

Безлепкии Юрий Андреевич

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

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Гусинский Алексей Валерьевич

доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Майстренко Дмитрий Николаевич - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, администрация, директор.

Бубнова Наталья Алексеевна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии, профессор.

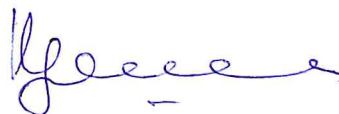
Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации .

Защита состоится 18 октября 2021 года в 13:15 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04) на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; адрес сайта www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан " ____ " _____ 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета
21.1.028.02 (Д 208.054.04)
доктор медицинских наук,
профессор



Недошивин Александр Олегович

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) представляют одну из важнейших проблем современной медицины и занимают высокое место в структуре смертности населения Российской Федерации. Если больной переживает эпизод тромбоэмболии легочной артерии, то у него высока вероятность развития хронической легочной гипертензии тяжелой степени с прогрессирующей сердечно-легочной недостаточностью и возникновением посттромботической болезни (ПТБ) нижних конечностей (Л. Бокерия 2015, Н. Бабадаева 2007).

Проблема предотвращения ТЭЛА изучается на протяжении длительного периода. Еще в 1934 году Нуманс после проведенного вскрытия у пациента с ТГВ обнаружил легочную эмболию и впоследствии рекомендовал, и проводил перевязку бедренной вены сразу над местом тромбоза. С развитием антикоагулянтной терапии, появлением прямых оральных антикоагулянтов, количество массивных ТЭЛА значительно снизилось. Однако при эмболоопасном феморопоплитеальном тромбозе риск развития фатальной тромбоэмболии остается на высоком уровне (W. Kakkar, 2013, С. Kearon, 2020). Так в 2018 году в России легочную эмболию регистрируют ежегодно с частотой 35—40 на 100 000 человек. На протяжении длительного периода времени использовались методики лигирования нижней полой вены и постановки кава-фильтра. Однако данные методики имеют целый ряд возможных осложнений: миграция кава-фильтра, перфорация стенки нижней полой вены, мальпозиция кава-фильтра, синдром нижней полой вены со специфическими симптомами посттромботической болезни нижних конечностей в последующем (С. Kearon, 2016, Б. Петровский 2011). В связи с этим в последние годы кава-фильтры используются только по строгим показаниям. Перевязка или пликация глубоких вен в настоящее время осуществляется при высоком риске тромбоэмболических осложнений, противопоказаниях для проведения антикоагулянтной терапии или установки кава-фильтра, а также отсутствии технических условий для контроля за состоянием тромботических масс.

Традиционная антикоагулянтная терапия у больных с тромбозом глубоких вен является общепринятой в лечении и является эффективным средством, предотвращающим прогрессирование и рецидив тромбоза, однако не приводит к лизису сгустка, что в свою очередь повышает риск развития посттромботической болезни. (Л. Бокерия, 2015). Сама по себе ПТБ является серьезным осложнением ТГВ нижних конечностей, зачастую ухудшающая качество жизни пациентов и может привести к инвалидизации.

Использование тромболизиса в лечении различного рода тромбозов изучается более 40 лет (М. Meissner 2012). В 1976 году впервые была опубликована статья Чазова Е.И. о внутрикоронарном лизисе тромба при помощи стрептокиназы. После чего внимание ученых было сфокусировано на изучение данной проблемы. Результатом явился логичный переход от системного пути применения тромболитиков, к локальному введению интратромбально. Использование локального, транскатетерного тромболизиса, имеет неоспоримое преимущество перед системным. (Н. Vjarnason, 1997, М. Mewissen, 1999) Транскатетерный тромболизис является перспективным методом лечения тромбоза глубоких вен и предотвращения развития ПТБ. Несмотря на это, проблема транскатетерного тромболизиса требует дополнительного изучения и определения показаний и противопоказаний к его проведению. Также необходимо определить возможность и необходимость использования данного метода в сочетании с антикоагулянтной терапией, механической тромбэктомией. Таким образом для лечения ТГВ нижних конечностей необходим такой способ (или сочетание способов) лечения который не только позволял эффективно бороться с ТЭЛА, но и уменьшал бы проявления ПТБ в отдаленном периоде. (С. Kearon 2017)

Цель исследования

Оптимизировать результаты лечения илеофеморопоплитеального венозного тромбоза

Задачи исследования

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

Научная новизна

1. Установлено, что применение транскатетерного тромболизиса для предотвращения тромбоза легочной артерии является эффективной альтернативой перевязке бедренной вены и антикоагулянтной терапии на госпитальном этапе.

2. Впервые проведено сравнение эффективности тромболитической терапии в зависимости от локализации тромботических масс по сегментам вен нижних конечностей.
3. Доказано, что тромболитическая терапия обеспечивает более высокое качество жизни пациентов в отдаленном периоде после тромбоза глубоких вен нижних конечностей за счет снижения частоты и степени тяжести посттромботической болезни.
4. Определены клинические показания к проведению тромболитической терапии в зависимости от уровня развития тромбоза глубоких вен.
5. Впервые сформулирована тактика тромболитической терапии в зависимости от уровня развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Методология и методы исследования

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

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Транскатетерный тромболизис уменьшает частоту развития посттромботической болезни при локализации тромботических масс на уровне илеофemorального сегмента.
2. Транскатетерный тромболизис уменьшает степень тяжести посттромботической болезни у пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен.
3. Транскатетерный тромболизис обладает аналогичным профилем безопасности как антикоагулянтная терапия и перевязка бедренной вены.

Степень достоверности и апробация результатов

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 2 статьи в изданиях, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Основные положения работы изложены и обсуждены на научно-практической конференции «II Санкт-Петербургский лимфологический форум. Лимфология XXI века: новые подходы и актуальные исследования» в секции Флебологические проблемы 10 октября 2019 года.

Личный вклад автора

Участвовал в лечении больных и проведении транскатетерной тромболитической терапии. Выполнил обследование пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде: клиническое изучение, выполнение ультразвуковой доплерографии вен и флебографии нижних конечностей. Автором составлена программа и дизайн исследования, изучена структура больных. Проведена статистическая обработка полученных данных.

Структура и объём работы

Диссертация изложена на 123 листах машинописного текста, работа содержит 32 рисунка, 13 таблиц и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, описания хирургических методов лечения и обеспечения операций, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический список включает в себя всего 178 источников, из них 31 отечественных и 147 зарубежных источников.

Содержание работы

Материал и методы исследования

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

Данные больные разделены на 3 группы. В 1 группу включены 43 пациента с илеофеморопоплитеальным тромбозом, получавших тромболитическую терапию, во 2 группу — 56 пациентов с илеофеморопоплитеальным тромбозом, которым проводилось консервативное лечение. 3 группу составили 15 пациентов с тромбозом бедренно-подколенного сегмента которым выполнили лигирование поверхностной бедренной вены. Пациенты 1 группы

были стратифицированы на 2 подгруппы. В 1 подгруппу вошли больные, которым катетерный тромболизис осуществлялся при поражении бедренно-подколенного сегмента (15 человек), во 2 подгруппу пациенты, которым катетерный тромболизис осуществлялся при тромбозе подвздошно-бедренного сегмента (28 человек). Больные из 2 группы были также разделены на две подгруппы: 3 подгруппа — консервативное лечение проводилось при тромбозе бедренно-подколенного сегмента (25 человек), 4 подгруппа — консервативное лечение проводилось при тромбозе подвздошно-бедренного сегмента (31 человек). 3 группа – не разделялась на подгруппы, так как включает в себя пациентов только с тромбозом бедренно-подколенного сегмента (Рисунок 1).

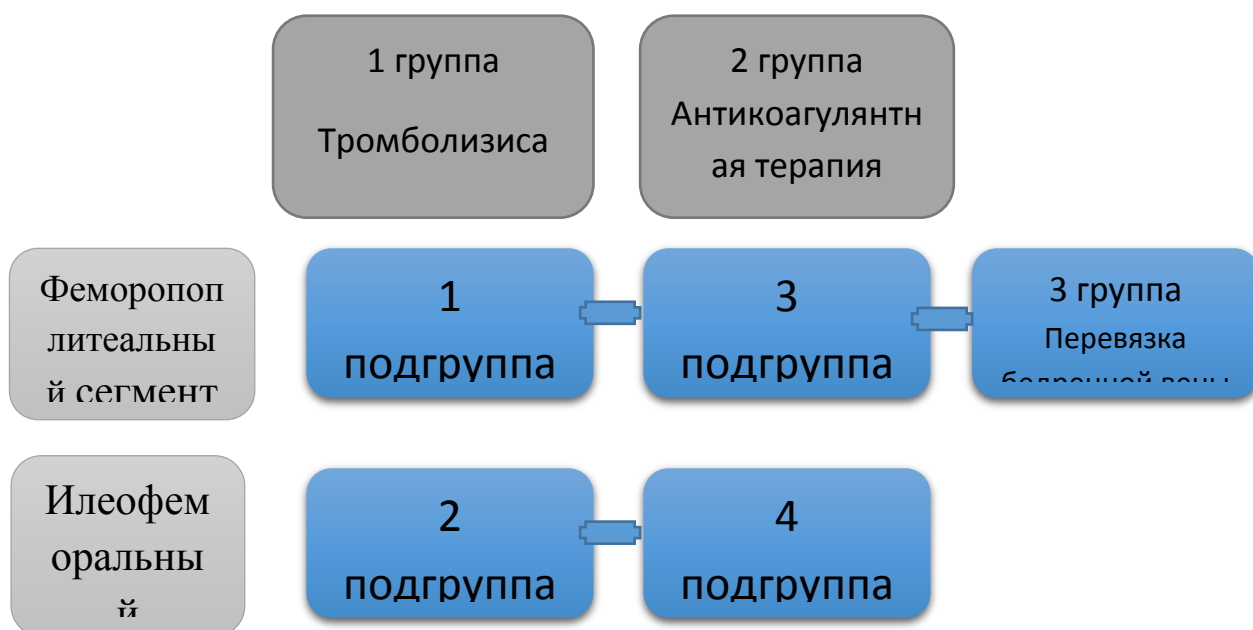


Рисунок 1 - Разделение больных на группы

Критерии отбора пациентов:

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

Критерии не включения:

В связи с чувствительностью шкалы Vilalta к клиническим симптомам алиментарного конституционального ожирения (АКО) при оценке ПТБ в исследование не включены пациенты с АКО выше 2 степени (таблица 1)

Таблица 1 - Критерии не включения

Длительность тромбоза более 3 недель	
<p>1. Наличие противопоказаний к тромболитической терапии:</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● повышенная чувствительность к любым компонентам препарата; ● признаки кровотечения; ● повышенный риск кровотечения, связанный с выраженной тромбоцитопенией; недавним кровотечением из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); новообразованиями (в т.ч. опухоли мозга, метастазы); интракраниальной аневризмой, церебральным тромбозом (в том числе в анамнезе), артериовенозной мальформацией, расслаивающей аневризмой; туберкулезом легких в активной форме, бронхоэктатической болезнью с тенденцией к кровохарканью; варикозным расширением вен пищевода; эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ; циррозом печени; тяжелыми нарушениями функции почек (например, вследствие мочекаменной болезни, пиелонефрита, гломерулонефрита); недавними родами (первые 4 недели после родов), абортom, угрозой выкидыша, подозрением на предлежание плаценты; недавно перенесенным хирургическим вмешательством, до заживления основной раны; пункцией кровеносных сосудов в случаях, когда визуальный контроль и/или наложение сдавливающей повязки на сосуд невозможны (давность < 4 недель); недавней биопсией внутренних органов, люмбальной пункцией, внутримышечными инъекциями, транслюмбальной аортографией (< 4 недель), продолжительным непрямым массажем сердца (< 10 дней); недавно перенесенной травмой, торакальной хирургической или нейрохирургической операцией (< 2 месяцев); ● гипокоагуляция (особенно на фоне выраженной печеночной и/или

	<p>почечной недостаточности);</p> <ul style="list-style-type: none"> ● гематома, острый отек легких, кровоточащая опухоль, диабетическая геморрагическая ретинопатия; ● подострый бактериальный эндокардит, митральный стеноз, фибрилляция предсердий; ● острые нарушения мозгового кровообращения (например, интракраниальное кровоизлияние, геморрагический и/или ишемический инсульт, преходящие приступы ишемии, имевшие место в течение последних двух месяцев; артериальные окклюзии в области сонной артерии и вертебробазиллярной системы сосудов); ● тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое давление >200 мм рт ст, диастолическое >100 мм рт ст); гипертоническое глазное дно III или IV стадии; ● острый панкреатит, перикардит, бактериальный эндокардит, сепсис; ● беременность (I триместр); ● детский возраст (до 18 лет).
2. Наличие декомпенсированных хронических заболеваний	
3. Алиментарное конституциональное ожирение выше 2 степени	

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

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

момента появления первых клинических симптомов до момента начала антикоагулянтной терапии.

После постановки диагноза на амбулаторном этапе пациент госпитализировался. После госпитализации проводилось уточнение диагноза ультразвуковым методом, и одновременно начиналась антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином в соответствии с клиническими рекомендациями по тромбоэмболическим осложнениям. Также параллельно проводилась симптоматическая терапия. После подтверждения диагноза в условиях операционной под ультразвуковым контролем на аппарате Mindray 5 проводилась пункция подколенной вены. Венозный доступ к подколенной вене осуществлялся путем введения интродьюсера (6F), с последующим проведением флебографии, и оценкой ситуации. (рисунок 2).

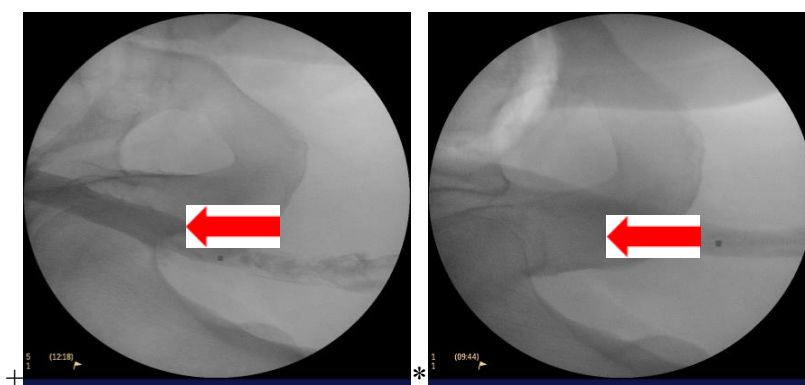


Рисунок 2 - Установка интродьюсера в подколенную вену

После чего устанавливался инфузионный мультиперфорированный катетер интратромбально (4F); Тромболитическая терапия проводилась урокиназой, введение осуществлялось по стандартной методике. Лизис тромба оценивался по общепринятой классификации, выделяют 3 степени лизиса тромботических масс: 1 степени (лизис менее 50% тромботических масс), 2 степени (лизис от 50-99% тромботических масс) или 3 степени (лизис 100% тромботических масс). Введение урокиназы осуществлялось в «Power» режиме через инфузионный насос. После постановки катетера для тромболизиса пациенты переводились на отделение. Во время проведения тромболитической терапии контроль осуществлялся с

помощью УЗИ и флебографии. Контрольная флебография выполнялась каждые 12 часов тромболитической терапии. Тромболитическая терапия прекращалась при удовлетворительной флебографической картине: лизис тромба 2 степени или 3 степени или возникновении противопоказаний к ее дальнейшему проведению. Тромболитическая терапия проводилась на фоне внутривенной инфузии нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ с последующим переходом, после окончания процедуры, на прямые оральные антикоагулянты. Пациенты активизировались с момента перевода на отделение. В качестве прямых оральных антикоагулянтов использовался ривароксабан (30 мг в сутки, в течении первых 3 недель (вычитался период тромболизиса), затем 20 мг в сутки, длительностью в соответствии с клиническими рекомендациями). Длительность антикоагулянтной терапии составила от 3 до 6 месяцев. Также в послеоперационном периоде проводилась эластическая компрессия, с применением компрессионного трикотажа 2 класса компрессии.

Степень лизиса тромботических масс, вошедшая в исследование, оценивалась непосредственно после окончания тромболитической терапии, однако во время тромболизиса каждые 12 часов также проходил флебографический контроль степени лизиса тромбоза. Оценивалась степень лизиса методом флебографии и разделена следующим образом: 3 степень лизиса — полное растворение тромба, 2 степень — лизис сгустка от 50% до 99%, 1 степень — лизис сгустка менее 50%. [73] (Рисунок 3 и 4).



А

Б

Рисунок 3 - Тромболизис бедренного сегмента

А Бедренная вена до тромболизиса.

Б Бедренная вена после тромболизиса

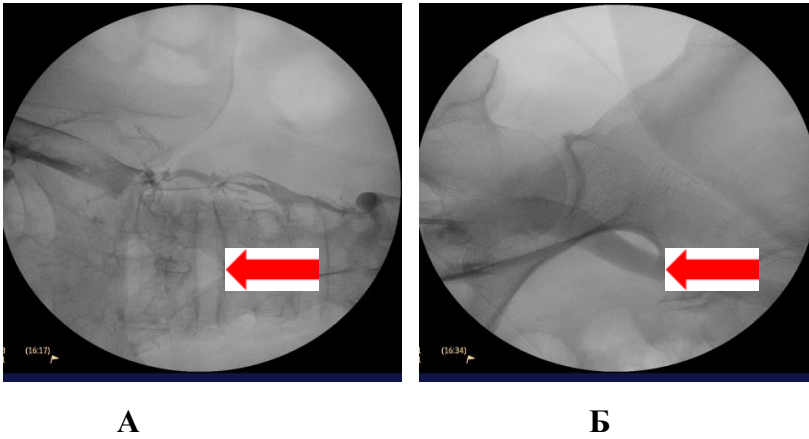


Рисунок 4 - Тромболизис подвздошного сегмента

А Подвздошная вена до тромболизиса

Б Подвздошная вена после тромболизиса

Методы статистического анализа результатов исследования

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Поскольку первичный анализ показал, что распределение количественных показателей сильно отличается от нормального, был использован метод непараметрической статистики. При сравнении подгрупп по качественным показателям применялся критерий хи-квадрат, а при парных сравнениях точный критерий Фишера. При сравнении нескольких подгрупп по количественным показателям применялся критерий Краскела-Уоллиса. При сравнении двух подгрупп применялся критерий Манна-Уитни. Доверительные интервалы для долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Поскольку распределения показателей заметно отличаются от нормального, их значения по группам описывались не средним и доверительным интервалом, а медианой и квартилями.

Результаты исследования

Результаты раннего периода лечения тромбоза

В группе катетерного тромболизиса в раннем послеоперационном периоде полный лизис был достигнут в 18% случаев, частичный лизис в 74% (рисунок 5).

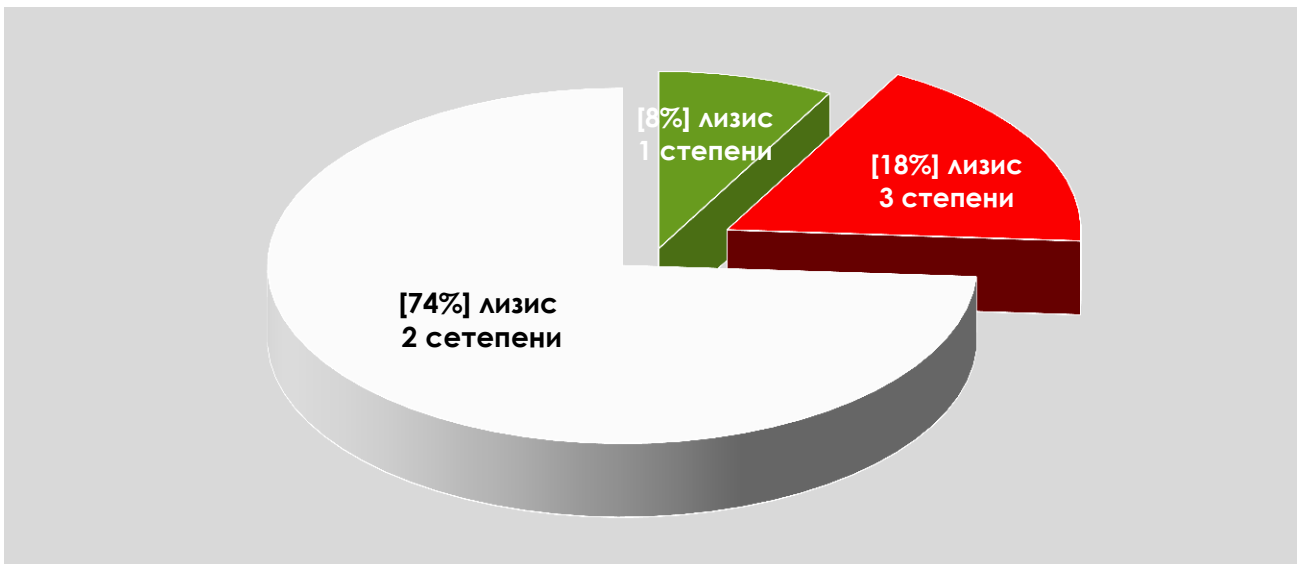


Рисунок 5 - Степени лизиса тромботических масс

Среднее время проведения тромболизиса составило 78 часов.

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



Рисунок 6 – Осложнения тромболитической терапии

В группе тромболизиса не отмечено прогрессирования тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии. В течение всего срока наблюдения ни у одного пациента данной группы не развилось инфекционного осложнения (таблица 2).

Таблица 2 - Осложнения тромболитической терапии

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

В группе тромболизиса не отмечено ни одного инфекционного осложнения.

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

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

Таблица 3 - Осложнения антикоагулянтной терапии

	Большие кровотечения	Малые кровотечения	Прогрессирование тромбоза	ТЭЛА
Осложнения антикоагулянтной терапии	0	2 (3,6%)	0	0

При перевязке бедренной вены не отмечено прогрессирование тромбоза и ТЭЛА. Выявлен 1 случай местных инфекционных осложнений в виде воспаления в области шва ограничившегося подкожножировой клетчаткой, что составило 6,66% от общего числа пациентов. Не выявлены осложнения в виде кровотечений. (таблица 4).

Таблица 4 - Осложнения перевязки бедренной вены

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

Отдаленные результаты лечения тромбоза глубоких вен

Через 6 месяцев после перенесенного тромбоза глубоких вен медианные и квартили баллов по шкале Vilalta в группе транскатетерного тромболизиса и антикоагулянтной терапии составили 2 (1; 3) и 4,5 (3; 6) ($p=0.0001$) (рисунок 7).

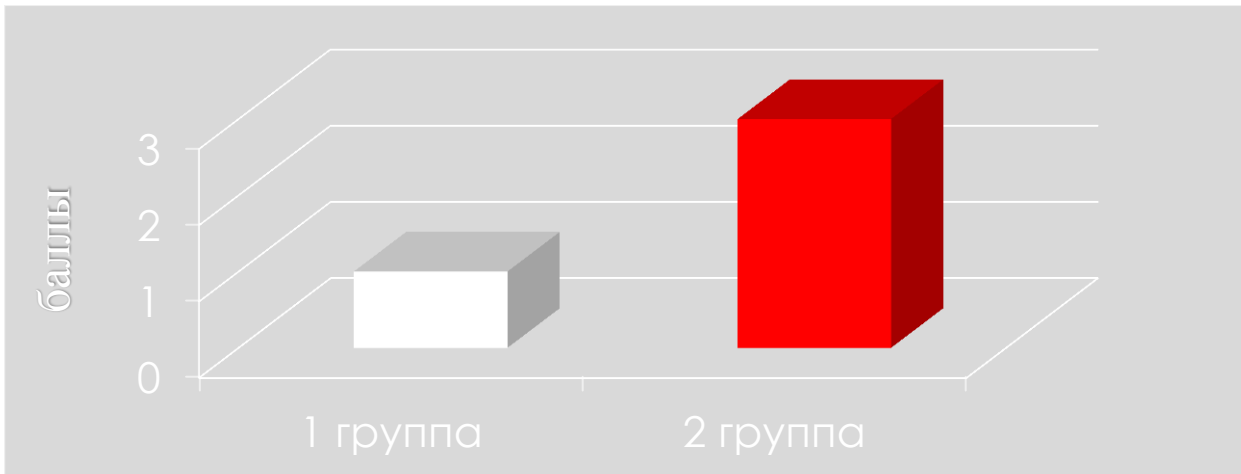


Рисунок 7 - Степень тяжесть ПТБ через 6 месяцев

При сравнении степени тяжести ПТБ в 1 и 3 подгрупп не выявлено статистически значимой разницы: 1 подгруппа 2 балла (1;3) и 3 подгруппа 3 балла (2;3) ($p=0,55$). На уровне подвздошно-бедренного сегмента, во 2 и 4 подгруппах, определяется статистически значимая разница через 6 месяцев: 2 подгруппа - 2.5 балла (1;3) и 4 подгруппа 5 баллов (4;6). ($p=0.005$) (рисунок 8).

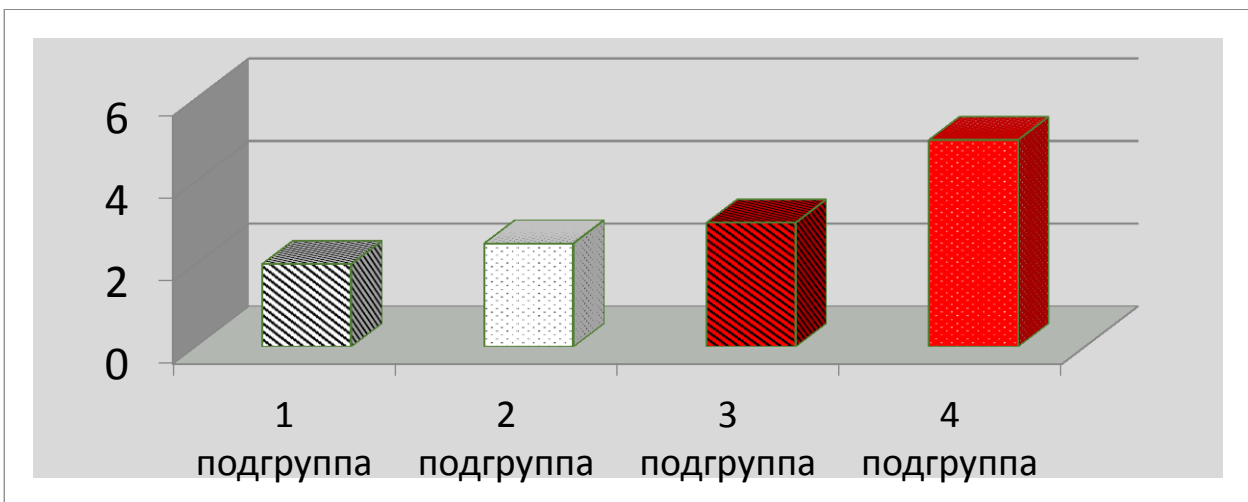


Рисунок 8 - Тяжесть ПТБ через 6 месяцев по подгруппам

При сравнении степени тяжести ПТБ в 1 подгруппе и 3 группе выявлено статистически значимое различие, через 6 мес: 1 подгруппа - 2,5 балла (1;3) и 3 группа - 6 баллов (5;8) ($p=0,0001$) (рисунок 9).

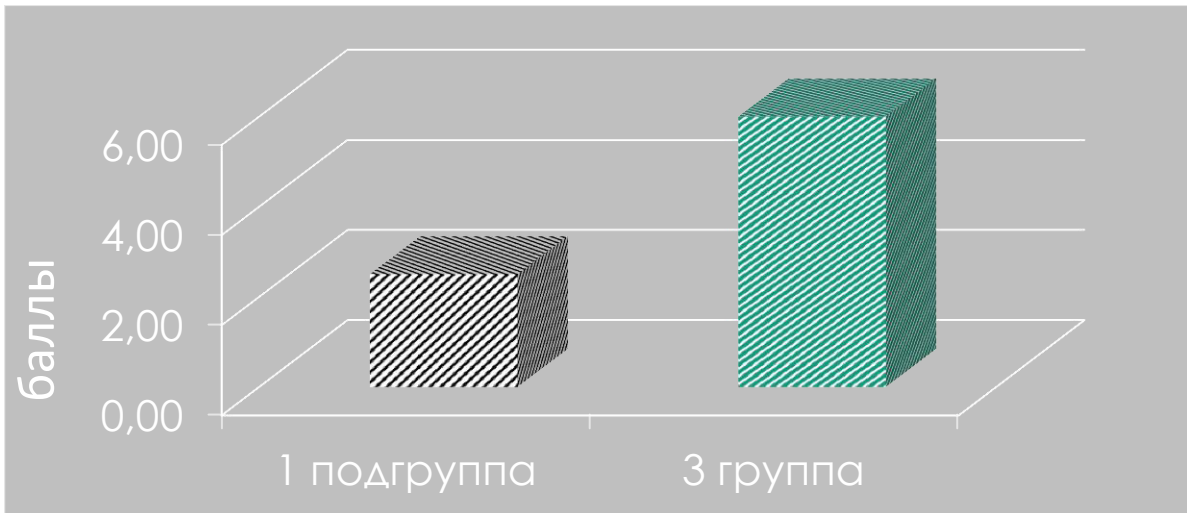


Рисунок 9 - Распределение баллов по шкале Vilalta в 1 подгруппе и 3 группе

Через 1 год после лечения в группе транскатетерного тромболизиса и антикоагулянтной терапии медианные и квартили баллов шкалы Vilalta составили 1 (0; 2) и 3 (2; 6) соответственно ($p=0.0001$) (рисунок 10).

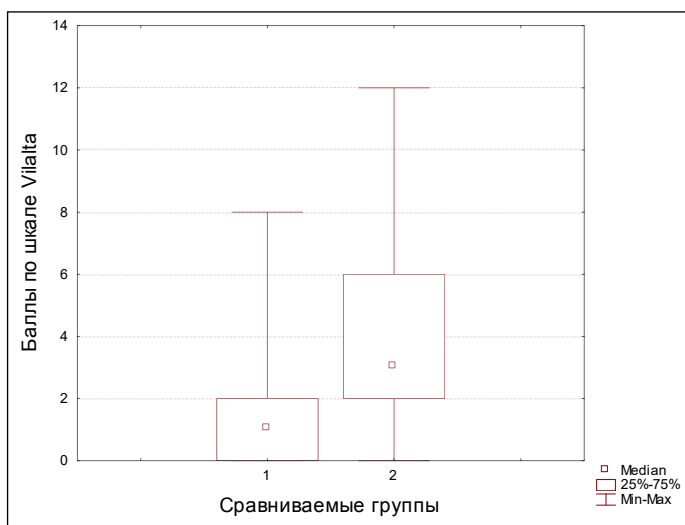


Рис 10 - Степень тяжести ПТБ через 1год по группам

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

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

В подгруппе 2 и 4, транскатетерного тромболизиса и консервативного лечения соответственно, медианы значений шкалы Vilalta через год после лечения составило 2 (1; 3) и 5

(3; 6) баллов. Различие медиан оказалось существенно больше, на 3 балла ($p=0.0006$) (рисунок 11).

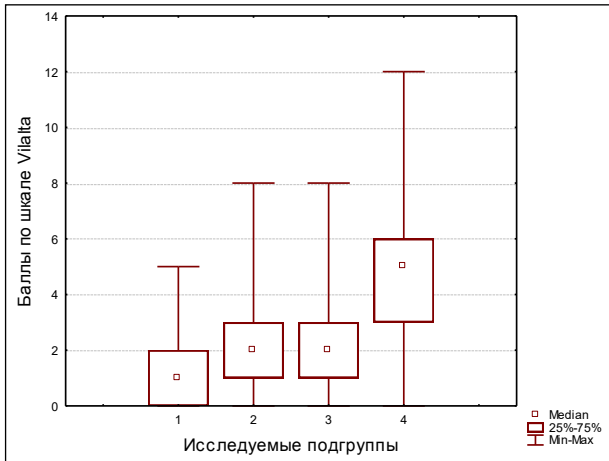


Рисунок 11 - Степень тяжести ПТБ через 1 год по подгруппам

При сравнении медианного значения баллов по шкале Vilalta выявлено статистически значимое различие между группами перевязки бедренной вены и тромболитика бедренноподколенного сегмента через 1 год ($p=0.001$) (рисунок 12).

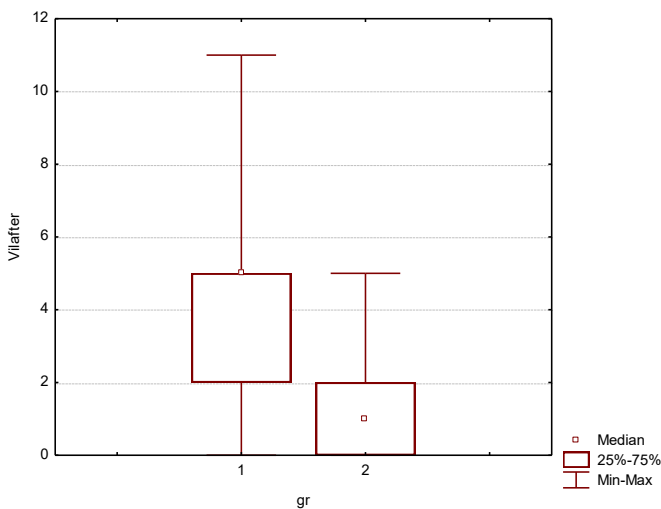


Рисунок 12 - Степень тяжести ПТБ между 1 подгруппой и 3 группой

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

Через 6 месяцев после лечения в группе катетерного тромболитика и консервативного лечения частота развития ПТБ составила 11 случаев, 25,5% (6,4; 36,2) и 28 случаев 50,0% (34,5; 64,5) соответственно. Это различие статистически значимо ($p=0.01$), что говорит о большей эффективности тромболитической терапии по сравнению с антикоагулянтной терапией в плане предотвращения ПТБ. (рисунок 13).

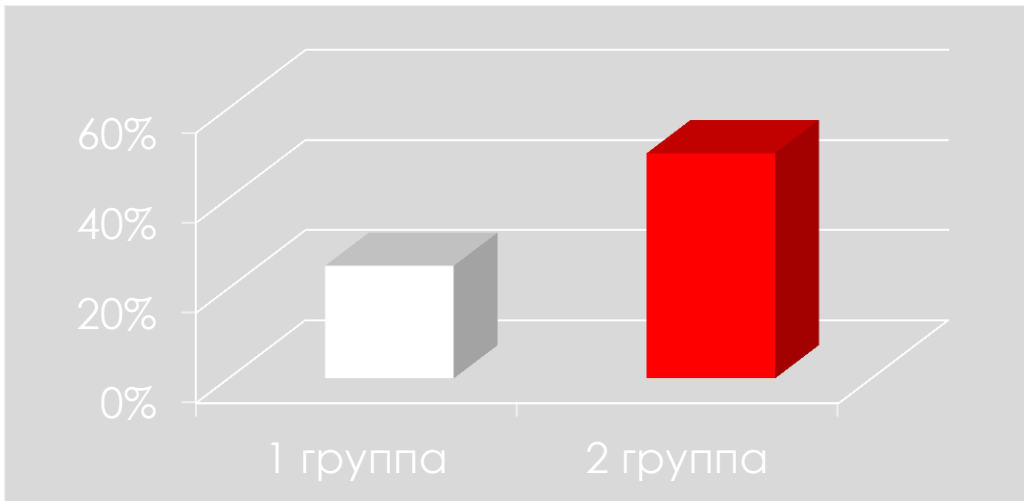


Рисунок 13 - Частота развития ПТБ в 1 и 2 группе через 6 месяцев

При исследовании подгрупп через 6 месяцев выявлено, что в 1 и 3 подгруппах частота развития ПТБ составила 1 случай, 6,9% (0,2; 32,0) и 8 случаев, 32% (23,5; 48,8) соответственно, различие в подгруппах статистически значимо и составило ($p=0.01$). Тогда как в 2 и 4 группах частота развития ПТБ составила 10 случаев 17,8% (9,6; 35,5) и 20 случаев 64% (39,5; 79,6) соответственно и различие в группах также статистически значимо. ($p= 0.02$) (рисунок 14).

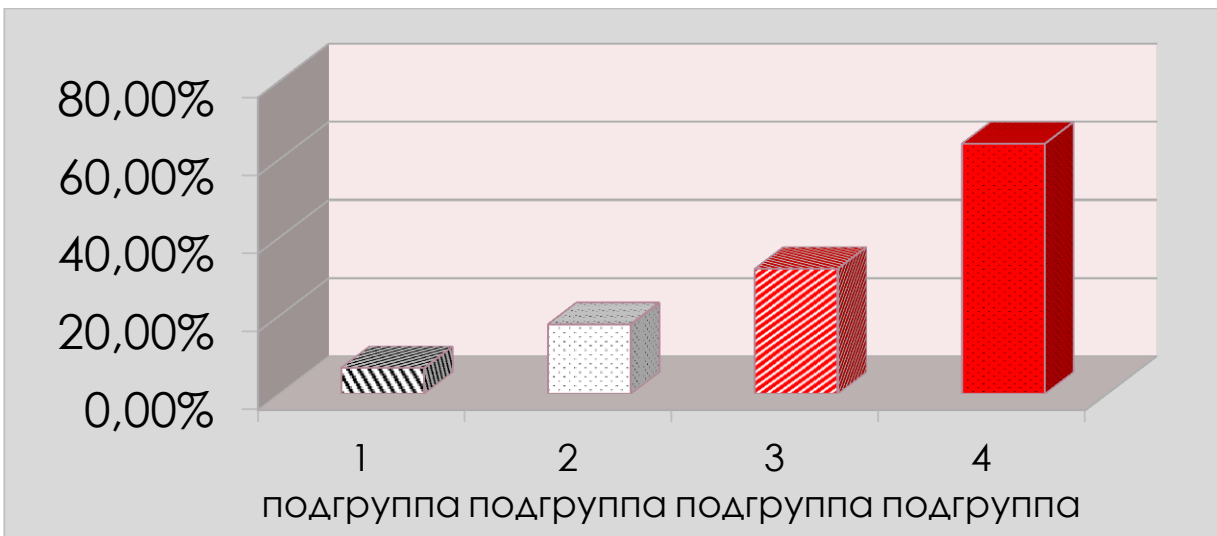


Рисунок 14 - Частота развития ПТБ по подгруппам через 6 месяцев

Частота развития ПТБ в 1 подгруппе 6,9%; (0,2; 32,0) и 3 группе 14 случаев 93,3% (86,2; 98,8), это различие статистически значимо ($p=0.0001$) (рисунок 15).

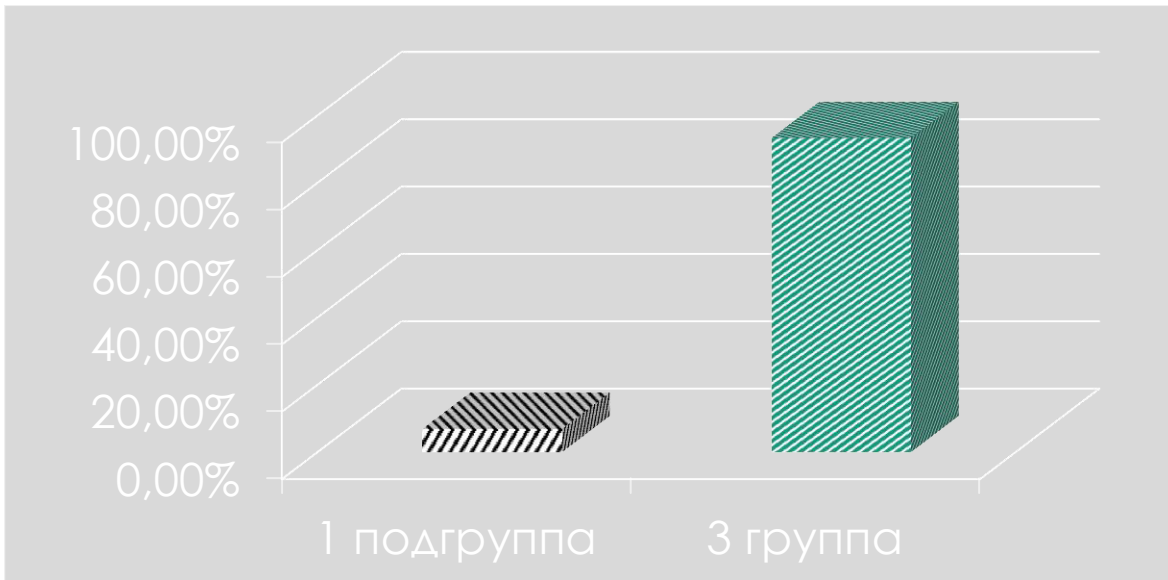


Рисунок 15 - Частота развития ПТБ в 1 подгруппе и 3 группе через 6 месяцев

Частота развития ПТБ через 1 год после лечения в группе катетерного тромболитика и консервативного лечения составила 6 случаев, 14,0% (5,3; 27,9) и 22 случая 39,3% (26,5; 53,2) соответственно. Это различие статистически значимо ($p=0.007$), что говорит о превосходстве тромболитической терапии над антикоагулянтной в плане предотвращения ПТБ (рисунок 16).

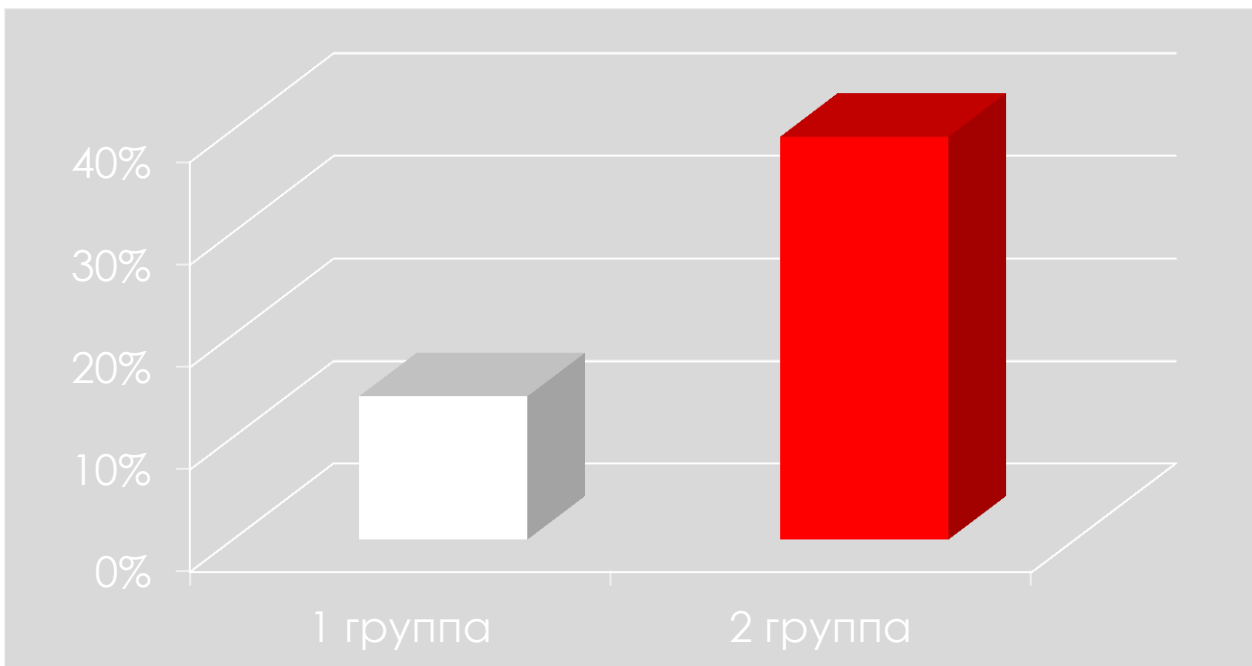


Рисунок 16 - Наличие ПТБ в группах катетерного тромболитика и консервативного лечения

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

В подгруппе транскатетерного тромболитического и антикоагулянтного лечения бедренно-подколенного сегмента наличие ПТБ через год после лечения составило 1; 6,9%; (0,2; 32,0) и 4; 16,0%; (4,5; 36,1). Результаты оказались не значимы ($p=0.06$). Полученные данные свидетельствуют о превосходстве тромболитической терапии в профилактике ПТБ, как при илеофеморополитеальном тромбозе, так и в частности при тромбозе илеофemorального сегмента, однако не получено достоверных данных превосходства одного из предложенных методов на уровне бедренноподколенного сегмента (рисунок 17).

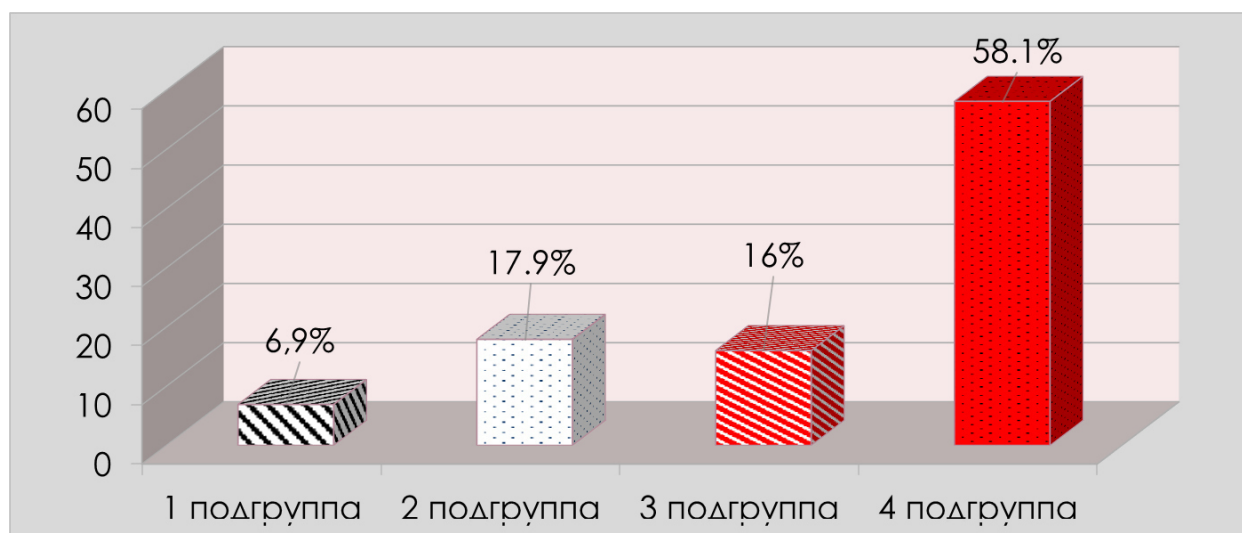


Рисунок 17 - Частота развития ПТБ в подгруппах тромболитической терапии и антикоагулянтного лечения

При изучении частоты развития ПТБ через 1 год после перевязки бедренной вены и тромболитического бедренно-подколенного сегмента получены следующие результаты. В 3 группе через 1 год выявлены признаки ПТБ в 11 случаях (73,3%), из них в 1 случае — тяжелой степени тяжести, в остальных случаях — легкой степени тяжести; 1 подгруппе — 1 случай (6,9%) ПТБ легкой степени тяжести. При сравнении двух групп выявлено статистическое значимое различие частоты развития ПТБ ($p=0,0005$) (Рисунок 18).

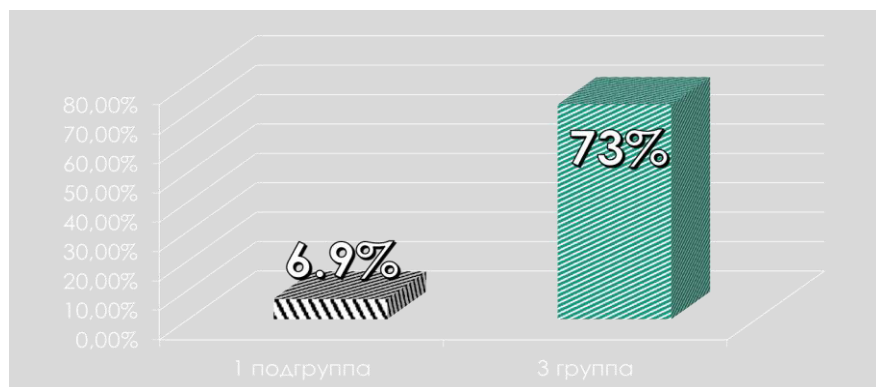


Рисунок 18 - Частота развития ПТБ через 1 год после перевязки бедренной вены и тромболитического

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

Выводы

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

Практические рекомендации

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

Список работ, опубликованных по теме

1. Безлепкии, Ю. А., Сонькин, И. Н., Гусинский, А. В., Фионик, О. В., Солнцев, В. Н., Мельник, В. Ю. Сравнение отдаленных результатов регионарного катетерного тромболизиса и стандартного консервативного лечения при проксимальных тромбозах глубоких вен нижних конечностей //Flebologia. – 2020. – Т. 14. – №. 1: 10-12.
2. Безлепкии Ю.А., Сонькин И.Н., Гусинский А.В., Фионик О.В., Мельник В.Ю., Рахматиллаев Т.Б., Крылов Д.В., Геворкян А.А. Сравнение отдаленных результатов перевязки бедренной вены и транскатетерного тромболизиса при тромбозах бедренного сегмента. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2019;178(5):62-68. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-5-62-68>
3. Безлепкии Ю. А., Гусинский А.В., Геворкян А. А. Сравнительный анализ различных методов лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Трансляционная медицина – 2019. Прил – 1: 398.
4. Безлепкии Ю. А., Гусинский А.В., Мельник В. Ю, Атабеков А. И, Рахматиллаев Т. Б. Эффективность транскатетерной тромболитической терапии при тромбозе глубоких вен нижних конечностей в зависимости от сроков возникновения тромбоза. Трансляционная медицина – 2018. Прил – 3: 536.
5. Безлепкии Ю.А., Гусинский А.В., Сонькин И.Н., Фионик О.В., Мельник В.Ю., Рахматиллаев Т.Б.3, Крылов Д.В.1, Атабеков А.И.1 , Фомин К.Н.1 , Геворкян А.А. 2. Сравнение отдаленных результатов перевязки бедренной вены и транскатетерного тромболизиса при тромбозах бедренного сегмента // Ангиология и сосудистая хирургия том 25. 2/2019: 59.
6. Безлепкии Ю.А., Сонькин И.Н., Гусинский А.В., Фионик О.В., Мельник В.Ю., Рахматиллаев Т.Б., Крылов Д.В., Атабеков А.И., Уртемеев О.В. эффективность транскатетерной тромболитической терапии при тромбозе глубоких вен подвздошного сегмента// Высокие инновационные технологии в профилактической медицине 7/2020: 58

Список сокращений

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