

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНЕГОСПИТАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В.Я. Хрыщанович^{1,2,3}, С.С. Калинин^{1,3}, И.П. Климчук^{1,3}, Н.А. Роговой^{1,3}

Белорусский государственный медицинский университет¹,
Городская клиническая больница скорой медицинской помощи²,
4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко, г. Минск, Республика Беларусь³

УДК 616.14-005.6/7-036.22

Ключевые слова: венозная тромбоэмболия, легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, эпидемиология.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. В.Я. Хрыщанович, С.С. Калинин, И.П. Климчук, Н.А. Роговой. Клинико-эпидемиологическая характеристика внегоспитальных венозных тромбоэмболических осложнений. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2020, Т. 4, № 1, С. 867–471.

Цель. Определить демографическую и клиническую структуру венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в популяции крупного индустриального центра.

Методы. Проспективное клиническое обсервационное когортное исследование было проведено в г. Минске в 2013–2018 гг. и включало 753 пациентов с внегоспитальными ВТЭО. Диагностику ВТЭО осуществляли в соответствии с последними рекомендациями Американской коллегии торакальных врачей (АССР). Методом визуализации вен нижних конечностей у всех 753 пациентов была компрессионная ультрасонография (УСГ) и дуплексное ангиосканирование. Изучали следующие УСГ параметры: диаметр целевой вены, ее сжимаемость, состояние просвета и окружающих тканей, сохранность клапанного аппарата, локализацию тромботических масс, наличие подвижной части тромба, его длину и толщину основания. У пациентов с высокой

клинической вероятностью тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в 97 случаях выполняли компьютерную томографическую ангиопульмонографию.

Результаты. При обследовании 753 пациентов с ВТЭО выявлена высокая распространенность (90%) проксимального тромбоза глубоких вен, который был осложнен эмболоопасной флотацией тромба (37%), ТЭЛА (10%) и острой венозной недостаточностью в 2% случаев. Соотношение мужчины/женщины с ВТЭО составило 1, 1:1, что не являлось существенным различием. Более чем в половине (53%) случаев ВТЭО возникали у пациентов трудоспособного возраста.

Заключение. ВТЭО являются весьма распространенной патологией, а высокая вероятность развития жизнеугрожающих осложнений – ТЭЛА и острой венозной недостаточности, ставит их в один ряд с другими неотложными хирургическими заболеваниями.

Введение

Данные крупных эпидемиологических исследований, касающиеся как клинически значимых, так и бессимптомных случаев венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), позволяют отнести указанную патологию к числу наиболее распространенной, социально значимой и представляющей опасность для жизни [1, 2, 3]. Несмотря на значительные достижения системы здравоохранения по многим направлениям, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) среди причин внезапной смерти занимает третье место после инфаркта миокарда и инсульта и превосходит в отношении показателей летальности дорожно-транспортный травматизм, рак молочной и предстательной железы, синдром приобретенного иммунодефицита вместе взятые [1, 4, 5]. В соответствии с результатами больших популяционных исследований, заболеваемость ВТЭО не имеет тенденции к снижению и составляет ~70–113 случаев на 100 000 населения в год, увеличиваясь после 40 лет в экспоненциальной прогрессии без значимых половых различий [1, 2, 6]. Если

в возрасте 25–35 лет регистрируется ~30 случаев ВТЭО на 100 000 населения в год, то после 70 лет – уже ~300–500 [1, 2, 6].

Как свидетельствуют статистические данные, каваилиофemorальная локализация тромбоза глубоких вен (ТГВ) наблюдается в 70–80% случаев [1, 2, 3, 6], при этом флотация тромба встречается у 8–15% пациентов [1, 2, 7], а летальность от массивной ТЭЛА достигает 11–23% [1, 4, 8]. Наиболее эмболоопасной зоной является система нижней полой вены (НПВ), на долю которой приходится свыше 90% ТЭЛА [1, 4, 5]. Другим, относительно нечастым, но не менее серьезным осложнением острого ТГВ является острая венозная недостаточность или флегмазия нижних конечностей, частота которой по данным различных авторов достигает 1,7–8,2% [1, 6, 7].

Лечению ВТЭО посвящено большое количество публикаций, однако рациональный выбор консервативной или оперативной тактики до сих пор остается предметом дискуссии. Существующие в настоящее время разнообразные подходы к ведению пациентов с ВТЭО ставят, порой, врача в затрудни-

тельное положение, а выбор метода лечения часто основывается на субъективных предпочтениях, а не на объективной оценке ближайших и отдаленных результатов. Вместе с тем, эпидемиологические исследования, связанные с изучением структуры внегоспитальных ВТЭО, а также спектра применяемых лечебных мероприятий, ранее в нашей стране не проводились [1].

Цель исследования

Определить демографическую и клиническую структуру венозных тромбоземболических осложнений в популяции крупного индустриального центра.

Методы

Проспективное клиническое обсервационное когортное исследование основано на результатах ведения 753 пациентов с ВТЭО, которые в период с 2013 г. по 2018 г. с амбу-

латорного этапа в экстренном порядке направлялись в стационары г. Минска. Из них 327 пациентов были госпитализированы в отделение сосудистой и гнойной хирургии 4-ой городской клинической больницы им. Н.Е. Савченко, еще 426 пациентов получили лечение в других десяти городских стационарах и трех республиканских научно-практических центрах (РНПЦ) (табл. 1) [1].

Диагностику ВТЭО осуществляли в соответствии с последними рекомендациями Американской коллегии торакальных врачей (АССР) [9, 10]. В качестве метода визуализации вен нижних конечностей у всех 753 пациентов использовали ультразвуковое (УЗ) исследование при помощи сканеров высокого разрешения Mindray M7 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co. Ltd, КНР), Samsung Medison SonoAce R7 (Samsung Medison Co. Ltd, КНДР) в различных режимах: В, М, Анатомический М (Free Xros M, Free Xros CM, Цветной М-режим Color M), С (цветовой доплер, энергетический доплер), D (PW, CW, Power и DirPower энергетический и направленный доплер), специальная визуализация (Smart 3D, 4D, iScare панорамный, TDI тканевый доплер, автоматический расчет толщины комплекса интима-медиа (ИМТ). Для выполнения компрессионной сонографии и дуплексного ангиосканирования применяли линейный датчик с частотой 5-10 МГц и конвексный датчик с частотой 2,5-5 МГц [1]. Во время УЗ-обследования изучали следующие параметры: диаметр целевой вены, ее сжимаемость (компрессия датчиком до прекращения кровотока), особенности расположения, состояние просвета и окружающих тканей, сохранность клапанного аппарата, локализацию и распространенность тромботических масс, изменения стенки, наличие подвижной части тромба, его длину и толщину «ножки» [1].

К ультрасонографическим признакам окклюзивного ТГВ относили наличие в просвете вены гиперэхогенной неоднородной структуры, усиление кровотока и расширение подкожных вен (коллатеральный кровоток), полное заполнение просвета сосуда тромботическими массами, отсутствие движений стенок сосуда при компрессии датчиком, увеличение вены в диаметре, отсутствие кровотока по сосуду при проведении исследования в доплеровском или цветовом режиме, наличие низкоамплитудного монофазного кровотока несинхронизированного с актом дыхания дистальнее зоны тромбоза [1]. Неполное смыкание стенок сосуда при компрессии датчиком, сохранение просвета сосуда между тромботическими массами и венозной стенкой, наличие монофазного несинхронизированного с актом дыхания низкой скоростью кровотока являлись подтверждением неокклюзивного тромбоза [1].

Таблица 1.
Распределение пациентов с венозными тромбоземболическими осложнениями в зависимости от места стационарного лечения

Наименование стационара	Количество пациентов, n (%)
4-я городская клиническая больница	327 (43,4)
1-я городская клиническая больница	21 (2,8)
2-я городская клиническая больница	117 (15,5)
3-я городская клиническая больница	33 (4,4)
5-я городская клиническая больница	25 (3,3)
6-я городская клиническая больница	55 (7,3)
9-я городская клиническая больница	55 (7,3)
10-я городская клиническая больница	16 (2,2)
11-я городская клиническая больница	5 (0,7)
Городская клиническая больница скорой медицинской помощи	30 (4)
Городской клинический онкологический диспансер	9 (1,2)
РНПЦ «Неврологии и нейрохирургии»	33 (4,4)
РНПЦ «Травматологии и ортопедии»	26 (3,5)
РНПЦ «Мать и дитя»	1 (0,1)

Table 1.
Distribution of patients with venous thromboembolic complications according to the place of hospitalization

Hospital	Number of patients, n (%)
4 th City Clinical Hospital	327 (43.4)
1 st City Clinical Hospital	21 (2.8)
2 nd City Clinical Hospital	117 (15.5)
3 rd City Clinical Hospital	33 (4.4)
5 th City Clinical Hospital	25 (3.3)
6 th City Clinical Hospital	55 (7.3)
9 th City Clinical Hospital	55 (7.3)
10 th City Clinical Hospital	16 (2.2)
11 th City Clinical Hospital	5 (0.7)
Minsk City Emergency Hospital	30 (4)
Minsk City Clinical Oncologic Dispensary	9 (1.2)
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery	33 (4.4)
Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics	26 (3.5)
Republican Scientific and Practical Center of Mother and Child	1 (0.1)

Ультразвуковыми критериями флотирующего тромбоза являлись экзогенная структура, расположенная в просвете вены с наличием свободного пространства, колебательные движения верхушки тромба, отсутствие соприкосновения стенок вены при компрессии датчиком, наличие свободного пространства при выполнении дыхательных проб, огибающий тип кровотока при цветовом кодировании потока, наличие спонтанного кровотока при спектральной доплерографии. При этом эмболоопасным считали тромб, длина флотирующей части которого составляла 30 мм и более, и/или ширина «ножки» подвижного участка была меньше его длины в ≥ 2 раза [1].

С целью визуализации проксимальной границы тромба, расположенного в подвздошных венах и НПВ, а также для установления диагноза у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА в 97 случаях после внутривенного болюсного введения 100 мл «Omnipaque» (Takeda, Япония), «Томогексол» (Фармак, Украина) выполнялась КТ-ангиопульмонография (General Electric, США) [1].

Статистическую обработку полученных данных производили на персональном компьютере при помощи программы Statistica 10,0 (StatSoft Inc., США, лицензия №АХХR012E839529FA) [1].

Результаты

Как показали результаты проведенного исследования, среди пациентов с ВТЭО в незначительной степени преобладали лица мужского пола, при этом соотношение мужчины/женщины составило 1,1:1 (рис. 1) [1]. В более чем половине (53%) наблюдений преобладали пациенты трудоспособного возраста, в то время как, в 47% случаев флеботромбоз был выявлен у лиц пожилого и старческого возраста. У молодых (до 45 лет) пациентов ВТЭО встретились в 179 (24%) случаях (рис. 2) [1].

В 75 (10%) наблюдениях была выявлена дистальная локализация ТГВ: в берцовом сегменте – у 30 (4%) пациентов, в подколенно-берцовом – у 45 (6%) (рис. 3) [1]. Проксимальный флеботромбоз был диагностирован у 678 (90%) пациентов, при этом в 452 (60%) случаях тромботический процесс локализовался в бедренно-подколенном сегменте и в 226 (30%) – в подвздошно-бедренном сегменте [1].

В первые сутки от момента поступления в стационар в 279 (37%) случаях была обнаружена эмболоопасная флотация головки тромба, в 15 (2%) – острая венозная недостаточность (флегмазия) (рис. 4) [1].

Не фатальная ТЭЛА при поступлении диагностировалась у 74 пациентов, что составило 10% от всех случаев ВТЭО (рис. 5) [1].

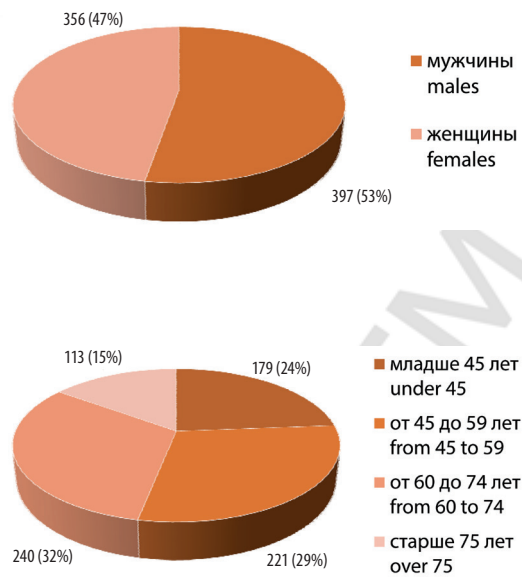


Рисунок 1. Распределение пациентов с венозными тромбоземболическими осложнениями (ВТЭО) по половому признаку

Figure 1. Distribution of patients with venous thromboembolic complications according to sex

Рисунок 2. Распределение пациентов с венозными тромбоземболическими осложнениями (ВТЭО) по возрасту

Figure 2. Distribution of patients with venous thromboembolic complications according to age

Необходимо отметить, что из 753 пациентов, проходивших стационарное лечение по поводу ТГВ, случаев развития госпитальной ТЭЛА или ее рецидива зафиксировано не было [1].

Выбор метода лечения напрямую зависел от выявленных анатомических и клинических особенностей венозного тромбоза: локализации, протяженности, длительности, степени окклюзии просвета вены и компенсации кровообращения в конечности [1]. Активная лечебная тактика, в сочетании с тем или иным вариантом антикоагулянтной

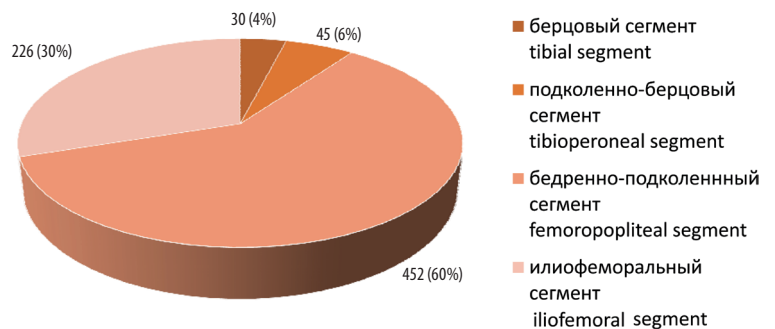


Рисунок 3. Локализация тромбоза глубоких вен

Figure 3. Sites of deep vein thrombosis

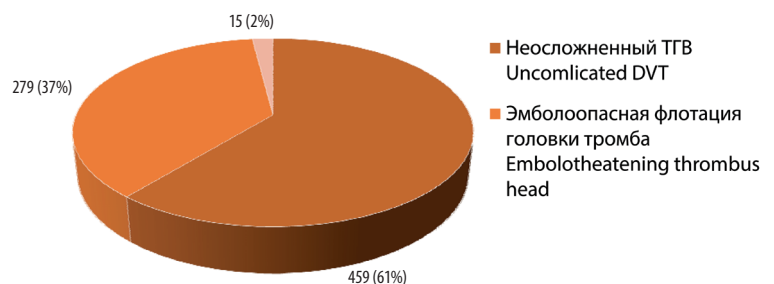


Рисунок 4. Структура венозных тромбоземболических осложнений

Figure 4. Structure of venous thromboembolic complications

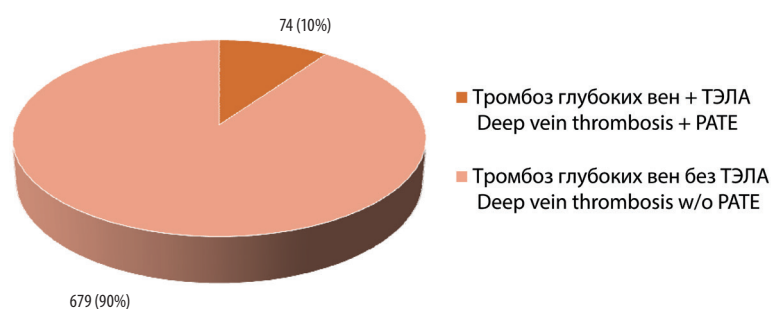


Рисунок 5. Удельный вес внегоспитальной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в структуре венозных тромбоэмболических осложнений

Figure 5. Ratio of out-of-hospital pulmonary embolism (PATE) in the structure of venous thromboembolic complications

терапии (антагонистами витамина К [АВК] или новыми оральными антикоагулянтами [НОАК]), была направлена, в первую очередь, на купирование осложнений ТГВ и/или профилактику легочной эмболии [1]. В результате, инвазивные вмешательства применялись в 303 (40%) наблюдениях, в то время как, изолированная антикоагулянтная терапия назначалась 450 (60%) пациентам (рис. 6) [1]. Необходимо отметить, что более чем в 40% случаев консервативного лечения ВТЭО применяли прямые оральные антикоагулянты – ривароксабан или дабигатрана этексилат [1].

Обсуждение

Полученные данные во многом подтверждают результаты проведенных ранее эпидемиологических исследований [1, 3, 7, 11]. Вместе с тем, М. Silverstein et al. [12] указали на большую распространенность ТГВ и ТЭЛА у лиц пожилого и старческого возраста – 180-800 случаев на 100 000 населения, с некоторым преобладанием мужчин. При



Рисунок 6. Варианты лечения венозных тромбоэмболических осложнений

Figure 6. Treatment options for venous thromboembolic complications

этом частота встречаемости ТГВ у пациентов до 60 лет не имела существенных половых различий и составила 50-100 случаев на 100 000 населения. Другие авторы [1, 7, 13] отметили более высокий уровень заболеваемости ВТЭО у женщин репродуктивного возраста (16-45 лет) по сравнению с их сверстниками-мужчинами, в то время как, после 45 лет гендерные отличия были прямо противоположными, что в целом согласуется с собственными наблюдениями [1].

Подобную демографическую статистику R. White [11], J. Heit et al. [14] объясняют влиянием известных факторов риска венозного тромбоза, присущих определенным возрастным периодам жизни. Для молодых женщин – это беременность и послеродовой период, гормон-заместительная терапия, прием оральные контрацептивов; для пожилых пациентов – острые и хронические заболевания внутренних органов (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет и т.д.), онкологическая патология и противоопухолевая терапия, длительная иммобилизация (паралич, парез), избыточная масса тела [1, 11, 14].

В то же время, по данным J. Heit et al. [14], не менее чем в 25-40% случаев в Европейской и Африканской популяциях и в 19% случаев в Азиатско-Тихоокеанском регионе причины ВТЭО остаются не выясненными [1]. В этой связи по мнению J. Heit et al. [14], F. Spencer et al. [15], у молодых пациентов с неспровоцированным ТГВ следует предполагать врожденную тромбофилию (в первую очередь, мутации генов F5rs6025 [фактор V Лейден] и F2rs1799963 [протромбин 20210G > A]) или синдром May-Thurner, у пожилых – онко-ассоциированный тромбоз (прежде всего, рак желудка, поджелудочной железы, легкого, яичников, толстой кишки, опухоль головного мозга, онкогематологические заболевания, метастатическое поражение) [1].

Безусловно, локализация тромботического процесса определяет не только клиническую картину заболевания, но и вероятность развития ТЭЛА, характер течения острого и посттромботического периодов, прогноз для жизни и трудоспособности пациента [1, 16, 17]. Как показали результаты собственных наблюдений, наиболее часто (в 90% случаев) тромботический процесс поражал проксимальные сегменты глубоких вен, что в целом соответствует данным крупных популяционных исследований [1, 3, 11, 12]. Вместе с тем, J. Heit et al. [14] приводят сведения о большей частоте встречаемости дистального ТГВ – до 40%, в то время как тромбоз подколенного, бедренного и подвздошного сегментов выявляется в 16%, 40% и 4% случаев соответственно [1].

Полученные данные в отношении распространенности илюофеморального ТГВ совпадают с сообщениями других авторов [1, 3, 7]. Тромбоз указанной локализации встречается в 30-45% наблюдений, при этом преобладание пациентов трудоспособного возраста подчеркивает не только медицинскую, но социальную значимость проблемы. Как удалось выяснить, ближайшим исходом подвздошно-бедренного ТГВ являлись ТЭЛА и флегмазия пораженной конечности в 10% и 2% случаев соответственно. Кроме того, в своих работах P. Prandoni et al. [18], S. Kahn et al. [19] указали на высокую (23-60%) вероятность развития посттромботической [1] болезни после перенесенного проксимального ТГВ, при этом показатели статистики во многом зависели от выбранного метода лечения [1].

Заключение

Синдром венозной тромбоэмболии является весьма распространенной патологией, в том числе и среди лиц трудоспособного возраста, в связи с чем представляет собой актуальную медицинскую и социальную проблему [1]. Высокая вероятность развития

жизнеугрожающих осложнений – тромбоэмболии легочной артерии и тяжелых форм острой венозной недостаточности, ставит венозную тромбоэмболию в один ряд с другими неотложными хирургическими заболеваниями [1]. Не менее значимой проблемой современного здравоохранения является посттромботическая болезнь, проявления которой весьма разнообразны – от незначительных симптомов и признаков хронической венозной недостаточности до возникновения длительно незаживающих трофических язв [1]. Именно поэтому чрезвычайно важной задачей современной медицины и хирургии в частности является разработка эффективных и патогенетически обоснованных методов лечения острого тромбоза глубоких вен и надежной профилактики его осложнений [1].

Источник финансирования: Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Белорусского государственного медицинского университета. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей изделий медицинского назначения авторы не получали.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- Kalinin S.S. *Kompleksnoe lechenie oslojneny'h form flebotromboza v sisteme ninyey poloy veny'* [Complex treatment of complicated forms of phlebothrombosis in the inferior Vena cava system] : avtoref. dis. kand. med. nauk : 14.01.17. Minsk, 2018. 23 s. (in Russian).
- Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*, 2012, vol. 379, no. 9828, pp. 1835-1846. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61904-1.
- Heit J.A. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat. Rev. Cardiol*, 2015, vol. 12, no. 8, pp. 464-474. doi: 10.1038/nrcardio.2015.83.
- Alikhan R., Peters F., Wilmott R., Cohen A.T. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J. Clin. Pathol*, 2004, vol. 57, no. 12, pp. 1254-1257. doi: 10.1136/jcp.2003.013581.
- Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., Brecht J.G., Greer I.A., Heit J.A., Hutchinson J.L., Kakkar A.K., Mottier D., Oger E., Samama M.M., Spannagl M.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost*, 2007, vol. 98, no. 4, pp. 756-764.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, vol. 107, no. 23, suppl. 1, pp. 22-30. doi: 10.1161/01.CIR.0000078464.82671.78.
- Gathof B.S., Picker S.M., Rojo J. Epidemiology, etiology and diagnosis of venous thrombosis. *Eur. J. Med. Res*, 2004, vol. 9, no. 3, pp. 95-103.
- Carvalho Bricola S.A., Paiva E.F., Lichtenstein A., Gianini R.J., Duarte J.G., Shinjo S., Eluf-Neto J., Arruda Martins M. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients: a large autopsy-based matched case-control study. *Clinics (Sao Paulo)*, 2013, vol. 68, no. 5, pp. 679-685. doi:10.6061/clinics/2013(05)16.
- Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H., Huisman M., King C.S., Morris T.A., Sood N., Stevens S.M., Vintch J.R.E., Wells P., Woller S.C., Moores L. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 2016, vol. 149, pp. 315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- Wells P.S., Owen C., Doucette S., Fergusson D., Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*, 2006, vol. 295, no. 2, pp. 199-207. doi: 10.1001/jama.295.2.199.
- White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, vol. 107, no. 23, suppl. 1, pp. 4-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66.
- Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch. Intern. Med*, 1998, vol. 158, no. 6, pp. 585-593. doi: 10.1001/archinte.158.6.585.
- Alpert J.S., Dalen J.E. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog. Cardiovasc*, 1994, vol. 36, no. 6, pp. 417-422. doi: 10.1016/s0033-0620(94)80050-2.
- Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med*, 2000, vol. 160, no. 6, pp. 809-815. doi: 10.1001/archinte.160.6.809.
- Anderson F.A. Jr., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, vol. 107, no. 23, suppl. 1, pp. 9-16. doi: 10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6.
- O'Donnell T.F. Jr., Browne N.L., Burnand K.G., Thomas M.L. The socioeconomic effects of an iliofemoral venous thrombosis. *J. Surg. Res*, 1977, vol. 22, no. 5, pp. 483-488. doi: 10.1016/0022-4804(77)90030-0.
- Delis K.T., Bountouroglou D., Mansfield A.O. Venous claudication in iliofemoral thrombosis: long-term effects on venous hemodynamics, clinical status, and quality of life. *Ann. Surg*, 2004, vol. 239, no. 1, pp. 118-126. doi: 10.1097/01.sla.0000103067.10695.74.
- Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A., Cuppini S., Villalta S., Carta M., Cattelan A.M., Polistena P., Bernardi E., Prins M.H. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann. Intern. Med*, 1996, vol. 125, no. 1, pp. 1-7. doi: 10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001.
- Kahn S.R., Shrier I., Julian J.A., Ducruet T., Arsenault L., Miron M.J., Roussin A., Desmarais S., Joyal F., Kassis J., Solymoss S., Desjardins L., Lamping D.L., Johri M., Ginsberg J.S. Determinants and time course of the post-thrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann. Intern. Med*, 2008, vol. 149, no. 10, pp. 698-707. doi: 10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00004.

Поступила 03.02.2020

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF OUTPATIENT VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS

V.Ya. Khryshchanovich^{1,2,3}, S.S. Kalinin^{1,3}, I.P. Klimchuk^{1,3}, N.A. Rogovoy^{1,3}

Belarusian State Medical University¹

Minsk City Emergency Clinical Hospital²

4th City Clinical Hospital named after Savchenko N., Minsk, Republic of Belarus³

UDC 616.14-005.6/7-036.22

Key words: venous thromboembolism, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, epidemiology.

FOR REFERENCES. V.Ya. Khryshchanovich, S.S. Kalinin, I.P. Klimchuk, N.A. Rogovoy. CLinical and epidemiological profile of outpatient venous thromboembolic complications. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 1, pp. 873–876.

Aim. To determine the demographic and clinical structure of venous thromboembolic (VTE) complications in the population of a large industrial center.

Methods. Prospective clinical observational cohort study is based on the results of management of 753 patients with VTE complications in Minsk city in the period from 2013 to 2018. VTE complications were diagnosed in accordance with the current recommendations of the American College of Chest Physicians (ACCP). Compression ultrasonography (USG) and duplex scanning were used to visualize lower limb veins in all 753 patients. The following USG parameters were studied: diameter of the target vein, its compressibility, state of the lumen and surrounding tissues, deep vein valves, localization of thrombotic masses, presence of the free-floating part of the thrombus, its length and thickness

of the base. In 97 patients with high clinical probability of pulmonary embolism (PE) computed tomography angiography was performed.

Results. Examination of 753 patients with VTE complications revealed high prevalence (90%) of proximal deep vein thrombosis, which was complicated by embolous thrombus flotation (37%), PE (10%) and acute venous insufficiency in 2% of cases. The ratio of male/female with VTE complications was 1.1:1, which was not a significant difference. More than a half (53%) of VTE complications occurred in patients of working-age.

Conclusion. VTE complications are a very common pathology, and high probability of life-threatening complications such as PE and acute venous insufficiency puts VTE complications on a par with other urgent surgical diseases.

Introduction

The findings of major epidemiological studies concerning both clinically significant and asymptomatic cases of venous thromboembolic (VTE) complications allow us to classify this pathology as prevailing, socially significant and life-threatening [1, 2, 3]. Despite significant achievements of the health care system in many areas, pulmonary embolism (PE) ranks third among the causes of sudden death after myocardial infarction and stroke, and, in terms of mortality, surpasses road traffic injuries, breast and prostate cancer, and acquired immunodeficiency syndrome combined [1, 4, 5]. According to the results of large population studies, the incidence of VTE complications does not tend to decrease and amounts to ~70-113 cases per 100,000 population a year, exponentially increasing after 40 years without significant gender differences [1, 5]. While at the age of 25-35 years ~30 cases of VTE complications are recorded per 100,000 of the population a year, in the 70+ age group the incidence is already ~300-500 cases [1, 2, 6].

According to statistical data, cavaliiofemoral localization of deep vein thrombosis (DVT) is observed in 70-80% of cases [1, 2, 3, 6], thrombus flotation occurring in 8-15% of patients [1, 2, 7] and mortality from massive pulmonary embolism reaching 11-23% [1, 4, 8]. The most

embolus-threatening zone is the inferior vena cava (IVC) system, which accounts for over 90% of PE [1, 4, 5]. Another relatively infrequent, but no less serious complication of acute DVT is acute venous insufficiency or phlegmasia of the lower extremities, the incidence of which, according to various authors, reaches 1.7–8.2% [1, 6, 7].

A large number of publications are devoted to the treatment of VTE complications; however, the rational choice between the conservative and surgical treatment options is still a matter of considerable debate. The current diverse approaches to the management of patients with VTE complications sometimes put the doctor in charge in a difficult position, and the choice of treatment method is often based on personal preferences, rather than on an objective assessment of immediate and long-term results. At the same time, epidemiological studies related to the study of the structure of outpatient VTE complications, as well as the range of therapeutic measures used, have not been conducted in our country before [1].

Aim of the study

To determine the demographic and clinical structure of venous thromboembolic (VTE) complications in the population of a large industrial center.

Methods

A prospective clinical observational cohort study is based on the results of the management of 753 patients with VTE complications who, in the period from 2013 to 2018, were directed for urgent hospitalization to Minsk from the outpatient settings. Of these, 327 patients were admitted to the 4th Minsk Clinical Hospital, Department of Vascular and Purulent Surgery. 426 patients received treatment in ten other city hospitals and three Republican Scientific and Practical Centers (Table 1) [1].

Diagnosis of VTE complications was carried out in accordance with the latest recommendations of the American College of Thoracic Physicians (ACCP) [8, 9]. Ultrasound (US) examinations using high-resolution scanners Mindray M7 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co. Ltd, China), Samsung Medison SonoAce R7 (Samsung Medison Co. Ltd, DPRK) were used as a method for visualizing the veins of the lower extremities in all 753 patients. The scanners were used in various modes: B, M, Anatomical M (Free Xros M, Free Xros CM, Color M-mode Color M), C (color doppler, energy doppler), D (PW, CW, Power and DirPower energy and directional doppler), special visualization (Smart 3D, 4D, iScape panoramic, TDI fabric doppler, automatic calculation of the thickness of the intima-media complex (IMT). To perform compression sonography and duplex angioscanning, a linear sensor with a frequency of 5-10 MHz and a convex sensor with a frequency of 2.5-5 MHz were used [1]. During an ultrasound examination, the following parameters were studied: diameter of the target vein, target vein compressibility (compression by the sensor until the blood flow stops), specific location, state of the lumen and surrounding tissues, preservation of the valve apparatus, localization and prevalence of thrombotic masses, wall changes, the presence of the movable part of the thrombus, thrombus length and thickness of its stalk [1].

Table 1.
Distribution
of patients with venous
thromboembolic
complications
according to the place
of hospitalization

Hospital	Number of patients, n (%)
4 th City Clinical Hospital	327 (43.4)
1 st City Clinical Hospital	21 (2.8)
2 nd City Clinical Hospital	117 (15.5)
3 rd City Clinical Hospital	33 (4.4)
5 th City Clinical Hospital	25 (3.3)
6 th City Clinical Hospital	55 (7.3)
9 th City Clinical Hospital	55 (7.3)
10 th City Clinical Hospital	16 (2.2)
11 th City Clinical Hospital	5 (0.7)
Minsk City Emergency Hospital	30 (4)
Minsk City Clinical Oncologic Dispensary	9 (1.2)
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery	33 (4.4)
Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics	26 (3.5)
Republican Scientific and Practical Center of Mother and Child	1 (0.1)

Ultrasonographic signs of occlusive DVT included the presence of a hyperechoic heterogeneous structure in the lumen of the vein, increased blood flow and expansion of the saphenous veins (collateral blood flow), complete filling of the vessel lumen with thrombotic masses, the absence of movement of the vessel walls on compression by the sensor, an increase in the diameter of the vein, and the absence of blood flow through the vessel in Doppler or color mode, the presence of low-amplitude monophasic blood flow unsynchronized with the act of breathing more distal than the thrombosis zone [1]. Incomplete closure of the vessel walls on compression by the sensor, presence of the vessel lumen between the thrombotic masses and the venous wall, and the presence of monophasic low velocity blood flow unsynchronized with the act of breathing were confirmation of non-occlusive thrombosis [1].

Ultrasonic criteria for floating thrombosis were an echogenic structure located in the lumen of the vein with the presence of free space, oscillatory movements of the thrombus top, the absence of contact of the walls of the vein on compression by the sensor, the presence of free space when performing breathing tests, the circumflex type of blood flow on color coding, the presence of spontaneous blood flow on spectral Doppler sonography. In this case, a thrombus was considered embolus-threatening, the length of the floating part of which was 30 mm or more, and / or the width of the "stalk" of the movable section was ≥ 2 times less than its length [1].

CT angiopulmonography (General Electric, USA) was performed after an intravenous bolus injection of 100 ml of Omnipaque® (Takeda, Japan), Tomohexol (Farmak, Ukraine) in 97 cases aimed at visualization of the proximal border of the thrombus located in the iliac veins and IVC, as well as at proper diagnosing in patients with a high clinical probability of pulmonary embolism [1].

Statistical analysis of the data obtained was carried out on a personal computer using Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA, license No.AXXR012E839529FA) [1].

Results

The results of the study showed that among patients with VTE complications, males were slightly prevailing, while the male / female ratio was 1.1: 1 (Fig. 1) [1]. In more than a half (53%) of cases, patients of working age prevailed, while in 47% of cases phlebothrombosis was revealed in elderly and senile patients. In young patients (under 45), VTE complications occurred in 179 (24%) cases (Fig. 2) [1].

In 75 (10%) cases distal DVT localization was revealed: in the tibial segment – in 30 (4%) patients, in the tibioperoneal segment – in 45 (6%) (Fig. 3) [1]. Proximal phlebothrombosis was diagnosed in 678 (90%) patients, while in 452 (60%) cases the thrombotic process was localized in

the femoropopliteal segment and in 226 (30%) in the iliofemoral segment [1].

On the first day from the time of admission to hospital embolus-threatening flotation of the thrombus head was detected in 279 (37%) cases, and in 15 (2%) acute venous insufficiency (phlegmasia) was revealed (Fig. 4) [1].

Non-fatal pulmonary embolism was diagnosed on admission in 74 patients, which accounted for 10% of all cases of VTE complications (Fig. 5) [1]. It should be noted that out of 753 patients who underwent inpatient treatment for DVT, there were no cases of development of hospital pulmonary embolism nor its relapse [1].

The choice of treatment method depended directly on the revealed anatomical and clinical features of venous thrombosis: localization, length, duration, degree of the vein lumen occlusion and compensation of blood circulation in the limb [1]. An active therapeutic approach in combination with one or another variant of anticoagulant therapy (vitamin K antagonists [AVK] or new oral anticoagulants [NOAC]), was aimed primarily at arresting DVT complications and / or preventing pulmonary embolism [1]. As a result, invasive interventions were used in 303 (40%) cases, while isolated anticoagulant therapy was prescribed to 450 (60%) patients (Fig. 6) [1]. It should be noted that in more than 40% of cases of conservative treatment of VTE complications, direct oral anticoagulants, rivaroxaban or dabigatran etexilate, were used [1].

Discussion

The obtained data largely confirm the results of previous epidemiological studies [1, 3, 7, 11]. However, M. Silverstein et al. [12] indicated a higher prevalence of DVT and PE in the elderly and senile patients, viz. 180-800 cases per 100,000 population, with some male prevalence. Moreover, the incidence of DVT in patients under 60 years of age did not have significant sex differences and amounted to 50-100 cases per 100,000 population. Other authors [1, 7, 13] noted a higher incidence of VTE complications in women of reproductive age (16-45 years) compared with their male counterparts, while, after 45 years, gender differences were directly opposite, which is generally consistent with personal observations [1].

R. White [11], J. Heit et al. [14] explain similar demographic statistics by the influence of the existing risk factors for venous thrombosis characteristic of certain age periods of life. For young women, these risks include pregnancy and the postpartum period, hormone replacement therapy, and oral contraceptive therapy. The risk factors for elderly patients are acute and chronic diseases of internal organs (myocardial infarction, stroke, coronary heart disease, chronic heart failure, diabetes mellitus, etc.), cancer pathology and antitumor therapy, long-term immobilization (paralysis, paresis), overweight [1, 11, 14].

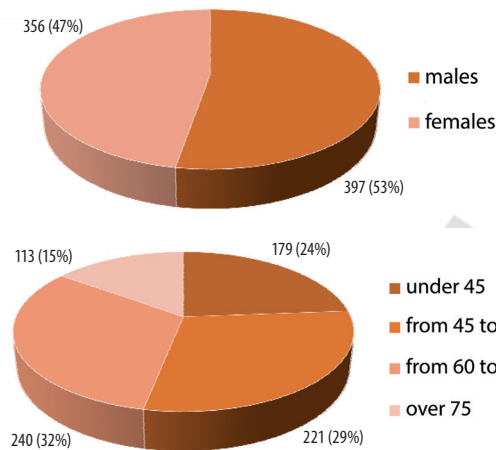


Figure 1. Distribution of patients with venous thromboembolic complications according to sex

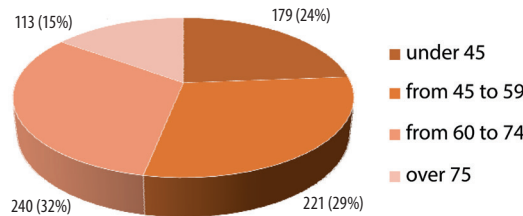


Figure 2. Distribution of patients with venous thromboembolic complications according to age

At the same time, according to J. Heit et al. [14], in at least 25–40% of cases in the European and African populations and in 19% of cases in the Asia-Pacific region, the causes of VTE complications remain unclear [1]. In this regard, J. Heit et al. [14], F. Spencer et al. [15] believe that congenital thrombophilia (primarily mutations of F5rs6025 gene [V Leiden factor] and F2rs1799963 gene [prothrombin 20210G > A]) or May-Thurner syndrome should be presumed in young

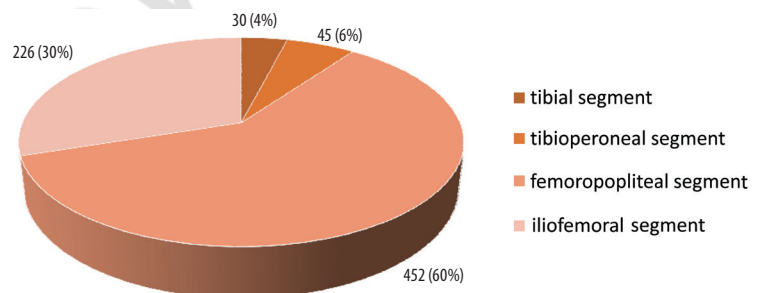


Figure 3. Sites of deep vein thrombosis

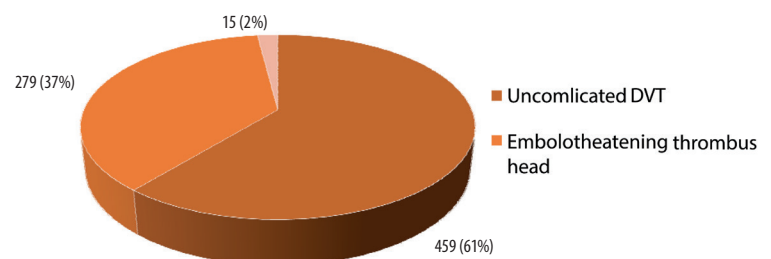


Figure 4. Structure of venous thromboembolic complications

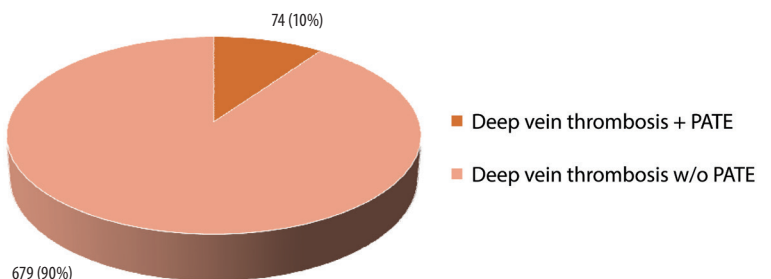


Figure 5. Ratio of out-of-hospital pulmonary embolism (PATE) in the structure of venous thromboembolic complications

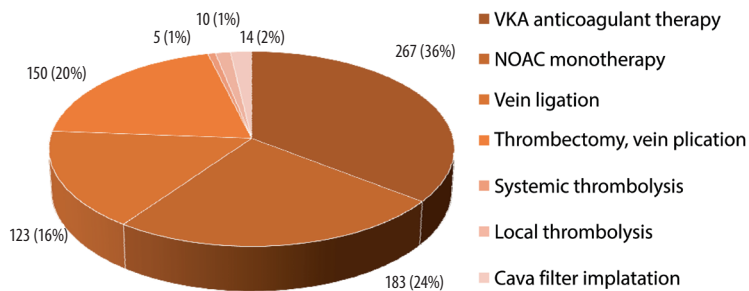


Figure 6. Treatment options for venous thromboembolic complications

patients with unprovoked DVT, and cancer-associated thrombosis should be suggested in elderly patients (first of all, gastric cancer, pancreatic cancer, lung cancer, ovarian cancer, colon cancer, brain tumor, hematologic malignancies, metastatic lesions) [1].

Of course, the localization of the thrombotic process determines not only the clinical picture of the disease, but also the probability of PE development, the course of the acute and post-thrombotic periods, and the prognosis for the patient's life and ability to work [1, 16, 17]. According to the results of our own observations, the thrombotic process most often (in 90% of cases) involved the proximal segments of deep veins, which generally corresponds to the data of large population studies [1, 3, 11, 12]. However, J. Heit et al. [14] provide information on the higher incidence of distal DVT, viz. up to 40%, while thrombosis of the popliteal, femoral and iliac segments is detected in 16%, 40% and 4% of cases, respectively [1].

The data obtained regarding the prevalence of iliofemoral DVT are consistent with reports of other authors [1, 3, 7]. Thrombosis of this localization occurs in 30-45% of cases, while the predominance of patients of working age emphasizes not only the medical, but social signifi-

cance of the problem. It was found out that the immediate outcome of the ileo-femoral DVT was pulmonary embolism and phlegmasia of the affected limb in 10% and 2% of cases, respectively. In addition, P. Prandoni et al. [18], S. Kahn et al. [19] indicated a high (23-60%) probability of developing post-thrombotic disease after suffering proximal DVT, while the statistics were largely dependent on the chosen treatment method [1].

Conclusion

Venous thromboembolism syndrome is a very common pathology, including among people of working age, and therefore is an urgent medical and social problem [1]. The high probability of developing life-threatening complications, such as pulmonary embolism and severe forms of acute venous insufficiency, ranks venous thromboembolism together with other urgent surgical diseases [1]. An equally important public health problem is post-thrombotic disease, the manifestations of which are very diverse ranging from minor symptoms and signs of chronic venous insufficiency to the emergence of long-term non-healing trophic ulcers [1]. That is why an extremely important task of modern medicine and surgery in particular is the development of effective and pathogenetically substantiated methods of treatment of acute deep vein thrombosis and reliable prevention of its complications [1].

Source of Financing

The work was carried out in accordance with the Research Plan of Belarusian State Medical University. The authors did not receive financial support from manufacturers of medical devices.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Kalinin S.S. Kompleksnoe lechenie oslojnennoy form flebotromboza v sisteme nizney polovy veny (Complex treatment of complicated forms of phlebotrombosis in the inferior Vena cava system): avtoref. dis. kand. med. nauk: 14.01.17. Minsk, 2018. 23 s. (in Russian).
- Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379(9828):1835-1846. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61904-1.
- Heit J.A. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat. Rev. Cardiol*. 2015;12(8):464-474. doi: 10.1038/nrcardio.2015.83.
- Alikhan R., Peters F., Wilcott R., Cohen A.T. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J. Clin. Pathol*. 2004;57(12):1254-1257. doi: 10.1136/jcp.2003.013581.
- Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., Brecht J.G., Greer I.A., Heit J.A., Hutchinson J.L., Kakkar A.K., Mottier D., Oger E., Samama M.M., Spannagl M.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007;98(4):756-764.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):22-30. doi: 10.1161/01.CIR.0000078464.82671.78.
- Gathof B.S., Picker S.M., Rojo J. Epidemiology, etiology and diagnosis of venous thrombosis. *Eur. J. Med. Res*. 2004;9(3):95-103.
- Carvalho Bricola S.A., Paiva E.F., Lichtenstein A., Gianini R.J., Duarte J.G., Shinjo S., Eluf-Neto J., Martins M.A. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients: a large autopsy-based matched case-control study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(5):679-685. doi:10.6061/clinics/2013(05)16.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016; 149:315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- Wells P.S., Owen C., Doucette S., Fergusson D., Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*. 2006;295(2):199-207. doi: 10.1001/jama.295.2.199.
- White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107(23 Suppl 1):4-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66.
- Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch. Intern. Med*. 1998; 158(6):585-593. doi: 10.1001/archinte.158.6.585.
- Alpert J.S., Dalen J.E. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog. Cardiovasc*. 1994; 36(6):417-422. doi: 10.1016/S0033-0620(94)80050-2.
- Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med*. 2000;160(6):809-815. doi: 10.1001/archinte.160.6.809.
- Anderson F.A. Jr., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):9-16. doi: 10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6.
- O'Donnell T.F. Jr., Browne N.L., Burnand K.G., Thomas M.L. The socioeconomic effects of an iliofemoral venous thrombosis. *J. Surg. Res*. 1977;22(5):483-488. doi: 10.1016/0022-4804(77)90030-0.
- Delis K.T., Bountouroglou D., Mansfield A.O. Venous claudication in iliofemoral thrombosis: long-term effects on venous hemodynamics, clinical status, and quality of life. *Ann. Surg*. 2004;239(1):118-126. doi: 10.1097/01.sla.0000103067.10695.74.
- Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A., Cuppini S., Villalta S., Carta M., Cattelan A.M., Polistena P., Bernardi E., Prins M.H. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann. Intern. Med*. 1996;125(1):1-7. doi: 10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001.
- Kahn S.R., Shrier I., Julian J.A., Ducruet T., Arsenault L., Miron M.J., Roussin A., Desmarais S., Joyal F., Kassis J., Solymoss S., Desjardins L., Lamping D.L., Johri M., Ginsberg J.S. Determinants and time course of the post-thrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann. Intern. Med*. 2008;149(10):698-707. doi: 10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00004.

Поступила 03.02.2020