

ДУДИН

Денис Валерьевич

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В ОСТРОМ И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ
С УЧЕТОМ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ**

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Петриков Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Сорока Владимир Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе" (г. Санкт-Петербург), отдел неотложной сердечно-сосудистой хирургии, руководитель

Бредихин Роман Александрович – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Казань), кафедра сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии, профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита состоится «___» июня 2022 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.001.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д.126) и на сайте <https://www.asmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие в себя тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК), тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), а также тромбоз поверхностных вен (ТПВ), представляют глобальную проблему современной медицины, затрагивающую профессиональную сферу врачей всех специальностей.

В последние годы появились работы, показывающие взаимосвязь между развитием и течением острого венозного тромбоза с изменением показателей периферической крови, маркеров гемостаза и тромбинемии, воспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭД) (Branchford B.R. et al., 2018; Borgel D. et al., 2019; Balta S., 2021). Однако, актуальным является не только понимание причин и рисков развития ТГВНК, но и изучение сложных процессов, происходящих в сосудистом русле, включая реканализацию глубоких вен, связанных с содержанием значимых клинико-лабораторных маркеров в периферической крови.

Одним из неблагоприятных исходов ТГВНК является развитие посттромботической болезни (ПТБ), развивающейся в течение первых 3 лет у 35-69% больных (Рыжкин В.В. и соавт., 2017; Galanaud J.P. et al., 2018). Исследования последних лет подтверждают, что ПТБ негативно сказывается на показателях здоровья и качестве жизни пациентов (Wik H.S. et al. 2018; Denny N. et al., 2018). Интерес ученых вызывает изучение взаимосвязей между формированием ПТБ и содержанием клинико-лабораторных показателей крови у больных с перенесенным ТГВНК в отдаленном периоде. Появляются публикации, посвященные изучению взаимосвязей между содержанием и динамикой маркеров воспаления, гемостаза и ЭД с формированием ПТБ на фоне лечения в отдаленном периоде (Bouman A.C. et al., 2012; Poredos P. et al., 2019). Внимание исследователей привлекает изучение процессов реканализации глубоких вен после перенесенного тромбоза. В связи с появлением доказательной базы и активным внедрением пероральных антикоагулянтов (ПОАК) для лечения и вторичной профилактики ВТЭО в литературе последних лет появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что применяемая схема антитромботической терапии (АТТ) может оказывать влияние на процесс реканализации глубоких вен и частоту встречаемости ПТБ (Luzzi R. et al., 2014; Jeraj L. et al., 2017). Однако до сих пор нет единого взгляда на то, как происходит восстановление просвета глубоких вен нижних конечностей на фоне различных вариантов АТТ с учетом содержания маркеров воспаления (СРБ), коагуляционного гемостаза (D-димеров) и эндотелиальной дисфункции (ГЦ) в отдаленном периоде.

Степень разработанности темы исследования

Известно, что в дополнение к классическим триггерам тромбоза глубоких вен, таким как нарушение кровотока, гиперкоагуляция и изменения сосудистой стенки, воспаление играет ключевую роль в патофизиологии развития ТГВНК и существует тесная взаимосвязь между воспалением и системой гемостаза (Reitveld I.M. et al., 2019).

С-реактивный белок (СРБ) является значимым маркером воспалительного ответа (Kunutsor S.K. et al., 2017). Содержание СРБ может отражать локальное воспаление в интима сосуда и проспективно определять риск развития сосудистых осложнений (Zacho J. et al., 2010). Его повышенные концентрации также могут патологически воздействовать на эндотелий,

приводить к его деструкции и утрате тромборезистентности, а также потери способности противостоять агрегации тромбоцитов и фибринообразованию (Петриков А.С. и соавт., 2015).

Воспаление усиливает прокоагулянтные факторы, а также ингибирует природные антикоагулянтные эффекты и фибринолитическую активность, а провоспалительные цитокины могут вызывать выработку тканевого фактора в эндотелии и моноцитах, вызывая состояние тромботической готовности (Borgel D. et al., 2019).

D-димер является значимым маркером активации системы коагуляционного гемостаза (Johnson E.D. et al., 2019). Установлено, что содержание D-димера может являться прогностическим признаком в течении острого венозного тромбоза (Halaby R. et al., 2019; Chopard R. et al., 2020). В последние годы была изучена взаимосвязь между концентрацией D-димера и течением ТГВНК в отдаленном периоде, включая развитие ПТБ. Ряд исследований показывает, что как в остром, так и в отдаленном периоде у больных с развившейся ПТБ наблюдается значительное повышение содержания D-димера (Bouman A.C. et al., 2014; Roberts L.N. et al., 2016). В то же время встречаются публикации, в которых не было установлено взаимосвязей между содержанием D-димера и развитием ПТБ у больных с перенесенным ТГВНК (Bouman A.C. et al., 2012; Rabinovich A. et al., 2014). Таким образом, взаимосвязь содержания D-димера с течением ТГВНК в остром и отдаленном периоде с учетом характера поражения венозного русла остается недостаточно изученной.

Доказано, что локальное и системное воспаление оказывает влияние на формирование ПТБ. Высокое содержание маркеров воспаления, в частности СРБ, может препятствовать процессу реканализации вен и приводить к значительному повышению риска развития ПТБ. Недавно была доказана роль СРБ, как наиболее значимого маркера, имеющего сильную связь с риском развития ПТБ (Galanaud J.P. et al., 2013; Rabinovich A. et al., 2015). Однако ряд авторов сообщает, что значимых различий в маркерах воспаления через 63 мес. у больных с развившейся и неразвившейся ПТБ установлено не было (Bouman A.C. et al., 2014).

Также известно о связи эндотелиальной дисфункции (ЭД) с развитием ВТЭО (Langman L.J. et al., 2000). Наличие ЭД способствует ухудшению проницаемости сосудистой стенки для плазмы, эритроцитов, фибриногена и крупных молекул, увеличению продукции медиаторов воспаления, что ухудшает обмен между кровью и тканями (Сушков С.А. и соавт., 2017; Poredos P. et al., 2019). Одним из перспективных маркеров для изучения взаимосвязей между ЭД и развитием ПТБ считается гомоцистеин. Он является значимым маркером повреждения эндотелия, участвует в развитии разнонаправленных сдвигов в системе гемостаза и способствует развитию ВТЭО (Наумов А.В. и соавт., 2012; Ospina-Romero M. et al., 2018). Однако, недостаточно изученной остается взаимосвязь гипергомоцистеинемии с течением венозного тромбоза в остром и отдаленном периоде, процессами реканализации глубоких вен, частотой развития и степенью выраженности ПТБ (Rabinovich A. et al., 2014).

Актуальной задачей является изучение сложных процессов, происходящих в сосудистом русле с учетом проводимой АТТ, связанных с реканализацией глубоких вен и содержанием значимых клиничко-лабораторных маркеров. Несмотря на проводимую АТТ, полная реканализация наблюдается лишь у 50% больных (Jezovnik M.K. et al., 2012; Zhang C. et al., 2016). Степень реканализации глубоких вен, особенно при проксимальном ТГВНК, имеет большое

значение в формировании ПТБ и ХВН (Komarów W. et al. 2015; , Rich K. 2015). Доказано, что у пациентов с остаточными тромботическими массами риск развития ПТБ в 6 раз выше, чем у пациентов с полной реканализацией (Jeraj L. et al., 2017). Однако нет единого мнения об особенностях реканализации глубоких вен нижних конечностей в зависимости от схемы АТТ с учетом содержания маркеров воспаления (СРБ), гемостаза (D-димера) и эндотелиальной дисфункции (ГЦ) в отдаленном периоде, частотой встречаемости и степенью тяжести ПТБ.

Таким образом, изучение развития и течения ТГВНК в остром и отдаленном периоде, клинических исходов, включая реканализацию глубоких вен и развитие ПТБ, с учетом содержания и динамики маркеров воспаления, гемостаза и ЭД в зависимости от АТТ в остром и отдаленном периоде является актуальной задачей современной хирургии.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром и отдаленном периоде, включая реканализацию венозного русла и развитие посттромботической болезни, путем оценки взаимосвязей клинико-лабораторных показателей крови, включающих маркеры воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции.

Задачи исследования

1. Изучить развитие и течение тромбоза глубоких вен нижних конечностей, клинические исходы, включая реканализацию глубоких вен и посттромботическую болезнь, с учетом содержания и динамики маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции в зависимости от антитромботической терапии в остром и отдаленном периоде.
2. Оценить течение тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром периоде на фоне лечения с учетом содержания показателей крови, включающих маркеры воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции.
3. Изучить особенности ранней реканализации глубоких вен нижних конечностей в остром периоде на фоне лечения в зависимости от содержания маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции у больных с тромбозом.
4. Установить влияние вариантов продленной антитромботической терапии в течение года на особенности прогресса реканализации глубоких вен нижних конечностей у больных с тромбозом с учетом содержания D-димера, С-реактивного белка и гомоцистеина.
5. Изучить частоту встречаемости, степень тяжести и риск развития посттромботической болезни на основе шкалы Villalta у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей в зависимости от схемы продленной антитромботической терапии с учетом содержания D-димера, С-реактивного белка и гомоцистеина в отдаленном периоде.

Научная новизна исследования

Изучено течение тромбоза глубоких вен нижних конечностей, включая проксимальный и дистальный тромбоз, с учетом содержания и динамики 13-и клинико-лабораторных показателей крови, включающих маркеры воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции в остром периоде на фоне лечения. Нарастание маркеров воспаления (С-реактивный белок) и гемостаза (D-димер) на фоне лечения в остром периоде может свидетельствовать о прогностически неблагоприятном течении тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Выявлены ранее неизвестные взаимосвязи между признаками начальной реканализации венозного русла у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей и содержанием

маркеров воспаления (С-реактивный белок), гемостаза (D-димер) и эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин) в остром периоде на фоне лечения.

Доказана эффективность продленного применения пероральных антикоагулянтов и сулодексида в течение года в отношении более эффективного прогресса реканализации бедренного и подколенного сегментов венозного русла у больных с перенесенным проксимальным тромбозом по сравнению с терапией антагонистами витамина К.

У больных с проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей в отдаленном периоде на фоне продленной антикоагулянтной и антитромботической терапии установлены корреляционные взаимосвязи между положительным прогрессом реканализации в подвздошном, бедренном и подколенном сегменте венозного русла и динамикой содержания С-реактивного белка, D-димера и гомоцистеина в сыворотке крови.

Изучены частота встречаемости, тяжесть клинических проявлений и риск развития посттромботической болезни у больных с проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей в зависимости от схемы продленной антикоагулянтной и антитромботической терапии в течение года, а также динамикой содержания С-реактивного белка, D-димера и гомоцистеина.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложен новый подход к оценке течения ТГВНК на фоне лечения в остром периоде, опирающийся на содержание и динамику 13-и клинико-лабораторных показателей крови, включающих маркеры воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции, подтвержденный современными методами математического анализа. Доказано наличие взаимосвязей между снижением содержания D-димера и СРБ в сыворотке крови у больных с ТГВНК в остром периоде и благоприятным течением заболевания. Высокий уровень или нарастание указанных маркеров на фоне АТТ может рассматриваться как прогностически неблагоприятный признак течения венозного тромбоза, проявляющийся отсутствием реканализации глубоких вен, прогрессированием тромбоза и развитием ТЭЛА.

Предложен новый подход в оценке прогресса реканализации глубоких вен нижних конечностей на фоне различных вариантов продленной антикоагулянтной и антитромботической терапии в течение года, опирающийся на содержание наиболее значимых маркеров воспаления (СРБ), гемостаза (D-димер) и эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин), установленный на основе современных методов математического анализа.

Установлена зависимость между вариантами продленной терапии и прогрессом реканализации глубоких вен нижних конечностей у больных с тромбозом в отдаленном периоде. Продленное применение ПОАК и сулодексида (СД) в течение года у больных с перенесенным проксимальным ТГВНК сопровождается ранним и лучшим прогрессом реканализации в бедренном сегменте через 3-12 месяцев, а в подколенном сегменте через 6-12 месяцев, по сравнению с терапией АВК.

Доказано наличие неизвестных ранее ассоциативных взаимосвязей между прогрессом реканализации в подвздошном, бедренном и подколенном сегментах венозного русла у больных с перенесенным проксимальным ТГВНК на фоне различных вариантов продленной терапии и содержанием в сыворотке крови маркеров воспаления (СРБ), гемостаза (D-димер) и эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин) в отдаленном периоде.

Установлено, что продленное применение ПОАК и СД у больных с перенесенным проксимальным ТГВНК в течение года ассоциировано с меньшей частотой развития ПТБ, включая тяжелые формы, по сравнению со стандартной терапией АВК. Доказано наличие взаимосвязей между частотой встречаемости и степенью тяжести посттромботической болезни в отдаленном периоде с содержанием D-димера, СРБ и ГЦ в сыворотке крови. Определение содержания в сыворотке крови D-димера, СРБ и ГЦ через 4-6 и 10-12 месяцев у больных с проксимальным ТГВНК на фоне продленной терапии позволяет прогнозировать риск развития и степень тяжести ПТБ.

Методология и методы исследования

Обследование и ведение больных с ТГВНК осуществлялось в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО. Исследование носило проспективный, наблюдательный, сравнительный характер на сопоставимых контингентах больных. В работе представлены результаты комплексного обследования, лечения и клинического наблюдения 255 больных с различными клиническими проявлениями и течением ТГВНК, составивших основную группу. Контрольную группу (КГ) составили 155 относительно здоровых лиц без признаков каких-либо заболеваний.

В остром периоде наряду с общепринятым современным клинико-лабораторным, рентгенологическим и функциональным обследованием на 1-3, 5-7 и 12-14 сутки осуществлена комплексная оценка параметров системы гемостаза: скрининговые коагуляционные тесты и определение активности факторов свертывания крови – АПТВ; оценка показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза – количество тромбоцитов; определение маркеров состоявшегося фибринолиза и тромбинемии – оценка концентрации D-димера; определение активности естественных антикоагулянтов крови – антитромбина III и протеина С; изучение фибринолитических реакции – определение уровня плазминогена; оценка маркеров воспаления – определение концентрации СРБ, СОЭ, фибриногена; определение маркеров ЭД – оценка содержания гомоцистеина.

В отдаленном периоде через 4-6 и 10-12 месяцев у больных с проксимальным ТГВНК осуществлялась оценка содержания и динамика D-димера, СРБ и ГЦ в сыворотке крови. Клинико-лабораторное обследование в остром и отдаленном периоде выполнялось в клинико-иммунологических лабораториях КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаула» и КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края».

В остром периоде больным с ТГВНК при наличии показаний выполнялась ангиопульмонография с рентгенконтрастной ретроградной илиокаваграфией, компьютерная томография с контрастированием легочных артерий, эхокардиография, электрокардиография (ЭКГ), рентгенография легких, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия. В остром периоде всем больным с ТГВНК выполнялось ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей (УЗАС) при госпитализации и на 12-14 сутки от начала лечения. В дальнейшем УЗАС проводилось через 3, 6 и 12 месяцев после эпизода венозного тромбоза. При оценке степени реканализации глубоких вен использовалась 4-ступенчатая градация (Чуриков Д.А. и соавт. 2006).

Через год частота встречаемости и тяжесть клинических проявлений ПТБ на фоне различных вариантов продленной терапии оценивалась с помощью шкалы Villalta (Wik H.S. et al. 2018).

Полученные данные подвергнуты современному статистическому анализу согласно общепринятым методам (Z-критерий, χ^2 (хи-квадрат), точный критерий Фишера, расчет отношения шансов (ОШ) и др.). Оценка различий прогресса реканализации глубоких вен на фоне вариантов антитромботической терапии выполнялась с применением методики Каплана-Майера. Данные по прогрессу реканализации в каждом сегменте венозного русла сравнивались с помощью критерия Гехана. Оценка степени взаимосвязи количественных переменных в случае подтвержденной гипотезы нормальности осуществлялась при помощи коэффициента корреляции Пирсона, а также множественного коэффициента корреляции. Если же нормальность не подтверждалась, то для оценки использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для характеристики точности полученных значений определяли 95% доверительный интервал. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Развитие тромбоза глубоких вен нижних конечностей связано с разнонаправленными сдвигами маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции. Нарастание С-реактивного белка и D-димера на фоне лечения антикоагулянтами может рассматриваться как прогностически неблагоприятный признак течения тромбоза в остром периоде, связанный с прогрессированием и развитием ТЭЛА.
2. На 12-14 сутки острого периода признаки ранней реканализации в тромбированных глубоких венах нижних конечностей на фоне лечения ассоциированы с содержанием маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции. Наиболее значимо на появление признаков ранней реканализации глубоких вен нижних конечностей оказывает влияние содержание и динамика D-димера, С-реактивного белка и гомоцистеина.
3. Прогресс реканализации глубоких вен нижних конечностей после перенесенного проксимального тромбоза на фоне продленной антикоагулянтной и антитромботической терапии в течение года ассоциирован с содержанием D-димера, С-реактивного белка и гомоцистеина. Снижение концентрации указанных маркеров у больных с проксимальным ТГВНК на фоне продленной терапии в течение года связано с эффективным прогрессом реканализации в подвздошном, бедренном и подколенном сегменте.
4. Продленная терапия пероральными антикоагулянтами и сулодексидом по сравнению со стандартным лечением АВК в течение года ассоциирована с быстрым и лучшим прогрессом реканализации в бедренном сегменте глубоких вен нижних конечностей через 3-12 месяцев, а в подколенном сегменте – через 6-12 месяцев.
5. Частота встречаемости и степень тяжести посттромботической болезни у больных с перенесенным проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей на фоне продленной антикоагулянтной и антитромботической терапии в течение года коррелирует с содержанием маркеров воспаления (С-реактивный белок), гемостаза (D-димер) и эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин). Доказано, что наибольшее влияние на риск развития ПТБ на фоне лечения в отделенном периоде оказывает динамика содержания трех указанных маркеров. Продленная терапия антагонистами витамина К в течение года у больных с перенесенным проксимальным ТГВНК по отношению к пероральным антикоагулянтам и сулодексиду ассоциирована с более высокой частотой развития и степенью тяжести посттромботической болезни.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных соответствует требованиям и обусловлена достаточным размером изучаемой выборки, использованием современных методов статистической обработки. Лабораторные и инструментальные методы исследования соответствуют новейшим технологиям современной медицины. Личное участие исследователя в сборе и анализе материала диссертации позволило сформулировать выводы и практические рекомендации.

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедр факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом ДПО; госпитальной хирургии; общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России 02.03.2022 г.

Основные теоретические положения и практические рекомендации диссертации представлены в статьях и научных докладах: на пленуме правления Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов (Москва, 2016); Всероссийской научно-практической конференции «Экстренная и неотложная медицинская помощь – XXI век» (г. Барнаул, 2017); объединенном международном конгрессе «Congress on open Issues in Thrombotic and Hemostasis» (Санкт-Петербург, 2018); на ежегодной флебологической конференции «Белые ночи – 2019» (Санкт-Петербург, 2019); II Общероссийском хирургическом Форуме совместно с XXII Съездом Общества эндоскопических хирургов России (Москва, 2019); на сессии «Ассоциация флебологов России» общероссийского хирургического форума в 2020 году; на межрегиональной научно-практической конференции «Алтайский венозный форум» (г. Барнаул, 2021).

По материалам диссертационной работы опубликовано 30 печатных работ, 6 из которых – в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных исследований. Соискателем получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019620384 от 12 марта 2019 года.

Результаты исследования и практические рекомендации используются в практической деятельности КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края» и медицинского центра ООО «Исида». Основные положения диссертационной работы используются в педагогической практике на кафедре факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 259 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, четырех глав, две из которых – результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 193 работы, в том числе 52 отечественных и 141 иностранную публикацию. Приведены 6 клинических примеров. Текст содержит 70 таблиц и 17 рисунков. Приложение Б дополнительно содержит 43 таблицы с клинико-лабораторными показателями крови у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей в остром и отдаленном периоде.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы. С целью оценки развития и течения ТГВНК в остром и отдаленном периоде на фоне лечения с учетом содержания маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной

дисфункции в открытое, проспективное, сравнительное исследование было включено 255 больных с различными клиническими проявлениями ВТЭО. Клинический материал собран на клинических базах кафедры факультетской хирургии им. проф. И.И. Неймарка с курсом хирургии ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Для достижения поставленной в исследовании цели был разработан и реализован дизайн исследования, состоящий из четырех последовательных этапов.

На **первом этапе** для изучения развития и течения ТГВНК в остром периоде с учетом содержания и динамики клинико-лабораторных показателей крови, характера поражения глубоких вен на фоне лечения в 1-3, 5-7 и 12-14 сутки у 62 больных было проанализировано 13 клинико-лабораторных показателей крови: количество лейкоцитов крови, значения СОЭ, уровень гемоглобина, гематокрита, количество тромбоцитов, длительность АЧТВ, определение уровня фибриногена и D-димера, значения антитромбина III и PC, уровня плазминогена, определение концентрации СРБ и ГЦ в сыворотке крови. С учетом характера поражения венозного русла больные были распределены на 2 группы. В первую группу вошли 37 больных с проксимальным ТГВНК. Вторую группу составили 25 больных с дистальным ТГВНК (рисунок 1).

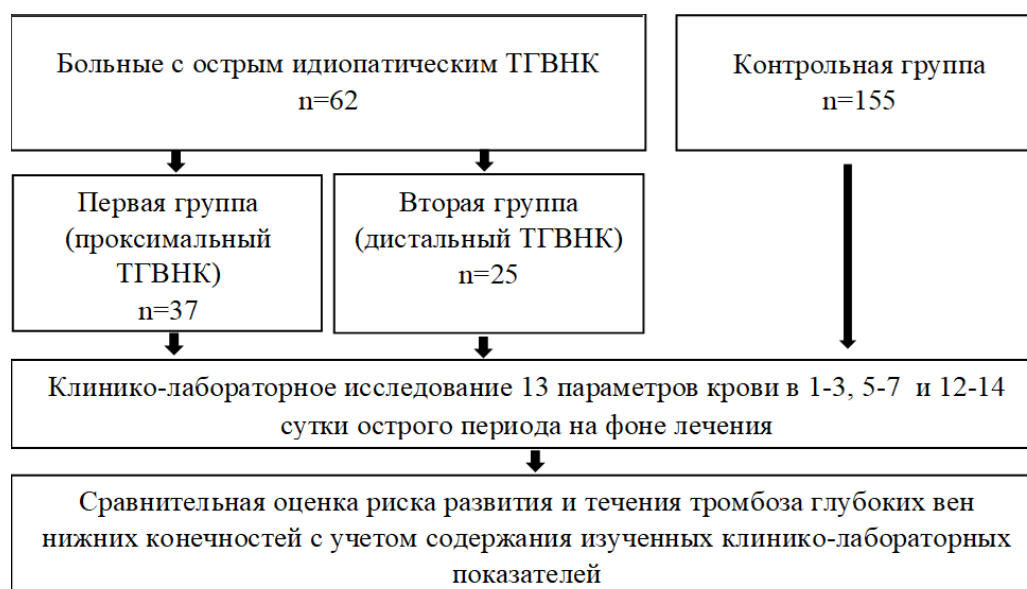


Рисунок 1 – Дизайн I этапа исследования

Второй этап – у 62 больных с ТГВНК в остром периоде были изучены взаимосвязи между признаками начальной реканализации венозного русла и содержанием 13 клинико-лабораторных показателей крови, включающих маркеры воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции на фоне лечения. В зависимости от наличия УЗ-признаков начальной реканализации глубоких вен в 12-14 сутки острого периода больные были распределены на 2 группы. В I группу (n=30) были включены больные с начальной реканализацией глубоких вен на фоне лечения в 12-14 сутки по данным УЗАС. Во II группу (n=32) вошли больные с отсутствием признаков начальной реканализации глубоких вен нижних конечностей. Далее больные с проксимальным и дистальным ТГВНК в зависимости от наличия УЗ-признаков реканализации глубоких вен на 12-14 сутки острого периода были распределены на 4 подгруппы (рисунок 2).



Рисунок 2 – Дизайн II этапа исследования

В результате у больных с ТГВНК в остром периоде на фоне лечения были установлены взаимосвязи между признаками начальной реканализации венозного русла и содержанием клинико-лабораторных показателей крови, включающих маркеры воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции, с учетом характера поражения венозного русла.

На **третьем этапе** изучен прогресс реканализации глубоких вен нижних конечностей у 227 больных, перенесших проксимальный ТГВНК, с учетом варианта продленной АТТ, а также динамики содержания D-димера, СРБ и ГЦ в сыворотке крови в течение года. В зависимости от применяемой схемы продленной АТТ больные были распределены на 3 группы (рисунок 3).

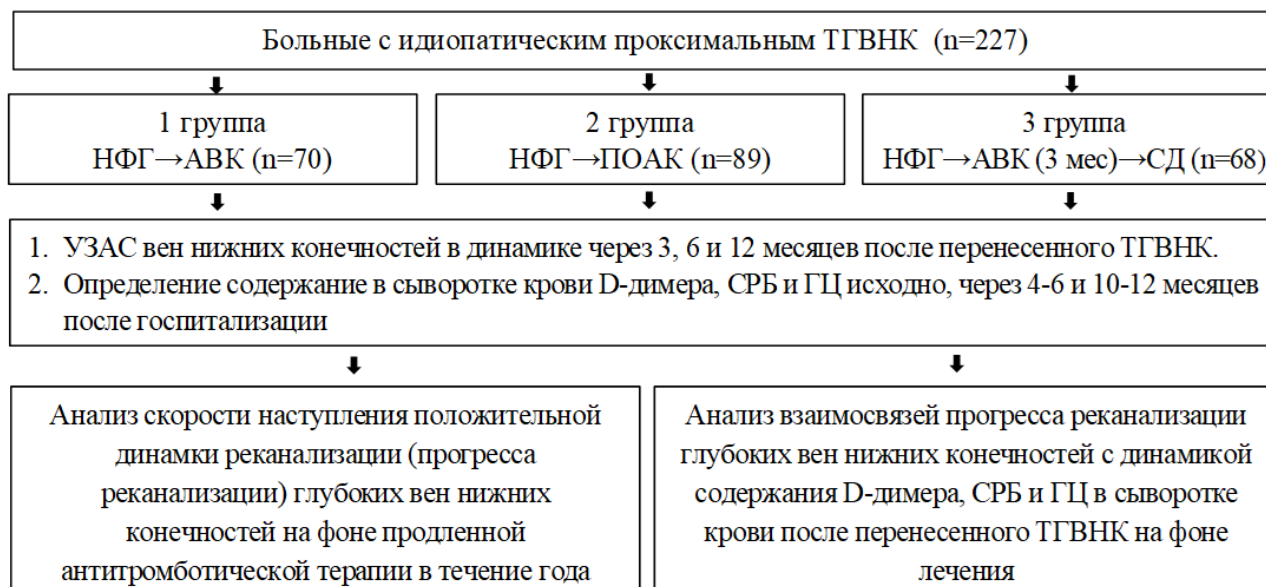


Рисунок 3 – Дизайн III этапа исследования

В первую группу были включены 70 больных, получавших стандартную терапию антагонистами витамина К в течение года. Во вторую группу вошли 89 больных, в течение года принимавших ПОАК (дабигатрана этексилат или ривароксабан). В третью группу включено 68 больных, которым после курса стандартной антикоагулянтной терапии в остром периоде и переводом их на АВК через 3,0 месяца назначался сулодексид (СД).

На **четвертом этапе** были изучены частота встречаемости, тяжесть клинических проявлений и ОШ развития ПТБ по шкале Villalta через 12 месяцев на фоне различных вариантов АТТ с учетом содержания маркеров воспаления (СРБ), гемостаза (D-димер) и ЭД (ГЦ) у 179 больных, перенесших проксимальный ТГВНК (рисунок 4).

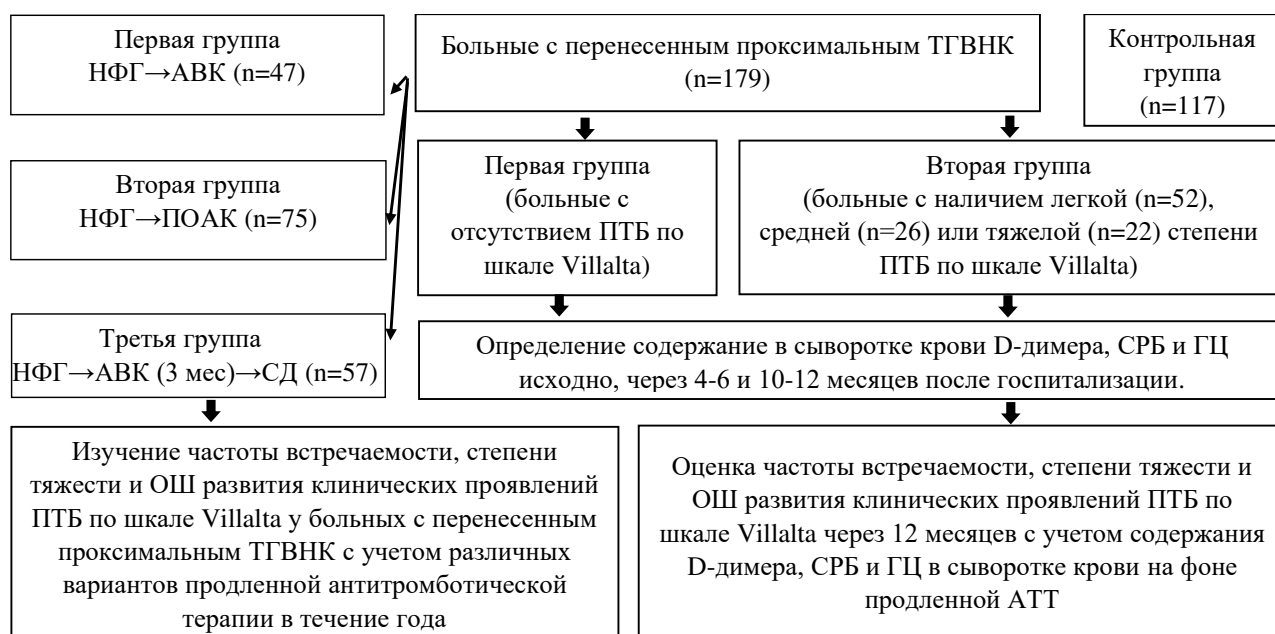


Рисунок 4 – Дизайн IV этапа исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Риск развития, течение и реканализация тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром периоде с учетом содержания клиничко-лабораторных показателей крови на фоне лечения

Развитие и течение ТГВНК в остром периоде ассоциировано с разнонаправленными сдвигами маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции. У больных с проксимальным и дистальным ТГВНК в остром периоде выявлено значимое повышение значений HGB и HCT по сравнению с данными КГ, что может свидетельствовать о повышении вязкости крови и, как следствие, о повышении риска развития ТГВНК. Содержание HGB в 1-3 сутки в диапазоне >160 г/л было связано с повышением риска формирования ТГВНК в 2,1 раза, в том числе проксимального тромбоза – в 2,8 раза, а дистального – в 2,4 раза. Значение HCT в 1-3 сутки в диапазоне >48% связано с повышением риска развития ТГВНК в 2,0 раза, в том числе проксимального тромбоза – в 2,4 раза, а дистального – в 2,5 раза.

У больных с ТГВНК на фоне лечения наблюдались значимо более высокие значения СРБ и FBG, количества WBC и СОЭ по сравнению с данными в КГ, что свидетельствует об активации

системного воспалительного ответа при развитии ТГВНК. Установлено, что содержание WBC крови в 1-3 сутки в диапазоне более $9,0 \times 10^9/\text{л}$ было связано с повышением риска формирования ТГВНК в 3,5 раза, в том числе проксимального тромбоза – в 7,0 раз, а дистального – в 2,2 раза. У больных с ТГВНК в остром периоде на фоне АТТ наблюдалось значимо более высокое среднее значение СОЭ по сравнению с контрольными данными. Значение СОЭ в 1-3 сутки в диапазоне $>20,0$ мм/ч было связано с повышением риска развития ТГВНК в 2,7 раза, в том числе проксимального тромбоза – в 3,7 раза, а дистального – в 3,1 раза. В остром периоде у больных основной группы наблюдалось значимо более высокое среднее содержание FBG в плазме крови по сравнению с контрольными данными. Содержание FBG в плазме крови в 1-3 сутки в диапазоне $>4,0$ г/л было связано с повышением риска формирования ТГВНК в 1,9 раза, в том числе проксимального тромбоза – в 2,3 раза. У больных с ТГВНК в 1-3, 5-7 и 12-14 сутки от начала терапии на фоне АТТ наблюдались значимо более высокие значения среднего содержания СРБ в сыворотке крови по сравнению с данными КГ. Повышение содержания СРБ в сыворотке крови в 1-3 сутки $>10,0$ мг/л было связано с повышением риска формирования венозного тромбоза в 6,5 раза, в том числе проксимального тромбоза – в 16,3 раза, а дистального – в 8,4 раза. Следует отметить, что в остром периоде в течение 12-14 суток средние значения WBC крови, СОЭ и СРБ при проксимальном тромбозе были значимо выше по сравнению с дистальным тромбозом, что может быть связано с большим вовлечением в патологический процесс венозного русла.

В течение 12-14 суток у больных с ТГВНК на фоне лечения наблюдались более высокие значения средней концентрации D-димера по сравнению с данными в КГ. У больных с проксимальным и дистальным тромбозом выявлено значимое снижение содержания D-димера в 5-7 и 12-14 сутки по сравнению со значениями в 1-3 сутки. Установлено, что повышение содержания D-димера в сыворотке крови в 1-3 сутки >500 нг/мл связано с повышением риска формирования ТГВНК в 11,9 раза, в том числе проксимального тромбоза – в 24,9 раза, а дистального – в 19,5 раза.

В остром периоде у больных с ТГВНК на фоне лечения наблюдались значимые сдвиги АЧТВ по сравнению с данными в КГ. Средняя длительность АЧТВ у больных с проксимальным тромбозом в 1-3 сутки от госпитализации была значимо ниже, чем в КГ. Установлено, что значение АЧТВ в 1-3 сутки в диапазоне $<24,0$ сек было связано с повышением риска формирования ТГВНК в 2,1 раза, в том числе проксимального тромбоза – в 2,7 раза.

Исходно в остром периоде у больных с ТГВНК на фоне лечения среднее содержание PLT крови не отличалось от данных в КГ, тогда как в 5-7 и 12-14 сутки наблюдались более высокие значения среднего содержания PLT по сравнению с контрольными данными. Содержание PLT крови в 1-3 сутки $<160 \times 10^9/\text{л}$ было связано с повышением риска формирования ТГВНК в 2,6 раза, в том числе проксимального тромбоза – в 4,0 раза, а дистального – в 2,8 раза.

В остром периоде у больных с ТГВНК была выявлена более высокая средняя активность плазминогена по сравнению со значениями в 1-3 сутки. Установлено, что уровень плазминогена в плазме крови в 1-3 сутки $>125\%$ был ассоциирован с увеличением ОШ развития ТГВНК в 2,4 раза, в том числе проксимального тромбоза – в 3,3 раза, а дистального – в 3,4 раза.

В остром периоде в течение двух недель у больных с ТГВНК наблюдалось угнетение естественного антикоагулянтного потенциала (системы протеина С и антитромбина III).

Установлено, что значение НО в системе РС в плазме крови в 1-3 сутки в диапазоне $<0,69$ было связано с повышением риска формирования ТГВНК в 3,0 раза, в том числе проксимального тромбоза – в 4,8 раза, а дистального – в 3,9 раза. Снижение активности антитромбина III в 1-3 сутки в диапазоне $<80\%$ было связано с увеличением ОШ развития ТГВНК в 3,1 раза, в том числе проксимального тромбоза – в 3,7 раза, а дистального – в 6,2 раза.

Развитие ТГВНК сопровождалось значимым повышением маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови по сравнению с данными в КГ. Содержание ГЦ в сыворотке крови в 1-3 сутки в диапазоне $>15,0$ мкмоль/л было связано с повышением риска развития венозного тромбоза в 3,4 раза, проксимального тромбоза – в 4,4 раза, а дистального – в 7,4 раза.

Установлены взаимосвязи между течением ТГВНК и динамикой содержания значимых маркеров воспалительного ответа и коагуляционного гемостаза в остром периоде. К 12-14 суткам острого периода синхронное снижение содержания D-димера и СРБ в сыворотке крови наблюдалось у 50 больных (80,6%), снижение одного из показателей было выявлено у 9 больных (14,6%), а синхронное повышение D-димера и СРБ – только у 3 больных (4,8%). Из них у 2 больных наблюдалось неблагоприятное течение венозного тромбоза в остром и отдаленном периоде. У одного больного на 13-е сутки от момента развития острого левостороннего окклюзионного бедренно-подколенно-берцового флеботромбоза наступил летальный исход вследствие развития фатальной ТЭЛА. У второй пациентки через 4 месяца после эпизода дистального ТГВНК на фоне приема АВК развился рецидив проксимального венозного тромбоза.

Таким образом, для оценки течения ТГВНК в остром периоде на фоне лечения необходимо ориентироваться не только на клинические данные, но и на динамику основных клинико-лабораторных показателей крови. Нарастание содержания в сыворотке крови наиболее значимых маркеров воспаления (СРБ) и гемостаза (D-димер) может являться прогностически неблагоприятным признаком в отношении течения ТГВНК в остром периоде, связанного с прогрессированием и развитием ТЭЛА.

Установлено, что на появление признаков ранней реканализации глубоких вен нижних конечностей в остром периоде на фоне лечения может быть ассоциировано с содержанием WBC крови, значение СОЭ, количество PLT, а также концентрация D-димера, СРБ и ГЦ в сыворотке крови. Аналогичная тенденция была установлена у больных с проксимальным и дистальным ТГВНК в остром периоде на фоне лечения в течение 2 недель.

Среднее содержание D-димера в сыворотке крови у больных с признаками начальной реканализации глубоких вен нижних конечностей в 5-7 и 12-14 сутки на фоне лечения было значимо ниже по сравнению с больными с сохраняющейся окклюзией венозного русла. При содержании D-димера в 12-14 сутки >500 нг/мл наблюдалось увеличение ОШ сохраняющейся окклюзии глубоких вен в 1,9 раза, в том числе при проксимальном тромбозе – в 2,1 раза.

Среднее содержание СРБ в сыворотке крови у больных с признаками реканализации в 1-3, 5-7 и 12-14 сутки было ниже, чем у больных с сохраняющейся окклюзией венозного русла. Содержание в сыворотке крови СРБ в 12-14 сутки $>10,0$ мг/л ассоциировано с увеличением ОШ сохраняющейся окклюзии глубоких вен в 3,3 раза, в том числе при проксимальном тромбозе – в 2,9 раза, а при дистальном – в 2,3 раза.

Среднее содержание ГЦ в сыворотке крови у больных с наличием и отсутствием признаков реканализации в 1-3 и 5-7 сутки значимо не отличалось, тогда как в 12-14 сутки среднее содержание ГЦ у больных с сохраняющейся окклюзией глубоких вен было значимо выше, чем у больных с признаками ранней реканализации. Установлено, что содержание ГЦ в сыворотке крови $\leq 11,0$ мкмоль/л в 12-14 сутки у больных с ТГВНК было ассоциировано с увеличением ОШ появления признаков реканализации глубоких вен в 2,0 раза; в том числе при проксимальном тромбозе – в 1,9 раза.

Таким образом, появление признаков ранней реканализации глубоких вен на фоне лечения в течение двух недель острого периода было ассоциировано со средним значением СРБ, концентрацией D-димера и ГЦ в сыворотке крови. Среднее содержание указанных маркеров в сыворотке крови у больных с сохраняющейся окклюзией венозного русла было значимо выше, чем у больных с начальной реканализацией глубоких вен, что может свидетельствовать наличии взаимосвязей между клинико-лабораторными показателями крови, включающих маркеры воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции, с процессами начальной реканализации глубоких вен в остром периоде. Снижение содержания в сыворотке крови D-димера ≤ 250 нг/мл, СРБ $\leq 5,0$ мг/л и ГЦ $\leq 11,0$ мкмоль/л в 12-14 сутки у больных с ТГВНК было ассоциировано с увеличением ОШ начальной реканализации глубоких вен в 1,9-2,2 раза, в том числе при проксимальном тромбозе – в 1,9-2,1 раза, а при дистальном тромбозе – в 2,0-3,0 раза. Это определило выбор трех указанных маркеров для изучения их взаимосвязей с течением ТГВНК в отношении прогресса реканализации глубоких вен и развития ПТБ в отдаленном периоде.

**Прогресс реканализации глубоких вен нижних конечностей и развитие
посттромботической болезни на фоне продленной антитромботической терапии
в течение года с учетом содержания маркеров воспаления,
гемостаза и эндотелиальной дисфункции**

Установлено, что прогресс реканализации глубоких вен нижних конечностей после перенесенного проксимального тромбоза ассоциирован со схемой продленной АТТ. У больных с перенесенным проксимальным ТГВНК на фоне продленной терапии ПОАК и СД в течение года наблюдается более ранний прогресс реканализации в бедренном и подколенном сегменте глубоких вен по сравнению с терапией АВК.

Прогресс реканализации в бедренном сегменте глубоких вен нижних конечностей в течение года на фоне продленной АТТ более выражен у больных, принимающих ПОАК и СД по сравнению с терапией АВК. ОШ эффективного прогресса реканализации в бедренном сегменте на фоне продленной терапии ПОАК через 3-12 месяцев было выше в 2,2-3,1 раза ($p < 0,05$), а на фоне приема СД – в 1,7-2,3 раза ($p < 0,05$), по сравнению с терапией АВК.

Прогресс реканализации в подколенном сегменте через 6 и 12 месяцев на фоне продленной АТТ более выражен у больных, принимающих ПОАК и СД по сравнению с терапией АВК. ОШ наступления эффективного прогресса реканализации в подколенной вене через 6-12 месяцев на фоне продленного приема ПОАК было выше 2,2-2,4 раза ($p < 0,05$), а на фоне приема СД – в 2,0-2,2 раза выше по сравнению с терапией АВК ($p < 0,05$).

Установлено, что прогресс полной реканализации глубоких вен у больных с проксимальным ТГВНК также ассоциирован со схемой АТТ в течение года. ОШ наступления

полного прогресса реканализации глубоких вен через 3 месяца на фоне продленной терапии ПОАК и СД было в 1,7 и 2,2 раза выше, по сравнению с терапией АВК ($p<0,05$). Через 6-12 месяцев ОШ полной реканализации глубоких вен нижних конечностей на фоне продленной терапии ПОАК было 2,0-3,5 раза выше ($p<0,05$), а на фоне приема СД – в 2,1-3,4 раза выше по сравнению с терапией АВК ($p<0,05$).

Установлено, что прогресс реканализации подвздошного, бедренного и подколенного сегмента глубоких вен на фоне продленной АТТ в течение года связан с содержанием маркеров воспаления, гемостаза и ЭД. Это подтверждается наличием корреляционной взаимосвязи между прогрессом реканализации в подвздошном, бедренном и подколенном сегментах глубоких вен нижних конечностей на фоне различных вариантов продленной АТТ в течение года и содержанием D-димера, СРБ и ГЦ в сыворотке крови. Выявлена умеренная и сильная корреляционная взаимосвязь между содержанием D-димера, СРБ и гомоцистеина ГЦ в сыворотке крови, а также комбинаций изучаемых маркеров с прогрессом реканализации глубоких вен через 3, 6 и 12 месяцев. Установлено, что снижение и нормализация концентрации изучаемых маркеров ассоциирована с лучшим прогрессом реканализации в подвздошном, бедренном и подколенном сегментах глубоких вен нижних конечностей на фоне различных вариантов продленной АТТ.

Установлено, что развитие ПТБ у больных с перенесенным проксимальным ТГВНК на фоне продленной АТТ в течение года ассоциировано с содержанием маркеров воспаления, гемостаза и ЭД. Среднее содержание D-димера у больных с наличием признаков ПТБ было выше, чем у лиц КГ в течение года, а у больных без признаков ПТБ средний уровень D-димера в сыворотке крови нормализовался к 10-12 месяцам и значимо не отличался от данных в КГ. Через 4-6 и 10-12 месяцев среднее содержание D-димера у больных без признаков ПТБ было статистически значимо ниже, по сравнению с больными с развившейся ПТБ на 102,6 и 107,4 нг/мл, соответственно ($p<0,01$).

Среднее содержание СРБ у больных с наличием признаков ПТБ было значимо выше, чем у лиц КГ в течение всего периода наблюдения, а у больных без признаков ПТБ средний уровень СРБ в сыворотке крови нормализовался и к 10-12 месяцам значимо не отличался от данных в КГ. Через 4-6 и 10-12 месяцев среднее значение СРБ у больных с наличием признаков ПТБ было значимо выше, чем у больных без признаков ПТБ на 2,1 и 2,9 мг/л, соответственно ($p<0,01$).

Через 4-6 и 10-12 месяцев средние значения ГЦ у больных с развившейся ПТБ были значимо выше, чем у больных без признаков ПТБ на 2,3 мкмоль/л и 2,1 мкмоль/л, соответственно ($p<0,01$). Среднее содержание ГЦ у больных с наличием ПТБ было значимо выше, чем у лиц в КГ в течение всего периода наблюдения, а у больных без признаков ПТБ средний уровень ГЦ в сыворотке крови нормализовался к 10-12 месяцам и значимо не отличался от значений в КГ.

Изучена тяжесть клинических проявлений ПТБ по шкале Villalta через год от начала продленной АТТ с учетом содержания клинико-лабораторных маркеров воспаления, гемостаза и ЭД. Установлено, что через 4-6 и 10-12 месяцев средние значения D-димера, СРБ и ГЦ у больных с легкой формой ПТБ были значимо ниже, чем у больных со средней и тяжелой формой, что предполагает возможную связь повышенного содержания D-димера, СРБ и ГЦ с развитием и более выраженной степенью тяжести ПТБ.

С помощью корреляционного анализа у больных с перенесенным проксимальным ТГВНК установлена умеренная и сильная корреляционная взаимосвязь между динамикой содержания маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции, а также комбинации изучаемых маркеров в течение 12 месяцев и развитием клинических проявлений ПТБ по шкале Villalta. Доказано, что снижение и нормализация содержания D-димера, СРБ и ГЦ в течение года после перенесенного проксимального ТГВНК на фоне лечения является прогностически благоприятным признаком в отношении развития ПТБ.

Изучена частота развития и степень тяжести клинических проявлений ПТБ по шкале Villalta на фоне различных вариантов продленной АТТ в течение года у больных с перенесенным проксимальным ТГВНК. Продленная терапия ПОАК ассоциирована с уменьшением ОШ развития ПТБ через год в 2,3 раза, а на фоне приема СД – в 2,0 раза, по сравнению с терапией АВК. При этом, продленная терапия ПОАК ассоциирована с уменьшением риска развития тяжелых форм ПТБ в 2,2 раза, а на фоне приема СД – в 2,0 раза, по сравнению с терапией АВК.

У больных с перенесенным проксимальным ТГВНК изучено влияние содержания D-димера, СРБ и ГЦ в сыворотке крови на ОШ развития клинических проявлений ПТБ по шкале Villalta на фоне лечения через 12 месяцев. Установлено, что содержание D-димера в сыворотке крови >500 нг/мл связано с повышением риска развития ПТБ в 1,8 раза, при этом ОШ развития средней степени ПТБ увеличивалось в 3,3 раза, а тяжелой степени – в 5,8 раза. Содержание СРБ в сыворотке крови $>5,0$ мг/л связано с повышением риска развития ПТБ в 1,9 раза, при этом ОШ развития легкой степени ПТБ увеличивалось в 2,3 раза, средней степени – в 4,0 раза, а тяжелой степени – в 5,8 раза. Содержание ГЦ в сыворотке крови в диапазоне $>11,0$ мкмоль/л связано с повышением риска развития ПТБ в 1,9 раза, при этом ОШ развития легкой степени ПТБ увеличивалось в 1,6 раза, средней степени – в 4,6 раза, а тяжелой степени – в 15,5 раза. Содержание в сыворотке крови D-димера >250 нг/мл, СРБ $>3,0$ мг/л и ГЦ $>11,0$ мкмоль/л связано с повышением риска развития ПТБ в 2,1 раза, средней степени ПТБ – в 5,7 раза, а тяжелой степени – в 19,1 раза.

Таким образом, на течение ТГВНК в остром и отдаленном периоде, включая развитие ПТБ и реканализацию глубоких вен, существенное влияние оказывает содержание и динамика основных клинико-лабораторных показателей, включающих маркеры воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции. Установлены критические значения и диапазоны клинико-лабораторных показателей крови, свидетельствующих о прогностически неблагоприятном течении ТГВНК в остром и отдаленном периоде на фоне различных вариантов продленной АТТ, включая реканализацию венозного русла и развитие ПТБ. Установлено, что разнонаправленные сдвиги маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции, ассоциированы с появлением признаков реканализации глубоких вен нижних конечностей в остром периоде и в течение года. Полученные данные о взаимосвязи степени развившейся ПТБ у больных с перенесенным проксимальным ТГВНК с содержанием клинико-лабораторных показателей периферической крови на фоне различных вариантов АТТ расширяют представления о влиянии комплексного лечения и клинико-лабораторных факторов риска на течение ТГВНК в отдаленном периоде и могут являться потенциальной целью для дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

1. Течение тромбоза глубоких вен нижних конечностей, прогнозирование реканализации глубоких вен и формирование посттромботической болезни связано с вариантами продленной антикоагулянтной и антитромботической терапии, разнонаправленными сдвигами и динамикой содержания маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции в течение года.
2. При развитии тромбоза глубоких вен нижних конечностей наблюдаются разнонаправленные сдвиги тринадцати клинико-лабораторных показателей крови, включающих маркеры воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции. Прогрессирование тромбоза глубоких вен нижних конечностей и развитие тромбоэмболии легочных артерий в остром периоде на фоне лечения сопровождается нарастанием содержания D-димера и C-реактивного белка в сыворотке крови.
3. Появление признаков ранней реканализации в глубоких венах нижних конечностей у больных с тромбозом в остром периоде на фоне антикоагулянтной терапии взаимосвязано с содержанием маркеров воспаления (C-реактивный белок), гемостаза (D-димер) и эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин) в 12-14 сутки острого периода. У больных с признаками начальной реканализации глубоких вен содержание C-реактивного белка было статистически значимо ниже на 13,9 мг/л, D-димера – на 479,6 нг/мл, а гомоцистеина – на 2,3 мкмоль/л по сравнению с пациентами с сохраняющейся окклюзией. Концентрация D-димера ≤ 250 нг/мл, C-реактивного белка $\leq 5,0$ мг/л и гомоцистеина $\leq 11,0$ мкмоль/л на 12-14 сутки у больных с тромбозом ассоциирована с появлением признаков начальной реканализации глубоких вен в 1,9-2,2 раза, при проксимальном тромбозе – в 1,9-2,1 раза, а при дистальном тромбозе – в 2,0-3,0 раза.
4. Продленное применение пероральных антикоагулянтов и сулодексида у больных с проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей сопровождается лучшим прогрессом реканализации глубоких вен по сравнению с терапией антагонистами витамина К в течение года. На фоне продленной терапии пероральными антикоагулянтами через 3-12 месяцев прогресс реканализации в бедренном сегменте был лучше в 2,2-3,1 раза ($p < 0,05$), а на фоне сулодексида – в 1,7-2,3 раза ($p < 0,05$), по сравнению с терапией антагонистами витамина К. Через 6-12 месяцев прогресс реканализации в подколенном сегменте у больных, принимающих пероральные антикоагулянты, был лучше 2,2-2,4 раза ($p < 0,05$), а на фоне сулодексида – в 2,0-2,2 раза ($p < 0,05$), по сравнению с терапией антагонистами витамина К. У больных с перенесенным проксимальным тромбозом на фоне продленной антитромботической терапии в течение года наблюдается лучший прогресс реканализации в подвздошном, бедренном и подколенном сегменте при снижении и нормализации содержания C-реактивного белка, D-димера и гомоцистеина в сыворотке крови.
5. Частота развития и степень тяжести посттромботической болезни у больных с проксимальным тромбозом глубоких вен на фоне продленной антитромботической терапии в течение года связана с повышенным содержанием D-димера, C-реактивного белка и гомоцистеина. Риск развития посттромботической болезни через год после перенесенного проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей при содержании D-димера в

сыворотке крови >500 нг/мл увеличивается в 1,8 раза ($p<0,01$), а при содержании С-реактивного белка $>5,0$ мг/л и гомоцистеина $>11,0$ мкмоль/л – в 1,9 раза ($p<0,01$). Нормализация значений D-димера, С-реактивного белка и гомоцистеина в течение года после перенесенного проксимального тромбоза глубоких вен на фоне продленной антитромботической терапии является прогностически благоприятным признаком в плане развития и степени тяжести посттромботической болезни. Продленная терапия пероральными антикоагулянтами и сулодексидом в течение года у больных с проксимальным тромбозом глубоких вен ассоциирована с меньшей частотой развития посттромботической болезни в 2,4 раза ($p<0,05$) и 2,0 раза ($p<0,05$), а тяжелых форм в – 2,2 раза ($p<0,05$) и 2,0 раза ($p<0,05$), соответственно, по сравнению с терапией антагонистами витамина К.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки риска развития ТГВНК в остром периоде целесообразно учитывать содержание и разнонаправленные сдвиги основных клинико-лабораторных показателей крови, включающих маркеры воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции. Содержание HGB >160 г/л и НСТ $>48,0\%$ ассоциировано с увеличением риска развития ТГВНК в 2,0-2,1 раза, в том числе проксимального тромбоза – в 2,4-2,8 раза, а дистального – в 2,4-2,5 раза. Повышение концентрации D-димера >500 нг/мл, плазминогена $>125\%$, FBG $>4,0$ г/л и снижение уровня PLT $<160 \times 10^9$ /л, АЧТВ $<24,0$ сек., антитромбина III $<80\%$, PC $<0,69$ НО ассоциировано с повышением риска развития ТГВНК в 1,9-11,9 раза, в том числе проксимального тромбоза – в 2,3-24,9 раза, а дистального – в 2,8-19,5 раза. Содержание WBC крови $>9,0 \times 10^9$ /л, СОЭ $>20,0$ мм/ч, СРБ $>10,0$ мг/л связано с повышением риска развития ТГВНК в 2,7-6,5 раза, в том числе проксимального тромбоза в – 3,7-16,3 раза, а дистального – в 2,2-8,4 раза. Повышение концентрации ГЦ $>15,0$ мкмоль/л в сыворотке крови связано с увеличением ОШ развития ТГВНК в 3,4 раза, в том числе проксимального тромбоза – в 4,4 раза, а дистального в – 7,4 раза.
2. Для прогнозирования течения ТГВНК в остром периоде на фоне лечения необходимо ориентироваться не только на клинические данные, но и на динамику основных клинико-лабораторных показателей крови. Нарастание содержания в сыворотке крови маркеров воспаления (СРБ) и гемостаза (D-димер) в остром периоде является прогностически неблагоприятным признаком течения тромбоза, связанного с прогрессированием и развитием ТЭЛА.
3. При лечении больных с ТГВНК в остром периоде для оценки эффективности и прогнозирования появления признаков ранней реканализации глубоких вен следует обратить внимание на содержание D-димера, СРБ и ГЦ в сыворотке крови. Концентрация D-димера в сыворотке крови на 12-14 сутки >500 нг/мл ассоциирована с сохраняющейся окклюзией в глубоких венах в 1,9 раза, содержание СРБ в сыворотке крови $>10,0$ мг/л – в 3,3 раза, а уровень ГЦ в сыворотке крови $>11,0$ мкмоль/л – в 2,0 раза.
4. Для достижения лучшего и более эффективного прогресса реканализации в бедренном и подколенном сегменте у больных с перенесенным проксимальным тромбозом целесообразно продленное назначение пероральных антикоагулянтов или сулодексида в течение года

согласно рекомендованным схемам по сравнению с терапией антагонистами витамина К. Для прогнозирования реканализации глубоких вен нижних конечностей целесообразно осуществлять мониторинг маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции в течение года после перенесенного проксимального ТГВНК. Снижение и нормализация содержания СРБ, D-димера и ГЦ на фоне продленной АТТ в течение года взаимосвязано с лучшим прогрессом реканализации в подвздошном, бедренном и подколенном сегменте глубоких вен нижних конечностей.

5. Прогнозирование риска развития ПТБ у больных с перенесенным проксимальным ТГВНК в течение года после эпизода острого венозного тромбоза на фоне лечения может осуществляться на основе оценки содержания и динамики маркеров воспаления (С-реактивный белок), гемостаза (D-димер) и эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин). Повышенное содержание указанных показателей крови выше нормальных значений в течение года является фактором риска развития ПТБ, включая тяжелые формы. С целью профилактики развития и уменьшения степени тяжести ПТБ у больных с проксимальным ТГВНК целесообразно продленное назначение ПОАК (дабигатрана этексилат, ривароксабан) или сулодексида по сравнению с терапией АВК (варфарин) в течение года.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Применение дабигатрана этексилата для лечения и вторичной профилактики венозных тромбозэмболических осложнений / А.С. Петриков, Я.Н. Шойхет, Д.В. Дудин [и др.] // Сборник научных трудов по лучевой диагностике, посвященный 120-летию открытия рентгеновских лучей. – Барнаул: Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2016. – С. 149-158.
2. Применение ингибитора тромбина в клинической практике для лечения и профилактики ВТЭО у больных с тромбофилией / А.С. Петриков, Я.Н. Шойхет, И.А. Карбышев, Д.В. Дудин // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – Т. 67, № S3. – С. 330.
3. Применение сулодексида у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей: особенности реканализации в течение года / А.С. Петриков, Я.Н. Шойхет, В.И. Белых [и др.] // Сборник научных трудов по лучевой диагностике, посвященный 120-летию открытия рентгеновских лучей. – Барнаул: Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2016. – С. 158-166.
4. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей – эффективность пролонгированного профилактического применения сулодексида / А.С. Петриков, Я.Н. Шойхет, В.И. Белых [и др.] // Флебология. – 2016. – Т. 10, № 2-2. – С. 77-78.
5. Взаимосвязь маркеров воспаления и гемостаза в остром периоде у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей и тромбозэмболией легочной артерии / А.С. Петриков, Я.Н. Шойхет, Д.В. Дудин, И.А. Карбышев // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2017. – № S1. – С. 1098-1099.
6. Оценка течения венозных тромбозэмболических осложнений в остром периоде в зависимости от содержания маркеров воспаления и гемостаза / А.С. Петриков, Я.Н. Шойхет, Д.В. Дудин [и др.] // Экстренная и неотложная медицинская помощь – XXI

- век : Материалы Всероссийской научно-практической конференции, 20 апреля 2017 года. – Барнаул: Издательско-полиграфическое предприятие «Алтай», 2017. – С. 212-214.
7. Петриков, А.С. Течение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии в остром периоде в зависимости от содержания D-димеров и С-реактивного белка на фоне лечения / А.С. Петриков, Я.Н. Шойхет, Д.В. Дудин // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – № S3. – С. 78-79.
 8. **Применение ингибитора тромбина для лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии у больных с тромбофилией / А.С. Петриков, Я.Н. Шойхет, Д.В. Дудин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 33-40.**
 9. Продленная антикоагулянтная терапия и профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии у больных с тромбофилией / А.С. Петриков, Я.Н. Шойхет, И.А. Карбышев, Д.В. Дудин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, № S2. – С. 353-354.
 10. Сопряженные воспалительные и гемостатические реакции у больных с тромбозом глубоких вен и тромбоэмболией легочной артерии в остром периоде / А.С. Петриков, Я.Н. Шойхет, И.А. Карбышев, Д.В. Дудин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, № S2. – С. 356-358.
 11. Эффективность и безопасность пролонгированной антикоагулянтной терапии при тромбозе глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии у больных с тромбофилией / А.С. Петриков, Я.Н. Шойхет, И.А. Карбышев, Д.В. Дудин // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2017. – № S1. – С. 677-678.
 12. Взаимосвязь течения тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром периоде с содержанием D-димеров и С-реактивного белка / А.С. Петриков, Д.В. Дудин, В.И. Белых, Я.Н. Шойхет // Флебология. – 2018. – Т. 12, № 2-2. – С. 79-80.
 13. Влияние продленной антитромботической терапии на развитие посттромботического синдрома у больных с проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей / А.С. Петриков, Д.В. Дудин, С.В. Зайцев [и др.] // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2018. – № 3-4. – С. 83-88.
 14. **Возможности длительной антитромботической терапии у больных с проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей / А.С. Петриков, Д.В. Дудин, О.В. Валова [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2018. – Т. 36, № 2. – С. 37-43.**
 15. Петриков, А.С. Риск развития посттромботической болезни у больных с проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей на фоне пролонгированной антитромботической терапии / А.С. Петриков, Д.В. Дудин, Я.Н. Шойхет // Флебология. – 2018. – Т. 12, № 2-2. – С. 78-79.
 16. Продленная антитромботическая терапия проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей: вопросы безопасности / А.С. Петриков, Д.В. Дудин, О.В. Валова [и др.] // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2018. – № 1. – С. 649-650.

17. Реканализация проксимального тромбоза глубоких вен на фоне длительной антитромботической терапии / А.С. Петриков, Д.В. Дудин, В.И. Белых, Я. Н. Шойхет // *Флебология*. – 2018. – Т. 12, № 2-2. – С. 78.
18. Течение тромбоза глубоких вен нижних конечностей в зависимости от содержания D-димеров и С-реактивного белка в остром периоде / А.С. Петриков, Д.В. Дудин, Я.Н. Шойхет [и др.] // *Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского*. – 2018. – № 1. – С. 695-697.
19. **Течение тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром периоде на фоне антикоагулянтной терапии в зависимости от содержания D-димеров и С-реактивного белка / А.С. Петриков, Д.В. Дудин, Л.И. Попкова [и др.] // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. – 2018. – Т. 6, №2. – С. 233-241.**
20. **Реканализация проксимального тромбоза глубоких вен на фоне длительной антитромботической терапии / А.С. Петриков, Д.В. Дудин, Я.Н. Шойхет [и др.] // *Русский медицинский журнал*. – 2019. – Т. 27, № 2. – С. 25-30.**
21. Течение тромбоза глубоких вен нижних конечностей в зависимости от содержания D-димеров и С-реактивного белка в остром периоде / А.С. Петриков, Д.В. Дудин, Л.Н. Попкова [и др.] // *Бюллетень медицинской науки*. – 2019. – Т. 13, № 1. – С. 63-68.
22. Дудин, Д.В. Прогресс реканализации венозного русла у больных тромбозом глубоких вен нижних конечностей на фоне антитромботической терапии в течение года / Д.В. Дудин // *Scientist (Russia)*. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 16.
23. **Петриков, А.С. Развитие посттромботической болезни на фоне пролонгированной антитромботической терапии с учетом содержания маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции / А.С. Петриков, Д.В. Дудин, Л.Н. Попкова // *Флебология*. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 275-284.**
24. Прогресс реканализации глубоких вен нижних конечностей на фоне пролонгированной антитромботической терапии в зависимости от содержания D-димеров, С-реактивного белка и гомоцистеина / А.С. Петриков, Д.В. Дудин, С.В. Дронов [и др.] // *Флебология*. – 2020. – Т. 1, № 2-2. – С. 46-47.
25. **Прогресс реканализации глубоких вен нижних конечностей на фоне пролонгированной антитромботической терапии и содержание D-димеров, С-реактивного белка и гомоцистеина / А.С. Петриков, Д.В. Дудин, С.В. Дронов [и др.] // *Флебология*. – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 196-204.**
26. Риск развития посттромбофлебитического синдрома у больных с идиопатическим проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей в зависимости от содержания клинико-лабораторных показателей крови / А.С. Петриков, Д.В. Дудин, Л.Н. Попкова, И.А. Карбышев // *Флебология*. – 2020. – Т. 14, № 2-2. – С. 47-48.
27. Петриков, А.С. Взаимосвязь развития посттромботической болезни с содержанием клинико-лабораторных маркеров после перенесенного проксимального тромбоза / А.С. Петриков, Д.В. Дудин, Л.Н. Попкова // *Флебология*. – 2021. – Т. 15, № 2-2. – С. 27-28.

28. Петриков, А.С. Восстановление проходимости глубоких вен нижних конечностей в течение года у больных с перенесенным тромбозом на фоне лечения / А.С. Петриков, Д.В. Дудин, С.В. Дронов // Флебология. – 2021. – Т. 1, № 2-2. – С. 28.
29. Прогнозирование ранней реканализации в остром периоде при тромбозе глубоких вен нижних конечностей в зависимости от содержания показателей крови / А.С. Петриков, Д.В. Дудин, Л.Н. Попкова [и др.] // Флебология. – 2021. – Т. 1, № 2-2. – С. 28-29.
30. Развитие проксимального и дистального тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром периоде в зависимости от показателей крови / А.С. Петриков, Д.В. Дудин, Л.Н. Попкова, И.А. Карбышев // Флебология. – 2021. – Т. 15, № 2-2. – С. 29.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВК	– антагонисты витамина К
АТТ	– антитромботическая терапия
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВТЭО	– венозные тромбоэмболические осложнения
ГЦ	– гомоцистеин
КГ	– контрольная группа
ПОАК	– пероральные антикоагулянты
ПТБ	– посттромботическая болезнь
СД	– сулодексид
СРБ	– С-реактивный белок
ТГВНК	– тромбоз глубоких вен нижних конечностей
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
УЗАС	– ультразвуковое ангиосканирование
ХВН	– хроническая венозная недостаточность
ЭД	– эндотелиальная дисфункция
FVG	– фибриноген
ОШ	– отношение шансов