

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИИ

Диагностика и лечение тромбоза глубоких вен

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2017

УДК 616.14-005.6-07-08(075.9)

ББК 54.102я73

Д 44

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 7 от 12.07. 2017.

Авторы:

д.м.н., заведующий кафедрой неотложной хирургии *В.Я. Хрыщанович*;
к.м.н., доцент кафедры неотложной хирургии *И.М. Ладутько*;
к.м.н., зав. отделением сосудистой хирургии 4 ГКБ г. Минска *И.П. Климчук*;
врач-ангиохirurg отделения сосудистой хирургии 4 ГКБ г. Минска
С.С. Калинин.

Рецензенты:

начальник военно-медицинского факультета – профессор в учреждении
образования БГМУ доктор медицинских наук, профессор В.Г. Богдан;
заместитель главного врача по хирургии учреждения здравоохранения
«Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска,
кандидат медицинских наук И.Е. Шиманский.

Д 44

Диагностика и лечение тромбоза глубоких вен: учеб.-метод.
пособие /В.Я. Хрыщанович, [и др.] – Минск: БелМАПО, 2017. – 37с.
ISBN 978-985-584-173-0

В настоящем пособии подробно освещены сведения о лабораторных и визуализирующих методах и алгоритмах диагностики тромбоза глубоких вен (ТГВ); изложены вопросы, касающиеся консервативных и хирургических подходов к лечению ТГВ и профилактике рецидива ТГВ и легочной эмболии, сформулированы конкретные рекомендации по их применению в различных клинических ситуациях. Рекомендации основаны на последних решениях Американского колледжа пульмонологов (АССР) и Международного союза ангиологов (ИУА).

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей-хирургов, врачей-ангиохирургов, врачей-онкологов, врачей-гинекологов, врачей-терапевтов, слушателей клинических кафедр БелМАПО и студентов медицинских ВУЗов.

УДК 616.14-005.6-07-08(075.9)

ББК 54.102я73

ISBN 978-985-584-173-0

© Хрыщанович В.Я., 2017

© Оформление БелМАПО, 2017

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодная частота развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) в общеевропейской популяции находится в пределах 0,1-0,2%. В 25-50% случаев причину ТГВ установить не удастся – это так называемый «идиопатический тромбоз», в 15-25% случаев его причиной являются онкологические заболевания, еще в 20% – хирургические вмешательства. Несмотря на то, что в большинстве случаев ТГВ развивается вне лечебных учреждений, вероятность его возникновения значительно выше у лиц, госпитализированных по поводу различных urgentных заболеваний. Как правило, врач любой специальности в течение года принимает то или иное участие в ведении не менее 2-4 пациентов с ТГВ. При этом приблизительно у 30-50% таких пациентов, не получающих соответствующего лечения, развивается тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). В свою очередь летальность от ТЭЛА в этой группе пациентов может достигать 30%, в то время как, своевременно начатая терапия позволяет сократить этот показатель до 3-8%. После перенесенной ТЭЛА или ее рецидива у выживших пациентов частота развития хронической легочной гипертензии (ХЛГ) составляет 0,6-3,8% и 10% соответственно. Прогрессирование ХЛГ может сопровождаться формированием нередко фатальной правожелудочковой сердечной недостаточности. Не менее серьезным и частым (в 40% случаев) осложнением ТГВ является посттромботическая болезнь (ПТБ), которая проявляется хроническим отеком нижних конечностей, гиперпигментацией кожи и возникновением венозных трофических язв.

К сожалению, до настоящего времени диагностика и лечение ТГВ в лечебных учреждениях нашей страны зачастую основаны на эмпирическом подходе, что связано с отсутствием современного клинического протокола и явным дефицитом информации прикладного характера среди практикующих

врачей разных специальностей. В то же время, в мировой флебологической практике широко используются новые клинические руководства, касающиеся профилактики и лечения венозного тромбоза (ВТЭ), основанные на принципах доказательной медицины. Последнее 9-е руководство (обновленное в 2016 году) Американского колледжа пульмонологов (ACCP) предполагает два уровня (grade) доказательности (1 – мы рекомендуем, 2 – мы предлагаем) и три степени (level) рекомендаций (А – высокая, В – умеренная, С – низкая или очень низкая). Рекомендации 2013 года Международного союза ангиологов (IUA) по уровню доказательности (УД) делятся высокие, умеренные и низкие.

Авторы надеются, что настоящее пособие позволит в доступной и последовательной форме ознакомить читателей с передовыми методами диагностики и лечения ТГВ, базирующимися на принципах доказательной медицины.

1. ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН

Венозный тромбоз – болезнь, включающая в себя тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии, фатальные нарушения, развивающиеся у стационарных и амбулаторных пациентов, и со временем приводящие к развитию посттромботической болезни и хронической легочной гипертензии. Процесс тромбообразования начинается, как правило, в глубоких венах голени (внутримышечных, большеберцовых и/или малоберцовых) и относительно редко – в венах с интенсивным потоком крови (подвздошной, бедренной, подколенной). Значительно реже тромбы формируются в верхней полой вене и ее притоках, полости правых отделов сердца. После зарождения тромб, как правило, увеличивается в размерах, создавая, тем самым, препятствие оттоку крови и представляя реальную угрозу развития ТЭЛА (рис. 1). В дальнейшем в месте тромбоза возникает

воспалительная реакция венозной стенки (на 6-8 сутки) и происходит фиксация тромба. Тромб может частично или полностью лизироваться или подвергнуться фиброзной организации.



Рисунок 1. Механизм венозного тромбообразования

В соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) флебит и тромбофлебит имеют шифр K180, эмболия и тромбоз других вен – шифр K182. К категории пациентов с ТГВ относятся все пациенты с наличием одного и более тромбов в глубоких венах, которые развились как впервые, так и на фоне ПТБ. В соответствии с клинической классификацией выделяют ТГВ (рис. 2):

1. По сроку от начала заболевания:

- острый (менее 7 суток);
- подострый (7-14 суток);

2. По характеру развития:

- первичный;
- рецидивирующий;

3. По наличию осложнений:

- не осложненный;
- осложненный (легочной эмболией, флегмазией);

4. По степени нарушения венозного оттока:

0 – признаки нарушения венозного оттока отсутствуют;

I – пастозность мягких тканей, цвет кожных покровов обычный, не интенсивная мышечная боль;

II – ненапряженный отек, умеренная боль, возможно небольшое изменение окраски кожных покровов;

III – напряженный отек, боль, цианоз кожных покровов, нарушение активных движений;

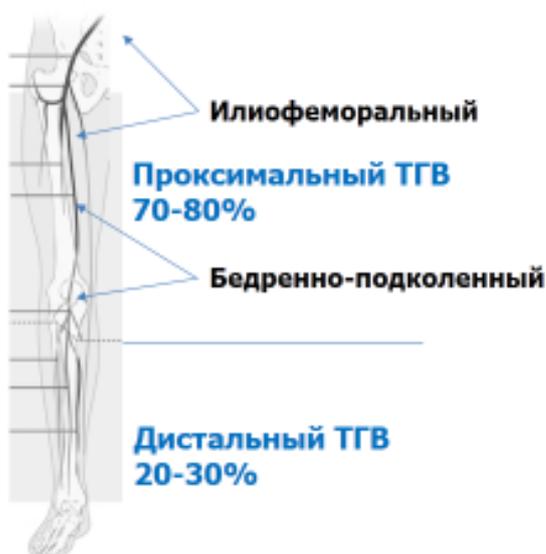
IV – венозная гангрена.

5. По локализации:

- проксимальный: илиофemorальный, фемороподколенный;
- дистальный (субподколенный);

6. по степени окклюзии просвета вены:

- окклюзивный;
- неокклюзивный:
 - пристеночный;
 - флотирующий.



- Острый (<2 недель)
- Рецидивирующий

- Флотирующий
- Окклюзивный
- Пристеночный

Рисунок 2. Классификация тромбоза глубоких вен

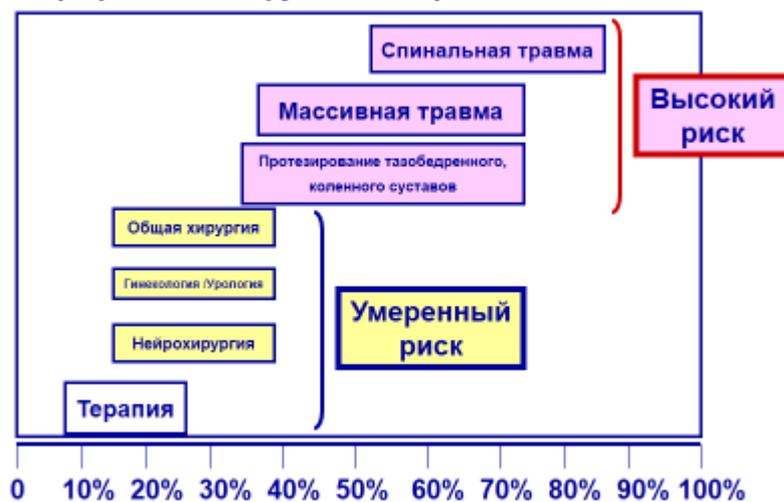
Эмбологенный тромбоз илиокавального сегмента встречается в 8-15% случаев, при этом смертность от массивной ТЭЛА достигает 11-23%. Большинство авторов выделяют следующие критерии эмболоопасности флотирующего ТГВ: длина флотирующей части тромба $>2,5$ см, диаметр основания флотирующей части тромба меньше длины его «головки», диаметр флотирующей части тромба меньше диаметра просвета венозного сосуда, тромботические массы «рыхлые», неорганизованные.

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН

Заболеваемость ВТЭ составляет 70-113 случаев на 100 000 населения в год и увеличивается в экспоненциальной прогрессии после 40 лет. В возрасте 25-35 лет регистрируется ~30 случаев на 100 000 населения в год, в возрасте 70-79 лет – ~300-500 случаев на 100 000 населения в год. Значимых половых различий не отмечается. Относительные показатели заболеваемости ТЭЛА и ТГВ клинически составляют 33% и 66%, по данным аутопсии – 55% и 45% соответственно. Причем зимой эти показатели на 10-15% выше, чем летом. Частота рецидива в течение 6 месяцев для ТГВ составляет ~ 6%, для ТЭЛА ~ 18-20%. В 25-50% случаях причины ВТЭ установить не удастся – так называемый «идиопатический тромбоз», в 15-25% – причиной являются онкологические заболевания, еще в 20% – хирургические вмешательства.

Несмотря на то, что в большинстве случаев ВТЭ возникает вне пределов лечебных учреждений, вероятность его развития во много раз выше у пациентов, которых госпитализировали по поводу острого заболевания. Риск ВТЭ у стационарных пациентов различного профиля отличается (рис. 3).

❖ без профилактики + рутинный скрининг асимптомного ТГВ



Geerts – Chest 2008; 133:381S

Рисунок 3. Риск тромбоза глубоких вен у стационарных пациентов

Исходя из среднестатистического показателя, можно утверждать, что каждый третий пациент хирургического профиля подвержен риску ТГВ, если в периоперационном периоде не предпринимаются меры по его профилактике. Не так уж редко ТГВ возникает у пациентов нехирургического профиля, которые вследствие тяжести состояния нуждаются в проведении интенсивной терапии. Так, при крупноочаговом инфаркте миокарда частота ТГВ составляет 38-40%, нестабильной стенокардии – 24%, пороках сердца и нарушениях ритма, осложненных недостаточностью кровообращения – 30%, параличах нижних конечностей (при остром нарушении мозгового кровообращения) – 42-63%.

3. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН

Описанная R. Virchow в 1865 году триада патологических факторов, являющихся основным пусковым механизмом внутрисосудистого образования тромбов, остается актуальной и на сегодняшний день. Она включает в себя состояние гиперкоагуляции, повреждение эндотелия вены и замедление тока крови (рис. 4).



Рисунок 4. Причины внутрисосудистого тромбообразования

Наследственные или приобретенные нарушения свертываемости крови (тромбофилия), такие как резистентность к активированному протеину С (Лейденовская мутация V фактора), мутация G20210A протромбинового гена, гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром (антикардиолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт), повышенный уровень фактора VII, недостаточность протеина С, дефицит протеина S, дисфибриногенемия, диспластиногенемия, антитромбиновая недостаточность являются основными причинами гиперкоагуляции (рис. 5). При этом сочетание указанных факторов приводит к увеличению вероятности возникновения тромбоза. Повреждение эндотелия вены может происходить как в результате травмы, например, при переломе, ранении, сдавлении и ушибе нижней конечности, так и в результате действий медицинского персонала, например, при катетеризации вены, хирургических вмешательствах на органах малого таза, ортопедических операциях и т.д. Замедление тока крови в системе нижней полой вены может происходить по причине компрессии вены извне, например при наличии объемного образования в малом тазу, брюшной полости или забрюшинном пространстве, при ожирении, при синдроме May-Thurner. Особенно велика роль этого факторы триады Virхова при операциях, проводимых в условиях общей анестезии: в результате венодилатирующего действия

миорелаксантов, применяемых при интубационном наркозе, линейная скорость кровотока в глубоких венах нижних конечностей на протяжении всего периода анестезии снижается на 50%.

Факторами риска ТГВ также являются гормональная терапия, беременность и послеродовой период, ожирение, острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт, воспалительные заболевания толстой кишки, нефротический синдром и многие другие медицинские состояния и манипуляции, в том числе прием различных лекарственных средств.

<ul style="list-style-type: none"> ▪ «Большая» хирургия 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ВТЭ в анамнезе
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Травма – массивная или локальная (нижней конечности) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Семейный анамнез ВТЭ
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Рак (определенные типы) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Тромбофилия: <ul style="list-style-type: none"> - Фактор V Leiden - Протромбин 20210А - Дефицит АТ, С-, S-белков - Антифосфолипидные АТ
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Противоопухолевое лечение 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Иммобилизация – постельный режим, инсульт, паралич 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ургентная патология 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Старший возраст
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Острая инфекция 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ожирение
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Острые или хронические воспалительные заболевания 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ И т.д.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Эстроген, беременность, послеродовой период 	

Рисунок 5. Факторы риска тромбоза глубоких вен

Степень риска ВТЭ в конкретной ситуации, независимо от профиля отделения, где находится пациент, определяется на основе оценки его возраста, характера основного и сопутствующих заболеваний, выраженности нарушений гемостаза, а если предполагается хирургическое вмешательство – его объема, продолжительности и вида анестезии.

4. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Клиническая картина ТГВ зависит от локализации тромбов, распространенности и характера поражения венозного русла, длительности

заболевания. Характерными клиническими симптомами и признаками тромбоза глубоких вен являются отек всей конечности либо ее сегмента, цианоз кожных покровов и/или усиление рисунка подкожных вен, распирающая боль в конечности, боль в проекции сосудисто-нервного пучка. При неокклюзивных формах клиническая симптоматика может быть не выражена или отсутствовать. Типичные клинические симптомы ТГВ могут отсутствовать не менее чем в 17-20% случаев (рис. 6). В ряде случаев первым проявлением ТГВ является ТЭЛА.



Рисунок 6. Клинические симптомы тромбоза глубоких вен

Для стратификации риска развития ТГВ подтвердил свою диагностическую значимость индекс P. Wells (табл. 1), в соответствии с которым каждому клиническому проявлению, потенциально связанному с наличием ТГВ, присваивается определенное число баллов. Основываясь на сумме набранных баллов, пациентов разделяют на группы с низкой, средней и высокой вероятностью наличия ТГВ нижних конечностей. Согласно рекомендациям АССР вероятность развития ТГВ у пациентов с низким индексом P. Wells составляет 5%, со средним – 17%, с высоким – 53% (2B).

Таблица 1. – Индекс P. Wells для оценки вероятности ТГВ нижних конечностей

Признак	Балл
Активный рак (в настоящее время или в предшествующие 6 месяцев)	+1
Плегия или глубокий парез, либо недавняя гипсовая иммобилизация нижней (их) конечности (ей)	+1
Постельный режим ≥ 3 суток или крупная операция ≤ 4 месяцев	+1
Болезненность при пальпации по ходу глубоких вен	+1
Отек всей ноги	+1
Разница в отеке икр > 3 см на уровне 10 см ниже tibial tuberosity	+1
Отек с ямкой на больной ноге	+1
Расширенные коллатеральные поверхностные вены (не варикоз)	+1
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+1
Другой диагноз, как минимум, столь же вероятен	-2
Вероятность наличия ТГВ нижних конечностей:	Сумма баллов
– низкая	0
– средняя	1-2
– высокая	≥ 3

5. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ Д-ДИМЕРА

Необходимость применения методов визуализации для подтверждения или исключения диагноза ТГВ обоснована при средней или высокой вероятности заболевания согласно клинической оценке и/или при положительном тесте на Д-димер. Для этого применяют ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов нижних конечностей, рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и рентгенконтрастную флебографию.

Д-димер является продуктом деградации поперечно сшитого фибрина и относится к весьма чувствительным (91-97%), но неспецифичным (43-50%) маркерам ТГВ. С целью определения уровня Д-димера предпочтительнее использовать количественные методы, основанные на иммуноферментном (ELISA) или иммунофлюоресцентном (ELFA) анализе. Ложноположительный результат исследования может наблюдаться при целом ряде состояний (недавно перенесенная операция или травма, инфаркт, инсульт, острая инфекция, сепсис, синдром ДВС, 2 и 3 триместры

беременности, послеродовой период, заболевания соединительной ткани, печени, почек, онкопатология), поэтому Д-димер является, скорее, «тестом исключения» и представляет диагностическую ценность только при отрицательном результате. Таким образом, при низкой вероятности ТГВ и нормальном уровне Д-димера можно с уверенностью исключить диагноз ТГВ (1В). В противном случае следует приступить к выполнению визуализирующих методов исследования (рис. 7).



Рисунок 7. Алгоритм диагностики тромбоза глубоких вен

При среднем риске развития ТГВ, повышенном уровне Д-димера и отсутствии ультразвуковых признаков ТГВ необходимо выполнить повторное УЗИ в течение 7 суток. Отрицательный результат повторного УЗИ позволяет исключить ТГВ. При наличии клинических симптомов и признаков ТГВ и высоком риске развития ТГВ определять уровень Д-димера не следует – необходимо в ближайшие часы выполнить УЗИ.

До визуализации все перемещения пациента с ТГВ в пределах больничной организации здравоохранения осуществляются на больничной медицинской каталке в положении лежа. Особую опасность в отношении развития ТЭЛА представляет флотирующий тромб, имеющий единственную

точку фиксации в дистальном отделе, в то время как проксимальная его часть располагается свободно в потоке крови.

В качестве первичного метода неинвазивной диагностики ТГВ предпочтение следует отдавать ультразвукографическому исследованию (рис. 8), которое обладает высокой чувствительностью и специфичностью (>95%) и позволяет осуществлять динамическое наблюдение (серийную УЗ-визуализацию) и оценку эффективности лечения.



Рис. 8. Ультрасонографическая визуализация флотирующей части тромба в поверхностной бедренной вене

Ультрасонографические признаки ТГВ следующие: наличие в просвете вены гиперэхогенных неоднородных структур, усиление кровотока и дилатация подкожных вен, осуществляющих коллатеральный отток из пораженного сегмента (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, дистальнее зоны тромбоза наличие низкоамплитудного монофазного кровотока несинхронизированного с актом дыхания (окклюзивный тромб), 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 (неокклюзивный тромб), наличие в просвете вены тромботических масс, спаянных с сосудистой стенкой в дистальном отделе вены и выявление движений в поперечном и продольном направлении проксимальной части тромба свободно располагающейся в просвете сосуда (флотирующий тромб).

Основным недостатком компрессионной сонографии, в отличие от дуплексного ангиосканирования, является невозможность объективного исследования илиокавального сегмента, а также вен голени (табл. 2). Кроме того, трудности при выполнении и интерпретации результатов УЗИ вен могут возникнуть у пациентов с иммобилизацией, ожирением, отеком нижних конечностей, а достоверность полученных данных напрямую зависит от квалификации исследователя. В некоторых случаях (илиокавальная, тазовая локализация ТГВ, потенциальная эмбологенность, ТЭЛА) с целью окончательной верификации ультрасонографического диагноза и определения дальнейшей тактики лечения оправдано выполнение КТ- или МРТ-венографии, которые обладают абсолютной чувствительностью и высокой специфичностью (96%) (рис. 9, 10).



**Рис. 9. КТ-каваграфия, сагиттальная реконструкция:
флотирующий в НПВ фрагмент тромба (обозначен стрелкой)**

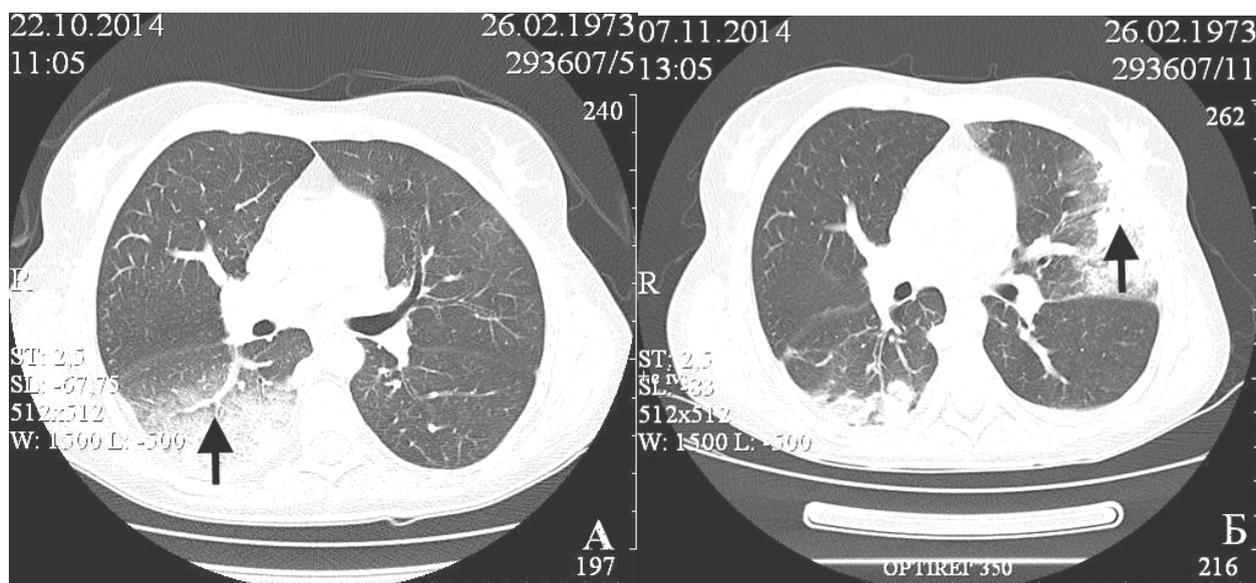


Рис. 10. КТ-ангиография, аксиальный срез: рецидивирующая ТЭЛА. А – инфаркт S6 справа; Б – инфаркт S4-5 слева (обозначено стрелками)

Таблица 2. – Характеристики методов визуализации тромбоза глубоких вен

Метод	Преимущества	Недостатки
УЗИ	Неинвазивный Недорогой Широко доступен Динамическое наблюдение Оценка эффективности лечения Чувствительность >95% Специфичность >95%	Зависит от исследователя Ожирение, отек, Иммобилизация затрудняют исследование
РКТ	Неинвазивный Возможность оценки вен таза, легочной артерии	Не везде доступен Лучевая нагрузка
МРТ	Неинвазивный Возможность использования у беременных Чувствительность 100% Специфичность 96%	Не везде доступен Имеет абсолютные противопоказания: внутричерепные устройства, спинальные нейростимуляторы, водители ритма, кохлеарные имплантаты, внутричерепные клипсы
Рентген-контрастная флебография	Легко трактуем Чувствительность 100%	Инвазивный Противопоказания и технические трудности Редкие, но серьезные осложнения

Надежным инструментом диагностики ВТЭ является флебография, однако, несмотря на стопроцентную чувствительность, ограниченное применение метода связано с техническими трудностями и противопоказаниями, имеющимися не менее чем в 20% случаев, а также с редкими, но весьма серьезными осложнениями. Флебографические признаки ТГВ следующие: эффект «обрубленной вены» – отсутствие контрастного вещества в тромбированном сегменте вены, резкое сужение просвета вены, неровные контуры вен (свидетельство варикозной трансформации), округлые образования, прикрепленные к стенке вены, и не прокрашенные контрастным веществом (пристеночный тромбоз) (рис. 11).



Рисунок 11. Илиофemorальный флеботромбоз с флотацией головки тромба в просвете вены

6. КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН

Эффективность лечения острого венозного тромбоза зависит от многих факторов, но наиболее важным из них является максимально раннее начало

терапии. Лечение ТГВ проводит врач стационара любой специальности в том отделении, в котором был выявлен пациент с ТГВ, после обязательной консультации врача-хирурга. В отдельных случаях требуется консультация врача-ангиохирурга (при флотирующем ТГВ, рецидивирующей ТЭЛА), врача-гематолога или врача-коагулопатолога (при невозможности достичь терапевтического значения МНО в течение 14 суток). До момента визуализации и исключения эмболоопасного тромбоза пациентам с ТГВ должен быть предписан строгий постельный режим. Пациентам с инструментально подтвержденным окклюзивным и пристеночным тромбозом может быть назначен активный двигательный режим.

Консервативные мероприятия заключаются в назначении антикоагулянтов, эластической компрессии 30-40 мм рт. ст. (2С), ранней мобилизации пациента (2С). В острую стадию ТГВ (при выраженном отеке нижней конечности), наряду с компрессионным трикотажем, возможно использование эластических бинтов средней степени растяжимости (70-140%). В то же время, по последним данным, длительное (до 2-х лет) использование эластической компрессии с целью профилактики ПТБ у пациентов, перенесших ТГВ, является не обязательным (2В). Эластическая компрессия противопоказана пациентам с ТГВ и хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (когда регионарное систолическое давление на задней большеберцовой артерии ниже 80 мм рт.ст. и лодыжечно-плечевой индекс менее 0,8), тяжелыми формами диабетической полинейропатии и ангиопатии, трофическими язвами (не венозной этиологии), острыми инфекциями мягких тканей, дерматитом и экземе различного происхождения.

Необходимость применения системного тромболитика (ТЛТ), нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС), гепарин- и НПВС-содержащих гелей и мазей в настоящее время оспаривается многими авторами и не имеет серьезной доказательной базы. Использование

веноактивных препаратов, физиотерапевтических процедур и комплексов лечебной физкультуры оправдано только в реабилитационном периоде.

Системная ТЛТ абсолютно показана пациентам с флотирующим тромбом и массивной ТЭЛА с выраженными нарушениями гемодинамики (шок, стойкая артериальная гипотензия). Системная ТЛТ может использоваться у пациентов с нормальным АД и высокой легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии ≥ 50 мм рт.ст.) и признаками дисфункции правого желудочка (по данным Эхо-КГ или КТ); при флотирующей тромбе илиокавального сегмента и отсутствии технической возможности устранить флотацию другим путем и/или исходно тяжелом состоянии пациента. Наилучшие результаты достигаются при длительности заболевания до 72 часов. Установка кава-фильтра перед проведением ТЛТ не рекомендуется из-за высокого риска тяжелых геморрагических осложнений.

До недавнего времени единственным вариантом лечения проксимального ТГВ оставалось комбинированное применение парентерального антикоагулянта (например, низкомолекулярного гепарина [НМГ]) в течение непродолжительного времени (минимум 5 дней) с последующим переходом на длительный (трехмесячный) прием орального антикоагулянта (как правило, антагониста витамина К [АВК] – варфарина) (УД высокий). Парентеральное введение лечебных доз НМГ следует прекратить при достижении стойких терапевтических значений международного нормализованного отношения (МНО) в интервале 2-3 или процента протромбинового комплекса в пределах 45-60% в двух последовательных определениях с интервалом 1 сутки. Лечение антикоагулянтами >3 месяцев, называемое также продленной антикоагулянтной терапией (АКТ), предполагает неопределенное по времени (или бессрочное) использование противосвертывающих лекарственных средств (рис. 12).

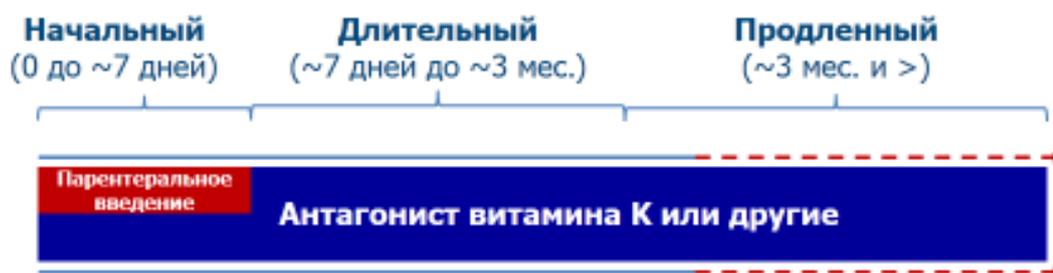


Рисунок 12. Периоды антикоагулянтной терапии

Решение о необходимости начала АКТ или отказе от нее в пользу серийного ультразвукового наблюдения (при бессимптомном изолированном дистальном ТГВ, 2С) должно приниматься индивидуально на основании клинической оценки факторов риска. Пациентам с высокой вероятностью наличия ТГВ нижних конечностей АКТ может быть начата до инструментального подтверждения диагноза (с соблюдением строгого постельного режима) в тех случаях, когда по какой-то причине методы визуализации временно недоступны. Медикаментозное лечение пациентов с изолированным дистальным ТГВ при угрозе его прогрессирования и наличии выраженных симптомов проводится так же, как и в случаях острого проксимального ТГВ (1В).

После принятия решения о необходимости лечения ТГВ во главу угла ставится назначение АКТ, ближайшей целью которой является предупреждение прогрессирования тромбоза и ТЭЛА, а в долгосрочной перспективе – профилактика рецидива ТГВ и посттромботической болезни. Нередко длительное (или пожизненное) назначение варфарина и поддержание МНО в целевом диапазоне (2-3) находятся в компетенции врачей амбулаторного звена, что требует периодической оценки (например, ежегодно) индивидуального соотношения пользы/риска (УД низкий) и, в первую очередь, оценки риска кровотечения. Для этой цели разработаны удобные онлайн-версии калькуляторов IMPROVE и Outpatient Bleeding Risk Index. Сроки АКТ после эпизода ТГВ/ТЭЛА представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Длительность АКТ при тромбозе глубоких вен

Предрасполагающие факторы и характер ТГВ	Длительность АКТ
Обратимые факторы риска (травма, операция, острое нехирургическое заболевание)	3 месяца (дистальный ТГВ) (2С) 3 месяца (проксимальный ТГВ) (1В)
Неспровоцированный ТГВ: Изолированный дистальный (выраженные симптомы, угроза прогрессирования) или проксимальный ТГВ Впервые возникший проксимальный ТГВ	3 месяца с последующей оценкой соотношения польза/риск (2С и 1В соответственно) >3 месяцев при низком или умеренном риске кровотечения (2В) 3 месяца при высоком риске кровотечения (1В)
Рецидивирующий неспровоцированный ТГВ	>3 месяцев при низком (1В) или умеренном (2В) риске кровотечения 3 месяца при высоком риске кровотечения (2В)
Тромбофилия (антифосфолипидный синдром, дефицит протеинов С и/или S, фактор V Лейден, протромбин G20210A, гипергомоцистеинемия)	Пожизненно
Имплантация кава-фильтра	Пожизненно
Рак (опухоль-ассоциированный ТГВ)	>3 месяцев при низком (1В) или высоком (2В) риске кровотечения

Принятие решения о необходимости продления или прекращения АКТ должно основываться на ежемесячном определении уровня Д-димера. После обоснованного прекращения АКТ, которая проводилась по поводу неспровоцированного проксимального ТГВ и/или ТЭЛА, возможно применение аспирина (при отсутствии противопоказаний) для профилактики рецидива ТГВ (2С).

Большой опыт применения, высокая антикоагулянтная эффективность, доступность, возможность перорального приема позволяют по праву считать варфаринотерапию стандартом продленной антикоагуляции. Однако существует целый ряд факторов, лимитирующих рутинное применение варфарина: трудно прогнозируемый антикоагулянтный эффект, узкое терапевтическое «окно», необходимость подбора дозы и регулярного лабораторного контроля, высокий риск геморрагических осложнений даже в пределах терапевтического диапазона, медленное начало и окончание действия, большое число лекарственных и пищевых взаимодействий. К сожалению, на современном этапе варфарин не соответствует тем

требованиям, которые предъявляются к «идеальному» антикоагулянту для амбулаторной АКТ: отсутствие взаимодействия с пищей и сопутствующими лекарственными средствами, прицельное действие на один фактор свертываемости, наличие широкого терапевтического «коридора», отсутствие необходимости в регулярном контроле свертываемости, возможность применения в фиксированной дозировке, которая не зависит от массы тела и возраста пациента, улучшенный профиль польза/риск, быстрое начало действия. Указанным требованиям полностью соответствуют новые оральные антикоагулянты (НОАК) – дабигатрана этексилат и ривароксабан, появление которых на фармацевтическом рынке Республики Беларусь произвело настоящую революцию в лечении и вторичной профилактике ТГВ и ТЭЛА (УД высокий для обоих препаратов) (рис. 13).

Достоинства	Преимущества
Быстрое начало действия	Не требуется ВВ/ПК введение
Меньшая вариабельность антикоагулянтного эффекта	Фиксированная доза
Отсутствие рутинного лабораторного мониторинга	Удобно для пациентов и врачей →бóльшая приверженность терапии
Относительно быстрое прекращение действия	Простая схема лечения
Невысокий риск геморрагических осложнений	Потенциал для более широкого/длительного применения → снижение частоты ВТЭ

Рисунок 13. Преимущества НОАК

Дабигатрана этексилат является прямым ингибитором тромбина, его эффективность и безопасность доказана в четырех крупных международных исследованиях (RECOVER, RECOVER II, REMEDY, RESONATE) у 9732 пациентов с ТГВ. При применении препарата частота рецидива ВТЭ в ближайшем и среднесрочном периодах составила 2,4%, а длительная терапия

(до 36 месяцев) была связана со значительным снижением риска рецидива – до 0,4-1,8%, в то время как, отсутствие АКТ в отдаленном периоде сопровождалось рецидивом ТГВ в 5,6% случаев. Благодаря масштабной программе клинических исследований в настоящее время дабигатран является наиболее изученным прямым ингибитором фактора IIa в мире. Столь обширного опыта применения нет пока ни у одного другого перорального прямого антикоагулянта. Назначается дабигатран по следующей схеме: в течение 5 суток парентеральное введение НМГ или фондапаринукса, затем – пероральный прием 150 мг дабигатрана два раза в сутки в течение минимум 3 месяцев.

Ривароксабан относится к селективным ингибиторам Ха фактора и, наряду с дабигатраном, прошел серьезные клинические испытания в 253 центрах, расположенных в 32 странах. В исследованиях EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, EINSTEIN-EXT приняли участие более 9000 пациентов с подтвержденным диагнозом ТЭЛА/ТГВ. Было продемонстрировано, что при остром ТГВ ривароксабан обладал, по меньшей мере, такой же эффективностью в профилактике рецидива ТГВ, как и стандартная терапия (эноксапарин + варфарин), при сопоставимом профиле безопасности. В соответствии с инструкцией по применению препарата, возможно стартовое назначение ривароксабана в виде монотерапии 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель с последующим приемом 20 мг 1 раз в сутки. Однако стартовая монотерапия ривароксабаном вряд ли оправдана у пациентов с прогрессирующим проксимальным ТГВ и/или эпизодом ТЭЛА, а также с высокой вероятностью развития флегмазии нижней конечности. По мнению большинства авторов, в подобных ситуациях более приемлемым является алгоритм лечения, предусмотренный для дабигатрана или варфарина, когда АКТ острого ТГВ начинают с подкожного введения НМГ, фондапаринукса или внутривенной титрации НФГ под контролем АЧТВ.

При невозможности по какой-либо причине использовать НОАК у неонкологических пациентов с ТГВ или ТЭЛА предпочтение следует

отдавать АВК (2С). В случаях опухоль-ассоциированного ТГВ или ТЭЛА долгосрочную (по меньшей мере, первые 3 месяца) АКТ предпочтительно проводить НМГ, а не АВК (2С) или НОАК (2С). По истечении первых 3 месяцев продленной АКТ при условии ее эффективности нежелательно переходить на прием антикоагулянта из другой фармакологической группы (2С).

При развитии рецидива ТГВ на фоне приема АВК (когда МНО находится в терапевтическом диапазоне), НОАК (дабигатрана, ривароксабана) требуется переход (по крайней мере, временный) на использование НМГ (2С). В случаях рецидива ТГВ на фоне длительного лечения НМГ допустимо увеличение дозировки препарата на $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$ от исходной (2С). Перед этим следует еще раз удостовериться в наличии «истинного» рецидива ТГВ, оценить приверженность пациента к АКТ и провести онкодиагностический поиск.

Лечение ТГВ, возникшего во время беременности, следует проводить НМГ на протяжении всей беременности. Стандартные лечебные дозы НМГ используют на протяжении первых 10-14 суток с последующим уменьшением дозы до 75% от лечебной. После родов антикоагулянты следует использовать не менее 1,5-3 месяцев (общая продолжительность лечения не менее 6 месяцев), НМГ можно заменить АВК или ривароксабаном.

В течение первого года после перенесенного ТГВ пациент посещает врача (хирурга, ангиохирурга) не менее 2-3 раз с обязательным УЗАС и в последующем – 1 раз в год.

7. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН

Целью хирургического лечения ТГВ является предотвращение ТЭЛА и/или восстановление проходимости венозного русла. Выбор объема оперативного пособия основывается на локализации тромбоза, его

распространенности, длительности заболевания, наличии сопутствующей патологии, тяжести состояния пациента, имеющегося в наличии технического и инструментального обеспечения.

Применяемые в нашей стране хирургические вмешательства сводятся в основном к парциальной (или паллиативной) тромбэктомии флотирующей части тромба, перевязке или пликация магистральных вен, имплантации кава-фильтра и направлены, в первую очередь, на предотвращение ТЭЛА. Однако в последнее время появляется все больше сообщений об эффективности ранней (до 14 суток) эндоваскулярной и открытой тромбэктомии, преследующих своей целью быстрое восстановление просвета вены и, тем самым, профилактику флегмазии и ПТВ (2С).

Радикальная тромбэктомия используется при проксимальном (илиофemorальном) ТГВ с высоким риском ТЭЛА и выраженном нарушении венозного оттока у пациентов в возрасте 18-70 лет, которые не являются кандидатами для катетер-направленного (интратромбозного) тромболитика (КНТ) (УД низкий). Возможность проведения радикальной тромбэктомии зависит от четкого определения сроков развития заболевания (рис. 14). С целью уменьшения частоты послеоперационного ретромбоза целесообразно накладывать временную (на 2-4 недели) дистальную артериовенозную фистулу.

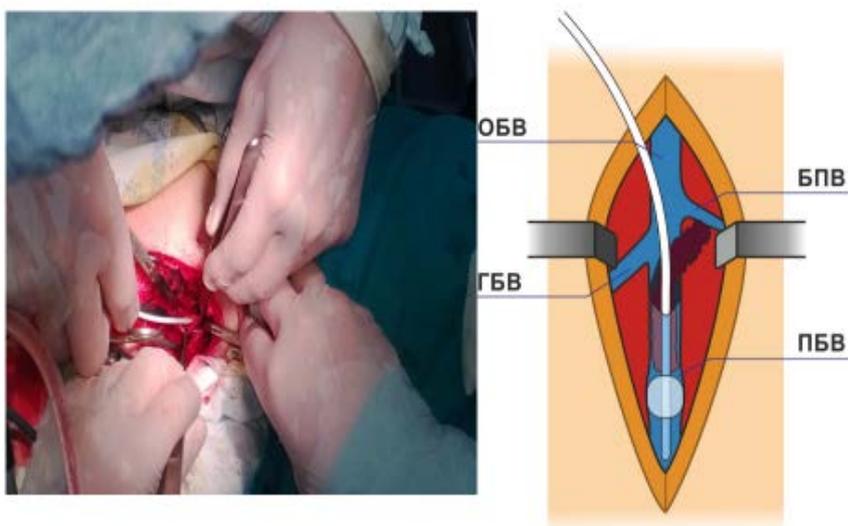


Рисунок 14. Тромбэктомия из вены катетром Фогарти

Парциальная тромбэктомия показана при эмболоопасном ТГВ и флотирующем тромбе в сочетании с лигированием или пликацией магистральной вены (рис. 15, 16). Пликация магистральной вены показана при эмболоопасном ТГВ и флотирующем в дистальных отделах тромбе и производится тотчас под местом слияния с крупной веной (глубокая бедренная вена, внутренняя подвздошная вена).

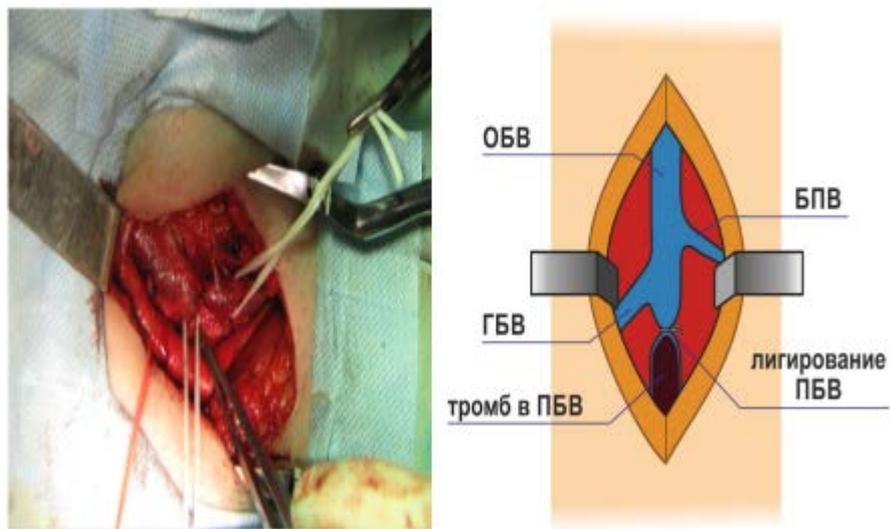


Рисунок 15. Лигирование поверхностной бедренной вены

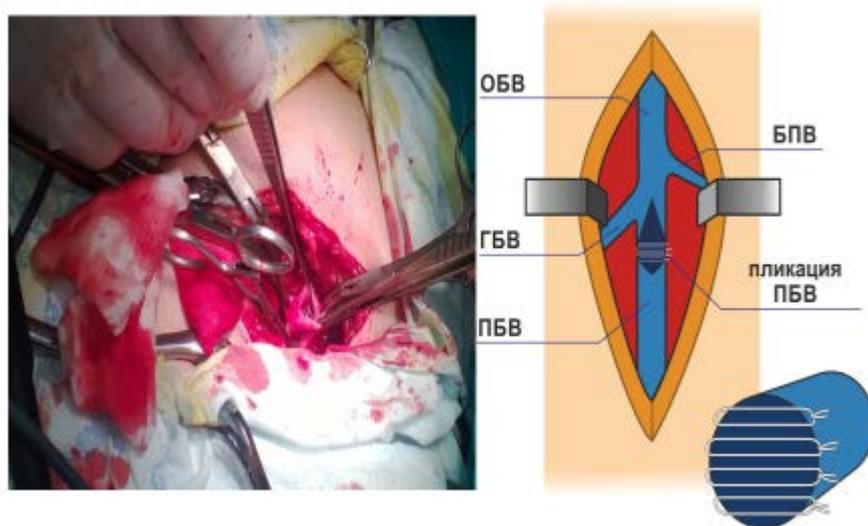


Рисунок 16. Пликация поверхностной бедренной вены

Показаниями к пликации нижней полой вены (НПВ) являются сочетание операбельной опухоли брюшной полости или забрюшинного пространства, требующей оперативного лечения, при наличии эмболоопасного тромбоза НПВ, окклюзия верхней полой вены и ее притоков, а также бедренных вен, препятствующих имплантации кава-фильтра, неправильная позиция установленного ранее кава-фильтра, исключающая возможность его повторной имплантации, распространение флотирующего тромба на супраренальный отдел НПВ при отсутствии возможности выполнить эндоваскулярную тромбэктомию (пликацию выполняют после открытой тромбэктомии), сочетание эмболоопасного тромбоза с беременностью поздних сроков, когда невозможно (или рискованно) имплантировать кава-фильтр в сдавленную беременной маткой НПВ. Родоразрешение в таком случае осуществляют путем кесарева сечения, вторым этапом выполняют пликацию. Преимуществом выполнения пликации вены перед ее лигированием является сохранение просвета последней, что в отдаленном периоде уменьшает риск развития тяжелой ПТБ нижних конечностей (рис. 17).



Рис. 17. Подтверждение проходимости нижней полой вены через 12 месяцев после пликации

Альтернативным методом хирургического лечения ТГВ нижних конечностей или дополнением к тромбэктомии из вены и пликация последней является формирование артериовенозной фистулы между общей бедренной веной (ОБВ) и общей бедренной артерией (ОБА) для артериализации венозного кровотока. Фистула формируется путем анастомозирования большой подкожной вены (БПВ) в верхней трети бедра и ОБА по типу конец БПВ в бок ОБА. (рис. 18). Применение указанного метода позволяет предупредить развитие рецидива венозного тромбоза, жизнеугрожающей тромбоэмболии легочной артерии и снизить вероятность развития ПТБ.



Рис. 18. Формирование АВ-фистулы путем анастомозирования БПВ и ОБА по типу конец в бок

Недостатком описанного метода хирургического лечения ТГВ нижних конечностей является лигирование БПВ, которая в случае тромбоза поверхностной бедренной вены берет на себя роль основного пути оттока венозной крови, а также увеличение преднагрузки на правое предсердие и

формирование гиперволемии в малом круге кровообращения за счет большого диаметра АВ-фистулы и гиперартериализации венозного русла.

С учетом всех недостатков известной методики нашим коллективом был разработан оригинальный метод формирования АВ-фистулы путем анастомозирования поверхностной надчревной вены и ОБА с сохранением естественного венозного оттока по БПВ (рис. 19, 20). При этом, за счет относительно малого диаметра поверхностной надчревной вены удастся избежать значительной преднагрузки на правое предсердие и гиперволемии в малом круге кровообращения.

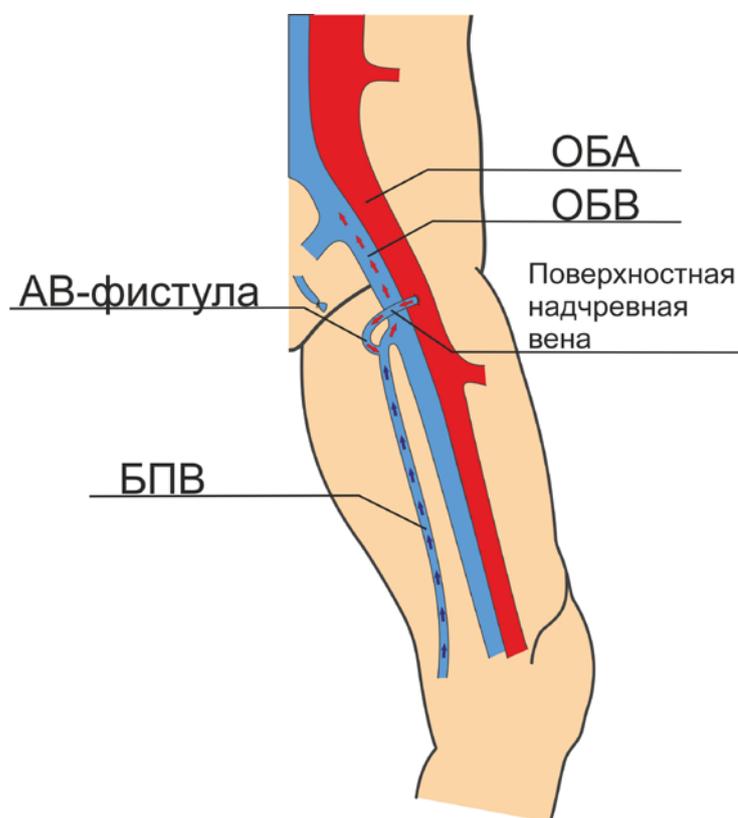


Рис. 19. Схема операции: метод формирования АВ-фистулы путем анастомозирования поверхностной надчревной вены и ОБА с сохранением естественного венозного оттока по БПВ

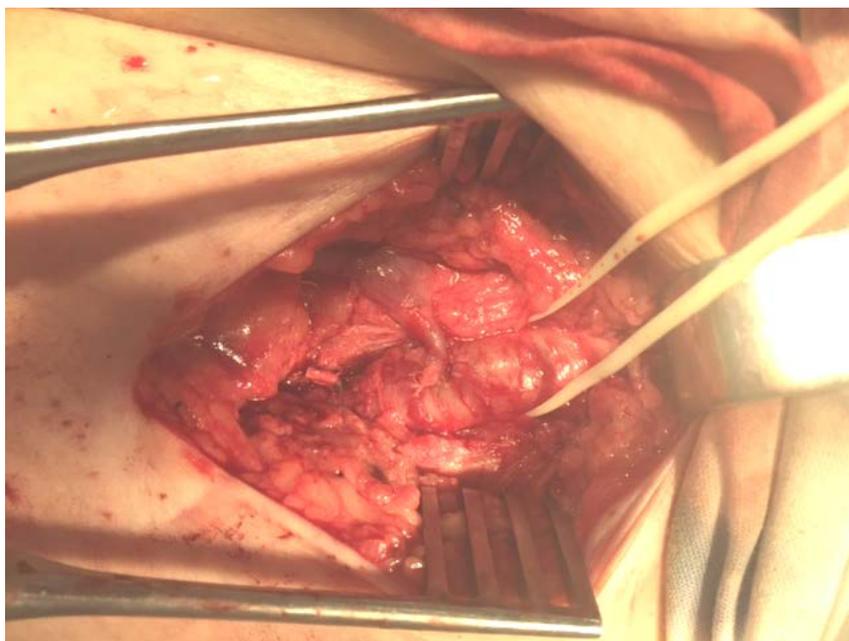


Рис. 20. Интраоперационное фото: метод формирования АВ-фистулы по оригинальной методике

Эндоваскулярная катетерная тромбэктомия из нижней поллой и подвздошных вен показана при эмболоопасном тромбозе. Чрескожная фармакомеханическая (Trellis-8), реолитическая (Angiojet, Oasis, Hydrolyser), ультразвуковая (The Ekos Endowave) тромбэктомии применяются в качестве обоснованной альтернативы открытым хирургическим вмешательствам и КНТ, сокращая их продолжительность (2С) (рис. 21). После успешного выполнения любого из трех методов может быть произведена коррекция остаточного стеноза пораженной вены баллонной ангиопластикой и стентированием (2С).



Angiojet (Bayer HealthCare)



Trellis (Covidien)



EndoWave (EKOS Corporation)

Рисунок 21. Устройства для чрескожных эндовенозных вмешательств

В соответствии с рекомендациями АССР имплантация кава-фильтра показана пациентам с острым проксимальным ТГВ, у которых имеются абсолютные противопоказания к проведению антикоагулянтной терапии (1В). К таковым относятся: продолжающееся кровотечение, тяжелый геморрагический диатез, тромбоцитопения (<50 000/мкЛ), недавно перенесенные инсульт, операция, тяжелая травма, гепарининдуцированная тромбоцитопения в анамнезе. Вместе с тем, пациентам с установленным кава-фильтром можно назначать АКТ, если противопоказания к ней уже устранены (УД низкий).

Рекомендации ПUA несколько расширяют показания к постановке кава-фильтра – к ним относятся рецидивирующая ТЭЛА на фоне адекватной АКТ, острая ТЭЛА при низком кардио-респираторном резерве (УД низкий). В то же время, имплантация кава-фильтра не показана пациентам с острым проксимальным ТГВ в качестве дополнения к АКТ (1В, УД низкий). При устранимых факторах риска ТГВ предпочтение следует отдавать имплантации съемных моделей, которые извлекают не позднее 30 суток после установки и ликвидации угрозы ТЭЛА. Имплантация кава-фильтра не показана пациентам с острым проксимальным ТГВ в качестве дополнения к антикоагулянтной терапии.

С 2012 года и до настоящего времени уровень доказательств в отношении эффективного и безопасного использования КНТ у пациентов с ТГВ по-прежнему остается низким (2С). Ретроспективный анализ результатов лечения 3 649 пациентов при помощи КНТ свидетельствует об увеличении количества гемотрансфузий (2-хкратном), внутричерепных кровоизлияний (3-хкратном), легочной эмболии (1,5-кратном), случаев имплантации кава-фильтра (2-хкратном). Сведения об отдаленных результатах КНТ и, в частности, о частоте развития ПТБ в приведенном сообщении отсутствуют. В то же время, по данным одноцентрового проспективного регистра 87 пациентов, подвергшихся УЗ-контролируемой процедуре КНТ по поводу острого илиофemorального тромбоза, в

большинстве случаев удалось добиться полного восстановления просвета вены, существенно сократить количество геморрагических осложнений и до 6% уменьшить частоту ПТБ через 1 год после вмешательства.

Необходимо отметить, что рекомендации АССР 9-го пересмотра, касающиеся показаний к применению КНТ, не претерпели существенных изменений. В связи с высоким риском геморрагических осложнений отбор пациентов для тромболиза при ТГВ должен быть очень тщательным. Его использование допустимо только при распространенном проксимальном ТГВ и высоком риске ТЭЛА или явлениях флегмазии (*phlegmasia cerulea dolens*) у пациентов в возрасте 18-75 лет с ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 12 месяцев, когда с момента появления симптомов прошло не >14 суток. Во всех остальных случаях предпочтение следует отдавать стандартной АКТ (2С). Протокол регионарной ТЛТ (катетерного тромболиза) включает отмену НМГ за 8 часов до ТЛТ; отмену оральных антикоагулянтов до снижения МНО $<1,5$; болюсно 5 000 ЕД НФГ с последующей инфузией НФГ 15 ЕД/кг до увеличения АЧТВ в 1,2-1,7 раза выше нормы; УЗ-контролируемую пункцию вены под местной анестезией и позиционирование проводника выше проксимальной границы тромба под флебографическим контролем; инфузию 20 мг/сутки тканевого активатора плазминогена на 500 мл физиологического раствора натрия хлорида со скоростью 0,01 мг/кг/час; длительность лечения не более 96 часов с ежедневным контролем коагулограммы и флебографии; после удаления катетера ручное прижатие места пункции и наложение давящей повязки на 2 часа, введение НМГ через 1 час после удаления катетера. Противопоказаниями к локальной тромболитической терапии являются высокий риск, в том числе органоспецифический, геморрагических осложнений, почечная или печеночная недостаточность, злокачественные новообразования с метастазами в головной мозг, беременность и лактация.

В последние годы во всем мире продолжают исследования, направленные на совершенствование методов тромболитической терапии, и,

в первую очередь, на снижение частоты и тяжести послеоперационных осложнений. Нами был разработан новый метод локального катетерного тромболитика, который применяется у пациентов с ТГВ нижних конечностей, осложненным флотацией головки тромба и/или венозной флегмазией (рис. 22).

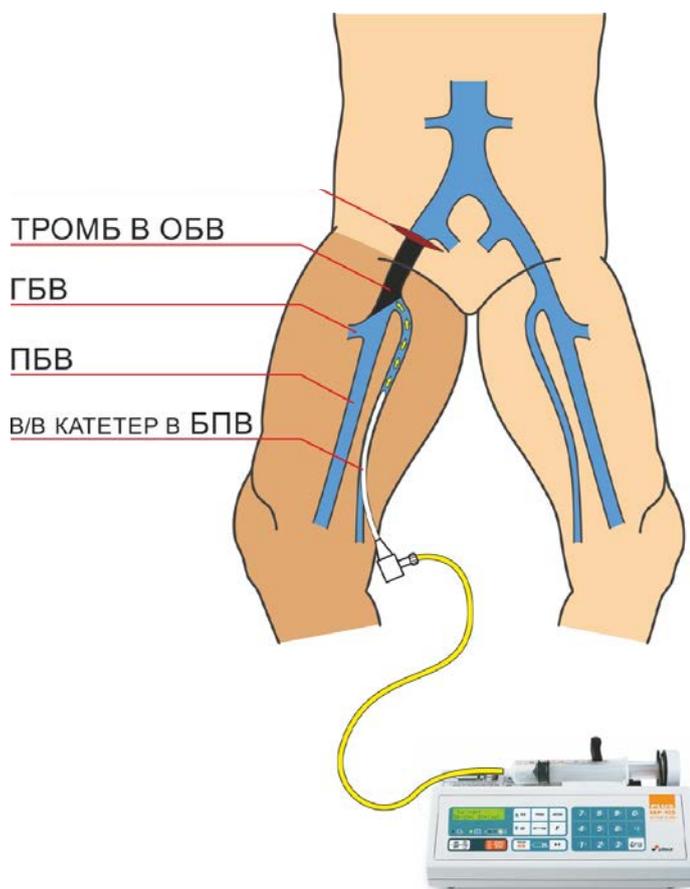


Рис. 22. Метод локального тромболитика посредством катетеризации большой подкожной вены под ультразвуковым контролем

Приводим краткое описание метода: при илиофemorальном ТГВ под контролем ультразвуковой диагностики по Сельдингеру катетеризируется БПВ в верхней трети бедра таким образом, чтобы дистальный конец катетера располагался непосредственно у тромбированной ОБВ. После этого через катетер начинается введение тканевого активатора плазминогена (альтеплазы) в течение 3 часов в дозировке 25-50 мг. Указанная процедура

проводится с периодичностью 1 раз в сутки. После каждого сеанса тромболизиса выполняется УЗ-контроль с визуализацией тромбированного участка вены. Если одной процедуры недостаточно для достижения необходимого терапевтического эффекта, то локальный тромболизис повторяется на следующий день по той же методике. В промежутках между сеансами тромболизиса пациенту проводится внутривенная антикоагулянтная терапия 1000 Ед/час НФГ через установленный катетер под контролем АЧТВ (удлинение в 1,5-2 раза).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антикоагулянтная терапия по-прежнему остается основой лечения пациентов с острым ТГВ. Большинство рекомендаций АССР 9-го пересмотра не отличаются высокой степенью доказательств и находятся на уровне 2В и 2С. Обновленные рекомендации АССР 2016 года, наряду с рекомендациями ИУА, позволили повысить качество доказательств в отношении применения НОАК у неонкологических пациентов с ТГВ. По мнению большинства специалистов НОАК являются обоснованной альтернативой стандартной АКТ венозного тромбоза. В то же время, слабая доказательная база, касающаяся оценки эффективности и безопасности открытых и эндоваскулярных вмешательств при проксимальном ТГВ, свидетельствует о необходимости проведения дальнейших рандомизированных многоцентровых исследований в указанном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. White R.H. (2003) the Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation*, vol. 107, suppl 1, pp. 4-8.
2. Haas S. (1996) Impact of the European consensus statement on the clinical acceptance of low molecular weight heparin. *Clin. Appl. Thromb. Haemost.* vol. 2, suppl 1, pp. 33-35.
3. Goldhaber S., Bounameaux H. (2012) pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*, vol. 379, pp. 1835-1846.
4. Kahn S. (2006) Frequency and determinants of the postthrombotic syndrome after venous thromboembolism. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, vol. 12 (5), pp. 299-303.
5. Guyatt H., Akl E., Crowner M., et al. (2012) Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, vol. 141, suppl. 2, pp. 7-47.
6. Kearon C., Akl E., Ornelas J., et al. (2016) Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline. *Chest*, doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
7. Nicolaides A., Fareed J., Kakkar A., et al. (2013) Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Int. Angiol.*, vol. 32 (2), pp. 111-260.
8. Alpert J., Dalen J. (1994) Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 36 (6), pp. 417-422.
9. Blann A., Lip G. (2006) venous thromboembolism. *BMJ*, vol. 332, pp. 215-219.
10. Wells P., Anderson D., Bormanis J., et al. (1997) Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*, vol. 350, pp. 1795-1798.

11. Wells P., Anderson D., Rodger M., et al. (2003) Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine*, vol. 349, pp. 1227-1235.
12. Scarvelis D., Wells P. (2006) Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ*, vol. 175, pp. 1087-1092.
13. Zierler B. (2004) Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation*, vol. 109, pp. 9-14.
14. Rathbun S., Raskob G., Whitsett T. (2000) Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann. Intern. Med.*, vol. 132, pp. 227-232.
15. Gallus A., Jackaman J., Tillett J., et al. (1986) Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet*, vol. 2, pp. 1293-1296.
16. Ranger N., Ward M. (2015) A Comparison of the direct oral anticoagulants in treatment of acute deep vein thrombosis for primary care physicians. *J. Family Med. Community Health*, vol. 2 (2), p. 1032.
17. Schulman S., Kearon C., Kakkar A., et al. (2009) Dabigatran versus Warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, pp. 2342-2352.
18. Bauersachs R., Berkowitz S., Brenner B., et al. (2010) Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. The EINSTEIN investigators. *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, pp. 2499-2510.
19. Buller H., Davidson B., Decousus H., et al. (2004) Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, vol. 140, pp. 867-873.
21. Plate G., Eklof B., Norgren L., et al. (1997) venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis – 10-year results of a prospective randomized study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, vol. 14, pp. 367-374.

22. Vedantham S., Vesely T., Sicard G., et al. (2004) Pharmacomechanical thrombolysis and early stent placement for iliofemoral deep vein thrombosis. *J. Vasc. Interv. Radiol.* vol. 15, pp. 565-574.

23. Dong B., Hao Q., Yue J., et al. (2009) Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *The Cochrane database of systematic reviews*, (3):CD004437.

24. Cao Y., Zhao H., Gao W., et al. (2014) Systematic review and meta-analysis for thrombolysis treatment in patients with acute submassive pulmonary embolism. *Patient preference and adherence*, vol. 8, pp. 275-282.

Учебное издание

Хрыщанович Владимир Янович
Ладутько Игорь Михайлович
Климчук Иван Петрович
Калинин Сергей Сергеевич

Диагностика и лечение тромбоза глубоких вен

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 12. 07. 2017. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,15 Уч.- изд. л. 3,63. Тираж 100 экз. Заказ 195.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

