.- С. т77.
56. Лемешевский А.И. Качество жизни пациентов с тромбозом глубоких вен [Текст]/ А.И. Лемешевский // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.).– Витебск: ВГМУ, 2015. – С.121-122.
57. Лечение осложненных форм флеботромбоза в системе нижней полой вены [Текст]/ В.А. Янушко [и др.] // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.).– Витебск: ВГМУ, 2015. – С.166-167.
58. Макарова Н.П. Выбор метода лечения эмбологенного венозного тромбоза [Текст]/ Н.П. Макарова, С.В. Корелин // Флебология.- 2014. – Т.8, №2, вып. 2.- С. т91.
59. Марущак Е.А. Ультразвуковая диагностика флеботромбозов системы нижней полой вены [Текст]/ Е.А. Марущак, А.Р. Зубарев // Ультразвуковая и функциональная диагностика (Приложение). - 2010. - № 4. - С.97-98.
60. Место новых пероральных антикоагулянтов в профилактике и лечении венозных тромбозов [Текст]/ В.И. Петров [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014.- Т. 20, №3.- С.89-93.
61. Методика исследования качества жизни у больных хронической недостаточностью кровообращения [Текст]/ Г.Е. Гендлин [и др.] // Сердечная недостаточность.- 2000.- №4.- С.1-12.
62. Моисеев С.В. Новые пероральные антикоагулянты в лечении венозных тромбозов [Текст]/ С.В. Моисеев // Флебология.- 2012.- №1.- С.32-36.
63. Моисеев С.В. Приверженность к антикоагулянтной терапии: проблемы и пути решения [Текст]/ С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и

- терапия.-2014.- Т. 23,№4.- С.23–28.
64. Наш первый опыт применения ривароксабана в лечении больных с идиопатическим тромбозом глубоких вен [Текст]/ А.В. Варданян [и др.] // Флебология.- 2014. – Т.8, №2, вып. 2.- С. т85.
65. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине [Текст] / А.А. Новик, Т.И. Ионова; под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко.- 2-е изд.- М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – 320с.
66. Новые оральные антикоагулянты для лечения и вторичной профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоемболии легочной артерии: первый опыт и результаты применения дабигатрана [Текст]/ А.С.Петриков [и др.] // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015 г.).– Витебск: ВГМУ, 2015. – С.132-133.
67. Носинов Э.М. К вопросу о методике ультразвукового исследования при заболеваниях вен нижних конечностей [Текст]/ Э.М. Носинов // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.443-444.
68. Онучин П.Г. Тромболизис урокиназой и новые пероральные антикоагулянты в лечении больных с острыми венозными тромбозами [Текст]/ П.Г. Онучин, С.В. Наговицын, М.А. Мотовилов // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.452-453.
69. Операции на сосудах: учебное пособие [Текст]/ под ред. Р.Е. Калинина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 120с.
70. Оптимальная тактика тромбэктомии из глубоких вен нижних конечностей при флотирующих флеботромбозах [Текст]/ Г.Г. Хубулава [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.659-660.

71. Оптимизация антикоагулянтной терапии венозного тромбоза [Текст]/ Б.С. Суковатых [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2014.- Т. 20, №3.- С.95-100.
72. Опыт лечения флотирующих тромбов в системе нижней полой вены [Текст]/ И.М. Игнатъев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.230-232.
73. Опыт лечения эмбогенных тромбов бассейна нижней полой вены [Текст]/ Е.С.Тарасюк [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.590-592.
74. Опыт применения перорального прямого антикоагулянта ривароксабана в лечении острого венозного тромбоза [Текст]/ И.В. Счастливец [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.- 2014.- №6.- С.61-66.
75. Оральные антикоагулянты в пролонгированной терапии венозного тромбоза [Текст]/ И.В. Счастливец [и др.] // Актуальные вопросы флебологии: 8<sup>й</sup> Санкт-Петербургский Венозный форум (4 декабря 2015г.): сборник тезисов / под ред. Е.В. Шайдакова. – СПб.: Альта Астра, 2015. - С.54-56.
76. Орел М.Г. Частота выявления тромбоза глубоких вен нижних конечностей при тромботическом поражении подкожных вен [Текст]/ М.Г. Орел // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 1.- С. 63-69.
77. Осложнения при имплантации кава-фильтра «Рэптэла» [Текст]/ В.А. Лазаренко [и др.] // Вестник хирургии имени И.И. Грекова.- 2000.- Т.159, №1.- С.55-56.
78. Основные принципы профилактики и лечения тромбозов: в таблицах и схемах [Текст] / под ред. О.Н. Ткачёвой. – М.: Медицина, 2013. – 208с.



79. Основы клинической флебологии [Текст]/ под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко, профессора Ю.М. Стойко. - 2-е изд., испр. и доп.- М.: ЗАО «Шико», 2013. – 336с.
80. Особенности клинической и ультразвуковой диагностики острых венозных тромбозов глубоких вен голени [Текст]/ И. М. Гольдина [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2009. - № 2. - С.60-70.
81. Особенности флебогемодинамики при бедренно-подколенно-берцовом тромбозе глубоких вен [Текст]/ Л.Э. Шульгина [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2007. – Т.5,№32. - С.63-68.
82. Острый подвздошно-бедренный венозный тромбоз: диагностика, лечение, профилактика [Текст]/ П.В.Гарелик [и др.] // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.).– Витебск: ВГМУ, 2015. – С.100-101.
83. Отдалённые результаты имплантации кава-фильтра [Текст]/ Е.П. Кохан [и др.] // Флебология.- 2012.- № 2.- С.36-38.
84. Отдаленные результаты лечения пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен нижних конечностей [Текст] / И.А. Золотухин [и др.] // Флебология.-2011. - Т. 5,№1. - С.27-33.
85. Отдалённые результаты лечения тромбоза глубоких вен голени и бедренно-подколенного сегмента (обзор литературы) [Текст]/ Е.Ю. Солдатский [и др.] // Флебология. - 2014. - Т. 8, №1. - С.40-48.
86. Отёчный синдром нижних конечностей в амбулаторной практике [Текст]/ В.И. Булыков [и др.] // Материалы научно-практической конференции «Амбулаторная флебология: Надежды и реалии»: тезисы докладов.- М.: Изд- во « Лица», 2015. - С.62–63.

87. Открытая тромбэктомия в лечении острых тромбозов глубоких вен нижних конечностей [Текст]/ Е.В. Шайдаков [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2014.- Т.20, №4.-С.183-186.
88. Оценка адекватности антикоагулянтной терапии при профилактике и лечении тромбоза глубоких вен [Текст]/ И.И. Серебрянский [и др.] // Флебология.- 2014. – Т.8, №2, вып. 2.- т. 79-80.
89. Оценка эффективности реолитической тромбэктомии в зависимости от сроков тромбоза в системе нижней полой вены [Текст]/ С.В. Волков [и др.] // Флебология.- 2014.- Т.8, №2, вып. 2.- т. 85.
90. Пашанов Е.Д. Роль антикоагулянтов в терапии онкологических больных [Текст]/ Е.Д. Пашанов, А.Г. Румянцев // Лечебное дело.- 2007.- №3.- С.87-91.
91. Петрова О.Ю. Роль тромбозластографии в оценке риска венозных тромбоэмболических осложнений и эффективности медикаментозной коррекции системы гемостаза у онкологических пациентов во время химиотерапии [Текст]/ О.Ю. Петрова, В.А. Суханов, Е.П. Бурлева // Флебология.- 2014.- Т.8, №2, вып. 2.- т.79.
92. Показатели эффективности и неэффективности антикоагулянтной терапии у больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей [Текст]/ А.Ю. Крылов [и др.] // Флебология.- 2014.- Т.8, №2, вып. 2.- С. т.89.
93. Покровский А.В. Клиническая ангиология [Текст] /А.В.Покровский.- М.: Медицина, 2004. – Т.2. - 888 с.
94. Применение пероральных антикоагулянтов для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений при тотальном эндопротезировании тазобедренных и коленных суставов [Текст]/ А.Л. Соколов [и др.] // Флебология.- 2014. – Т.8, №2, вып. 2.- С. т80.

95. Проблемы реабилитации и восстановительной терапии больных, перенесших тромбоз глубоких вен нижних конечностей [Текст]/ Б.Н. Жуков [и др.] // Вестник восстановительной медицины.- 2009.- №4 (32).- С. 54-59.
96. Профилактика рецидива тромбоза глубоких вен нижних конечностей промежуточными дозами низкомолекулярных гепаринов [Текст]/ С.Г. Леонтьев [и др.] // Флебология.- 2013.- № 2.- С.17-24.
97. Пучкова Г.А. Возможности дуплексного сканирования в диагностике эмбологенности тромбозов вен бедренно-подколенного сегмента [Текст]/ Г.А. Пучкова, И.А. Сучков // Флебология.- 2010. - Т.4,№ 2 (Приложение). - С.128.
98. Реальная эмбологенность тромбозов вен нижних конечностей [Текст]/ П.Г. Швальб [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2004.- Т.10, №2.- С.81-83.
99. Результаты комплексного лечения эмбологенных тромбозов глубоких вен [Текст]/ И.И. Кательницкий [и др.] // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.) – Витебск: ВГМУ, 2015. – С.113.
100. Результаты системной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в масштабах Российской Федерации [Текст]/ А.И. Кириенко [и др.] // Флебология.- 2014. – Т.8, №2, вып. 2.- т74.
101. Реолитическая катетерная тромбэктомия при гигантском флолирующем тромбозе [Текст]/ И.И. Затевахин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2006.- Т. 12, №3.- С.41-44.
102. Роль ультразвуковых показателей активности тромбообразования в диагностике и тактике лечения при острых флеботромбозах [Текст]/ А.О.Ивченко [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение) - 2015.- Т.21, №2.- С.220-221.

103. Российские данные международного регистра ENDORSE, посвящённого выявлению больных с риском тромбоза глубоких вен в стационарах, располагающих возможностями оказания экстренной медицинской помощи [Текст]/ В.А. Сулимов [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2008.- №3.- С.6-16.
104. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений [Текст]/ В.С. Савельев [и др.] // Флебология. –2010. – Т. 4, вып. 2, №1. – С.3-37.
105. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений [Текст] / Л.А. Бокерия [и др.] // Флебология. – 2015. – Т. 9, вып. 2, №4. – С.3-57.
106. Современные возможности лечения больных с тромбозом глубоких вен ривароксабаном [Текст]/ А.В.Варданян [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2. - С.95-97.
107. Современные подходы в диагностике и лечении тромбозов системы нижней полой вены [Текст]/ Ш.М. Муминов [и др.] // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.).– Витебск: ВГМУ, 2015.- С.129.
108. Солдатский Е.Ю. Лечение тромбоза глубоких вен с использованием перорального ингибитора тромбина [Текст]/ Е.Ю. Солдатский, И.С. Лебедев, И.А. Золотухин // Флебология.- 2015.- Т.9, №1.- С.26–29.
109. Сощенко Д.Г. Оценка качества жизни больных с окклюзионным поражением сосудов системы нижней полой вены и опыт применения нового лекарственного препарата тромбовазим [Текст] / Д.Г. Сощенко, А.А. Фокин // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2011. - №2. - С.59-64.
110. Способ поиска асимптомного венозного тромбоза в послеоперационном периоде [Текст]/ А.Н.Вереветинов [и др.] // Материалы

- Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.).– Витебск: ВГМУ, 2015. – С.96-97.
111. Способ профилактики тѐла при флотирующем тромбе бедренной вены [Текст]/ О.А. Алуханян [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.14-15.
  112. Сравнение отдалѐнных последствий тромбоза глубоких вен голени и бедренно-подколенного сегмента [Текст]/ Е.Ю. Солдатский [и др.] // Новости хирургии. – 2015. –Т. 23, №2. – С. 176–181.
  113. Сравнение отдалѐнных последствий тромбоза глубоких вен голени и тромбоза бедренно-подколенного сегмента [Текст]/ Е.Ю. Солдатский [и др.] // Флебология.- 2014. –Т.8, №2, вып. 2.- т8-т9.
  114. Стуров Н. В. Лечение острых венозных тромбозов с помощью бемипарина в амбулаторных условиях [Текст] / Н.В. Стуров // Трудный пациент. - 2014. - Т.12,№3. - С.26-29.
  115. Сушков С.А. Ведение пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей [Текст]/ С.А. Сушков, Ю.С. Небылицин // Материалы научно-практической конференции «Амбулаторная флебология: Надежды и реалии»: тезисы докладов.- М.: Изд-во « Лица», 2015. - С.25–26.
  116. Сушков С.А. Коррекция дисфункции эндотелия при остром тромбозе в системе нижней полой вены [Текст]/ С.А. Сушков, Ю.С. Небылицин // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2014.- Т.20, №2.- С.336-337.
  117. Тактика ведения пациентов с флотирующими тромбозами глубоких вен нижних конечностей [Текст]/ С.А. Сушков [и др.] // Флебология.- 2014. – Т.8, №2, вып. 2.- т100.

118. Тактика диагностики и комплексного лечения тромбозов глубоких вен у больных с переломами пяточной кости [Текст]/ М.Г. Магомедов [и др.] // Флебология.- 2014. – Т.8, №2, вып. 2.- т90.
119. Тактика профилактики ТЭЛА у пациентов с флотирующими тромбами в системе НПВ [Текст]/ Р.Н. Ларьков [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.362-363.
120. Ультразвуковая диагностика венозных тромбозов системы нижней полой вены в многопрофильной больнице [Текст]/ Э.М. Носинов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.444-446.
121. Ультразвуковое ангиосканирование и уровень D – димера в диагностике тромбозов глубоких вен у больных с центральными парезами и параличами [Текст]/ Л.Э. Шульгина [и др.] // Флебология.- 2014. – Т.8, №2, вып. 2.- т104.
122. Ультразвуковое исследование в диагностике первичного острого тромбоза нижней полой вены [Текст] / И.М. Гольдина [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2009. - № 3. - С.39-47.
123. Ультразвуковое исследование в оценке ранних тромбозов кава-фильтра и нижней полой вены [Текст] / М.Ш. Хубутия [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2009. - № 4. - С.35-45.
124. Флебология: руководство для врачей [Текст]/ В.С. Савельев [и др.]; под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. - 215 с.
125. Флотирующие тромбозы: результаты лечения [Текст]/ А.П.Сахарюк [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.552-553.
126. Фокин А.А. Имплантация противоэмболического кава-фильтра при остром проксимальном флеботромбозе у онкологических пациентов –

- убедительные истины и спорные обстоятельства [Текст]/ А.А. Фокин, Д.Г. Сощенко, В.В. Владимирский // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.) – Витебск: ВГМУ, 2015. – С.159.
127. Фокин А.А. Сравнительный анализ качества жизни больных в раннем и отдалённом периодах илиофemorального флеботромбоза [Текст]/ А.А. Фокин, Д.Г. Сощенко // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2014. - Т.20, №1.-С.102-107.
128. Фокин А.А. Исследование качества жизни после имплантации противоэмболического кава-фильтра при остром илиофemorальном флеботромбозе [Текст]/ А.А. Фокин, Д.Г. Сощенко // Флебология. - 2012. - Т. 6, №2. - С.32-35.
129. Хамдамов У.Р. Методы диагностики и консервативное лечение неэмбологенной формы острого илиофemorального венозного тромбоза [Текст]/ У.Р. Хамдамов, М.Д. Муминов, Ф. Халиков // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.638-639.
130. Хирургическая коррекция поздних осложнений имплантации противоэмболических кава-фильтров [Текст]/ А.И. Кириенко [и др.] // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.) – Витебск: ВГМУ, 2015. – С.113-114.
131. Хирургическая профилактика рецидивирующей тэла при неокклюзивных флотирующих флеботромбозах феморопоплитеального сегмента [Текст]/ Г.Р. Аскерханов [и др.] // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.) – Витебск: ВГМУ, 2015. – С.89.
132. Хирургическая профилактика рецидивирующей тэла при неокклюзивных флотирующих флеботромбозах феморопоплитеального

- сегмента [Текст]/ Г.Р.Аскерханов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.39-40.
133. Хруслов М.В. Проблемы контроля эффективности профилактики рецидива венозных тромбозомболических осложнений [Текст]/ М.В. Хруслов // Флебология.- 2014.- №4.-С.37-41.
134. Хруслов М.В. Продлённая антитромботическая терапия у пожилых больных тромбозом глубоких вен [Текст]/ М.В. Хруслов // Флебология. – 2015. –Т.9, №3. – С.41-46.
135. Цуканов Ю.Т. Качество жизни больных при хирургическом лечении варикозного расширения вен нижних конечностей [Текст] / Ю.Т. Цуканов, А.Ю. Цуканов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2003. - № 11. - С.11-16.
136. Цуканов Ю.Т. Дуплексное сканирование в оценке состояния проксимальной части тромба при варикофлебите большой подкожной вены [Текст]/ Ю.Т. Цуканов, А.Ю. Цуканов, А.И. Николайчук // Флебология.- 2014. – Т.8, №2, вып. 2.- т101.
137. Цуканов Ю.Т. Оценка факторов, влияющих на регресс тромба подкожных вен нижних конечностей при антикоагулянтной терапии [Текст]/ Ю.Т. Цуканов, А.И. Николайчук // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, №1. – С.57-62.
138. Цуканов Ю.Т. Эффективность дозированной ходьбы в реабилитации пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен нижних конечностей [Текст]/ Ю.Т. Цуканов, А.Ю. Цуканов, Н.И. Цуканова // Флебология.- 2011.- Вып. 2.- С.27-30.
139. Чуриков Д.А. Ультразвуковая диагностика болезней вен [Текст]/ Д.А. Чуриков, А.И. Кириенко.- М.: Литерра, 2008.-96с.



140. Шайдаков Е.В. Качество жизни, связанное с хроническими заболеваниями вен [Текст]/ Е.В. Шайдаков, А.В. Петухов, Е.А. Илюхин // Флебология.- 2011.- №3.- С.64-68.
141. Шаталова О.В. Клинико-экономический анализ консервативного лечения окклюзионного венозного тромбоза [Текст]/ О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, А.А. Шаталов // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.). – Витебск: ВГМУ, 2015. – С.161-162.
142. Шилов А.М. Антикоагулянты непрямого действия в терапевтической практике лечения и профилактики венозного тромбоза [Текст]/ А.М. Шилов, М.В. Мельник, И.С. Святков // Рус.мед. журн. – 2006. – Т. 14, № 10. – С.747-752.
143. Щеглов Э.А. Протокол стартового исследования пациентов с тромбозом глубоких вен [Текст]/ Э.А. Щеглов, Н.Н. Алонцева // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.).– Витебск: ВГМУ, 2015. – С.165-166.
144. Электромиостимуляция в лечении тромбоза глубоких вен бедренно-подколенно-берцового сегментов [Текст]/ А.Г. Бебуришвили [и др.] // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» (Витебск, 28-29 мая 2015г.).– Витебск: ВГМУ, 2015. – С.90.
145. Эффективность и безопасность индивидуально подобранных доз нефракционированного гепарина в профилактике послеоперационных венозных тромбозов у пациентов с крайне высоким риском их развития [Текст]/ В.Е. Баринов [и др.] // Флебология.- 2014. – Т.8, №2, вып. 2.- т70.
146. Эффективность и безопасность орального антикоагулянта «ривароксабан» у пациентов после имплантации кава-фильтра [Текст]/

- И.В. Счастливец [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2014.- Т. 20, №3.- С.29-34.
147. Эффективность и безопасность пролонгированной антикоагулянтной терапии острого тромбоза вен нижних конечностей препаратом ривароксабан: пилотное исследование типа случай-контроль [Текст]/ И.В. Счастливец [и др.] // Флебология.- 2014. – Т.8, №2, вып. 2.- С. т100.
148. Эффективность непрямых антикоагулянтов в лечении венозного тромбоемболизма [Текст]/ Б.С. Суковатых [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение).- 2015.- Т.21, №2.- С.574-576.
149. Эффективность различных видов антикоагулянтной терапии при остром тромбозе глубоких вен нижних конечностей у неврологических больных [Текст]/ М.Р. Кузнецов [и др.] // Флебология.- 2014. – Т.8, №2, вып. 2.- т76.
150. Эффективность системы централизованного мониторинга МНО у пациентов, принимающих варфарин по поводу перенесённого венозного тромбоза [Текст]/ М.В. Хруслов [и др.] // Флебология. – 2013. –№ 4. – С.52-56.
151. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group [Text] / H.Decousus [et al.] // N. Engl. J. Med.- 1998.–Vol. 338, №7.-P. 409-415.
152. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy [Text] / F.R. Rosendaal [et al.] // Thromb. Haemost.- 1993.–Vol.69.-P. 236-239.
153. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to

- dabigatran [Text] / S. Glund [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2015.–Vol. 113.- P. 943-951.
154. A randomized trial of dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (RE-COVER II) [Text] / S. Schulman [et al.] // Oral presentation from Session 332: Antithrombotic Therapy 1. Presented on 12 December at the American Society of Hematology (ASH): Annual Meeting 2011.–Vol.118.-abstract.
155. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization [Text] / F.Schiele [et al.] // *Blood.*-2013. – Vol. 121, №18.- P. 3554-3562.
156. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa [Text] / G.Lu [et al.] *Nat Med.* – 2013.– Vol.19, № 4.- P. 446-451.
157. A systematic review of health-related quality of life instruments used for people with venous ulcers: an assessment of their suitability and psychometric properties [Text] / Simon J. Palfreyman [et al.] // *Journal of Clinical Nursing.* - 2010.- P. 2673-2703.
158. Aaronson N.K. Quality of Life assessment in clinical trials: methodological issues [Text] /N.K.Aaronson // *Control Clin Trials.*- 1989.–Vol.10.-P.195-208.
159. Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients [Text] / J.P. Bae [et al.] // *Am J Manag Care.* - 2012.–Vol.18, № 3. - P.139-146.
160. AHA/ACC Expert Consensus Document on Warfarin Therapy American Heart Association/ American College of Cardiology. Foundation Guide to Warfarin Therapy [Text] / J.Hirst [et al.] // *JACC.*- 2003.–Vol. 41.-P.1633-1652.
161. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic

- Therapy and Prevention of Thrombosis [Text]/ G.H. Guyatt [et al.] // *Chest*. - 2012. - Vol.141, №2 (Suppl.).- P.7-47.- (Cont.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 9<sup>th</sup> ed.).
162. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity [Text] / Deborah M. Siegal [et al.] // *N Engl J Med*. - 2015. - Vol. 373.-P.2413-2424.
163. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [Text]/ Gordon H. Guyatt [et al.] // *Chest*. - 2012. - Vol. 141, № 2. - P. 7-47.
164. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [Text]/ H.R. Buller [et al.] // *Chest*. - 2004. - Vol. 126, № 3 (Suppl.) .- P.401S-428S.
165. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed.: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines [Text] / Kearon C. Kearon C. [et al.] // *Chest*.- 2012.-Vol. 141,№ 2 (Suppl.).- P.e419S-494S.
166. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients [Text] / A.T.Cohen [et al.] // *Thromb Haemost* . -2005.-Vol. 94, №4.- C. 750-759.
167. Barrios Vivencio. Edoxaban in the prevention and treatment of thromboembolic complications from a clinical point of view [Text] / Vivencio Barrios, Carlos Escobar // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*.- 2015.-Vol. 13, Issue 7.-P. 811-824.
168. Bauer Kenneth A. Targeted Anti-Anticoagulants[Text] / Kenneth A. Bauer// *N Engl J Med*. - 2015.-Vol. 373.-P. 569-571.
169. Bemiparin and fluid flow modulate the expression, activity and release of tissue factor pathway inhibitor in human endothelial cells in vitro [Text] /

- A.D. Westmuckett [et al.] // *Thromb. Haemost.*– 2001.–Vol. 86.–P. 1547-1554.
170. Bleeding Risk, Management and Outcome in Patients Receiving Non-VKA Oral Anticoagulants (NOACs) [Text] / Sebastian Werth [et al.] // *American Journal of Cardiovascular Drugs* August.– 2015.–Vol. 15, Issue 4.–P. 235-242.
171. Blommel M.L. Dabigatran etexilate: a novel oral direct thrombin inhibitor [Text] / M.L. Blommel, A.L. Blommel // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2011. – Vol. 68, № 16. – P. 1506 – 1519.
172. Brekelmans M.P.A. Direct factor Xa inhibitor edoxaban: from bench to clinical practice [Text] / M.P.A. Brekelmans, S. Middeldorp, M. Coppens // *Expert review of hematology.* - 2015.–Vol. 8, Issue 6.–P. 707-725.
173. Camporese G. Use of rivaroxaban for treatment of venous thromboembolism [Text] / G.Camporese, G.Avruscio // *Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery.*– 2015.–Vol. 22,№ 2.- P. 97-107.
174. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry [Text] / M.W.Mewissen [et al.] // *Radiology.* -1999.–Vol. 211.–P. 39-49.
175. Chronic venous disease in an ethnically diverse population: The San Diego Population Study. Submitted 2002. San Diego population study [Text] / M.H.Criqui [et al.] // *J Vasc Surg.*- 2004.–Vol.37,№5.- P.823-828.
176. Cohen, Alexander T. The use of rivaroxaban for short-and long-term treatment of venous thromboembolism [Text] / Alexander T. Cohen, Mark Dobromirski // *J Thromb. Haemost.* – 2012.–Vol.107. - P.1035-1043.
177. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated distal deep vein thrombosis vs proximal deep vein thrombosis in 11 086 patients [Text] / J.P.Galanaud [et al.] // *J. Thromb. Haemost.*- 2009.–Vol. 7.- P. 2028-2034.

178. Connors, Jean M. Antidote for Factor Xa Anticoagulants [Text] / Jean M. Connors // N Engl J Med. – 2015.–Vol. 373.-P.2471-2472.
179. Coombes, R. Venous thromboembolism caused 25000 deaths a year, say MPs [Text] / R. Coombes // BMJ. – 2005. – Vol. 330, №7491. – P. 559.
180. Cost effectiveness of bempiparin sodium versus unfractionated heparin and oral anticoagulants in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis [Text] / A. Gomez-Outes [et al.] // Pharmacoeconomics.– 2006.– Vol. 24.-P. 81-92.
181. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice [Text] / M.V. Huisman [et al.] // Thromb. Haemost. – 2012. – Vol. 107(5) - P. 838-47.
182. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban for extended venous thromboembolism treatment: network meta-analysis International [Text] / G.Alotaibi [et al.] // Angiology.– 2014.–Vol. 33,№ 4.- P.301-308.
183. Deep venous thrombosis: rate of spontaneous lysis and thrombus extension [Text] / A. Markel [et al.] // Int Angiol. – 2003.– Vol. 22, № 4. – P. 376–382.
184. Diamantopoulos A. Real-life treatment persistence with newer oral anticoagulants and potential strokes avoided in patients with atrial fibrillation [Text] / A. Diamantopoulos, F. Forster, T. Evers // ESC Congress.- 2013.- Poster P519.
185. Direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban) versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: A meta-analysis of 6 randomized clinical trials [Text] / G.Ma [et al.] // Thromb Res. – 2015.–Vol. 135, № 5.- P. 816-822.
186. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: an evidence-based

- review [Text] / A. Gómez-Outes [et al.] //Vasc. Health Risk Manag. – 2014.–Vol. 10.-P. 627-639.
187. Does the location of thrombosis determine the risk of recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? [Text] / J.Douketis [et al.] // Am J Med.- 2001.–Vol. 110,№7.- P. 515-519.
188. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolism or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the iSTH [Text] / T.Baglin [et al.] // J Thrombol Haemost.-2012. – Vol. 10, № 4.- P. 698-702.
189. Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism [Text] / R. Lecumberri [et al.] // Thromb. Haemost.- 2013.–Vol. 110,№ 4.- P. 834-843.
190. Early thrombus removal strategies for acute deep vein thrombosis: Clinical Practice Guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum [Text] / M.H.Meissner [et al.] // J. Vasc. Surg.- 2012.–Vol. 55.-P. 1449-1462.
191. Early versus delayed introduction of oral vitamin K antagonistis in combination mith iow-molecular-weight heparin in the treatment of deep vein thrombosis: a randomized clinical trial [Text] / C. Leroyer [et al.] // Haemostasis. -1998.–Vol. 28, № 2.- P. 70-77.
192. Edoxaban for the long-term treatment of venous thromboembolism: rationale and design of the Hokusai-VTE study - methodological implications for clinical trials[Text] / G. Raskob [et al.] //J Thromb Haemost. – 2013.–Vol.11.-P.1287-1294.
193. Effects of thrombolysis and venous thrombectomy on valvular competence, thrombogenicity, venous wall morphology, and function [Text] / J.S.Cho [et al.] // J. Vasc. Surg. - 1998.–Vol. 28.- P. 787-799.
194. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in

- thesecondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis [Text] / L.A. Castellucci [et al.] // *BMJ*. - 2013.– Vol. 30, №347.- P.5133.
195. Efficacy and safety profile of dabigatran etexilate compared with enoxaparin in primary venous thromboembolism prevention after total knee or hip replacement surgery in patients over 75 years [Text] / O.E. Dalh [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 112.-P. 167.
196. Efficacy and safety profile of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism in moderately renally impaired patients after total knee or hip replacement surgery [Text] / O.E. Dalh [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 112.-P. 361.
197. England R.A. Benign external compression of the inferior vena cava associated with thrombus formation [Text] /R.A. England, I.P. Wells, C.M. Gutteridge // *Br. J. Radiol*. - 2005.–Vol.78, № 930.- P. 553-557.
198. Enoxaparin versus dabigatran or rivaroxaban for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty results of separate pooled analyses of phase III multicenter randomized trials [Text] / M.V. Huisman [et al.]// *Cardiovasc. Qual. Outcomes*. – 2010. –Vol. 3, №6. – P.652-660.
199. Evaluating and improving health-related quality of life in patients with varicose veins [Text] / J. J. Smith [et al.] // *J of vascular surgery*.- 2003.– Vol. 30.-P.4.
200. Evers T. Real-life treatment persistence with newer oral anticoagulants and potential strokes avoided in patients with atrial fibrillation [Text] / T. Evers, A.Diamantopoulos // *Eur Heart J*.- 2013.–Vol.34(Suppl.1) .- P.94-95.
201. Experimental post thrombosis vein wall reendothelialization is modulated by low molecular weight heparin [Text] / Moaveni [et al.]// *J. Vasc. Surg*. - 2008.–Vol. 47, №3.- P. 616-624.



202. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol [Text] / A.T. Cohen [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2011. – Vol. 31. – P.407.
203. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism [Text] / S. Schulman [et al.] // *N Engl J Med*.-2013.–Vol. 368.- P. 709-718.
204. Fareed Jawed. Antithrombotic therapy in 2014: Making headway in anticoagulant and antiplatelet therapy [Text] / Jawed Fareed // *Nature Reviews Cardiology*.-2015.–Vol.12.-P. 70-71.
205. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation [Text] / U.E.Schwarz [et al.] // *N. Engl. J. Med*.- 2008.–Vol. 358.-P. 999-1008.
206. Goldhaber S.Z. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem [Text] / S.Z.Goldhaber // *Best Pract Res Clin haematol*.- 2012.–Vol. 25.-P. 235-242.
207. Greinacher T. Thiele. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments [Text] / Greinacher T. Thiele, K. Selleng // *Thrombosis and Haemostasis*.– 2015.–Vol.113.-P.931-942.
208. Hann C.L.The role of vena cava filters in the management of venous thromboembolism [Text] / C.L.Hann, M.B. Streiff // *Blood Rev*. - 2005.–Vol. 19, №4. - P. 179-202.
209. Hanna N. [et al.] // *The Oncologist*.- 2012.–Vol. 17.-P. 1191-1197.
210. Haqqani O.P.Acute lower extremity deep venous thrombosis / O.P. Haqqani, M.T. Aized, M.D. Iafrati // *Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery*.– 2015.–Vol. 22,№ 2.- P. 87-95.
211. High-affinity binding sites for heparin generated on leukocytes during apoptosis arise from nuclear structures segregated during cell death [Text] / M.A.Gebbska [et al.] // *Blood*.– 2002.–Vol. 99.-P. 2221-2227.

212. Hillis C. Acute phase treatment of VTE: Anticoagulation, including non-vitamin K antagonist oral anticoagulants [Text] / C. Hillis, M.A. Crowther // *Thromb Haemost.*—2015.—Vol.113, № 6.—P.1193-202.
213. Hirschl M. New oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism - a systematic review with indirect comparisons [Text] / M. Hirschl, M.Kundi // *Vasa.* – 2014.—Vol. 43, № 5.—P. 353-364.
214. 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.
215. Hunt S.M. The problem of quality of life[Text] /S.M.Hunt // *Quality Life Res.*- 1997.—Vol.6.—P.205-210.
216. Idarucizumab for Dabigatran Reversal [Text] / Charles V. Pollack [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015.—Vol. 373.—P.511-520.
217. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects [Text] / S. Glund [et al.] // *Blood.* – 2014.—Vol. 124.—P. 344-344.
218. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy [Text] / M.A.Rodger [et al.] // *CMAJ.*- 2008.—Vol. 179,№ 5.—P. 417-426.
219. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism [Text] / N.J. Veeger [et al.] // *Br. J. Haematol.* - 2005.—Vol. 128.—P. 513-519.
220. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after

- stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials [Text] / F. Bouitrie [et al.] // *BMJ*.- 2011.-Vol. 342.-P.d3036.
221. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication [Text] / K. Lowry [et al.] // *Ann Pharmacother*.- 2005.-Vol.39.-P.1198-1203.
222. Interaction between protamine sulphate and a new LMWH at therapeutic doses in healthy volunteers: Bemiparin 7500 IU [Text] / R.M.Antonijuan [et al.] // *Thromb. Haemost.*- 2001.-Vol. 86 (Suppl.).- CD3581 (Abstract).
223. Investigators Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism [Text] / Giancarlo Agnelli [et al.] // *N Engl J Med*. - 2013.-Vol.369.-P.799-808.
224. Kaplan R.M. Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis [Text] /R.M. Kaplan, J.W. Bush // *Health Psychol*.- 1982.-Vol.1.-P.61-80.
225. Launois R. Construction and validation of a Quality of Life questionnaire in chronic venous insufficiency of lower limbs [Text] /R. Launois, J. Reboul-Marty, B.Henry // *Qual Life Res*.- 1996.-Vol.5.- P. 539-554.
226. Launois R. Construction et validation d'un indicateur spécifique de qualité de vie: le cas de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs [Text] / R. Launois, J. Reboul-Marty, B. Henry // *J Econ Med*. 1994; Vol.12.-P.109-126.
227. Launois R. International Psychometric Validation of the Chronic Venous Disease Quality of Life Questionnaire (CIVIQ-20) [Text] /R. Launois, A. Mansilha, G. Jantet // *Eur J Vasc Endovasc Surg*.- 2010.-Vol. 40.-P. 783 – 789.
228. Launois R. Linguistic validation of the 20 item-chronic venous disease quality-of-life questionnaire (CIVIQ-20) [Text] / R. Launois, Mansilha, F.Lozano // *Phlebology*.- 2014.-Vol. 29,№ 7.- P.484–487.

229. Low-molecular weight heparin, Bemiparin, in the outpatient treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism in standard clinical practice: THE ESFERA study [Text] / A.Santamaria [et al.] // Clin Practice.– 2006.–Vol.60.-P.518-525.
230. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer [Text] / A.Y.Lee [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2003.–Vol. 349, № 2.-P. 146-153.
231. Low-molecular-weight heparins in the acute and long-term treatment of deep-vein- thrombosis [Text] / W. Kakkar [et al.] // Thromb. Haemost.– 2003.–Vol. 89.-P. 674-680.
232. Low-molrcuiar-weight heparin, bemiparin, in the outpatient treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism in standart clinical practice: the ESFERA Study [Text] / A.Samantaria [et al.] // Int J Clin Pract.- 2006.–Vol. 60,№5.-P. 518-25.
233. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation [Text] / W.W. Nelson [et al.] // Curr Med Res Opin.- 2014.- P.1–9.
234. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States [Text] / W.L. Baker [et al.] // J Manag Care Pharm.- 2009.–Vol.15, № 3.-P.244-252.
235. Moneta, G.L. Regarding “The ‘C’ of CEAP: suggested definitions and refinements: an International Union of Phlebology conference of experts” [Text] / G.L. Moneta // J of vascular surgery.- 2003.–Vol. 37.-P. 224-225.
236. Mortality in vitamin K antagonist-relatedintra cerebral bleeding treated with plasmaor 4-factor prothrombin complex concentrate [Text] / Majeed A. [et al.] // Thromb Haemost.- 2014.–Vol.111,№ 2.- P. 233-239.
237. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: assotiation with

- recurrence and new thrombosis [Text] / F. Piovella [et al.] // Haematologica. – 2002. – Vol. 87, № 5. – P. 515–522.
238. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism [Text] / R. Bauersachs [et al.] // N Engl J Med.- 2010.–Vol.363.-P.2499–2510.
239. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement [Text] / B.I. Eriksson [et al.] // J Bone Joint Surg Br.- 2009.–Vol.91.-P.636-644.
240. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism [Text] // N Engl J Med.- 2012.–Vol. 366,№14.- P. 1287-1997.
241. Patel, S.H.Inferior Vena Cava Filtres for Recurrent Thrombosis Current Evidence [Text] /S.H.Patel, R.Patel // Tex. Heart Inst. J. - 2007.–Vol. 34,№2.-P.187-194.
242. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism [Text] / J.Douketis [et al.] // Fnn. Intern. Med.- 2012.–Vol. 153.-P. 523-531.
243. Pharmacomechanical thrombectomy of acute deep vein thrombosis with the Trellis-8 isolated thrombolysis catheter [Text] / G.J.O’Sullivan [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol.- 2007.–Vol. 18.-P. 715-724.
244. Prandoni, P.I. Treatment of patients with acute deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants in selected populations [Text] / P.I. Prandoni // Thromb Res. – 2014.–Vol. 134,№ 2.-P. 227-233.
245. Predictors of in-hospital mortality in elderly patients with acute venous thrombo-embolism: the SWISS Venous ThromboEmbolism Registry (SWIVTER) [Text] / D. Spirik [et al.] // European Heart Journal.- 2012.–Vol. 33.-P. 921-926.

246. Predikting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH) [Text] / A.Tosetto [et al.] // J Thrombol Haemost.- 2012.–Vol. 10,№ 6.- P. 1019-1025.
247. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on antithrombotic Thrombotic therapy [Text] / W.H. Geerts [et al.] // Chest.- 2004. – Vol.126.-P. 335-400.
248. Preventrion of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [Text] / W.H. Geerts [et al.] //Crest.- 2004.–Vol.126.-P.338-400.
249. Profilaxis antitromboticaposcirurgia ortopedica con bemiparina, heparina de bajo pesomolecular de segunda generacion [Text] / A.Planes [et al.] // Rev Anestesiol Reanim.– 2001.–Vol.48.-P.258-263.
250. Qaulity Improvement Guidelines for the Treatment of Lower Extremity Deep Vein Thrombolysis with Use of Endovascular thrombus Removal [Text] / S.Vedantham [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol.- 2006.–Vol. 17.-P. 435-448.
251. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data [Text] / N. Levitan [et al.] //Medicine (Baltimore).-1999.– Vol.78.- P. 285-291.
252. Recurrent venouse thromboembolism and bieeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis [Text] / P.Prandoni [et al.] // Blood. - 2002.–Vol. 100.-P. 3484-3488.
253. Rickies, F.R. The role of the hemostatic system in tumor growth, metastasis, and angiogenesis tissue factor is a bifunctional molecule carable of inducing both fibrin deposition and angiogenesis in cancer [Text] /F.R.Rickies, M. Shoji, K.Abe // Int. J. Hematol. - 2001.–Vol.73, №2. - P. 145-150.

254. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna Prediction Model [Text] / S.Eichinger [et al.] // *Circulation*.- 2010.–Vol. 121,№ 14.-P. 1630-1636.
255. Risk off at al pulmonary embolism in patient swith treated venous thromboembolism [Text] /J.D.Douketis [et al.] // *JAMA*.-1998. – Vol.279, №6.-P. 458-462.
256. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely III Medical Patients [Text] / A.T.Cohen [et al.] // *N Engl J Med*.- 2013.–Vol.368.-P.513-523.
257. Rivaroxaban in the Treatment of Venous Thromboembolism and the Prevention of Recurrences: a practical approach [Text] / Juan I. Arcelus [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost*. –2015.–Vol. 21, № 4.- P. 297-308.
258. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4): a randomized trial [Text] / A.G.G.Turpie [et al.] // *Lancet*.- 2009.–Vol.373.-P.1673-1680.
259. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M.R. Patel [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2011. – Vol.365. – P.883.
260. Taid, R.C.A warfarin induction regimen for out-patient anticoagulation in patients wittth atrial fibrillation [Text] / R.C.Taid, A. Sefcick // *BrJ Haematol*.-1998. – Vol. 101.-P. 450-454.
261. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy [Text] / C.P.W. Klerk [et al.] // *J. Clin. Oncol*.- 2005.– Vol. 23, №10. - P.2130-2135.
262. The equivalence of SF-36 summary health seores estimated using stadard and control-specific health in 10 conntrics from JOOZA Project [Text] / J.Ware [et al.] // *J Clin Epidemiol*.- 1998.–Vol.11.-P.1167-1170.
263. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism [Text] // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol. 369.-P.1406-1415.

264. The impact of a three-factor prothrombin complex concentrate on the anticoagulatory effects of the factor Xa inhibitor edoxaban [Text] / Karen S. Brown [et al.] // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. –2015.–Vol.136, Issue 4.-P. 825–831.
265. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis [Text] / C. Chai-Adisaksopha [et al.] //Blood. – 2014.–Vol. 124.-P. 2450-2458.
266. The van Gogh Investigators. Idraparinux versus standart therapy for venous thromboembolic disease [Text] // N Engl J Med.- 2007.–Vol. 357.-P. 1094-1104.
267. Tissue factor pathway inhibitor and anti-FXa kinetic profiles of a new low-molecular-mass heparin, bemiparin, at therapeutic subcutaneous doses [Text] / L.Falkon [et al.] // Blood Coagul. Fibrinolysis.– 1998.–Vol. 9.-P. 137-141.
268. 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.
269. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939) the ODIXXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patiehts with Acute Symptomatic Deep- Vein Thrombosis) study [Text] / G.Agnelli [et al.] // Circulation.- 2007.–Vol. 116.-P. 180-187.
270. Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department [Text] / D.R.Anderson [et al.] // J Emerg Med.- 2005.–Vol. 29.-P. 399-404.
271. Vasquez, M.A. VCSS and QoL assessment tools [Text] /M.A. Vasquez, C.E. Munschauer // Phlebology. - 2008.–Vol.23. -P.259-275.



272. Vein wall re-endothelialization after deep vein thrombosis is improved with low-molecular-weight heparin [Text] / D.K. Moaveni [et al.] // J Vasc Surg.- 2008.–Vol. 47,№3.- P.616-624.
273. Venous Thromboembolism. A Public Health Concern [Text] / M.G. Beckman [et al.] // Am J Prev Med.– 2010.–Vol. 38,№4S.- P. 495-501.
274. Ware, J.A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity [Text] /J.Ware, M. Kosinski, S. Keller //Med Care.- 1995.–Vol.34.-P.220-223.
275. Ximelagatran vs low-molecular weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial [Text] / J.N. Fiessinger [et al.] // JAMA.- 2005.–Vol. 293.-P. 681-689.
276. Yeh, C.H. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism / C.H. Yeh, P.L. Gross, J.I. Weitz // Blood. – 2014. – Vol.124.-P.1020-1028.