

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного  
профессионального образования  
«Центральная государственная медицинская академия»  
Управления делами Президента Российской Федерации

На правах рукописи

Баринов Евгений Викторович

Оптимизация тактики лечения подвздошно-бедренного венозного тромбоза  
на основе данных сдвиговолновой эластографии

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д. м. н., профессор Бояринцев В. В.

д. м. н., профессор Золотухин И. А.

Москва 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>10</b>
1.1 Эпидемиология и клиническая картина венозного тромбообразования.....	10
1.2 Патофизиология венозного тромбообразования, актуализация данных.....	12
1.3 Факторы, провоцирующие тромбообразование .....	15
1.3.1 Резидуальная венозная обструкция .....	15
1.3.2 Нетромботический стеноз: синдром Мэй-Тернера .....	16
1.3.3 Посттромботическая болезнь .....	18
1.4 Клиническая и инструментальная диагностика острого венозного тромбоза глубоких вен нижних конечностей.....	19
1.4.1 Сравнительный анализ методов диагностики острого венозного тромбоза.....	24
1.4.2 Методики оценки эластичности тромба.....	25
1.4.2.1 Ультразвуковая деформационная (компрессионная) эластография .....	26
1.4.2.2 Ультразвуковая сдвиговолновая эластография.....	29
1.4.2.3 Возможности МРТ в определении чувствительности тромба к тромболитическому лечению.....	30
1.5 Лечение пациентов с острым проксимальным венозным тромбозом глубоких вен нижних конечностей.....	30

1.5.1 Селективный тромболизис в лечении острого венозного тромбоза: обсуждение клинических исследований и описание методики.....	32
1.5.2 Катетерные методики лечения острого венозного тромбоза.....	39
1.5.3 Выбор наиболее безопасного венозного доступа для проведения тромболитической терапии.....	44
1.5.4 Баллонная преддилатация перед стентированием или изолированная ангиопластика у пациентов после проведения тромболитического лечения.....	45
1.5.5 Процедура устранения резидуальной обструкции путем имплантации стента.....	45
1.6 КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	50
1.6.1 Антикоагулянтные препараты.....	50
1.6.2 Компрессионный трикотаж и веноактивные препараты.....	53
<b>ГЛАВА II МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>55</b>
2.1 ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧАСТИ РАБОТЫ.....	55
2.2. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
2.3 СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ.....	59
2.4 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59
2.5 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ПРОСПЕКТИВНОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61
2.6 МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА.....	62

2.7	ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА.....	65
2.8	ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ .....	67
<b>ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ «РЕТРОСПЕКТИВНОГО ЭТАПА» КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>		
		<b>68</b>
<b>ГЛАВА IV РЕЗУЛЬТАТЫ «ПРОСПЕКТИВНОГО ЭТАПА» КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>		
		<b>72</b>
	<b>КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1 .....</b>	<b>82</b>
	<b>КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2 .....</b>	<b>88</b>
	<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>94</b>
	<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>100</b>
	<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>101</b>
	<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>102</b>
	<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>103</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость тромбозом глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) составляет 100-150 случаев на 100000 взрослого населения в год [17]. Часто ТГВ осложняется тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), снижением качества жизни вследствие возникающей в последующем посттромботической болезни (ПТБ) [77, 93].

Симптоматические проявления ТГВ, как правило, становятся более выраженными по мере распространения тромбоза в проксимальном направлении. Признаки и симптомы острого ТГВ обычно включают: отек, эритему, расширение поверхностных вен, боль при пассивном сгибании стопы (симптом Хоманса), периферический цианоз. Однако до 50% пациентов с острым ТГВ могут не иметь специфических признаков и проявлений заболевания [106, 159].

Клинические проявления ПТБ наиболее выражены при развитии посттромботической клапанной несостоятельности, что приводит к возникновению вертикального венозного рефлюкса и хронической венозной гипертензии. Исследования о влиянии состояния клапанного аппарата на развитие ПТБ были выполнены еще в 1979 году исследователями Shull К.С. и Nicolaidis А.Н., а в 1995 году Johnson В.Е. продемонстрировали, что развитие недостаточности клапанного аппарата вен нижних конечностей в подавляющем числе наблюдений и в более тяжелой форме способствует развитию ПТБ [76, 164].

Для определения степени тяжести ПТБ чаще всего используется шкала Villalta [183]. Наиболее тяжелые варианты ПТБ развиваются после подвздошно-бедренного тромбоза, который также является важным предиктором рецидива ТГВ [6, 38, 81, 124, 133, 197].

Подвздошно-бедренный ТГВ составляет примерно 20% всех ТГВ при этом в 66% развивается симптоматическая ПТБ и в 10-15 % – венозные трофические язвы [181].

При оказании помощи пациентам с ТГВ критически важным является разграничение острого тромбоза от хронического, а также определение сроков тромбообразования.

С учетом неспецифичности клинической картины острого ТГВ постановка диагноза и назначение лечения может занимать длительный срок. В проведенном исследовании среди 2047 пациентов с симптоматическим ТГВ диагноз был установлен в течение 5 дней после появления симптомов только у 47,1%, в то время как у 22,6% он был отсрочен более чем на 10 дней [9].

Такое расхождение во времени постановки диагноза может быть объяснено тем, что клинические признаки тромбоза глубоких вен могут проявляться позже истинного времени его возникновения. Согласно проанализированным данным, пациенты в среднем обращаются за медицинской помощью через 4,4 дня после появления симптомов [42]. Таким образом, данные анамнеза, собранные со слов пациента, не всегда соответствуют фактическим срокам развития тромбоза. Это, в свою очередь, может привести к возникновению тактических ошибок при выборе метода лечения пациента.

Относительно точное определение времени возникновения ТГВ, важное в отношении планирования лечебных мероприятий, до сих пор недоступно в клинической практике. По-прежнему специалисты ориентируются, прежде всего, на слова пациента и особенности клинической картины. Несмотря на то, что ультразвуковое исследование является золотым стандартом диагностики ТГВ, оно не всегда позволяет достоверно дифференцировать «свежий» тромбоз давностью в несколько дней и

относительно давнее поражение, когда уже всюду проходят процессы ретракции кровяного сгустка [38].

Клиницисты зачастую используют косвенные ультразвуковые параметры, которые могут указывать на возраст сгустка – размер вены, наличие коллатерального кровотока и степень эхогенности тромба [49, 65, 116]. После эпизода ТГВ происходит процесс ремоделирования, затвердевания тромба, меняется его однородность, а также параметры эластичности. Все эти факторы могут быть оценены на основании данных эластографии. В результате проведения эластографии жесткость ткани исследуется путем измерения отношения напряжения к деформации, называемого «модулем Юнга» и выраженного в единицах давления [1, 116].

Очевидно, что, обладая знанием о фактической давности тромбоза, параметрах эластичности тромба, врач будет иметь возможность выбора наиболее оптимальной тактики лечения.

В структуре лечения ТГВ и профилактики ПТБ, наряду с модификацией образа жизни, широко используют эластичный компрессионный трикотаж и флеботропные препараты [53, 155]. Перспективным хирургическим направлением в лечении ТГВ служит катетерный тромболизис, который может быть в разные сроки дополнен стентированием подвздошных вен, что снижает риск развития тяжелой ПТБ [4, 7, 45, 64].

Учитывая распространенность проблемы и неудовлетворенность результатами лечения, ведется поиск оптимального лечебно-диагностического алгоритма. Появление новых знаний, малоинвазивных методов лечения, а также совершенствование диагностических методов позволят улучшить эпидемиологическую ситуацию по данной нозологии.

### **Цель исследования**

Улучшить результаты лечения пациентов с острым проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

### **Задачи исследования**

1. Оценить отдаленные результаты лечения пациентов с острым проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей.
2. Определить влияние сроков стентирования на частоту развития посттромботической болезни, тяжесть ее проявлений, оцененных по шкале Villalta.
3. Определить чувствительность тромба к тромболитическому лечению на основании данных сдвиговой эластографии.
4. Разработать и внедрить лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с острым проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

### **Новизна**

Создан лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с острым проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Доказано влияние сроков стентирования на частоту и тяжесть посттромботической болезни.

Обнаружена корреляция между параметрами эластичности тромба и результатом тромболитического лечения.

### **Практическая значимость**

На основании полученных результатов разработан лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с острым проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Разработаны методологические принципы, призванные содействовать прогрессу научных исследований по данной проблеме.



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

- 1.** Выполнение селективного тромболизиса с ранним устранением резидуальной обструкции посредством стентирования позволяет снизить частоту и тяжесть посттромботической болезни.
- 2.** Проведение сдвиговой эластографии позволяет определить зрелость тромба, его чувствительность к тромболитическому лечению.

## **Внедрение в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу сосудистого отделения ФГБУ «Клиническая больница № 1» (Волынская) Управления делами Президента РФ, а также в педагогическую практику ФГБУ ДПО «ЦГМА».

## ГЛАВА I

### Обзор литературы: острый венозный тромбоз – клиника, диагностика и возможности эндоваскулярного лечения

#### 1.1 Эпидемиология и клиническая картина венозного тромбообразования

Около двух третей эпизодов венозных тромбообразований проявляются как ТГВ нижних конечностей, у одной трети отмечается манифестация в виде тромбоэмболии легочной артерии. Основными исходами перенесенного венозного тромбоза являются: посттромботическая болезнь, ТЭЛА, посттромбоэмболическая легочная гипертензия [77, 93]. Нередкими являются летальные исходы, которые наступают примерно у 6% пациентов после эпизода ТГВ и у 10% пациентов с ТЭЛА [32]. По данным аутопсий, частота смертности от ТЭЛА достигает 30%, что указывает на тот факт, что многие ТЭЛА являются клинически скрытыми и их не всегда удается диагностировать прижизненно. Смертность от тромботических осложнений меньше среди пациентов с идиопатическим венозным тромбозом и больше среди тех, у кого тромбоз возник на фоне онкологического заболевания [67].

Частота встречаемости ТГВ экспоненциально возрастает в возрасте от 20 до 80 лет. Ежегодная частота ТГВ увеличивается с 1,8 на 1000 в возрасте от 65 до 69 лет до 3,1 на 1000 в возрасте от 85 до 99 лет [165]. В проведенном эпидемиологическом исследовании частота ТГВ среди лиц в возрасте 85 лет и старше была в 13 раз выше, чем среди лиц в возрасте 45-55 лет, при абсолютной частоте 7 на 1000 в год [175].

У пожилых людей частота ТЭЛА и ТГВ значительно возрастает. Среди основных причин повышения риска тромбоза можно выделить наличие

ассоциированных заболеваний, провоцирующих увеличение коагуляционного потенциала [165].

В недавно проведенном исследовании, в котором приняли участие здоровые добровольцы, было обнаружено, что ежегодная встречаемость тромбоза глубоких вен составляет 122 случая на 100 000 человек. Проведенное популяционное исследование показало, что общая средняя заболеваемость острым ТГВ составляет 48 случаев на 100 000 человек в год. Также в данном исследовании было зарегистрировано 50 случаев ТГВ у 100 000 женщин и 47 ТГВ у 100 000 мужчин [32, 67, 165].

Что касается расовой принадлежности, в проведенном Калифорнийском исследовании годовая заболеваемость ТГВ на 100 000 человек составила: 23 человека европеоидной расы, 29 пациентов африканской расы, 14 латиноамериканцев и 6 представителей монголоидной расы и жителей островов Тихого океана [189].

Выраженность и характер клинической картины острого ТГВ зависит от расположения, протяженности тромбоза, а также степени сужения пораженного сегмента сосуда. Анатомически выделяются три варианта – изолированный тромбоз икроножных вен (дистальный), бедренно-подколенный и подвздошно-бедренный тромбоз [108].

Клинические проявления острого ТГВ не являются достоверными для постановки диагноза и выбора тактики лечения. Выявленные признаки могут быть связаны с другими клиническими состояниями, как, например, с лимфедемой, посттромботической болезнью, тромбозом поверхностных вен, липодерматосклерозом, последствиями перенесенной травмы опорно-двигательного аппарата и наличием кисты Бейкера. Среди всех пациентов, направленных к сосудистому хирургу с описанными выше жалобами, только у 12-31% выявляется ТГВ [31, 174].

Характерные симптомы острого ТГВ имеют широкий диапазон чувствительности и специфичности: боль в икрах – чувствительность 75%-

91% и специфичность 3%-87%; отечность нижних конечностей – чувствительность 35%-97% и специфичность 8%-88% [28, 30, 62, 72, 78, 92].

Ни один из признаков или симптомов не является достаточно патогномоничным [126].

В одном из проведенных клинических исследований отеки в анамнезе были обнаружены у 83% пациентов с ТГВ, они также присутствовали у 63% пациентов с клиническими подозрениями, но без подтвержденного ТГВ. Боль в конечности присутствовала у 51 и 41% пациентов с ТГВ и без него, соответственно [14].

С учетом неспецифичности клинической картины острого ТГВ постановка диагноза и назначение лечения могут занимать длительный срок. В проведенном исследовании среди 2047 пациентов с симптоматическим ТГВ диагноз был установлен в течение 5 дней после появления симптомов только у 47,1%, в то время как у 22,6% он был отсрочен более чем на 10 дней [9].

Такое расхождение во времени постановки диагноза может быть объяснено тем, что клинические признаки тромбоза глубоких вен могут проявляться позже истинного времени его возникновения. Согласно проанализированным данным, пациенты в среднем обращаются за медицинской помощью через 4,4 дня после появления симптомов [42]. Таким образом, данные анамнеза, собранные со слов пациента, не всегда соответствуют фактическим срокам развития тромбоза. Это, в свою очередь, может привести к возникновению тактических ошибок при выборе метода лечения пациента.

## **1.2 Патофизиология венозного тромбообразования, актуализация данных**

С учетом основной теории тромбообразования и провоцирующих факторов в патогенезе отдельно подчеркивается значимость в процессе

клапанных синусов и прилегающих структур [122]. В проведенных исследованиях в ходе аутопсии было подтверждено, что клапанные синусы являются наиболее частыми местами возникновения тромбоза [168]. В результате ангиографического исследования было продемонстрировано, что после введения контрастного вещества в вену оно задерживается в клапанных зонах до 27 минут [105].

Застой в клапанном синусе совместно с ассоциированными провоцирующими факторами приводит к гипоксии, повышению гематокрита, формированию гиперкоагуляционной среды. Гипоксия, в свою очередь, способствует повышению уровня белков адгезии, таких как фактор фон-Виллебранд и Р-селектин на эндотелии сосуда, что приводит к привлечению лейкоцитов и тромбоцитов. Тканевой фактор считается инициатором коагуляции и вместе с Р-селектином является важным компонентом тромбообразования [47].

По мере разворачивания коагуляционного каскада фибрин, эритроциты и тромбоциты образуют венозный тромб [69]. Морфология тромба представлена двумя областями: богатой красными клетками крови и фибрином части тромба, расположенной параллельно эндотелию, и белого тромба, представленного тромбоцитами, которые проходят внутри красного тромба, разделяя его. Эти линии называются линиями Зана [158].

Для более глубокого анализа и с целью понимания процесса тромбообразования были проведены экспериментальные работы на животных моделях. В ходе эксперимента проводилась симуляция условий тромбообразования путем частичной или полной перевязки полых вен [21, 22, 39].

Через шесть часов после возникновения стеноза нижней полых вен высвобождались адгезивные белки (фактор фон-Виллебранда из телец Вейбеля-Паладе), что опосредовало привлечение тромбоцитов к эндотелию [21]. Стоит отметить, что у мышей с дефицитом фактора фон-Виллебранда

или с дефицитом тромбоцитов тромб в эксперименте не образовывался [21, 22].

Отсутствие на мембране рецепторов гликопротеина предотвращало образование тромба в эксперименте [22].

В дополнение к тромбоцитам, нейтрофилы, как оказалось, имели важное значение в проведенном эксперименте [22,40]. Р-селектин, находящийся на активированном эндотелии, способствовал первоначальному привлечению нейтрофилов. В тромбе активированные нейтрофилы образуют внеклеточные ловушки, проявляющие прокоагулянтную активность [25, 60, 148].

Внеклеточные ловушки, помимо нейтрофилов, включают также тканевый фактор, фактор Хагемана и могут связываться с тромбином. Эффект описанных ловушек, предположительно, вызывается протеазами или катионными белками, такими как дефензины и гистоны. Гистоны обладают высоким сродством к фосфолипидам, и их связывание с мембранами приводит к образованию пор, через которые идет приток ионов кальция [88, 130, 167, 192].

Гистоны взаимодействуют с тромбомодулином и протеином С и ингибируют опосредованную тромбомодулином активацию протеина С [13].

Как следствие, гистоны дозозависимо увеличивают выработку тромбина в плазме крови. *In vitro* было показано, что внеклеточные ловушки стимулируют образование и отложение фибрина, а также расщепляют ингибитор пути тканевого фактора и усиливает активность фактора Ха [22, 50, 68, 101]. В целом, наблюдения *in vitro* и *in vivo* показывают, что нейтрофильные ловушки могут влиять на возникновение, прогрессирование и разрешение ТГВ. Необходимо проведение дальнейших исследований, которые позволят ответить на вопрос, можно ли использовать внеклеточные нейтрофильные ловушки как субстрат для разработки новых, более эффективных и безопасных тромболитических препаратов.

## **1.3 Факторы, провоцирующие тромбообразование**

### **1.3.1 Резидуальная венозная обструкция**

Остаточная венозная обструкция у пациентов с предшествующим тромбозом глубоких вен нижних конечностей была признана независимым фактором риска повторного развития венозного тромбоза, а также маркером персистирующего протромботического заболевания [29].

По данным проведенного систематического обзора литературы, резидуальная венозная обструкция, обнаруженная в течение трех месяцев после перенесенного тромбоза, провоцировала развитие ретромбоза [172].

В другом когортном исследовании, включавшем 55 пациентов с ТГВ в анамнезе в течение последних 33 месяцев, использовалось ультразвуковое исследование для изучения эхогенности остаточного тромбоза как маркера рецидива [104].

Было подтверждено, что УЗИ позволяет предсказать рецидив в 75% случаев, и было предложено использовать гипоэхогенные тромбы в качестве прогностического маркера рецидива ТЭЛА [104].

В результате проведенного когортного исследования, в котором приняли участие 313 пациентов с проксимальным венозным тромбозом, было отмечено, что коэффициент опасности повторной тромбоэмболии составил 2,4 (95%ДИ, от 1,3 до 4,4;  $p = 0,004$ ) для персистирующего остаточного тромбоза по сравнению с венами, которые считались реканализованными [133].

Предполагалось, что поврежденная эндотелиальная стенка и стаз крови, связанный с остаточным тромбом, способствуют рецидиву тромбоза в месте повреждения. В последующем было замечено, что новые тромботические наложения также развиваются в непораженной конечности или манифестируют в виде ТЭЛА [134]. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

### 1.3.2 Нетромботический стеноз: синдром Мэй-Тернера

Еще в 1851 году было замечено, что ТГВ в 5 раз чаще встречается в левой нижней конечности, чем в правой. Лишь в 1957 году было описано утолщение левой общей подвздошной вены, в месте ее пересечения с правой общей подвздошной артерией. В месте артериовенозного контакта формировался фокальный сегментарный венозный фиброз или образование, так называемая «шпора», что выступало причиной подвздошно-бедренного ТГВ слева. Было проведено исследование 430 аутопсий, в 22% образцов присутствовали признаки, характерные для поражения левой общей подвздошной вены.

Данные поражения были классифицированы в зависимости от расположения участка венозного фиброза по отношению к просвету вены. Таким образом, описано три типа поражения:

- боковая «шпора» - нежная перепонка, выступающая подобно валику из медиальной или латеральной стенки в сторону просвета;
- центральная «шпора» – просвет вены может быть поделен на большое количество полей, ориентированных по всей длине вены;
- частичная облитерация – практически полная окклюзия сосуда с сохранением множественных каналов в его просвете [103].

Сдавление соседней артерией, ее пульсация и травмирование вены о поясничные позвонки приводят к нарушению целостности эндотелия вены, развитию микрососудистой травмы. В стенке вены начинают накапливаться эластин и коллаген. Распространенность симптоматической компрессии левой общей подвздошной вены правой общей подвздошной артерией неизвестна, однако, по оценкам, она встречается у 18-49% пациентов с тромбозом глубоких вен левой нижней конечности [137].



Существование сдавлений подвздошных вен и наличие внутрипросветного спаечного процесса имеет бóльшую патогенетическую значимость, чем считалось ранее. Нетромботические поражения подвздошных вен обнаруживаются так же часто, как и посттромботическая обструкция, при хроническом заболевании вен нижних конечностей. Нетромботическое поражение захватывает общую и наружную подвздошные вены любой нижней конечности [119]. Стоит отметить, что бессимптомная компрессия подвздошных вен может быть вариантом нормы у здоровых пациентов [ $> 50\%$  компрессия у  $25\%$  пациентов] [139].

Имеется несколько разновидностей СМТ. Выделяют классический тип – который встречается у лиц женского пола в возрасте от 20 до 40 лет с острым ТГВ, с известными факторами риска ТГВ или же без них. Менее распространенное явление – пациенты с прогрессирующей болью, односторонним отеком левой нижней конечности, варикозным расширением вен с или без венозных язв без идентифицируемого ТГВ.

Проведение флебографии или внутрисосудистого ультразвукового исследования позволяет идентифицировать три распространенных ангиографических паттерна поражений, связанных с СМТ. К ним относятся очаговый стеноз, окклюзия короткого сегмента левой общей подвздошной вены, острый тромбоз подвздошно-бедренного сегмента вены с основной шпорой / поражением, обнаруживаемый после тромболизиса, и хронический изолированный тромбоз левой общей и наружной подвздошных вен с коллатеральями, возникающими из общей бедренной вены [125].

Лечение следует проводить только симптомным пациентам. Проведение ВСУЗИ и контрастной флебографии позволяет выбрать оптимальную тактику лечения с возможным проведением ангиопластики и стентирования для предотвращения хронической венозной недостаточности, язвенного дефекта, венозной экземы и прочих проявлений ПТБ [19].

### 1.3.3 Посттромботическая болезнь

Основным хроническим осложнением острого ТГВ является ПТБ [2]. Несмотря на раннее выявление ТГВ и применение рекомендуемой антикоагулянтной терапии часто происходит необратимое воспалительное повреждение венозной стенки, ее утолщение и развитие рубцовой деформации клапанных структур [109].

Клиническая картина ПТБ становится очевидной после появления несостоятельности клапанов, что приводит к возникновению вертикального венозного рефлюкса и хронической венозной гипертензии [81].

ПТБ является хроническим заболеванием, которое в зависимости от степени тяжести приводит к развитию отека и боли в нижних конечностях, кожным изменениям, перемежающейся венозной хромоте, а в тяжелых случаях – к развитию венозных трофических язв. При проведении дифференциальной диагностики картина ПТБ может быть похожа или не очевидна за счет наличия хронической сердечной недостаточности, лимфедемы, ожирения, диабета, заболевания периферических сосудов, а также может усугублять их [2].

Для определения степени тяжести ПТБ была разработана шкала Villalta. Симптомы ПТБ оцениваются по шкале от 0 до 3 баллов в зависимости от степени выраженности каждого фактора, что в сумме баллов больше 5 позволяет подтвердить диагноз [183]. ПТБ является критически важной нозологией, изматывающей пациентов и очевидно снижающей качество их жизни. ПТБ можно поставить в один ряд с такими хроническими заболеваниями, как диабет, артрит, стенокардия, застойная сердечная недостаточность и рак. ПТБ является особенно частым исходом после перенесенного подвздошно-бедренного тромбоза. Это объясняется сниженными компенсаторными возможностями в образовании венозных коллатералей, что, напротив, характерно для дистального тромбоза вен

голени/стопы. Подвздошно-бедренный тромбоз также является важным предиктором рецидива ТГВ [38, 81, 123, 132, 195].

Очевидным ПТБ становится только через месяцы или годы после эпизода ТГВ. В течение 10 лет наблюдения за пациентами с ранее перенесенным ТГВ у 60-80 % пациентов имелась трофическая язва или хронический венозный отек, боли [38]. Подвздошно-бедренный ТГВ составляет примерно 20 % всех ТГВ, при этом в 66 % развивается ПТБ и в 10-15% развиваются венозные трофические язвы [81, 181]. Наряду с модификацией образа жизни в лечении ПТБ также широко используются эластичный компрессионный трикотаж и флеботропные препараты, хотя их эффективность является спорной [53]. В терапевтическом алгоритме в последнее время стал применяться катетерный тромболизис для лечения острого ТГВ с целью профилактики развития последующего ПТБ. Стоит отметить, что частота ПТБ снизилась, но сопутствующее улучшение качества жизни пока не доказано [53].

#### **1.4 Клиническая и инструментальная диагностика острого венозного тромбоза глубоких вен нижних конечностей**

Клиническая картина ТГВ зависит от степени обструкции пораженного венозного сегмента, локализации и протяженности тромба. Для оценки вероятности ТГВ был разработан ряд балльных систем и шкал. В Соединенных Штатах наиболее широко используемой системой оценки вероятности развития ТГВ является шкала Wells [186]. В оригинальной трактовке данной шкалы пациенты разделялись в зависимости от риска развития ТГВ на три группы: высокого, среднего и низкого риска соответственно. Разделение происходило на основании наличия или отсутствия 9 клинических критериев. При использовании данной шкалы ТГВ был задокументирован у 5% пациентов из группы низкого риска и у 53% из группы высокого риска [188]. Несколько лет спустя шкала Wells была

пересмотрена и был включен критерий «ранее задокументированного ТГВ» [187].

В 2012 г. в рекомендациях Национального института здравоохранения и повышения качества медицинской помощи (NICE) чувствительность и специфичность критериев Wells для ТГВ оценивались в 77-98% и 38-58% соответственно [71]. Хотя чувствительность критериев Wells может быть достаточно высокой, из этих данных становится ясно, что балльную систему нельзя использовать в качестве единственного диагностического метода ТГВ. Тем не менее, она является чрезвычайно важной для клинической оценки, стратификации пациентов и определения дальнейшей диагностической стратегии. Как и критерии оценки Wells, анализ показателя D-димера имеет высокую чувствительность и относительно более низкую специфичность для диагностики ТГВ, которые согласно рекомендациям NICE оцениваются в 75-100% и 26-83% соответственно [71].

Тест измеряет D-димер, продукт деградации фибрина, который образуется в результате фибринолитической реакции на образование тромбов в организме. Однако повышение уровня D-димера не является специфичным признаком тромбоза, поскольку его уровень может повышаться при имеющихся злокачественных новообразованиях, воспалительных процессах, беременности и заболевании печени. Он также увеличивается в послеоперационном периоде и после перенесенных травм. Учитывая его высокую чувствительность, анализ D-димера может помочь исключить ТГВ у пациентов с низким риском, особенно в сочетании с использованием шкалы Wells или ультразвуковым исследованием. УЗИ является методом первой линии для диагностики ТГВ, поскольку этот метод безопасен, легко доступен, экономически эффективен и надежен [84, 137, 184]. Он позволяет определить размер, характер и степень окклюзии тромба. Во время исследования с помощью ультразвукового датчика проводят компрессионную пробу для определения ригидности венозной стенки и

соответственно наличие тромбоза. Дополнительные возможности предоставляются с использованием дуплексного или цветового доплеровского исследования. Одним из ограничений УЗИ стоит выделить его низкую диагностическую возможность в описании дистального тромбоза. В проведенном мета-анализе оценили совокупную чувствительность УЗИ для проксимального и дистального ТГВ в 94,2% и 63,5% соответственно [58]. Стоит отметить, что обнаружение проксимального тромбоза является прогностически более важным, в отличие от дистального, что объясняется более высокими рисками венозных тромбоэмболических осложнений [61]. Диагностика с помощью УЗИ может дополняться выполнением оценки по шкале Wells и анализом значений D-димера. Пациентам с отрицательным D-димером, у которых ТГВ «маловероятен», УЗИ выполнять не стоит. Однако тем же пациентам, но с увеличением уровня D-димера рекомендуется выполнение УЗИ. Наконец, у пациентов с сопутствующей патологией, связанной с повышенным уровнем D-димера, ориентироваться рекомендуется именно на данные УЗИ, не на показатели D-димера [61].

К другим возможностям диагностики ТГВ можно отнести контрастную флебографию, компьютерную томографию и магнитно-резонансную флебографию. Контрастная флебография не так давно выделялась в качестве золотого стандарта диагностики ТГВ нижних конечностей, однако она ограничена рядом факторов, основной из которых – это наличие рентген-операционной, поскольку исследование инвазивное – доставляет дискомфорт пациенту, оператор-зависимый метод исследования, недооценивается степень тромбоза, поскольку изображение двухмерно, противопоказано пациентам с аллергией на контрастный препарат и наличием тяжелой почечной недостаточности [61, 157].

КТ-флебография является неинвазивным, легкодоступным, высокочувствительным и специфичным методом диагностики ТГВ, а также обеспечивает дополнительное преимущество в виде визуализации

поперечного сечения вены. Это может быть особенно полезно для выявления проксимального ТГВ и анализа пациентов с подозрением на ТЭЛА [173]. Как и стандартная флебография, она сопряжена с таким же воздействием ионизирующего излучения, контрастных веществ, а применение ее так же ограничивается наличием у пациента тяжелой почечной недостаточностью или аллергии на контрастный препарат.

МР-флебография обладает многими преимуществами КТ-флебографии, сходной чувствительностью и специфичностью при диагностике ТГВ, однако не требует применения ионизирующего излучения [150]. Кроме того, для визуализации глубоких вен можно применять различные последовательности импульсов без необходимости использования контрастного вещества. Недостатки МР-флебографии – высокая стоимость, необходимо совместимое оборудование, на котором будет технически возможно выполнение исследования [150].

Наряду с растущим количеством данных, подтверждающих необходимость катетерных вмешательств при ТГВ, множество катетеров, проводников и устройств, традиционно используемых в артериальной эндоваскулярной хирургии, теперь применяются для лечения ТГВ. Вместе с тем, совершенствование аппаратуры и возможностей диагностики позволяет в ранние сроки диагностировать патологию. Одновременное совершенствование методов визуализации приводит к повышению способности эффективно диагностировать патологии венозной системы и оценивать полученные результаты.

Одной из используемых методик визуализации при ТГВ является внутрисосудистое ультразвуковое исследование. Методика внутрисосудистой визуализации является инвазивной процедурой, обеспечивающей интралюминальную визуализацию вены. Магнитно-резонансная флебография и компьютерная томография позволяют проводить пред- и послеоперационную диагностику, в то время как внутрисосудистое

ультразвуковое исследование используется интраоперационно и предоставляет дополнительную информацию, интерпретация которой позволяет корректировать ход оперативного вмешательства для получения наиболее оптимального результата.

Традиционно ВСУЗИ обеспечивает двумерное изображение в сером цветовом спектре и позволяет различать слои кровеносного сосуда. В венах большого и среднего размера эти слои менее разграничены из-за гораздо более тонкой природы медиального и адвентициального слоев. Интимальный слой выглядит ярко-эхогенным, тогда как медиа и адвентиция дают меньше эхосигналов и менее четко разграничены.

Использование методики ВСУЗИ в венах может предоставить ценную информацию о дефектах просвета, степени стеноза. Сигнал, полученный от тромботического сгустка, имеет разную степень эхогенности.

У пациентов с реканализованным ТГВ в просвете вены могут присутствовать множественные фиброзные тяжи, «шпоры» и трабекулы. Во время проведения флебографии значение данных образований в формировании стеноза вены может быть недооценено; ВСУЗИ, напротив, позволяет четко визуализировать и оценить значимость стеноза и решить вопрос о дальнейшей тактике лечения [107].

Возможности ВСУЗИ в оценке обструктивных поражений были подтверждены в ряде сравнительных исследований. В одном из них сравнили ВСУЗИ и трансфеморальную флебографию у пациентов с подозрением на хроническую обструкцию подвздошных вен. Тот стеноз, который на флебографии был оценен в 50%, на ВСУЗИ был пересмотрен и интерпретирован как 80%, что привело к изменению тактики дальнейшего лечения [120].

При выполнении ВСУЗИ важно помнить об артефактах изображения. Во-первых, при использовании системы, для которой требуется проводник, в месте расположения проводника будет происходить выпадение изображения

на 15 градусов. Использование двухканальных датчиков позволяет решить эту проблему, поскольку в ходе исследования проводник может быть удален. Во-вторых, акустическая тень может возникать из-за наличия кальцификаций в просвете сосуда, от страт ранее имплантированного стента или кавал-фильтра, что может несколько ограничить визуализацию [107].

#### **1.4.1 Сравнительный анализ методов диагностики острого венозного тромбоза**

Поскольку золотым стандартом диагностики на сегодняшний день является ВСУЗИ, сравнение по эффективности остальных методик будет проводиться именно с ним [138].

В проведенных исследованиях при проведении ВСУЗИ значимость обнаруживаемых стенозов была на 0-30% выше, чем при флебографии [52, 102, 151].

В том числе, при выявлении значимого стеноза по ВСУЗИ не на всех флебографиях можно было видеть коллатеральной сети как один из признаков персистирующего стеноза. Особенно это отмечалось при оценке стеноза правой общей подвздошной вены. При наличии стеноза >50% слева (по данным ВСУЗИ) коллатеральная сеть обнаруживалась при флебографии у 85% пациентов [151].

Уменьшение общего диаметра вены было недооценено на 11% при флебографии, а точность в определение стеноза – на 15% по сравнению с ВСУЗИ [162].

Также недостаточно точными были данные оценки резидуального стеноза после проведенных вмешательств: 14% при флебографии и 25-28% при выполнении ВСУЗИ [51].

Из-за результатов ВСУЗИ план лечения был пересмотрен у 57 из 100 пациентов в одном исследовании. Чаще всего это происходило из-за того, что при флебографии не удалось обнаружить значительного поражения по



сравнению с ВСУЗИ (41 из 57; 72%). Изменение плана лечения включало увеличение количества стентов у 13 пациентов (23%) и отказ от стентирования у 3 пациентов (5%). При выполнении ВСУЗИ венозные спайки были выявлены у 82.3% и 36.2% пациентов, в то время как при флебографии только в 3.1% и 3.2% процентов случаев [52].

Согласно исследованию, в котором для оценки степени стеноза использовалась МР-флебография, погрешность в оценке диаметра подвздошных вен может достигать 27-60%, что не позволяет выбрать оптимальный размер стента и рассмотреть предварительно зону его посадки [94].

По данным проведенного исследования был сделан вывод, что КТ-флебография является достаточно точным методом, чувствительность и специфичность которого составила 94.0% и 79.2% соответственно. Также данная методика оказалась предпочтительной в определении изменений области бифуркации нижней полой вены, места, наиболее уязвимого для ВСУЗИ. Следовательно, КТ-флебография может использоваться в качестве метода предоперационной диагностики, однако интраоперационное применение ВСУЗИ является золотым стандартом, поскольку, в отличие от КТ, позволяет в режиме реального времени оценить состояние венозного русла со стороны просвета сосуда [145].

#### **1.4.2 Методики оценки эластичности тромба**

Несмотря на повсеместное применение ультразвукового ангиосканирования как метода скрининга, обладающего чувствительностью и специфичностью более 95% при диагностике ТГВ, он не позволяет в полной мере проводить дифференциальную диагностику между острым и хроническим ТГВ [37]. Определение времени возникновения ТГВ до сих пор остается в значительной степени не стандартизированным параметром, который чаще всего базируется исключительно на клинической картине,

описываемой пациентом. Очевидно, что, обладая знанием о фактической давности тромбоза, врач будет иметь возможность выбрать наиболее оптимальную тактику лечения: консервативного или интервенционного.

После эпизода ТГВ проходит процесс ремоделирования, затвердевания тромба, меняется его однородность, а также параметры эластичности. При этом ткани, расположенные вокруг сосуда, остаются неизменными. Все эти факторы могут быть оценены в результате применения эластографии. В ходе данного исследования жесткость ткани может быть оценена путем измерения отношения напряжения к деформации (т. е. степени деформации объекта при воздействии внешней силы), называемого «модулем Юнга» и выраженного в единицах давления. Эластичность исследуемой структуры представляется в цветном спектре, где красный цвет – наиболее эластичная структура, зеленый цвет – средняя степень эластичности, синий цвет – наиболее ригидное образование [70]. Выделяют несколько методик выполнения эластографии.

#### **1.4.2.1 Ультразвуковая деформационная (компрессионная) эластография**

Применение методики деформационной эластографии выполняется с использованием анализа деформации, вызванной сжатием датчиком интересующего сегмента вены с последующим измерением вызванной деформации относительно окружающих тканей [5,178]. Полученная эластограмма с помощью программного обеспечения наносится в цветовой шкале на нативную съемку в В-режиме, что позволяет оценить жесткость исследуемых структур [75].

В проведенных гистологических исследованиях венозных тромбов было замечено увеличение количества фибробластов и выработки коллагена по мере старения тромба. Примерно через две недели после формирования тромботического сгустка, как правило, появляются признаки прогрессирующей организации внутри тромба с сформированными

коллагеновыми нитями, очаговыми кальцификатами внутри тромба и фиброзным утолщением венозной интимы [55].

В проведенном отечественном экспериментальном исследовании на грызунах, хирургическим путем индуцировался тромбоз с последующим выполнением УЗИ эластографии и анализом собранных данных. В итоге было выявлено, что давно сформированные тромбы имеют более высокий модуль Юнга и более однородную эхотекстуру, чем свежие тромбы. Это говорит о преобладании жестких структур в толще хронического тромба [44].

В аналогичных зарубежных работах были получены схожие результаты, подтверждающие применимость эластографии [10, 55].

А также было отмечено, что наиболее выраженные изменения в эластичности тромба происходили между 6-м и 12-м днями [55].

Несмотря на то, что проведенные эксперименты подтвердили гипотезу об измерении жесткости тромба и ее зависимости от времени и что эластография может эти изменения оценить, ни одно из этих исследований не предоставило фактического метода оценки возраста тромба по результатам измерения деформации. Поэтому была разработана модель стадирования, которая оценивала возраст тромба по измеренной деформации тромба, по отношению к стенке сосуда [190].

Примененная к индуцированным тромбам у крыс, эта модель оценивала возраст тромба с погрешностью в пределах 0,8 дня от истинного возраста; эти результаты позволяют предположить, что подобная модель может быть разработана для анализа тромботического сгустка у человека. Применили эластографию у пациентов с ТГВ с известным возрастом от начала симптомов. У пациента с 3-летним хроническим тромбом УЗИ выявило однородную эхогенность и относительную повышенную твердость по сравнению со стенкой сосуда. В подостром тромбе 25-дневной давности этот тромб демонстрировал гораздо более неоднородный профиль деформации, и большая часть тромба была мягче стенки сосуда [44].

Хотя в первоначальном исследовании участвовали только два пациента, аналогичный дизайн исследования был реализован в более крупном проспективном исследовании на людях, включавшем 54 пациента, из которых 26 имели острый ТГВ и 28 – хронический ТГВ [146]. В проведенном исследовании величина деформации для острых ТГВ составила 2,75 кПа, в то время как деформация хронических тромбов составила 0,94 кПа. Несмотря на полученные результаты, давность тромбоза среди исследуемой популяции сильно различалась: средний возраст острых тромбов составлял 5,7 дней, а хронические тромбы были старше 8 месяцев. Более того, в данном исследовании не рассматривались различия между острыми и подострыми тромбами. Таким образом, исследование лишь продемонстрировало, что при дифференцировании возраста тромба показатели эластографии соотносились с показателями экзогенности тромба, которые были получены в В-режиме.

В исследовании, проведенном в 2017 году, приняли участие 127 пациентов с ТГВ [194]. В этом исследовании использовалась пятибалльная шкала оценки, первоначально разработанная для оценки эластичности узлов щитовидной и молочной желез, при этом оценка 1 указывает на эластичность (зеленый цвет на снимке) и высокую степень деформируемости, а оценка 5 указывает на жесткость всего поражения и окружающих тканей (синий цвет на снимке). Это исследование подтвердило способность УЗИ-эластографии измерять различия в возрасте тромба. Коэффициент деформации в группе хронического тромбоза и группе подострого тромбоза был выше, чем в группе острого тромбоза ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ), а коэффициент деформации в группе хронического тромбоза был выше, чем в группе острого и подострого тромбоза ( $p < 0,05$ ).

#### 1.4.2.2 Ультразвуковая сдвиговолновая эластография

Это неинвазивный метод визуализации, анализирующий смещение тканей под воздействием сфокусированного ультразвука [110]. Впервые данная методика для оценки времени тромбообразования была использована *in vivo* [112]. В исследовании индуцировался тромбоз во внутренней яремной вене кроликов. Средний модуль Юнга изменялся от  $1,0 \pm 0,6$  кПа (через 10 минут), до  $5,3 \pm 1,6$  кПа (через 2 часа) и, наконец, до  $25,0 \pm 6,8$  кПа (через 14 дней). *Ex vivo* оценка сегмента сгустка, проведенная через 2 недели, подтвердила результаты измерений *in vivo* [10, 55, 190, 191].

Одинаковы ли сроки этих сдвигов при трансформации тромба у человека, неизвестно, но эти результаты дают ощутимую отправную точку для будущих исследований на людях.

В аналогичном исследовании оценивались тромбы НПВ у кроликов, индуцированные от 2 часов до 2 недель с последующим выборочным гистологическим анализом тромбов [98].

В этом исследовании оценивали «верхушку», «тело» и «хвост» тромботического сгустка. Как и в ранее описанном исследовании, модуль Юнга увеличивался по мере созревания тромба. Однако было выявлено, что в «верхушке» затвердевание наблюдалось на 4 и 6 сутки, в «теле» – на 4 и 7, в «хвосте» – на 3 и 6 сутки. Гистологические изменения совпадали с точками перехода на кривой модуль Юнга. В итоге было выдвинуто предположение о стадийности затвердевания тромба и что лучше всего для эластографического анализа подходит тело тромба [112]. Несмотря на перспективность данной диагностической методики, для введения ее в протокол первичной диагностики ТГВ требуется осуществление значительного количества исследований.

### **1.4.2.3 Возможности МРТ в определении чувствительности тромба к тромболитическому лечению**

Считается, что тромболитическая терапия более эффективна в ранние сроки тромбоза, в то время как более старые тромботические массы могут не раствориться.

С учетом предположения было проведено исследование, в котором выполнялась оценка взаимосвязи количества фибрина в тромботическом сгустке и влияния данного фактора на успешность тромболитического лечения. Анализ тромботического сгустка выполнялся с использованием МРТ с введением фибринспецифичного контрастного препарата. В результате было выявлено, что тромбы с наибольшим количеством фибрина образовывались на 7-10 день и были наиболее пригодны для тромболитической терапии. В то время как тромболитический при более ранних (1-2 дня) и поздних (до 21 дня) тромбозах не всегда приводил к желаемому результату [149].

Возраст тромба также не всегда является информативным фактором, определяющим его восприимчивость к лизису. Не все свежие тромбы отвечают на этот метод лечения, что неоправданно подвергает некоторых пациентов геморрагическим осложнениям, в то время как некоторые пациенты с более старыми тромбами, по-видимому, хорошо реагируют на него.

## **1.5 Лечение пациентов с острым проксимальным венозным тромбозом глубоких вен нижних конечностей**

Острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей является тромбоз, развивающийся в срок до 14 суток [74]. ТГВ может быть подразделен на подвздошно-бедренный ТГВ и бедренно-подколенный ТГВ [23, 74].

В клинической практике и в опубликованных научных данных эндоваскулярная терапия ТГВ является специалист-зависимой методикой, подразумевающей применение широкого спектра технологий, в основном, определяющихся предпочтениями конкретного специалиста [74]. Появление новых знаний и методов эндоваскулярного лечения разрастается стремительно, тут будут представлены самые современные и актуальные на момент написания этой главы методики.

Перенесенный острый тромбоз глубоких вен часто манифестирует тромбоемболией легочной артерии или развитием посттромботического синдрома [124]. Своевременное назначение антикоагулянтных препаратов позволяет минимизировать риск развития ТЭЛА, однако отдаленные результаты в виде развития ПТБ подвержены менее перспективным исходам. ПТБ клинически имеет множество проявлений, но общими являются боль в пораженной конечности, тяжесть, отеки и утомляемость, появление изменений кожи, развитие венозных язв. В 2001 году в ходе проведенного крупного (n=1149) проспективного когортного исследования [38] было продемонстрировано увеличение риска рецидива ТГВ в 2.4 раза после перенесенного острого подвздошно-бедренного ТГВ. В другом исследовании [36] было отмечено достоверное увеличение частоты венозной хромоты, ухудшения качества жизни, связанного с эпизодом перенесенного подвздошно-бедренного ТГВ. В проспективном многоцентровом регистровом исследовании исходов венозного тромбоза было продемонстрировано увеличение частоты и тяжести ПТБ в течение 2 лет после перенесенного подвздошно-бедренного ТГВ. В регистр было включено 387 пациентов с острым ТГВ [80, 81]. Эти данные подтверждаются полученными результатами контрольной группы, вошедшей в исследование ATTRACT [26, 83, 177]. В ходе 24 месяцев наблюдения пациентов перенесших подвздошно-бедренный ТГВ было продемонстрировано достоверное увеличение частоты развития ПТБ (51% против 44%) и тяжести

его клинических проявлений (среднее значение по шкале Villalta было на 2 балла выше), чем у больных с бедренно-подколенным ТГВ [26, 83, 177]. Во все временные точки среднее значение качества жизни было существенно хуже у пациентов с подвздошно-бедренным поражением, чем у пациентов с бедренно-подколенным ТГВ [78].

Несмотря на отмеченное наблюдение, не у всех пациентов с подвздошно-бедренным ТГВ развивается инвалидизирующей тяжести ПТБ или венозная язва. У пациентов контрольной группы с подвздошно-бедренным ТГВ, включенных в подисследование ATTRACT, у 28% развились ПТБ средней или тяжелой степени, а у 6% в течение 24 месяцев наблюдения открылась венозная язва. Пациенты с подвздошно-бедренным ТГВ относятся к группе высокого риска, требующей индивидуального рассмотрения пользы и риска от выбранной стратегии лечения.

### **1.5.1 Селективный тромболизис в лечении острого венозного тромбоза: обсуждение клинических исследований и описание методики**

Методики катетерного тромболизиса используются для лечения ТГВ с начала 1990-х годов [111, 156]. Однако совсем недавно, после проведения клинических исследований и переосмысления эффективности и безопасности, методики катетерного тромболизиса утвердились в качестве терапии первой линии при тромбозе глубоких вен нижних конечностей.

Катетерные эндоваскулярные способы лечения произвели настоящую революцию в лечении возникшего или профилактике рецидивирующего ТГВ. В настоящее время наиболее используемыми методиками являются селективный катетерный тромболизис (СКТ), фармакомеханический тромболизис и тромболизис с ультразвуковым усилением.

Использование СКТ позволяет снизить общую дозу необходимого тромболитика и сводит к минимуму системное воздействие препарата (тем самым снижая риски больших кровотечений), одновременно оптимизируя



воздействие литического препарата на тромботический сгусток. Для сравнения, при системном тромболлизисе лекарство доставляется только к периферическим частям и поверхности тромба. Также ограничивающим фактором для системного тромболлизиса являются развивающиеся при окклюзии вены коллатерали, которые служат гемодинамическим шунтом и дополнительно ограничивают доставку тромболитика к тромбу [3]. Абсолютный риск внутричерепных кровотечений после СКТ остается неизвестным, но, по-видимому, встречается достаточно редко [185]. Объединенный анализ 19 исследований показал, что частота внутричерепных кровотечений после СКТ составляет 0-1% [180], тогда как при системном тромболлизисе составляет примерно 3-6% [11] и 0,25-1,5% в случае применения антикоагулянтной терапии [131, 147].

Алгоритм выполнения катетерного тромболлизиса выглядит следующим образом: 1) под контролем ультразвукового исследования выполняется венозный доступ (чаще в подколенной или бедренной вене); 2) проводится диагностическая флебография для определения протяженности тромба; 3) под рентген-контролем в просвет вены вводится катетер с множеством циркулярно расположенных отверстий и позиционируется в толще тромба; 4) затем подключается инфузомат для введения тромболитика в инфузионный катетер.

Обычно это рекомбинантный тканевый активатор плазминогена. Дозировка тромболитика не должна превышать 2 мг в час [45, 178]. В проведенном исследовании, где применялись тканевой активатор плазминогена в дозировке 1 мг/час и урокиназа в дозировке 120 000 Ед/час в лечении ТГВ, первая показала более быстрое достижение эффекта (24 часа против 33 часов,  $p < 0,011$ ) [171]. В другом исследовании тканевой активатор плазминогена применялся в дозировке 0,5 мг/ч, урокиназа в дозировке 120 000 Ед/час в лечении ТГВ. В результате не было выявлено разницы в отношении времени инфузии, частоты успеха, частоты осложнений [170].

В период проводимого лечения обязательно внутривенное введение нефракционированного гепарина. Начальная дозировка нефракционированного гепарина составляет 1000 ЕД в час с последующей коррекцией дозы для достижения АЧТВ в 1.5-2.5 раза выше референсных значений (50-90 сек). Подкожное введение гепарина противопоказано во избежание обширных подкожных гематом.

Пациент находится в отделении интенсивной терапии, где проводится пристальное наблюдение за его состоянием, а также за показателями гемограммы. Доза тромболитика уменьшается вдвое при уровне фибриногена 1.5 мг/л и отключается до восстановления показателей при фибриногене  $\leq 1$  мг/л, а также при возникновении кровотечения. После этого пациентам проводят контрольную флебографию и решается вопрос о дальнейшей тактике лечения, в случае успешного лизиса об имплантации стента [7, 156]. После перевода пациента в палату возобновляется терапевтическая доза антикоагулянтных препаратов и осуществляется переход на длительную пероральную антикоагулянтную терапию.

В отличие от вышеописанного метода тромболитического лечения, существует также и селективный тромболизис сопряженный с одновременным воздействием ультразвуковой энергии малой мощности для улучшения дисперсии лекарственного вещества внутри тромба. Однако, по данным рандомизированного клинического исследования BERNUTIFUL, в которое были включены 50 пациентов с острым подвздошно-бедренным ТГВ, не было получено достоверных различий по эффективности тромболизиса и тромболизиса, усиленного ультразвуком, а также не было отмечено разницы в частоте больших кровотечений и случаев развития ПТБ [46]. Однако стоит отметить, что ограничением данного исследования являлся небольшой размер выборки.

Еще одной разновидностью СКТ является фармакомеханический катетерный тромболизис, который представляет собой комбинацию СКТ с

сопутствующей чрескожной механической тромбэктомией, направленной на улучшение проникновения препарата в тромб, а также на его дальнейшую фрагментацию и аспирацию [86, 182]. В качестве примера можно выделить устройство Angiojet, которое в режиме «powerpulse» проводит инфузию тромболитика и одновременно производит аспирацию тромботического сгустка [33].

К основным преимуществам СКТ можно отнести купирование симптомов острой венозной обструкции и профилактика ПТБ [87].

Существует несколько исследований, сравнивающих применение СКТ совместно с назначением антикоагулянтов, и назначение исключительно антикоагулянтов без тромболитика у пациентов с подвздошно-бедренным ТГВ нижних конечностей. Основной задачей терапии в этих исследованиях была минимизация проявлений хронического болевого синдрома и случаев тяжести ПТБ. Данные исследования показали, что проведение вмешательства имеет лучшие показатели эффективности в сравнении с консервативным ведением, но все эти исследования были одноцентровыми и имели небольшой размер выборки [8, 27, 43].

Наиболее качественная доказательная база для определения преимуществ СКТ при ТГВ была получена в 2 многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях: селективный катетерный тромболитик по сравнению со стандартным лечением острого ТГВ подвздошно-бедренного сегмента (CaVenT) и фармакомеханический катетер-управляемый тромболитик при ТГВ (ATTRACT). Открытое, многоцентровое, рандомизированное контролируемое исследование CaVenT, в котором приняли участие 209 пациентов, продемонстрировало улучшение проходимости подвздошно-бедренного сегмента (65,9% против 47,4%) и более низкую частоту развития ПТБ (41,1% против 55,6%) в случаях применения СКТ по сравнению с теми пациентами, которым назначалась только консервативная терапия, данные результаты сохранялись на

протяжении 24 месяцев и оставались таковыми в течение 5 лет наблюдения [45]. Однако СКТ не улучшил качество жизни в долгосрочной перспективе [63].

Исследование ATTRACT по дизайну аналогично CaVenT, в рандомизацию были включены 692 пациента с острым проксимальным (бедренная, общая бедренная или подвздошная вена) ТГВ. Также были созданы две группы, в одной выполнялся СКТ, в другой группе применялась только консервативная терапия [177]. В исследовании ATTRACT не было обнаружено разницы в частоте его первичной конечной точки, развития ПТБ между 6 и 24 месяцами (47% против 48%;  $p=.04$ ). Однако вторичная конечная точка ПТБ от умеренной до тяжелой степени возникала реже при назначении СКТ (18% против 28%,  $p=.04$ ), а показатели шкалы Villalta (валидизированная шкала оценки тяжести ПТБ) были ниже во все временные точки в течение периода наблюдения ( $p < 0,01$ ) в группе СКТ по сравнению с консервативным лечением.

В проведенном подисследовании ATTRACT, которое включало только пациентов с подвздошно-бедренным тромбозом глубоких вен ( $n = 391$  пациента; 57% от общей популяции исследования), не было обнаружено разницы между частотой развития ПТБ между 6 и 24 месяцами в группах, где назначалась консервативная терапия антикоагулянтами и группой СКТ. Анализ вторичных конечных точек, аналогичный общему исследованию, действительно показал пользу СКТ, при этом в группе СКТ было меньше случаев развития ПТБ от умеренного до тяжелого (18% против 28%,  $p=.021$ ; и 8,7% против 15%;  $p=.048$  соответственно). Полученные данные позволяют предположить, что основные преимущества относительно вторичных конечных точек были достигнуты именно у пациентов с проксимальным ТГВ, которым выполнялся СКТ. У данных пациентов выполнение СКТ также приводило к значимому уменьшению болей и отеков нижних конечностей в течение 30 дней, снижению тяжести ПТБ, тяжесть оценивалась по шкале

Villalta, и значительному улучшению качества жизни [26]. Исследования CaVenT и ATTRACT были подвергнуты критике за низкую частоту имплантации стентов, которая не была обязательной частью протокола исследований. Лишь 16,7% и 28% (39% среди пациентов с проксимальным ТГВ) в двух группах сравнения были имплантированы стенты.

**Таблица 1. Наиболее значимые многоцентровые рандомизированные исследования, в которых выполнялось эндоваскулярное лечение при остром ТГВ.**

	CAVENT [45]	ATTRACT [177]	CAVA [122]
Объем выборки	209	692	184
Возраст	18-75	16-75	18-85
Пациенты с подвздошно-бедренным ТГ	Да	Да	Да
Пациенты с бедренно-подколенным ТГВ	Да	Да	Нет
Болюсное введение препарата	Нет	Да (если вовлечен подколенный сегмент)	Нет
Фибринолитический препарат	rt-PA	rt-PA	Урокиназа
Доза введения	0.01 мг\кг\час	0.01 мг\кг\час	100,000 МЕ\час
Максимальное время тромболизиса	96	30	96
Максимальная дозировка	80 мг	35 мг	9.85 млн МЕ

Используемые устройства для тромбэктомии	Нет	AngioJet, Trellis	Нет
Ультразвуковое усиление СКТ	Нет	Использование допускалось	Да
Венозная ангиопластика	Да	Да	Да
Установка стента	Да	Да	Да

Проведение неоптимальной тромболитической терапии с сохранением резидуальной обструкции можно выделить особенно значимым фактором ретромбоза и неудач в лечении [16, 108].

В исследовании была продемонстрирована связь резидуальной обструкции с качеством жизни пациентов и частотой посттромботической болезни в отдаленном периоде после проведенного СКТ [27].

Стоит отметить сетевой мета-анализ, авторы которого объединили результаты 7 рандомизированных клинических исследований, включая CaVenT, ATTRACT, CAVA. Методология сетевого мета-анализа позволила сравнить результаты отдельных вмешательств между собой. В качестве основного исхода авторы выбрали риск развития ПТБ с оценкой по шкале Villalta и дополнительно оценили проходимость вен, риск развития кровотечений, рецидив ТГВ и летальный исход. Оказалось, что выполнение любого интервенционного лечения ТГВ не снижает риск развития ПТБ.

В то же время, проходимость вен была лучше при использовании СКТ с ультразвуковым усилением (ОШ, 9,5; 95% ДИ, 3,1-29,4) и СКТ (ОШ, 2,0; 95% ДИ, 1,5-2,8) в сравнении с консервативным лечением. Более того, проходимость вен при использовании СКТ с ультразвуком была несколько выше в сравнении с СКТ (ОШ, 4,7; 95% ДИ, 1,6-13,8).

Достоверных различий по риску развития кровотечений, рецидива ТГВ и летального исхода выявлено не было. Обращает на себя внимание относительно невысокий методологический уровень исследований, оценивающих эффективность интервенционного лечения ТГВ [12]. Таким образом, вопрос показаний к хирургическому лечению проксимального ТГВ остается открытым.

### **1.5.2 Катетерные методики лечения острого венозного тромбоза**

Катетерные вмешательства, включая чрескожную механическую тромбэктомия, селективный катетерный тромболизис (СКТ) и фармакомеханическую катетерную терапию (ФМТ), используются в качестве альтернативы или дополнения к системной антикоагуляции при лечении ТГВ. Задача подобных методик заключается в уменьшении количества тромбов, купировании острых симптомов, восстановлении венозного кровотока и сохранении функциональности клапанов с целью предотвращения ПТБ [57, 117, 129].

Устройства для чрескожной механической тромбэктомии проводят разрушение и удаление тромбов из глубоких вен без применения тромболитических препаратов. Устройства для тромбэктомии подразделяются на ротационные, аспирационные, реолитические и устройства для механической фрагментации. [160]. В данном подразделе отдельно рассмотрены методики лечения ТГВ зарегистрированные на территории Российской Федерации, а также для ознакомления будут изложены методики, использующиеся в мировой практике.

#### **1.5.2.1 Устройства для тромбэктомии, зарегистрированные на территории Российской Федерации**

Устройство для реолитической тромбэктомии AngioJet, принцип действия которого основан на эффекте Вентури-Бернулли. Через один просвет подается раствор, создающий давление внутри катетера до 600 атм.,

через второй просвет аспирируется в ретроградном направлении, что формирует зоны разрежения с давлением до - 600 мм рт.ст. Зоны разрежения повреждают тромботические массы и способствуют их эффективной аспирации. Скорость инфузии-аспирации постоянная и составляет 60 мл/мин без риска объемной перегрузки. Катетер ZelanteDVT предназначен для использования в венах диаметром  $\geq 6$  мм. Катетеры Solent Omni и Proxi используются в сосудах диаметром  $\geq 3$  мм. Система AngioJet также оснащена функцией «powerpulse», которая позволяет проводить инфузию тромболитика в тромб.

Анализ результатов применения устройства Angiojet был проведен в исследовании PEARL, в котором приняли участие 329 пациентов. В итоге полный или 50-99% лизис тромба был достигнут у 96% пациентов. Осложнения в виде кровотечений возникли у 4,5% пациентов, ни одно из них не было связано с применением устройства Angiojet[54].

Гидродинамическая тромбэктомическая система JETi™ использует комбинацию аспирации и фрагментации тромбомасс струей солевого раствора, подаваемого под высоким давлением. Внешний канал обеспечивает непрерывную аспирацию тромба, а внутренний наконечник катетера использует струи омывающего раствора для разрушения аспирированного тромба. Устройство JETi также оснащено функцией «HyperPulse», которая позволяет осуществлять селективную инфузию и доставку тромболитиков. В исследовании, посвященном оценке эффективности тромбэктомии с помощью системы JETi при лечении илиокавальных, подвздошно-бедренных и бедренно-подколенных ТГВ (n = 53 конечности, 47 пациентов), восстановление кровотока после использования устройства произошло в 79% конечностей [141]. Побочных явлений в виде ТЭЛА, больших кровотечений или смерти не было. Хотя в исследование были включены пациенты как с острыми, так и с подострыми ТГВ, сравнение эффективности системы JETi



при подострых ТГВ не проводилось. Кроме того, исследование не подразумевало оценки отдаленных результатов лечения.

### **1.5.2.2 Устройства для тромбэктомии, использующиеся в мировой практике**

К катетерам для чрескожной механической тромбэктомии можно отнести Cleaner XTТМ и Cleaner 15ТМ Rotational Thrombectomy System. В указанной системе присутствует проволока, разрушающая тромбы за счет вращательного движения при 4000 об/мин. После фрагментации тромбов они аспирируются через интродьюсер. В системе Cleaner XTТМ используется проволока диаметром 9 мм для удаления тромбов в сосудах небольшого диаметра, а в системе Cleaner 15ТМ проволока имеет диаметр 15 мм для удаления тромбов в сосудах большего диаметра. Система Cleaner также имеет инфузионный порт для введения тромболитических препаратов.

Для оценки эффективности тромбэктомии с помощью аппарата Cleaner в лечении ТГВ было проведено исследование пациентов с острым или подострым ТГВ нижних конечностей ( $n = 41$ ) с отеком нижних конечностей, болью. После первого проведения тромбэктомии у 97,6% пациентов тромб был удален более чем на 50%. В общей сложности у 29 пациентов тромб был полностью удален, у 11 пациентов – на 50-99%. Случаи полного удаления тромба при подостром ТГВ (37,5%) были ниже, чем при остром ТГВ (78,8%). Имел место один эпизод большого кровотечения [90]. В другом исследовании у пациентов с подвздошно-бедренным и/или бедренно-подколенным ТГВ ( $n = 16$ ) частота полного или частичного удаления тромба с помощью системы Cleaner составила 87,5%. У двух пациентов система Cleaner оказалась неэффективной в связи с жесткой структурой тромба и длительностью симптомов более 14 дней [20].

В упомянутых выше исследованиях во время лечения использовалась механическая и тромболитическая инфузионная система устройства Cleaner.

Для предотвращения микро- и макроэмболий использовались фильтры проксимальной защиты. При наличии резидуальной обструкции выполнялась баллонная ангиопластика и/или стентирование. Система ротационной тромбэктомии Cleaner была эффективна при лечении острых подвздошно-бедренных и бедренно-подколенных ТГВ [40,41,42]. Об отдаленных результатах применения системы Cleaner было доложено в исследовании, проведенном Yuksel et al., которое продемонстрировало отсутствие клиники ПТБ у 67,5% пролеченных пациентов после 16 месяцев наблюдения [196].

Аспирационная система Indigo представляет собой систему, состоящую из катетера, сепаратора и вакуумного насоса. В результате чего обеспечивается непрерывная фрагментация и аспирация тромба. Благодаря двойным датчикам давления интеллектуальная аспирационная трубка контролирует кровоток в режиме реального времени. Это позволяет системе автоматически контролировать степень аспирации и снижать кровопотерю, обеспечивая прерывистую аспирацию внутри венозного сегмента и непрерывную аспирацию непосредственно вблизи тромба.

В проведенном исследовании, которое включало 10 пациентов с подвздошно-бедренным ТГВ, использование системы Indigo у шести пациентов позволило удалить более 70% тромба без применения литической терапии. Трех пациентам из-за остаточного тромбоза была выполнена ангиопластика и/или стентирование [99].

Использование этой системы в другом исследовании у пациентов с острым подвздошно-бедренным ТГВ (n = 16) показало успешное удаление тромба более чем на 70% у всех исследуемых пациентов. Осложнений после проведенного лечения не было отмечено. Первичная проходимость через 1-8 месяцев после лечения составила 93,8%, у 85,7% пациентов отсутствовали симптомы ПТБ [144].

Система AngioVac — это устройство для вакуумной тромбаспирации, используемое для удаления свежих, мягких тромбов через вено-венозный

боковой контур. Система использует всасывающую канюлю для сбора фрагментов тромба и, фильтруя полученную кровь, возвращает ее в канюлю для реинфузии. Система имеет саморасширяющийся наконечник воронкообразной формы, предотвращающий закупорку установленной канюли. Для облегчения заведения устройства в сосудистое русло катетер поставляется с наконечником, ангулированным на 20 или 180 градусов.

В регистровом исследовании RAPID были проанализированы данные 91 пациента с острыми и хроническими проксимальными тромбозами. У 73,6% пациентов удаление тромбов превысило 70%, в то время как у 13,2% пациентов удаление тромбов после применения системы AngioVac составило 51-70%. Был зарегистрирован один летальный исход, обусловленный развитием ТЭЛА [113].

У четырех пациентов с проксимальным тромбозом (острый – n = 3; хронический – n = 1) после лечения с помощью системы AngioVac тромб был полностью удален. [35]. В другом исследовании система AngioVac использовалась в качестве альтернативной интервенционной стратегии после неудачного тромболизиса (n = 3). Устройство позволило удалить практически весь тромб из бедренной и подвздошной вены, а также удалить тромбы, мигрировавшие в нижнюю полую вену [166].

Система AngioVac также продемонстрировала 88% эффективность в лечении хронического илиокавального тромбоза, с давностью симптомов более > 28 дней [49]. Стоит отметить, что из-за большого диаметра канюль системы Angiovac лечение ТГВ ограничено применением в нижней полой вене и в подвздошно-бедренном сегменте [89].

Система ClotRiever является устройством для механической тромбэктомии, предназначенным для удаления крупных тромбов. Система состоит из саморасширяющейся нитиноловой воронки и корзинки для улавливания тромбов.

В одной из первых опубликованных серий случаев применения системы ClotTriever (n = 12) у 100% пациентов с острым подвздошно-бедренным, бедренно-подколенным или подвздошно-кавальным ТГВ наблюдалось полное удаление тромбов. Послеоперационных осложнений в виде острого повреждения почек или ТЭЛА отмечено не было. Последующее наблюдение (в среднем через 4 месяца) за 11 пациентами показало, что у 90,9% симптомы ПТБ были минимальными или отсутствовали, а первичная проходимость венозного сегмента составила 80% [18]. В регистровом исследовании ClotTriever Outcomes (CLOUT) оценивалась эффективность системы ClotTriever при лечении пациентов с ТГВ в бедренных, подвздошных венах и в нижней полой вене (n = 244). Удаление тромба более чем на 75% было достигнуто в 90,8% случаев острого, 81,9% подострого и 83,8% хронического ТГВ, при этом тромболитическая терапия в ходе процедур не выполнялась [100]. В общей сложности у 99,6% пациентов лечение требовало один сеанс использования системы с медианой пребывания в стационаре около 1 дня.

### **1.5.3 Выбор наиболее безопасного венозного доступа для проведения тромболитической терапии**

В одноцентровом исследовании, включившем 106 пациентов [41] перенесших СКТ, была проведена рандомизация по выбору венозного доступа. Пациентам из трех групп выполнялся доступ через малую подкожную вену (группа А), большую подкожную (группа Б) или подколенную вену (группа С). Данное исследование не определило влияния какого либо доступа на эффективность тромболитической терапии (группа А: 63,5% ± 7,7; группа Б: 66,9% ± 8,4; группа С: 66,1% ± 2,7) . В мультицентровом рандомизированном исследовании CAVENT [64] частота ПТБ и венозная проходимость не отличались в зависимости от выполненного доступа в подколенную, большеберцовую или общую бедренную вену.

Однако случаи кровотечения регистрировались достоверно чаще при доступе в большеберцовую или общую бедренную вену ( $p < 0,001$ ).

#### **1.5.4 Баллонная предилатация перед стентированием или изолированная ангиопластика у пациентов после проведения тромболитического лечения**

В одноцентровом исследовании [197] 386 пациентам был выполнен СКТ по поводу острого или подострого подвздошно-бедренного ТГВ. Пациенты были рандомизированы по выполнению изолированного СКТ или дополненного выполнением ангиопластики при остаточной венозной обструкции. Пациентам обеих групп выполнялось стентирование при наличии остаточного стеноза. Тяжесть ПТБ через 2 года была одинаковой в двух группах (баллонная ангиопластика  $4,20 \pm 3,05$  по сравнению с отсутствием баллонной ангиопластики  $4,89 \pm 3,45$ ;  $p = 0,08$ ), при этом влияние на качество жизни доказано не было. В ходе анализа полученных результатов в подгруппах выполнение ангиопластики интраоперационно не приводило к улучшению гемодинамической или клинической картины у пациентов с острым ТГВ, однако снижало частоту и степень тяжести ПТБ в отдаленном периоде и способствовало улучшению качества жизни у пациентов с подострым подвздошно-бедренным ТГВ.

#### **1.5.5 Процедура устранения резидуальной обструкции путем имплантации стента**

После проведенного селективного тромболиза, для предотвращения ретромбоза и снижения риска развития ПТБ, а также при сохраняющемся гемодинамически значимом стенозе (50% и более), согласно данным исследований, рекомендуется имплантировать стент. Коррекция резидуальной обструкции, обнаруженной после тромболиза, имеет

ключевое значение для предотвращения ретромбоза, профилактики ПТБ и улучшения качества жизни пациентов [15, 16, 45, 63, 108, 111].

Как правило, используются саморасширяющиеся стенты диаметром не менее 12 мм. для общей бедренной вены, не менее 14-16мм. для общей подвздошной и наружной подвздошных вен и не менее 18-20 мм. для нижней полой вены [19].

Основные преимущества эндоваскулярных вмешательств – восстановление кровотока в подвздошно-бедренном сегменте, быстрое разрешение клинических симптомов венозной обструкции, снижение степени тяжести ПТБ. Согласно данным исследований, проходимость венозного русла после стентирования сохранялась у 65-90% пациентов в течение 2 и 5 лет наблюдения [16, 64, 82, 97, 135, 193].

Применение стентов у пациентов с ПТБ имеет доказанную эффективность и рекомендуется для проведения как ассоциацией Американского венозного форума, так и Руководством Европейского общества сосудистых и эндоваскулярных хирургов [56, 82].

Эффективность стентирования отмечается и в проведенном регистровом исследовании, в котором годовая проходимость венозного русла после установки стента составила 74% по сравнению с проведенным лечением без имплантации стента (53%;  $p < 0,001$ ) [27].

Согласно представлениям Американского Венозного Форума, стентирование вен является методом выбора для устранения подвздошной обструкции, а также коррекции связанных с ней симптомов (боль, отеки, трофические нарушения) и улучшения качества жизни пациентов [56]. В соответствии с положениями Европейского общества сосудистых и эндоваскулярных хирургов, процедура ангиопластики и стентирования рекомендуется симптоматическим пациентам со значительным поражением подвздошных вен или нижней полой вены [82].

Согласно полученным данным, трехлетняя первичная проходимость венозного сегмента после стентирования составила 75,2%, в то время как неоптимальный лизис повышал риски ретромбоза [15].

Что касается особенностей имплантации стента, с выходом в нижнюю полую вену или с продолжением стента в общую бедренную вену, в данных литературы существуют противоречия. Опираясь на опыт артериальной хирургии, считается, что имплантация стента на уровне и ниже паховой связки не рекомендуется, объясняется это частотой поломок стента, рестенозов и тромбозов стента, тогда как более проксимальная имплантация с выходом в нижнюю полую вену может привести к контралатеральному тромбозу общей подвздошной вены [161].

По данным проведенного исследования, стентирование ниже паховой связки увеличивает риск окклюзии в 3,8 раза и риск стеноза в 5,5 раз [119]. В другом исследовании авторы проанализировали результаты имплантации 41 стента с выходом в НПВ и сообщили о 9,7% случаев контралатерального ТГВ. Интересно, что три из четырех контралатеральных ТГВ были выявлены у пациентов, которые не соблюдали рекомендации по назначенной антикоагулянтной терапии [24].

Аналогичным образом, в другом исследовании только у 2,7% (у 10 из 376 пациентов) развился контралатеральный ТГВ. Кумулятивная частота контралатерального ТГВ через 6 лет составила 4%. Острый ТГВ, ранее имплантированные кава-фильтры в НПВ и несоблюдение режима антикоагуляции были прогностическими факторами тромбоза [15, 85].

В другом исследовании, коллектив авторов регистрировал тромбоз стента при имплантации его с выходом в НПВ, в то время как имплантация ниже паховой связки не провоцировала развитие тромбоза [66].

Что касается имплантации стента с выходом в НПВ, в проведенном исследовании достоверных данных об увеличении частоты осложнений при имплантации стента с выходом в НПВ обнаружено не было [91]. По данным

другого исследования при имплантации стента с выходом в НПВ риск контралатерального тромбоза не превышал 1,1 % [119].

В исследовании было доложено о 2,3 % случаев контралатерального ТГВ при имплантации стента с выходом в НПВ [140].

В том случае, если предполагается, что после проведения стентирования контралатеральная ОПВ может быть скомпрометирована, или же в ее просвете отмечаются стенотические изменения, рекомендуется проводить имплантацию двух стентов по типу “Double barrels” стентирования с выходом в просвет нижней полой вены [118].

К причинам развития контралатерального тромбоза можно отнести и особенности конструкции некоторых стентов, в основном это стенты, дизайн которых не был разработан специально для венозной системы. После образования неоинтимы имплантированный стент может перекрывать просвет контралатеральной ОПВ. К таким стентам можно отнести Wallstent или Protégé [24, 85, 115].

Для решения проблемы контралатерального тромбоза было предложено использовать Z-стент с выведением его в НПВ. Конструкция стента предполагает наличие большего расстояния между стратами, что потенциально снижает частоту контралатерального тромбоза. Сравнили влияние стента Wallstent и Z-стента на частоту развития контралатерального тромбоза глубоких вен. В исследования были включены 755 конечностей, где был установлен Wallstent, и 982 конечности с Z-стентами. Общая совокупность контралатерального ТГВ составила 1% и 10% через 54 месяца в группах Z-стента и Wallstent, соответственно ( $p < 0,001$ ) [115].

Стоит отметить, что венозные стенты были разработаны относительно недавно и представлены сегодня стентами VICI, Venovo, Zilver Vena, Sinus Venous и ABRE [136].

Специальные венозные (нитиноловые) стенты обеспечивают более точное позиционирование, при раскрытии стента их конструкция



препятствует развитию миграции (в отличие от Wallstent), обеспечивает адекватную радиальную устойчивость и гибкость. Также они доступны в разных размерах, разной длины, что предполагает индивидуальный подход в выборе стента для конкретного пациента.

Первоначальные результаты клинических испытаний этих стентов свидетельствуют об отличной проходимости. В многоцентровом международном исследовании стента VICI годовые результаты были отмечены высокими показателями проходимости, безопасности и отсутствием переломов стента [143].

Исследование VIRTUS, в котором проводилась оценка стента VICI, включала 170 пациентов с хроническими заболеваниями, 75% из которых имели тромботические поражения и 25% – нетромботические поражения, синдром Мэй-Тернера. Первичная проходимость составила 84% через 12 месяцев, а у 98,8% пациентов не было серьезных побочных эффектов через 30 дней, оба из которых превышали заранее установленные целевые показатели. Исследование VERNACULAR продемонстрировало улучшение первичной проходимости стента Venovo по сравнению с контрольной группой через 12 месяцев с низкой частотой 30-дневных серьезных нежелательных явлений и значительным преимуществом в отношении болевых ощущений и качества жизни, оцененных по шкалам по VCSS и CIVIQ [34]. В исследовании ABRE проводилась оценка эффективности одноименного стента после имплантации у 200 пациентов с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей, ПТБ или нетромботической венозной обструкцией. По окончании исследования были получены данные по первичной конечной точке – проходимость стента, – которые составили 98.6% у пациентов с нетромботической обструкцией, 87.1% у пациентов, перенесших острый ТГВ и 79.8% для пациентов с ПТБ с оценкой по шкале Villalta. Успешность имплантации стента отмечалась в ста процентах случаев, миграции и перелома стента отмечено не было [114].

## **1.6 Консервативная терапия после интервенционного лечения**

### **1.6.1 Антикоагулянтные препараты**

Возможными осложнениями установки венозного стента является постоперационный рестеноз и / или тромбоз стента [96]. В ранее проведенных исследованиях было показано, что частота подобных осложнений достигает 28% через 1 год и до 62% через 5 лет после имплантации стента [95, 154].

Соответствующий режим антикоагуляции после установки стента имеет первостепенное значение в ведении этих пациентов для сохранения проходимости стента и обеспечения длительного срока его службы. Некоторые другие факторы также важны для предотвращения рестеноза, такие как устранение тромба при лечении острого ТГВ, правильная посадка и позиционирование стента в не пораженных сегментах вены, а также отсутствие комприметации кровотока с обоих концов стента.

Несмотря на увеличивающуюся частоту установки венозных стентов, было проведено недостаточно исследований для определения оптимального режима антитромботической терапии, и не существует полноценных, высокодоказательных рекомендаций по ведению таких пациентов. В основном современный опыт ведения таких пациентов складывается из опыта лечения ВТЭО или же отражает рекомендации для пациентов после артериального стентирования. Тем не менее, патофизиология, лежащая в основе стеноза венозного стента, отличается от его артериального аналога: проведенные экспериментальные работы на животных демонстрируют существенное различие в скорости пролиферации интимы, гиперплазии и в сроках формирования стеноза внутри стента [48, 59, 95, 154, 178].

В проведенном рандомизированном исследовании TORPEDO сравнивалась эффективность и безопасность эндоваскулярных вмешательств с назначением антикоагулянтной терапии с контрольной группой, в которой

назначалась исключительно антикоагулянтная терапия для профилактики ВТЭО и ПТБ у пациентов с острым проксимальным ТГВ н/к. В исследование было включено 183 симптомных пациента с проксимальным ТГВ.

По истечению 6 месяцев наблюдения ВТЭО развилось у 2.3% пациентов из группы эндоваскулярного лечения и у 14.8% из группы, в которой проводилось только консервативного лечение ( $p=0.003$ ); ПТБ была диагностирована у 3.4% в исследуемой группе и у 27.2% ( $p < 0.001$ ) в контрольной. По истечению всего периода наблюдения ( $30 \pm 5$  месяцев) связь с некоторыми пациентами была потеряна. В оставшихся группах ВТЭО развился у 4 из 88 пациентов в группе эндоваскулярного лечения и у 13 пациентов из 81 в контрольной группе что составило 4.5% и 16 % соответственно ( $p=0.02$ ). ПТБ была обнаружена у шести пациентов из первой группы и у 24 из второй, что составило 6.8% и 29.6% пациентов ( $p < 0.001$ ) [163].

В проведенное коллективом авторов исследование, вошли 2.869 пациентов после стентирования по поводу обструкции подвздошно-бедренного сегмента. Пациентам после процедуры стентирования рутинно назначался варфарин на 2-6 месяцев с целевым МНО 2.0-3.0. У пациентов из группы риска назначение препарата пролонгировалось до 6-12 мес. В некоторых исследованиях также назначались дезагреганты пожизненно. В результате первичная и вторичная проходимость стентов составила 96% и 99% у пациентов с нетромботическим поражением глубоких вен, 87% и 89% для пациентов, перенесших острый проксимальный тромбоз и 79%, и 94% для пациентов с ПТБ [142].

В ходе проведенного обзора литературных источников было выявлено, что сочетание антиагрегантной и антикоагулянтной терапии благоприятное влияние на проходимость стентов в течение 12 мес. наблюдения в отличие от монотерапии антикоагулянтами препаратами [127]. Несмотря на то, что эти

данные имеют только ознакомительный характер, они являются значимыми для дальнейшего изучения.

В проспективном когортном исследовании были выделены две исследовательские группы, в которых пациентам после стентирования по поводу острого проксимального тромбоза назначался ривароксабан (n=73) или варфарин (n=38) как минимум на 3 месяца. По истечению 24 мес. наблюдения проходимость стентированного участка была идентична в обеих группах. За период исследования возникли 15 ВТЭО: 1 ТЭЛА (1.4%) и 7 тромбозов стента (9.6%) в группе ривароксабана, в группе пациентов, принимавших варфарин, 1 контралатеральный ТГВ (2.6%), 6 тромбозов стента (15.8%).

Из общего количества 5 тромбозов стента (3 в группе ривароксабана и 2 в группе варфарина) развились в течение первых 30 дней после стентирования. Остальные восемь случаев по истечению 30 после стентирования. Достоверной разницы в случаях больших кровотечений (по одному в каждой группе) или частоте развития ПТБ отмечено не было [153].

В трех проведенных исследованиях у пациентов с СМТ, которым было выполнено стентирование по поводу острого проксимального ТГВ, назначались либо ПОАК, либо АВК на 3 месяца после вмешательства. Период исследования составил от 12 до 22 мес. Средняя первичная проходимость стента составила 82%, средняя вторичная проходимость составила 93%. Существенной разницы в проходимости стента в зависимости от назначенных препаратов отмечено не было [73, 128, 153].

В настоящее время проводится несколько крупных рандомизированных контролируемых исследований по оценке результатов венозного стентирования и периоперационного ведения пациентов, полученные данные, вероятно, сильно повлияют на клиническую практику. Наиболее актуальным, с точки зрения выбора антитромботической терапии, является открытое исследование ARIVA [Регистрационный номер: 2019-

001723-12], основная цель которого заключается в сравнении назначения комплекса аспирин и ривароксабан в сравнении с монотерапией ривароксабаном у пациентов после имплантации венозных стентов.

В настоящее время в клиническом исследовании C-TRACT, одном из крупнейших исследований, посвященных эндовенозной установке стента, пациентам сначала назначают антикоагулянты и низкие дозы аспирина (81 мг) на 6 месяцев при отсутствии противопоказаний, а также НМГ в терапевтических дозировках в течение первых 3 месяцев. В то время как C-TRACT фокусируется в первую очередь на ПТБ, результаты, касающиеся проходимости стента и стойкого облегчения клинических симптомов, могут пролить свет на несколько важных вопросов, касающихся периоперационного назначения антитромботической терапии [179].

Всем пациентам с проксимальным ТГВ должна назначаться адекватная антикоагулянтная терапия, если нет противопоказаний. Рутинное использование СКТ при проксимальном ТГВ остается спорным вопросом, однако позволяет значительно уменьшить частоту ПТБ средней и тяжелой степени тяжести с профилем безопасности, сравнимым для антикоагулянтной терапии. Безусловно, требуются большие, высокодоказательные исследования по имплантации стентов у пациентов после выполненного СКТ. Проведение таких исследований позволит окончательно определить эффективность и безопасность такого подхода, что в последующем положит начало рутинному выполнению эндоваскулярных вмешательств у пациентов с проксимальным ТГВ.

### **1.6.2 Компрессионный трикотаж и веноактивные препараты**

В крупном рандомизированном клиническом исследовании “SOX” частота развития ПТБ после первого эпизода проксимального ТГВ в группе компрессионного трикотажа составила 14.2%, в то время как в группе

плацебо – 12.7%. Был сделан вывод об отсутствии доказательной эффективности рутинного ношения компрессионного трикотажа [79].

В одноцентровом рандомизированном исследовании “RIDILOTT DVT” было показано, что прием флеботоников вместе с ПОАК и ношением компрессионного трикотажа улучшал клинические и УЗИ результаты по истечению 12 месяцев исследования у пациентов с бедренно-подколенным ТГВ. Частота ПТБ через 12 месяцев составила 8,9% в исследовательской группе и 48,9% в группе, где назначались ПОАК и применялся компрессионный трикотаж [152].

Современные методы и алгоритмы лечения острого подвздошно-бедренного венозного тромбоза являются эффективными, однако, у значительного числа пациентов они демонстрируют недостаточно оптимальные результаты лечения, что отражается в сохраняющейся отрицательной динамике по частоте развития ПТБ. Это может быть связано с изменением структуры тромба и снижением его чувствительности к проводимому интервенционному лечению, что, несмотря на своевременность лечения, приводит к необратимому изменению венозной стенки и развитию ПТБ. Способом повышения эффективности лечения острого венозного тромбоза может служить активное использование сдвиговолновой эластографии в оценке эластичности тромба. Полученные данные позволят определить тактику дальнейшего ведения пациента. Требуется проведение рандомизированных клинических исследований, в которых будет проанализирована целесообразность такого подхода у данной группы пациентов.

## ГЛАВА II

### Материал и методы исследования

#### 2.1 Характеристика экспериментальной части работы

Для достижения поставленной цели был разработан протокол исследования, состоявшего из ретроспективной сравнительной и проспективной интервенционной части. В ретроспективной группе проводился анализ данных пациентов, пролеченных в ФГБУ КБ № 1 «Волынская» за период с 2017 по 2020 год. В период с 2021 по 2023 год также на базе ФГБУ КБ № 1 «Волынская» было проведено проспективное нерандомизированное клиническое исследование, в которое включали больных с показаниями к тромболитической терапии ТГВ после проверки на соответствие критериям включения и подписания информированного согласия.

**Критерии включения:** выявленный по данным УЗИ острый первичный проксимальный тромбоз глубоких вен нижних конечностей, возраст >18 лет, класс Let IV, III, II по классификации тромботического поражения нижних конечностей, информированное согласие пациента на участие в исследовании.

**Критерии невключения:** аллергическая реакция на йодный контрастный препарат, недавно перенесенные оперативные вмешательства, беременность, ТЭЛА, хроническая почечная недостаточность, ранее перенесенный тромбоз глубоких вен нижних конечностей, индекс массы тела  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, наличие трофических венозных язв, онкологический процесс, инсульт в анамнезе, высокие риски кровотечения, оцененные по шкале HAS-BLED, невозможность контрольных визитов.

**Критерии диагностики подвздошно-бедренного тромбоза глубоких вен нижних конечностей:** визуализация окклюзивного, пристеночного,

флотирующего тромбоза по данным УЗИ, невозможность провести компрессию пораженной вены ультразвуковым датчиком, усиленный кровоток по поверхностным венам (коллатеральный кровоток) по данным УЗИФ, флебографии, отсутствие, замедление прохождения контрастного вещества в зоне тромбоза при флебографии.

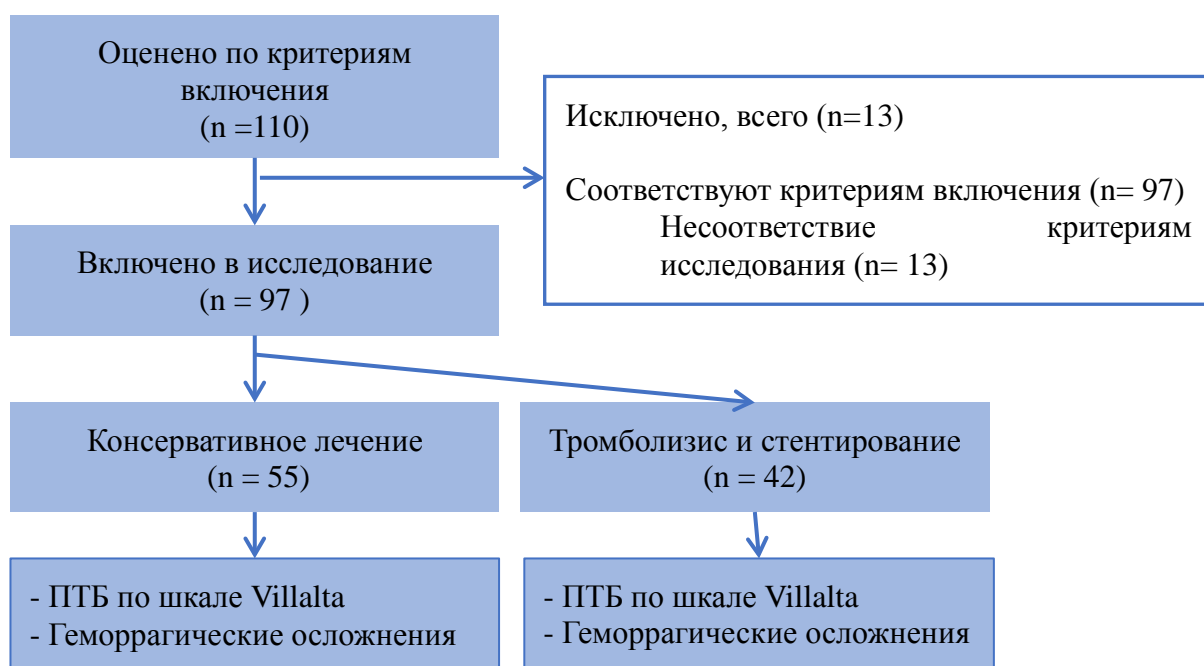
**Критерии успешности проводимого лечения:** адекватный венозный приток и отток по данным флебографии, ВСУЗИ, улучшение клинического состояния пациента, удовлетворенность лечением по результатам ВАШ в проспективной группе.

## **2.2. Дизайн исследования**

В ходе ретроспективного этапа диссертационного исследования был выполнен поиск амбулаторных и стационарных карт пациентов, соответствующих критериям включения в исследование. Первично отобрано 110 пациентов. После проведения анализа на соответствие критериям включения в исследование вошло 97 пациентов. Далее проанализированы данные выполненных ультразвуковых исследований пациентов, проведен телефонный мониторинг или личный визит в клинику для сбора анамнеза, жалоб, контроля состояния после проведенного лечения, оценки степени тяжести и частоты развития ПТБ, оцененного по шкале Villalta (Рис.1.).

**Рисунок 1. Дизайн ретроспективного этапа исследования.**

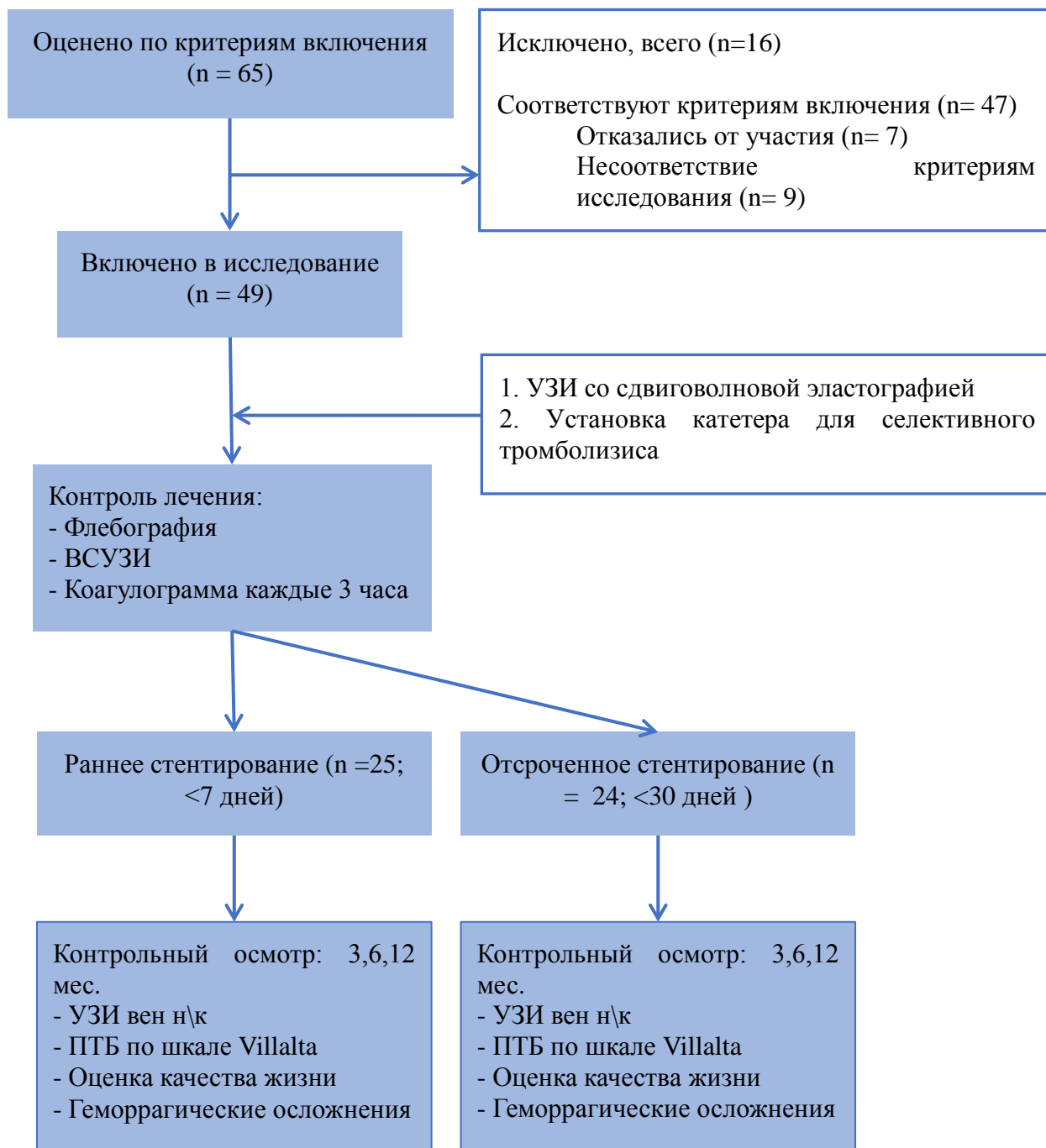




Второй этап исследования имел проспективный интервенционный дизайн и проходил в период с 2021 по 2023 год на базе ФГБУ УДП РФ КБ № 1 «Волынская». Первично было отобрано 65 пациентов. В последующем 7 человек отказались от участия в исследовании, в ходе сбора анамнеза 9 человек были исключены, поскольку не соответствовали критериям исследования. В итоге 49 человек после подписания информированного согласия были включены в исследование. Далее пациентам выполнялось УЗИ венозной системы нижних конечностей с одномоментным выполнением сдвиговолновой эластографии. При УЗИ подтверждался диагноз ОВТ, оценивались параметры эластичности тромба. Оценивалась давность тромбоза на основании анамнестических и эластографических данных. Далее пациент направлялся в рентген-операционную, где проводился селективный катетерный тромболизис с ранним или отсроченным устранением резидуальной обструкции. Перед выпиской проводился УЗИ-контроль вен нижних конечностей, оценивалась проходимость венозного сегмента, функционирование стента. Контрольные визиты были запланированы через 3, 6, 12 месяцев. В ходе трех визитов выполнялась оценка жалоб, частоты

развития и степени тяжести ПТБ по шкале Villalta. Проводилось УЗИ вен нижних конечностей с оценкой проходимости стентированного участка, наличия признаков рестеноза, ретромбоза. Проводился сбор данных об осложнениях проводимого лечения. Через 12 месяцев наблюдения пациентам выдавался опросник, оценивающий качество жизни для самостоятельного заполнения (Рис.2.).

**Рисунок 2. Дизайн проспективного этапа исследования.**



### **2.3 Статистический анализ данных**

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Частота и степень тяжести ПТБ через 6 и 12 месяцев в ретроспективной группе в зависимости от проведенного лечения оценивалась с использованием метода Хи-квадрат Пирсона. Анализ баллов по шкале Villalta проводился с использованием метода U-критерия Манна-Уитни. Для оценки статистической значимости развившихся осложнений использовался точный критерий Фишера.

В проспективной группе сравнение показателей по шкале Villalta и ВАШ выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Оценка влияния выбранной стратегии лечения на снижение тяжести ПТБ оценивалась с использованием метода Хи-квадрат Пирсона.

Для оценки и определения зависимости между давностью тромбоза по данным анамнеза и показателями эластографии применялся критерий Краскела-Уоллиса. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями: время проведения тромболитического лечения и данные эластографии – оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Анализ геморрагических осложнений в зависимости от данных эластографии был проведен с использованием U-критерия Манна-Уитни.

### **2.4 Общая характеристика пациентов ретроспективного этапа исследования**

Пациенты в подгруппах были сопоставимы по полу, возрасту и индексу массы тела. Количество лиц женского пола в контрольной группе составило 26 человек (48.0%), лиц мужского пола – 29 человек (52.0%). В исследовательской группе количество женщин составило 21 человек (45.5%), мужчин – 21 человек (54.5%). Средний возраст пациентов в группе

консервативного и интервенционного лечения составил  $52\pm 14$  лет и  $50\pm 13$  лет, ИМТ составил  $28\pm 2$  кг/м<sup>2</sup> и  $29\pm 3$  кг/м<sup>2</sup>. По стороне поражения пациенты подразделялись на тромбоз подвздошно-бедренного сегмента левой или правой конечности, тромбоз с распространением на НПВ (Табл.2).

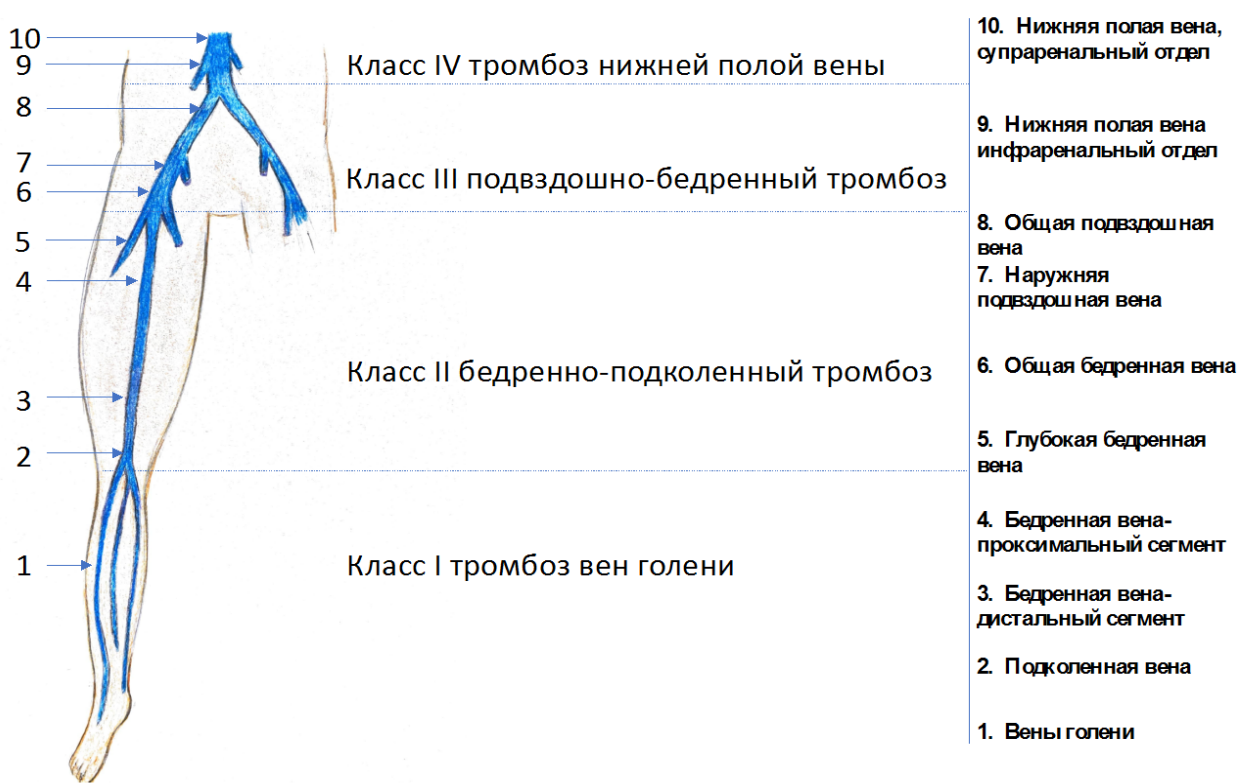
**Таблица 2. Распространенность тромботического поражения с указанием распределения пациентов по группам лечения.**

Показатели	Категории	Разновидность лечения	
		Консервативное лечение	Консервативное лечение и тромболизис с последующим стентированием
Сторона поражения	Слева	32 (58, 2%)	19 (43, 0%)
	Справа	22 (36, 0%)	20 (49, 0%)
	Слева с переходом на НПВ	1 (5, 8%)	3 (8, 0%)
Уровень поражения	Let III	27 (49, 1%)	21 (50, 0%)
	Let III-II	28 (50, 9%)	16 (38, 1%)
	Let III-IV	0 (0, 0%)	5 (11, 9%)

По уровню поражения пациенты классифицировались на основании шкалы LET (Lower extremity thrombosis) [169]. Выделен уровень поражения Let III – поражение подвздошно-бедренного сегмента, Let II-III – пролонгированный тромбоз подвздошно-бедренного сегмента с переходом

на бедренную вену, Let III-IV – тромбоз подвздошно-бедренного сегмента с переходом на нижнюю полую вену (Рис.3.).

**Рисунок 3. Шкала LET.**



Окклюзивный тромбоз по данным УЗИ на момент госпитализации отмечался у 6 (10.9%) пациентов контрольной группы и у 5 (9.1%) пациентов из группы интервенционного лечения.

Давность тромбоза регистрировалась в результате анализа первичной документации и составила в группе как консервативного, так и интервенционного лечения  $6 \pm 4$  дня.

## **2.5 Общая характеристика пациентов проспективного этапа исследования**

Пациенты из группы тромболизиса и отсроченного стентирования были сопоставимы по полу, возрасту и ИМТ с пациентами, которым выполнялся тромболизис и раннее стентирование. Количество лиц женского пола в группе отсроченного стентирования составило 11 человек (44%),

мужского пола 14 человек (56%), средний возраст составил  $46 \pm 12$  года, ИМТ  $29 \pm 2$  кг/м<sup>2</sup>. В группе раннего стентирования количество лиц женского пола составило 14 человек (58%), мужского пола 10 человек (42%). Возраст составил  $45 \pm 10$  лет, ИМТ  $29 \pm 3$  кг/м<sup>2</sup>. Лиц мужского пола 24 человек (49%). По уровню поражения пациенты распределялись согласно шкале LET с указанием стороны поражения (Табл.3.).

**Таблица 3. Распространенность тромботического поражения с указанием распределения пациентов по группам лечения.**

Показатели	Категории	Разновидность лечения	
		Тромболизис и отсроченное стентирование	Тромболизис и раннее стентирование
Уровень поражения	Let III	10 (40,0%)	12 (50,0%)
	Let III-II	15 (60,0%)	12 (50,0%)
Сторона поражения	С двух сторон	3 (12,0%)	3 (12,5%)
	Слева	13 (52,0%)	10 (41,7%)
	Справа	9 (36,0%)	11 (45,8%)

## 2.6 Методы диагностики острого венозного тромбоза

При поступлении в отделение СМП проводились осмотр, опрос, оценка пациента на предмет наличия симптомов ТГВ: отек нижней конечности, цианоз кожных покровов пораженной конечности, усиление рисунка подкожных вен, боли и быстрая утомляемость конечности, снижение подвижности за счет отека и болевого приступа, болезненность по ходу сосудисто-нервного пучка.

Для проведения УЗИ вен ниже уровня паховой складки использовался линейный датчик частотой 5-10 МГц, для исследования подвздошных вен и нижней полой вены использовались конвексные датчики частотой 3,5 МГц. В

ходе обследования исследовались нижняя полая вена, подвздошные, бедренные, подколенные вены и глубокие вены голени с проведением функциональных дыхательных и компрессионных проб. Также выполнялось УЗИ поверхностных вен нижних конечностей для выявления возможных ассоциированных клинических состояний.

У пациентов стандартное УЗИ дополнялось выполнением сдвиговолновой эластографии. Исследование выполнялось с использованием аппарата Philips Epiq 7, имеющего необходимое программное обеспечение. При выполнении эластографии линейный датчик устанавливался в проекции интересующего сосуда на уровне тромботического сгустка, параллельно ходу сосуда, без оказания компрессионного воздействия на ткани. Оценка плотности тромботического сгустка проводилась при сканировании сосуда в продольной плоскости, поскольку это позволяло получить изображение тромба на всем визуализируемом протяжении и выбрать оптимальную для сканирования зону. Окно опроса устанавливалось непосредственно на тромботическом сгустке, находящемся в просвете сосуда. Затем фиксировались показатели плотности, выраженные в килопаскалях (кПа). Данные эластографии использовались для дальнейшего анализа плотности венозного тромба, соотносились с анамнестическими данными развития тромбоза, временем проведения селективного тромболитика.



**Рисунок 4. Аппарат УЗИ Philips Epiq 7.**

После подтверждения диагноза пациенты направлялись в отделение сосудистой хирургии с последующей маршрутизацией пациента в рентген-операционную для проведения флебографии, ВСУЗИ.

В зависимости от уровня поражения под УЗИ контролем, под местной анестезией пунктировалась подколенная или общая бедренная вена с одной или с обеих сторон. Выполнялась установка интродьюсера 6F, введение через интродьюсер 2500 МЕ гепарина. Далее выполнялось введение контрастного вещества «Ультравист» непосредственно в интродьюсер. Оценивалась состояние венозного русла, наличие коллатерального кровотока и скорость прохождения контрастного вещества, как в покое, так и с применением пробы Вальсальвы. Флебографический контроль осуществлялся через каждые 12 часов проведения тромболизиса.

Выполнение ВСУЗИ проводилось спустя первые 12 часов тромболизиса для интравенозной визуализации тромботических масс, определения степени их эхогенности и протяженности, определения диаметра вены для предварительного расчета размеров стента. ВСУЗИ выполнялось с использованием аппарата Volcano s5 Imaging System и одноименных датчиков Volcano.





**Рисунок 5. Аппарат ВСУЗИ Volcano s5 Imaging System.**

Датчик доставлялся непосредственно в пораженную вену под рентгенконтролем с последующей тракцией датчика из вены. Рентгенконтрастные метки на датчике позволяли определить необходимую длину стента, который в последующем будет имплантироваться.

Контрольное УЗИ для определения проходимости венозного стента, состояния реканализация выполнялось перед выпиской, через 3, 6 мес. и 12 мес.

## **2.7 Характеристика эндоваскулярных методов лечения острого венозного тромбоза**

Пациенты направлялись в рентген-операционную, где после осуществления доступа в подколенную или общую бедренную вены устанавливался интродьюсер 6F. При визуализации окклюзирующего тромбоза выполнялась проводниковая реканализация пораженного сегмента с использованием гидрофильных проводников фирмы Merit различной степени жесткости и диагностических катетеров типа BER2, VER, MPA фирмы Cordis в зависимости от анатомических особенностей венозного русла.

При отсутствии окклюзивного тромбоза в толщу тромбов на гидрофильном проводнике заводился катетер Cragg-McNamara фирмы Medtronic 5F или инфузионный катетер FOUNTAIN 5F фирмы Merit Medical. Далее в отделении реанимации налаживалась инфузия активатора пламиногена, фибринолитика Актилизе® (Actilyse®) 1 мг. в час в тромболитический катетер. Вводился нефракционированный гепарин 1000 МЕ в час внутривенно. Лабораторный контроль осуществлялся каждые три часа. Доза гепарина корректировалась в зависимости от АЧТВ (целевые значения 1.5-2.3 раза выше нормы), доза Актилизе® корректировалась в зависимости от уровня фибриногена. При достижении 1.5 г/л доза уменьшалась до 0.5 мг в час, при снижении уровня фибриногена ниже 1 г/л или появления кровотечения инфузия прекращалась.

Перед выполнением стентирования выполнялась преддилатация пораженного сегмента с помощью баллонного катетера PTA ATLAS GOLD (Bard Medical). Стентирование пораженного сегмента вены проводилось под флебографическим и ВСУЗИ контролем. Все значимые участки стентировались с учетом сохранения проходимости сосудистого русла и обеспечения адекватного венозного оттока. При проведении вмешательства проводится введение 2500 МЕ гепарина в/в. При двустороннем поражении имплантация стентов осуществлялась по технике “Double-Barrel” с выходом в просвет нижней поллой вены и проведением постдилатации по методике “Kissing”. Стентирование проводилось с использованием периферических стентов Abre диаметром от 14 до 20 мм. протяженностью 80-160 мм., Venovo от 12 до 20 мм., длиной 60-160 мм., Wallstent Uni 20x80 мм. Технически успешным результатом ангиопластики со стентированием считался стеноз <20%, который мог быть успешно визуализирован посредством ВСУЗИ.

## **2.8 Характеристика методов консервативного лечения и оценка качества жизни пациентов после проведенного лечения**

Пациенты активизировались на следующие сутки после проведенного интервенционного лечения. На период нахождения в стационаре пациентам проводились инъекции НМГ. Пациенты выписывались под амбулаторное наблюдение с рекомендациями к приему ПОАК ривароксабан 15 мг. 2 раза в день в течение трех недель, затем 20 мг. 1 раз в день в течение 3 месяцев с решением вопроса о продленной антикоагуляции. Также рекомендовалось ношение компрессионного трикотажа, прием флеботропных препаратов. Последующие визиты проводились через 3, 6 и 12 месяцев для оценки динамики реканализации, определения частоты развития и тяжести посттромботической болезни по шкале Villalta.

В проспективной группе через 12 месяцев была проведена оценка по визуально аналоговой шкале удовлетворенности пациента лечением.

## ГЛАВА III

### Результаты «Ретроспективного этапа» клинического исследования

В результате у пациентов из группы эндоваскулярного лечения через 6 месяцев средняя и тяжелая степень ПТБ отмечались в 24% и 5% случаев, легкая степень тяжести ПТБ и отсутствие клинических проявлений ПТБ были отмечены у 52% и 19% пациентов соответственно ( $p = 0,029387$ ). Время проведения тромболизиса в исследовательской подгруппе составило 32 часа (29-35;95%ДИ).

В группе консервативного лечения тяжелая степень ПТБ и ПТБ средней и легкой степени тяжести встречалась у 9%, 49%, и 31% пациентов. У 11% пациентов клиника ПТБ выявлена не была ( $p = 0,029387$ ). Через 12 месяцев в консервативной группе увеличилось количество пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести ПТБ до 56% и 26%, а количество пациентов с легкой степенью тяжести и с отсутствием клинических проявлений ПТБ уменьшилось до 16% и 2%. В группе эндоваскулярного лечения ПТБ легкой, средней и тяжелой степени тяжести развилась у 47%, 29%, 7% пациентов. В 17% клинические проявления ПТБ отсутствовали ( $p = 0,000252$ ). Таким образом, ПТБ развивался достоверно чаще в группе консервативного лечения (Табл.4.).

**Таблица 4. Анализ степени тяжести ПТБ через 6 и 12 мес. в зависимости от проведенного лечения.**

Показатели	Категории	Разновидность лечения		p
		Консервативное лечение	Тромболизис и стентирование	
Степень	Нет ПТБ	6 (11%)	8 (19%)	0,029387*

Показатели	Категории	Разновидность лечения		p
		Консервативное лечение	Тромболизис и стентирование	
тяжести ПТБ через 6 мес.	Легкая степень	17 (31%)	22 (52%)	0,000252*
	Средняя степень	27 (49%)	10 (24%)	
	Тяжелая степень	5 (9%)	2 (5%)	
Степень тяжести ПТБ через 12 мес.	Нет ПТБ	1 (2%)	7 (17%)	
	Легкая степень	9 (16%)	20 (47%)	
	Средняя степень	31 (56%)	12 (29%)	
	Тяжелая степень	14 (26%)	3 (7%)	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При оценке баллов по шкале Villalta через 6 месяцев в интервенционной группе медиана составила 6 (5-10; Q1-Q3) в консервативной 10 (7-12; Q1-Q3) ( $p=0,000016$ ). Через 12 месяцев в интервенционной группе баллы практически не изменили своей динамики и составили 6 (5-12; Q1-Q3), в то время как в группе консервативного лечения медиана была смещена до 12 (10-15; Q1-Q3), что указывает на

прогрессирование клинической симптоматики ПТБ. Вышеуказанные различия были статистически значимыми ( $p=0,000007$ ) (Табл.5.).

**Таблица 5. Анализ баллов по шкале Villalta через 6 и 12 мес. в зависимости от проводимого лечения.**

Показатели	Категории	Разновидность лечения		p
		Me	Q1 – Q3	
Баллы по шкале Villalta через 6 месяцев	Консервативное лечение	10	7– 12	0,000016*
	Тромболизис и стентирование	6	5 – 10	
Баллы по шкале Villalta через 12 месяцев	Консервативное лечение	12	10 – 15	0,000007*
	Тромболизис и стентирование	6	5 – 12	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В ходе проведенного анализа у 2 (3,6%) и 6 (14,3%) пациентов из подгрупп были выявлены случаи кровотечения. Все случаи кровотечения были не жизнеугрожающими и не потребовали интервенций. Указанные различия были статистически не значимыми ( $p=0,073269$ ) (Табл.6.).

**Таблица 6. Случаи геморрагических осложнений в группах лечения.**

Случаи кровотечений	Разновидность лечения		p
	Консервативное лечение	Тромболизис и стентирование	
Нет кровотечений	53 (96,4%)	36 (85,7%)	0,073269

Случившиеся кровотечения	2 (3,6%)	6 (14,3%)	
--------------------------	----------	-----------	--

У одного пациента (1,8%) из интервенционной группы в последующем был выявлен тромбоз стента, причиной которого является необоснованное завершение приема антикоагулянтных препаратов, потребовавшее повторного эндоваскулярного оперативного лечения.

В ходе проведенного ретроспективного исследования выявлено следующее наблюдение: пациентам после выполнения тромболитического лечения последующее стентирование выполнялось через разные временные промежутки. Пациенты интервенционной группы были поделены на три группы, в которых стентирование выполнялось в течение 7 дней (n=12) после окончания тромболизиса, в течение 3 месяцев (n=20) и в течение 6 месяцев (n=10). В результате анализа данных в группе, где стентирование выполнялось в течение 7 дней, у 3 пациентов были выявлены признаки ПТБ. В группе со стентированием до 3-6 месяцев у большинства отмечалась клиника ПТБ.

## ГЛАВА IV

### Результаты «Проспективного этапа» клинического исследования

Всего на предмет соответствия критериям отбора было оценено 65 человек с клинической картиной острого венозного тромбоза. Семь пациентов отказались от участия в исследовании, девять не соответствовали критериям включения. Таким образом, в исследование включили 49 больных. Время проведения тромболизиса составило 34 часа (26-52; 95%ДИ).

При анализе частоты и тяжести развития ПТБ в зависимости от сроков стентирования были получены следующие результаты. Через 3 месяца в группе отсроченного стентирования отметилось преобладание легкой 19 (76,0%) и средней 1(4%) степени тяжести ПТБ, в то время как в группе раннего стентирования преобладали пациенты с легкой степенью тяжести 12 (50,0%) и с отсутствием клиники 12 ПТБ (50%), однако, данные различия были статистически не значимыми ( $p=0,065715$ ). Через 6 месяцев в группе отсроченного стентирования отметился прирост пациентов с легкой до 12 (48%) и средней степенью ПТБ до 13 (52%), через 12 месяцев у 2 пациентов (8%) развилась тяжелая степень ПТБ. В группе раннего стентирования через 6 и 12 месяцев наблюдения пациентов с тяжелой степенью ПТБ отмечено не было, у 15 (62,5%), 3 (12,5%) пациентов была обнаружена легкая и средняя степень ПТБ. У 6 (25%) пациентов клиники ПТБ не было. Полученные различия были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ) (Табл.7, Рис.6-8).

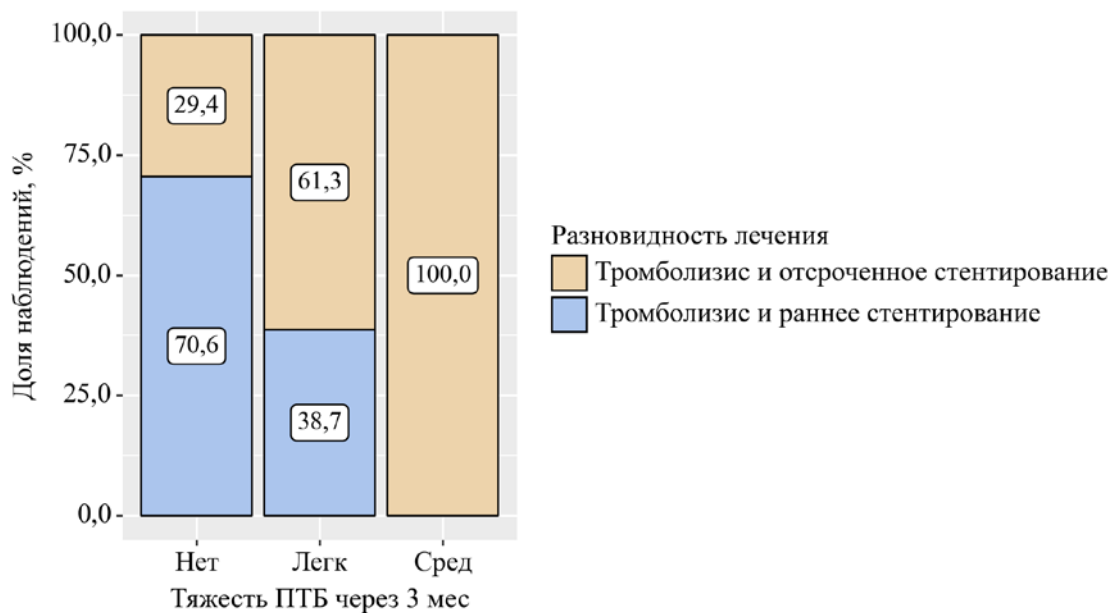
**Таблица 7. Частота и степень тяжести ПТБ через 3,6 и 12 мес. после проведенного лечения.**

Показатели	Категории	Разновидность лечения		p
		Тромболизис и отсроченное стентирование	Тромболизис и раннее стентирование	

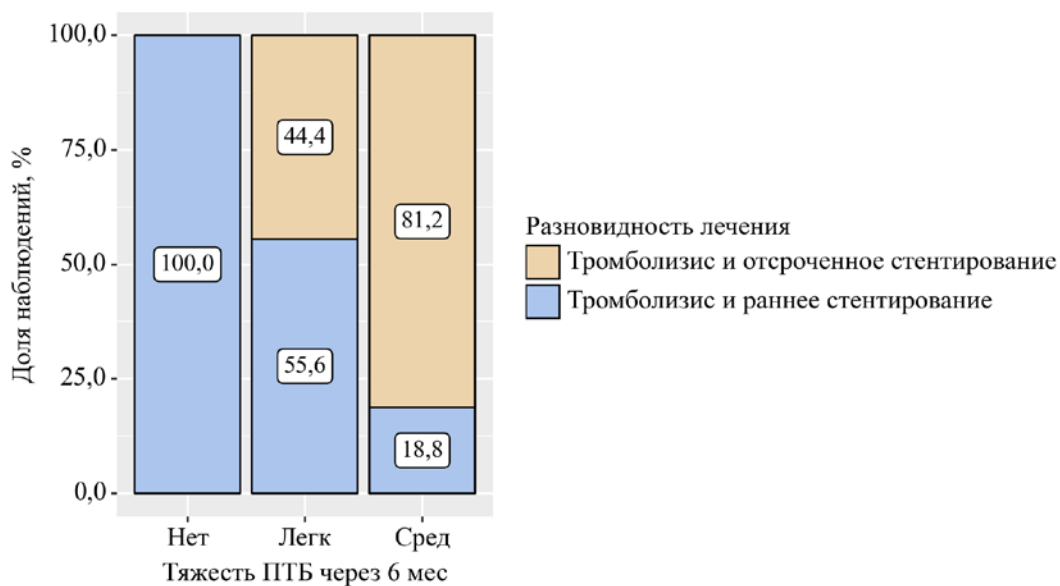


Тяжесть ПТБ через 3 мес.	Нет ПТБ	5 (20%)	12 (50%)	0,065715
	Легкая степень тяжести	19 (76%)	12 (50%)	
	Средняя степень тяжести	1 (4%)	0 (0%)	
Тяжесть ПТБ через 6 мес.	Нет ПТБ	0 (0%)	6 (25%)	0,036086*
	Легкая степень тяжести	12 (48%)	15 (62,5%)	
	Средняя степень тяжести	13 (52%)	3 (12,5%)	
Тяжесть ПТБ через 12 мес.	Нет ПТБ	0 (0%)	6 (25%)	0,0377*
	Легкая степень тяжести	10 (40%)	15 (62,5%)	
	Средняя степень тяжести	13 (52%)	3 (12,5%)	
	Тяжелая степень тяжести	2 (8%)	0 (0%)	

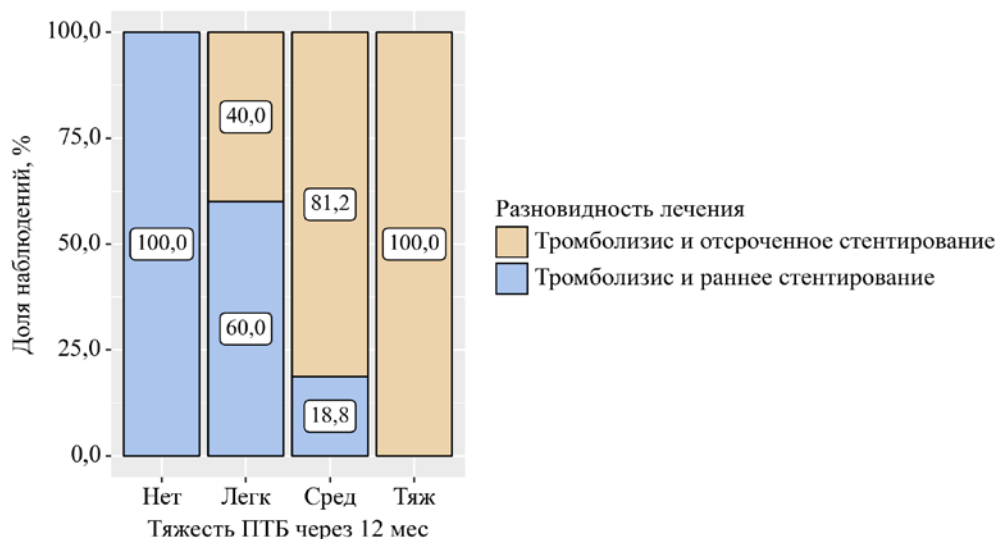
\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )



**Рисунок 6. Анализ разновидности лечения в зависимости от тяжести ПТБ через 3 мес.**



**Рисунок 7. Анализ разновидности лечения в зависимости от тяжести ПТБ через 6 мес.**



**Рисунок 8. Анализ разновидности лечения в зависимости от тяжести ПТБ через 12 мес.**

На основании анализа ПТБ по шкале Villalta было обнаружено, что медиана с течением периода исследования в группе с отсроченным стентированием составила 10 баллов, в то время как в группе с ранним стентированием данные остались на той же отметке (Табл.8).

**Таблица 8. Анализ баллов по шкале Villalta в зависимости от выбранной стратегии лечения.**

Показатели	Категории	Разновидность лечения			p
		Me	Q1 – Q3	n	
Баллы по шкале Villalta через 3 мес.	Тромболизис и отсроченное стентирование	7	6 – 8	25	0,000008*
	Тромболизис и раннее стентирование	4	2 – 5	24	
Баллы по шкале Villalta через 6 мес.	Тромболизис и отсроченное стентирование	10	8 – 11	25	0,000011*
	Тромболизис и раннее стентирование	5	4 – 6	24	
Баллы по шкале	Тромболизис и отсроченное	10	8 – 11	25	0,000008*

Villalta через 12 мес.	стентирование				
	Тромболизис и раннее стентирование	5	4 – 6	24	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При выполнении анализа влияния выполненного лечения на качество жизни, оцененного по ВАШ через 12 мес., нами были установлены статистически значимые различия (Табл.9.).

**Таблица 9. Анализ баллов по ВАШ в зависимости от разновидности лечения.**

Показатель	Категории	Баллы по ВАШ через 12 мес.			p
		Me	Q1 – Q3	n	
Разновидность лечения	Тромболизис и отсроченное стентирование	70	60 – 80	25	0,000408*
	Тромболизис и раннее стентирование	80	80 – 90	24	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

На основании значений модуля Юнга мы выделили пять эластографических подтипов, соответствующих ультразвуковой семиотике тромбоза, и три эластографических типа, имеющих тактическое значение для выбора наиболее эффективного и безопасного протокола лечения (Табл.10.).

**Таблица 10. Классификация эластографических типов.**

Эластографический тип/подтип	I тип		II тип	III тип	
	1 подтип	2 подтип	3 подтип	4 подтип	5 подтип
Значение «Модуля Юнга» кПа	<33	34-67	68-100	101-133	134-200

В результате анализа сроков развития венозного тромбоза было определено, что анамнестические данные в целом соответствовали эластографическим типам тромбоза. Однако, рассматривая динамику квартилей, можно сделать предположение, что при увеличении исследуемой выборки различия в анамнестических и эластографических данных могут быть выявлены (Табл.11.).

**Таблица 11. Давность тромбоза у пациентов с разными эластографическими типами.**

Показатель	Категории	Давность тромбоза (дни)			p
		Me	Q1 – Q3	n	
Эластография	I тип	7	5 – 7	17	0,007654*
	II тип	8	6 – 13	13	
	III тип	12	7 – 13	19	

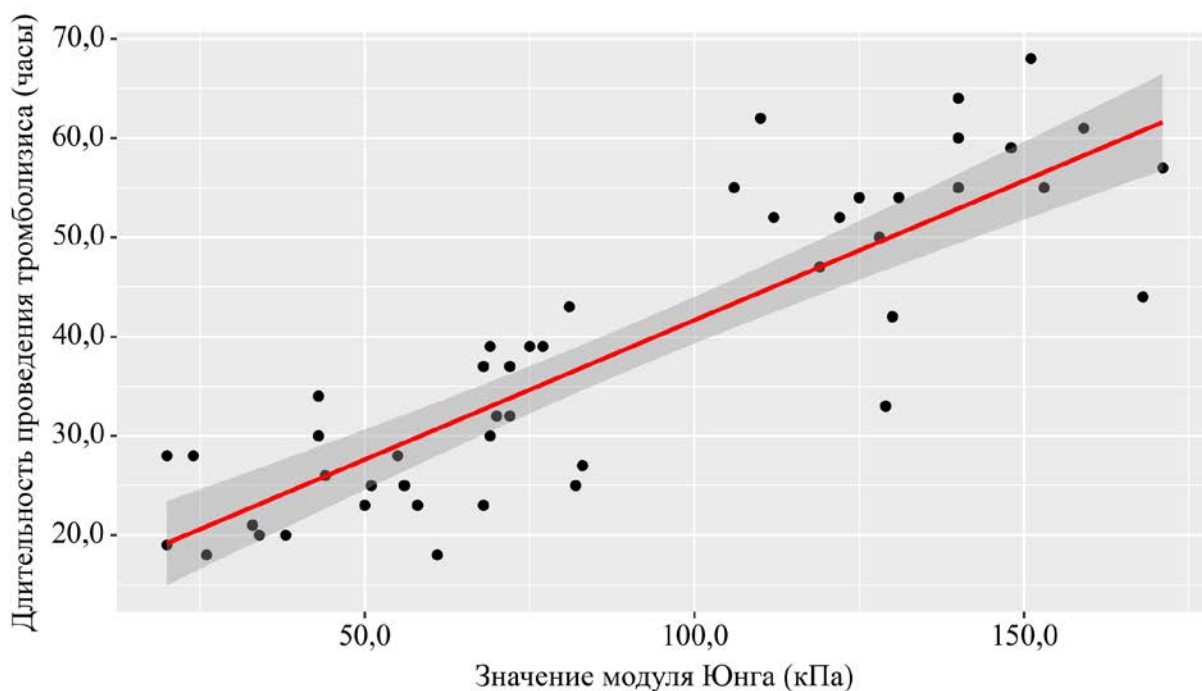
\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Корреляционный анализ значений модуля Юнга и длительности тромболитического лечения показал наличие прямой сильной связи ( $\rho=0,837$ ).

При оценке длительности тромболизиса и показателей эластографии была установлена высокой тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением парной линейной регрессии:  $Y_{\text{Длительность тромболизиса}} = 0,281 \times X_{\text{Значение эластографии}} + 13,563$

При увеличении показателя эластографии на 1 кПа следует ожидать увеличения длительности тромболизиса на 16,8 мин. Полученная модель объясняет 72,0% наблюдаемой дисперсии показателя длительности тромболизиса (Рис.9.).



**Рисунок 9. График регрессионной функции, характеризующий зависимость длительности тромболиза от значений модуля Юнга.**

Различия в частоте гемorragических осложнений были значимыми у пациентов с разными эластографическими типами (Табл. 12.). Мы оценили значение плотности тромба, сравнили средние показатели модуля Юнга у больных, у которых период после тромболиза осложнился кровотечением, и у тех, у кого гемorragических осложнений не было. Показатели модуля Юнга оказались статистически значимо меньше у последних (Табл.13., Рис. 10.).

При анализе частоты гемorragических осложнений в зависимости от эластографического типа были получены следующие данные.

**Таблица 12. Частота гемorragических осложнений при проведении тромболиза у пациентов с разными эластографическими типами тромбоза.**

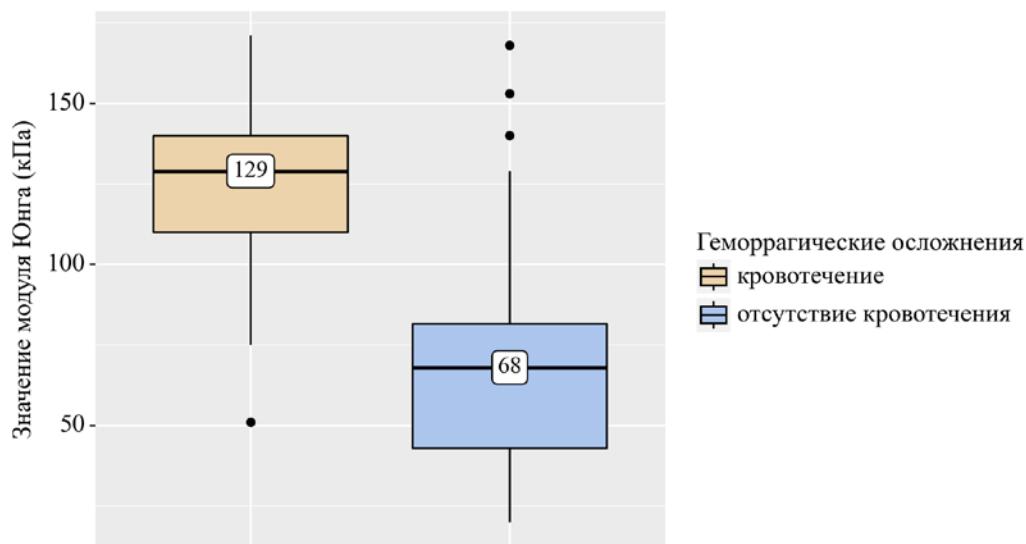
Показатель	Категории	Геморрагические осложнения		p
		кровотечение	отсутствие кровотечения	
Эластография	I тип	1 (5, 9%)	16 (94, 1%)	0,000256*
	II тип	3 (23, 0%)	10 (77, 0%)	
	III тип	13 (68, 5%)	6 (31, 5%)	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

**Таблица 13. Оценка частоты геморрагических осложнений в зависимости от значений модуля Юнга.**

Показатель	Категории	Значение модуля Юнга (кПа)			p
		Me	Q1 – Q3	n	
Геморрагические осложнения	кровотечение	129	110 – 140	17	0,000104*
	отсутствие кровотечения	68	43 – 82	31	

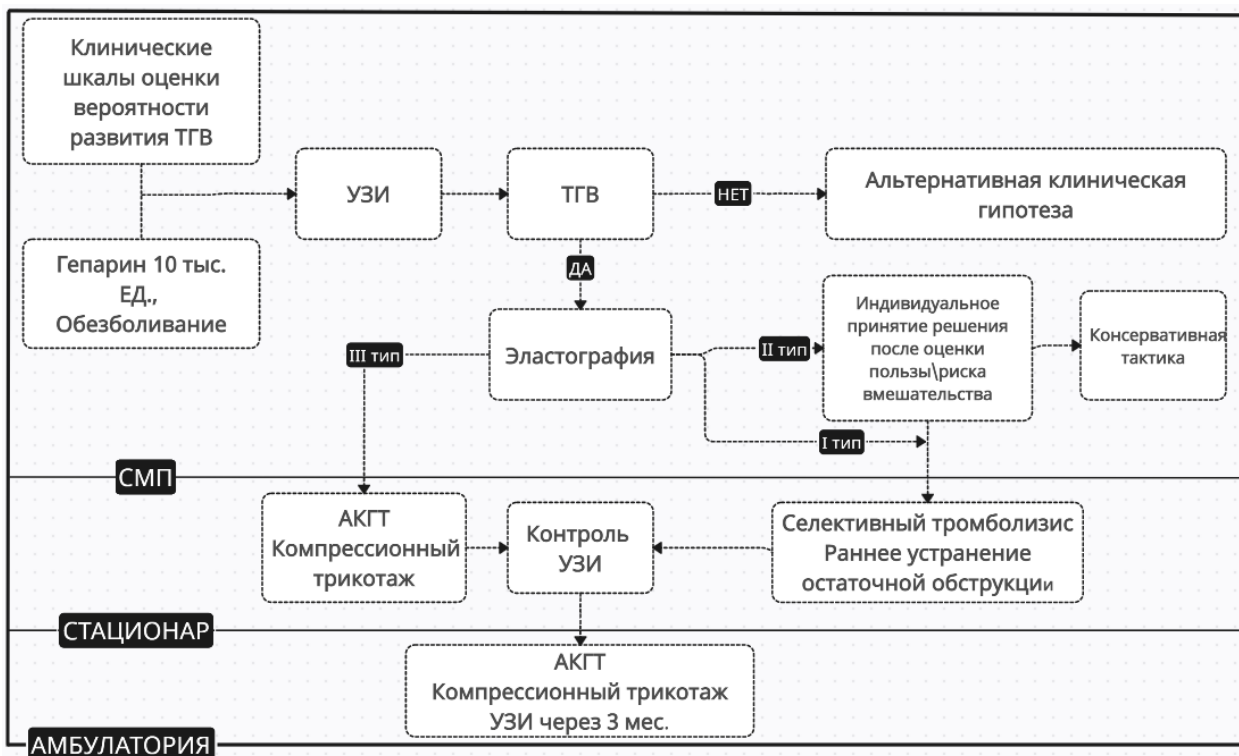
\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )



**Рисунок 10. Значения модуля Юнга у пациентов с геморрагическими осложнениями и у больных с гладким течением периода после тромболизиса.**

Таким образом, в результате проведенного исследования алгоритм маршрутизации пациента с острым илиофemorальным тромбозом выглядит следующим образом. При поступлении в стационарное отделение скорой медицинской помощи проводится дообследование пациента, УЗИ глубоких вен нижних конечностей. После подтверждения диагноза подвздошно-бедренного венозного тромбоза УЗИ дополняется сдвиговолновой эластографией с регистрацией модуля Юнга. В зависимости от эластографического типа и после оценки рисков кровотечения по шкале Has-Bled пациент направляется либо на интервенционное лечение, заключающееся в установке катетера для селективного тромболизиса с устранением остаточной обструкции путем стентирования в раннем периоде, либо пациенту проводится консервативная терапия по поводу острого тромбоза в объеме НМГ и эластической компрессии с решением вопроса об реваскуляризации пораженного сегмента вены в отсроченном порядке. Перед выпиской проводится контрольное УЗИ. Амбулаторно пациенты получают ПОАК, продолжают ношение компрессионного трикотажа (Рис.11.).



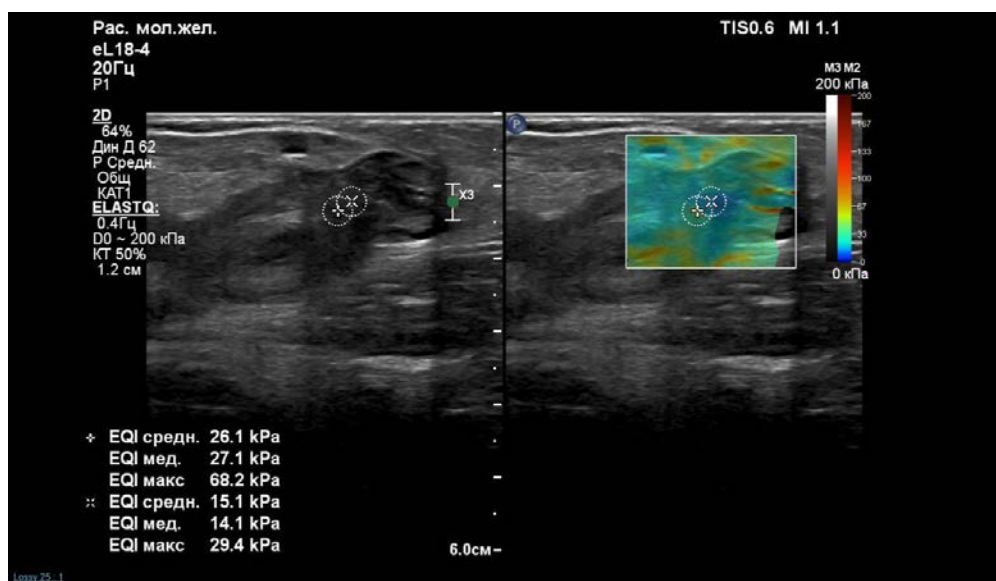


**Рисунок 11. Алгоритм маршрутизации пациента с острым илифemorальным тромбозом.**

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

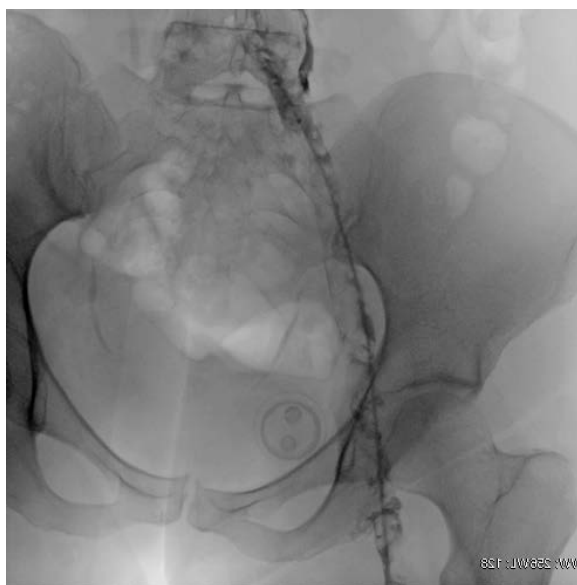
Пациентка П. с жалобами на боли, отек левой нижней конечности. В анамнезе маммопластика, ринопластика 2022 год, прием гормональных контрацептивов Джесс+ в течение трех месяцев. ИМТ 25,1 кг/м<sup>2</sup>. При осмотре – отек до уровня паховой складки +7 см на уровне в/3 бедра, +6см на уровне с/3 голени. На обеих нижних конечностях имеются расширенные внутрикожные вены без признаков воспаления. Госпитализирована в отделение СМП.

По данным УЗИ на момент поступления в просвете поверхностной, глубокой, общей бедренной, наружной и общей подвздошной вены визуализируются окклюзивные тромботические массы без признаков реканализации. После оценки на соответствие критериям исследования и после подписания добровольного информированного согласия пациента была включена в исследование. Выполнена сдвиговолновая эластография тромботических масс, где в ходе выставления точек интереса были получены данные о плотности, составившие 26.1 и 15.1 кПа (Рис.12.). Полученные параметры позволяют отнести пациентку к I-му эластографическому типу и прогнозировать у нее успех тромболитического лечения.



**Рисунок 12. Сдвиговолновая эластография окклюзивных тромботических масс подвздошно-бедренного венозного сегмента.**

Пациентка переведена в отделение сосудистой хирургии с последующим направлением в рентген-операционную. По данным выполненной флебографии в просвете глубоких вен отмечается окклюзивный тромбоз. Выполнена проводниковая реканализация, установлен инфузионный катетер по всей длине левой поверхностной, общей бедренной и наружной подвздошной вены (Рис.13).

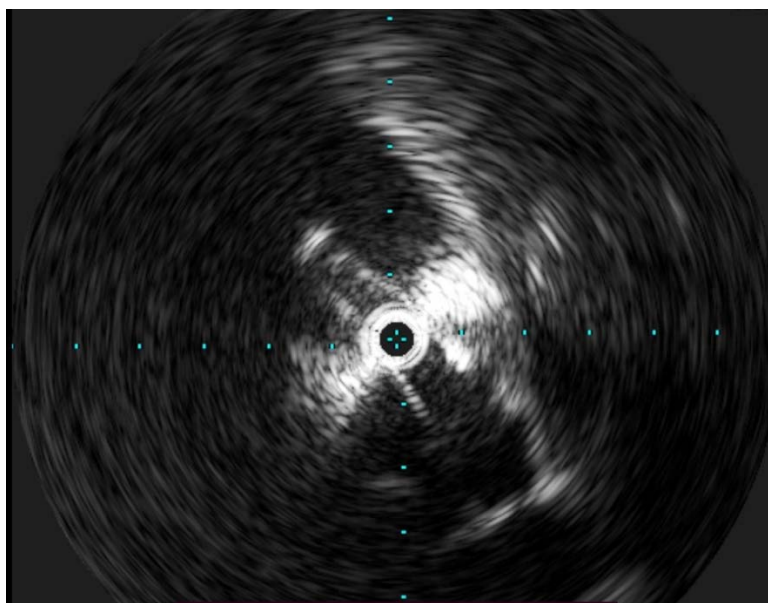


**Рисунок 13. Окклюзивный подвздошно-бедренный тромбоз по данным флебографии при поступлении.**



**Рисунок 14. Частичный лизис тромботических сгустков с резидуальной обструкцией подвздошного сегмента через 12 часов тромболизиса.**

На следующие сутки пациентке выполнена контрольная флебография, по данным которой отмечается лизис тромботических масс (Рис.14). Далее выполнено ВСУЗИ, по данным которого отмечается выраженное внешнее сужение левой общей подвздошной вены (Рис.15.). Выявленная находка расценена как синдром Мэй-Тернера.



**Рисунок 15. ВСУЗИ после проведенного тромболизиса, визуализируется нетромботический стеноз общей подвздошной вены.**

Далее выполнена ангиопластика выявленного сужения (Рис. 16,17.) .



**Рисунок 16. Ангиопластика с иллюстрацией «тали» баллона в зоне спаечного изменения подвздошного сегмента.**



**Рисунок 17. Флебография после ангиопластики, демонстрирующая хороший отток в зоне подвздошного сегмента.**

Проведена флебография дистального русла с целью оценки эффективности венозного притока (Рис.18.).

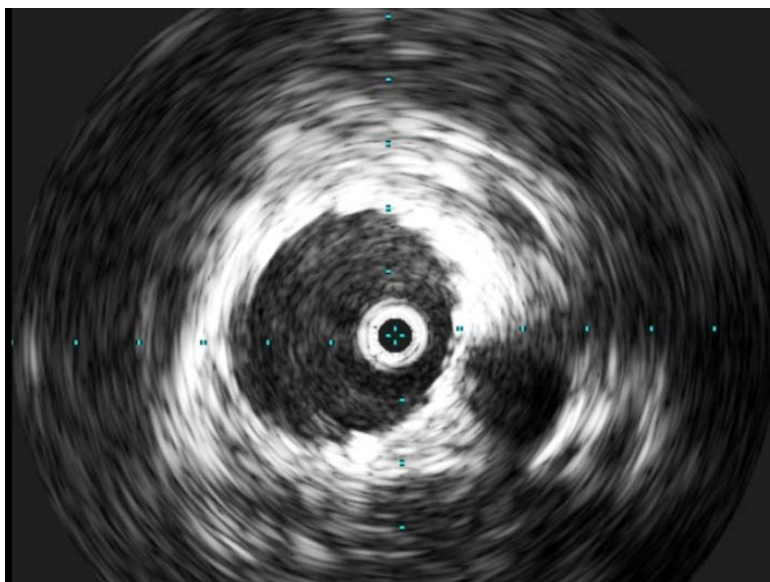


**Рисунок 18. Дистальное русло функционирует, получен адекватный венозный приток.**

Выполнена имплантация стента в левую общую подвздошную вену с переходом в нижнюю полую вену. Имплантирован стент Wallstent 16x90 мм. (Рис.19.).



**Рисунок 19. Установлен стент в левую общую подвздошную вену с переходом в нижнюю полую вену.**



**Рисунок 20. По результатам ВСУЗИ стент полностью раскрыт, без участков резидуального стеноза.**

На контрольном ВСУЗИ определяется полное раскрытие стента (Рис.20). При контрольном визите через 6 месяцев пациентке было предложено оценить свое состояние по ВАШ, что в итоге составило 85 баллов. По данным УЗИ стент проходим. При осмотре данных за ПТБ у пациентки не получено.

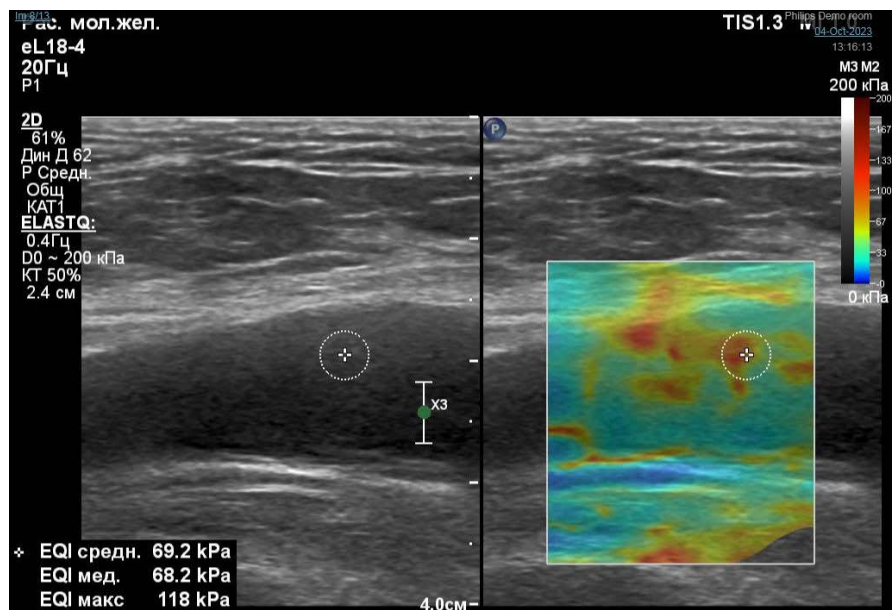
## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Пациентка В. поступила с жалобами на боли и отек правой нижней конечности.

Со слов пациентки, стала отмечать появление отека на правой нижней конечности за семь дней до госпитализации. Самостоятельно принимала флеботоники, без ожидаемого эффекта – в последующие дни отек стал прогрессивно нарастать. Обратилась в медицинский центр, где было выполнено ультразвуковое исследование вен нижних конечностей и выявлен подвздошно-бедренной тромбоз справа, рекомендована срочная госпитализация в стационар. Постоянный прием гормональных контрацептивов. Перенесенные операции: липосакция бедер 17.02.2023 г., индекс массы тела: 22.31 кг/м<sup>2</sup>. При осмотре отмечается массивный отек правой нижней конечности, распространяющийся до паховой складки. Отек до уровня паховой складки +8 сантиметров на уровне верхней трети бедра, +7см на уровне средней трети голени. Пальпация голени умеренно болезненна. При оценке качества жизни баллы по визуальной аналоговой шкале составили 60.

При поступлении выполнено ультразвуковое исследование, по данным которого определяется проксимальный окклюзивный тромбоз справа с верхней границей распространения до общей подвздошной вены. Выполнена сдвиговолновая эластография. Несмотря на то, что анамнестически тромбоз является острым, в ходе эластографии выявлены множественные очаги с повышенной эластичностью до 69 кПа (Рис.21.). Указанные параметры эластичности позволяют отнести пациента к II эластографическому типу.





**Рисунок 21. Оклюзивный тромбоз с участками повышенной эластичности.**

Пациентке была выполнена флебография, по данным которой определяется массивный подвздошно-бедренный тромбоз справа (Рис. 22,23).



**Рисунок 22. Массивный тромбоз бедренного сегмента.**



**Рисунок 23. Массивный тромбоз подвздошного сегмента.**

Выполнена проводниковая реканализация, установлен инфузионный катетер для селективного тромболитического лечения по всей длине правой поверхностной, общей бедренной, наружной подвздошной и общей подвздошной вены.



**Рисунок 24. Флебографический результат после 18 часов тромболитического лечения: резидуальный тромбоз подвздошного сегмента.**



**Рисунок 25. Флебографический результат после 18 часов тромболитического лечения: резидуальный тромбоз бедренного сегмента.**

На контрольной флебографии через 18 часов тромболитического лечения отмечается частичный лизис тромбомасс бедренного сегмента. В проксимальном сегменте картина тромбоза осталась без изменений. Тромболитический катетер смещен в проксимальном направлении в зону наибольшего скопления тромбомасс. Принято решение о продлении инфузии тромболитика (Рис.24,25).



**Рисунок 26. Флебографический результат после 42 часов тромболитического лечения.**

При флебографии через 42 часа отмечается неполный лизис тромбомасс в проксимальном сегменте с сохранением резидуальной обструкции и замедление оттока контрастного препарата. Принято решение о продлении тромболитической терапии (Рис.26.).



**Рисунок 27. Флебографический результат после 63 часов тромболитического лечения: незначительная динамика растворения тромбомасс подвздошного сегмента.**



**Рисунок 28. Флебографический результат после 63 часов тромболитического лечения: незначительная динамика лизирования тромбомасс бедренного сегмента.**

При выполнении флебографии через 63 часа после тромболитического лечения в бедренном сегменте отмечается практически полный лизис тромбомасс, в то время как в проксимальном сегменте ангиографическая картина не изменилась. Сохраняется низкая скорость венозного оттока, вследствие сохраняющейся проксимальной обструкции (Рис. 27,28). Учитывая неудовлетворительный результат тромболитического лечения и высокие риски тромбоза стента, от его имплантации решено воздержаться. Рекомендовано консервативное лечение пациентки с решением вопроса об устранении резидуального стеноза в отдаленном периоде.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей описывается как тромбоз, развивающийся в срок до 14 суток [74]. В частности, тромботическое поражение подвздошно-бедренного сегмента является наиболее неблагоприятным с точки зрения сроков реканализации и развития ПТБ. Пациентам, поступающим в этот срок, рекомендовано использование методик, позволяющих растворить тромб. Однако, несмотря на проводимое лечение, частота развития и степень тяжести ПТБ свою динамику существенно не изменили. В результате проведенных исследований были получены данные об улучшении проходимости подвздошно-бедренного сегмента до 65,9% и снижении частоты ПТБ до 41,1%, в другой работе после проведения селективного тромболизиса ПТБ в период от 6 месяцев до 24 месяцев развилась у 47%-48%; ( $p=0.04$ ) [45]. С учетом неудовлетворительных данных возник вопрос о причине такого результата. В связи с этим было предпринято наше исследование.

После оценки отдаленных результатов было выявлено, что через 6 месяцев после проведения селективного тромболизиса с установкой стента средняя и тяжелая степень ПТБ развилась в 24% и 5% случаев, легкая степень тяжести ПТБ и отсутствие клинических проявлений ПТБ были отмечены у 52% и 19% пациентов соответственно. В группе консервативного лечения в основном преобладала легкая и тяжелая степень тяжести ПТБ, составив 9%, 49%. У 31% пациентов развилась ПТБ легкой степени тяжести, у 11% пациентов клинические проявления ПТБ полностью отсутствовали ( $p=0,029387$ ).

Через 12 месяцев наблюдения в консервативной группе отметился прирост пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести ПТБ до 56% и 26%, что произошло за счет утяжеления симптоматики у пациентов, у которых ранее диагностировалась легкая степень тяжести или же не было

проявлений ПТБ. Количество пациентов с легкой степенью ПТБ составило 16%, у 2% пациентов ПТБ не развилась.

Что касается группы, в которой выполнялся селективный тромболизис с имплантацией стента: ПТБ легкой и средней степени тяжести развилась у 47%, и 29%, у 7% пациентов развилась ПТБ тяжелой степени. В 17% клинические проявления ПТБ отсутствовали ( $p=0,000252$ ).

При оценке тяжести ПТБ с анализом баллов по шкале Villata было выявлено, что через 6 месяцев наблюдения более тяжелые проявления ПТБ определялись в группе консервативного, чем в группе интервенционного лечения и составили 6 (5-10; Q1-Q3) и 10 (7-12; Q1-Q3) баллов ( $p=0,000016$ ). Динамика тяжести ПТБ через 12 месяцев наблюдения изменилась в сторону утяжеления клинических проявлений в консервативной группе и составила 12 (10-15; Q1-Q3) баллов, в то время как в интервенционной группе показатели не претерпели существенных изменений и составили 6 (5-12; Q1-Q3) ( $p=0,000007$ ).

Таким образом, интервенционное лечение позволило уменьшить проявления ПТБ тяжелой и средней степени тяжести, а также сохранить результаты лечения в долгосрочном периоде.

По профилю безопасности интервенционное лечение сравнимо с консервативным. В ходе проведенного анализа у 2 (3,6%) и 6 (14,3%) пациентов из подгрупп были выявлены случаи кровотечения. Все случаи кровотечения не были жизнеугрожающими и не потребовали повторных интервенций ( $p=0,073269$ ).

В ходе проведенного ретроспективного исследования было установлено, что процедура стентирования после выполнения тромболитического лечения проводилась в разные сроки. Пациенты, которым выполнялось стентирование в сроки до 7 дней, реже страдали проявлениями ПТБ. В группе со стентированием до 3-6 месяцев у большинства отмечалась клиника ПТБ.

Исследования, оценивавшие частоту и степень тяжести развития ПТБ, предпринимались ранее. В двух многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях: селективный катетерный тромболитический по сравнению со стандартным лечением острого ТГВ подвздошно-бедренного сегмента (CaVenT) и фармакомеханический катетерный тромболитический при ТГВ (ATTRACT) был проведен анализ влияния различных стратегий лечения ОВТ на частоту развития и степень тяжести ТГВ. В исследовании CaVenT улучшение проходимости подвздошно-бедренного сегмента было обнаружено у 65,9%, а более низкая частота развития ПТБ – в 41,1% при применении селективного катетерного тромболитического. Прогрессирования клинической картины ПТБ не было в течение 5 лет наблюдения [45]. Выполнение СКТ не привело к сопутствующему улучшению качества жизни [63]. В проведенном субанализе исследования ATTRACT не было обнаружено различия между частотой развития ПТБ между 6 и 24 месяцами в группах сравнения, где назначали антикоагулянтную терапию изолированно или проводили СКТ. В результате выполнения СКТ случаи развития умеренной и тяжелой симптоматики ПТБ регистрировались реже (18% и 28%,  $p=0,021$ ; и 8,7% и 15%;  $p=0,048$ , соответственно). СКТ также приводил к значимому симптоматическому улучшению у пациентов в течение 30 дней, снижению тяжести ПТБ и значительному улучшению качества жизни [26]. Несмотря на то, что данные исследования являются наиболее крупными и авторитетными на сегодняшний день, они были подвергнуты критике за низкую частоту имплантации стентов, которая не являлась обязательной частью протокола исследований. Лишь 16,7% и 28% (39% среди пациентов с проксимальным ТГВ) в двух группах сравнения были имплантированы стенты.

Таким образом, несмотря на своевременное лечение, динамика частоты развития ПТБ существенно не изменилась. В связи с этим был предпринят второй этап исследования, в котором сделано предположение о влиянии



сроков имплантации стентов и состоянии тромба на результат лечения пациентов с острым проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

В ходе проспективного этапа клинического исследования через 3 месяца в группе отсроченного стентирования отмечилось преобладание легкой 19 (76,0%) и средней 1(4%) степени тяжести ПТБ, в то время как в группе раннего стентирования преобладали пациенты с легкой степенью тяжести 12 (50,0%) и с отсутствием клиники 12 ПТБ (50%), однако данные различия были статистически не значимыми ( $p=0,065715$ ). Через 6 месяцев в группе отсроченного стентирования отметился прирост пациентов с легкой до 12 (48%) и средней степенью ПТБ до 13 (52%), через 12 месяцев у 2 пациентов (8%) развилась тяжелая степень ПТБ. В группе раннего стентирования через 6 и 12 месяцев наблюдения пациентов с тяжелой степенью ПТБ отмечено не было, у 15 (62,5%), 3 (12,5%) пациентов была обнаружена легкая и средняя степень ПТБ. У 6 (25%) пациентов клиники ПТБ не было.

На основании анализа ПТБ по шкале Villalta было обнаружено, что медиана с течением периода исследования в группе с отсроченным стентированием составила 10 баллов, в то время как в группе с ранним стентированием данные остались на той же отметке.

Таким образом, выполнение раннего устранения резидуальной обструкции приводило к снижению частоты и степени тяжести ПТБ, а также способствовало сохранению результатов лечения в отдаленном периоде. С другой стороны, отсроченное стентирование оказало негативное воздействие на динамику ПТБ, однако оно является предпочтительным при выявлении венозных тромбов, не чувствительных к тромболитическому лечению, по данным сдвиговолновой эластографии.

В результате анализа сроков тромбоза было определено, что анамнестические данные в целом соответствовали эластографическим типам

тромбоза. Однако, рассматривая динамику квартилей, можно сделать предположение, что при увеличении исследуемой выборки различия в анамнестических и графических данных могут быть выявлены.

Корреляционный анализ значений модуля Юнга и длительности тромболитического лечения показал наличие прямой сильной связи ( $\rho=0,837$ ).

Различия в частоте геморрагических осложнений были значимыми у пациентов с разными эластографическими типами. Мы оценили значения плотности тромба, сравнили средние показатели модуля Юнга у больных, у которых период после тромболизиса осложнился кровотечением, и у тех, у кого геморрагических осложнений не было. Показатели оказались статистически значимо меньше у последних. Полученные данные позволяют проводить оценку пользы и риска при продлении тромболитического лечения у каждого конкретного пациента. Исследование подобного типа проведено впервые.

Впервые эластография для оценки времени тромбообразования была применена *in vivo*, однако проведенное исследование подразумевало экспериментальный дизайн с выполнением оценки зрелости тромба на животных моделях [112]. Также была проведена работа со схожим дизайном, отличавшимся проведением гистологического подтверждения возрастных изменений в тромбе [149]. В проведенном исследовании P. Saha et al., оценивалась взаимосвязь количества фибрина в тромботическом сгустке и влияние данного фактора на успешность тромболитического лечения. Анализ тромботического сгустка выполняли с использованием МРТ с введением фибринспецифичного контрастного препарата. В результате было выявлено, что тромбы с наибольшим количеством фибрина регистрировались на 7-10 день. Они же наиболее полно лизировались при тромболитической терапии, в то время как тромболизис на более ранних (1-2 дня) и поздних (до 21 дня) сроках не всегда приводил к желаемому результату [98]. Данное

исследование является перспективным, однако ввиду необходимости выполнения МРТ с введением специфичного контрастного препарата представляется крайне экономически не эффективным и представляет в основном научный интерес.

Таким образом, предоперационное выполнение сдвиговолновой эластографии пациентам с острым венозным тромбозом позволило определить зрелость тромба, проанализировать параметры его эластичности с идентификацией эластографического типа согласно разработанной классификации. Выбор стратегии лечения, основываясь на данных сдвиговолновой эластографии, позволяет выявить пациентов, у которых применение тромболитического лечения будет иметь наибольшую эффективность и безопасность.

## ВЫВОДЫ

1. Эндovasкулярное лечение более эффективно, чем консервативное, при сравнимом профиле безопасности и характеризуется снижением частоты развития посттромботической болезни в отдаленном периоде на 17% ( $p = 0,000252$ ), тяжести ее проявлений по шкале Villalta на 6 баллов ( $p = 0,000007$ ).

2. Выполнение селективного тромболизиса при I эластографическом типе приводит к успешной дезобструкции проксимального венозного сегмента, что в совокупности с ранним устранением резидуальной обструкции позволяет избежать появления посттромботической болезни в 25% случаев, снизить частоту развития легкой и средней степени тяжести посттромботической болезни до 62,5% и 12,5% случаев, а также позволяет полностью избежать появления тяжелой степени посттромботической болезни ( $p = 0,0377$ ).

3. Венозный тромб, по своей структуре относящийся к II и III эластографическому типу, характеризуется увеличением модуля Юнга, что определяет его резистентность к тромболитическому лечению, удлинению времени проведения селективного тромболизиса и, как следствие, увеличению рисков развития геморрагических осложнений ( $p = 0,000256$ ).

4. Проведение сдвиговолновой эластографии позволяет оценить значение эластичности венозного тромба и, согласно разработанным эластографическим типам, маршрутизировать пациента для выбора наиболее эффективного и безопасного лечения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении ультразвуковой эластографии к первому типу стоит относить тромбоз, значения жесткости которого находятся в диапазоне от 1-67 кПа. В данном случае рекомендуется проведение селективного тромболизиса с устранением остаточного стеноза вены в раннем периоде (до 7 дней).

2. Тромб второго типа имеет значения жесткости в пределах 68-100 кПа. При его обнаружении возможно проведение селективного тромболизиса, однако он может занять более продолжительное время при возрастающих рисках кровотечения. В случае сохранения резидуальной обструкции и при наличии адекватного венозного притока и оттока, оцененным по данным флебографии, следует дополнить тромболизис стентированием в раннем периоде (до 7 дней). В том случае, если флебографические данные неудовлетворительны, рекомендуется устранение обструкции в отдаленном периоде.

3. При третьем эластографическом типе тромбоз значения плотности составляют от 101 до 200 кПа соответственно. Для пациентов данных групп стоит превентивно отказаться от тромболитического лечения, поскольку оно не будет эффективным и только повышает риски кровотечения. Рекомендуется выбрать консервативную тактику с устранением остаточной обструкции в отдаленном периоде.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВК – антагонисты витамина К
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
- ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование
- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ГП – гликопротеин
- ИМТ – индекс массы тела
- КТ – компьютерная томография
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НМГ – низкомолекулярный гепарин
- НФА – нефракционированный гепарин
- НПВ – нижняя полая вена
- ОПВ – общая подвздошная вена
- ОБВ – общая бедренная вена
- ПТБ – посттромботическая болезнь
- ПКВ – подколенная вена
- ПОАК – пероральные антикоагулянты
- СМТ – синдром Мэй-Тернера
- СКТ – селективный катетерный тромболизис
- ТМ – тромбомодулин
- ТФ – тканевой фактор
- ТГВ – тромбоз глубоких вен
- ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФМТ – фармакомеханический тромболизис
- ХВН – хроническая венозная недостаточность
- ЧМТ – чрескожная механическая тромбэктомия

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акрамова Э. Г. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной при тромбозе глубоких вен нижних конечностей / Акрамова Э.Г., Капустина Е.П. // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 2. – С.37-55.
2. Аутов С.С. Посттромбофлебитический синдром: патогенетический аспекты, клиническая симптоматика, современные методы диагностики и хирургического лечения / Аутов С.С., Пряток С.И., Малинин А.А. // Клиническая Физиология Кровообращения. – 2017.– № 2. – С.74-83.
3. Безлепкин Ю.А. Сравнение отдаленных результатов регионарного катетерного тромболитизиса и стандартного консервативного лечения при проксимальных тромбозах глубоких вен нижних конечностей / Безлепкин Ю.А., Сонькин И.Н., Гусинский А.В. [и др.] // Флебология. -2020. - №1. – С.10–16.
4. Куприн А.С. Эндоваскулярные вмешательства при подвздошно-бедренном венозном тромбозе / Куприн А.С., Гусев Л.Л., Алуханян О.А. [и др.] // Флебология. – 2024.– № 1. – С.64–71.
5. Курмансеитова Л.И. Компрессионная эластография в режиме реального времени для оценки срока, прошедшего с момента формирования тромба в венах нижних конечностей / Курмансеитова Л.И., Кульчева А.И., Тучкова З.А. [и др.] // Флебология. – 2022. – № 2. – С.5.

6. Лебедев А.К. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей / Лебедев А.К., Кузнецова О.Ю. // Российский семейный врач. – 2015. – №3. – С.1413.
7. Селиверстов Е.И. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации Российских Экспертов / Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А. [и др.] // Флебология. – 2023. – С.152–296.
8. Aburahma A.F. Iliofemoral deep vein thrombosis: conventional therapy versus lysis and percutaneous transluminal angioplasty and stenting / Aburahma A.F., Perkins S.E., Wulu J.T. [et al.] // Ann Surg. – 2001. – Vol. 233(6). – P.752-760.
9. Ageno W. Factors associated with the timing of diagnosis of venous thromboembolism: results from the MASTER registry / Ageno W., Agnelli G., Imberti D. [et al.] // Thrombosis Research. – 2008. – Vol. 121 (6). – P.751–756.
10. Aglyamov S. Model-based reconstructive elasticity imaging of deep venous thrombosis / Aglyamov S., Skovoroda A.R., Rubin J.M. [et al.] // IEEE Transactions on Ultrasonic, Ferroelectrics, and Frequency Control. – 2004. – Vol. 51(5). – P.521-531.
11. Albers G.W. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. / Albers G.W., Bates V.E., Clark W.M. [et al.] // JAMA. – 2000. – Vol. 283 (9). – P.1145–1150.
12. Alhazmi L. Efficacy and safety of catheter-directed thrombolysis in preventing post-thrombotic syndrome: a meta-analysis. /



Alhazmi L., Moustafa A., Mangi M.A. [et al.] // *Cureus*. – 2019. – Vol.11 (2). – P.41-52.

13. Ammollo C.T. Extracellular histones increase plasma thrombin generation by impairing thrombomodulin-dependent protein C activation. / Ammollo C.T., Semeraro F., Xu J. [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2011. – Vol.9 (9). – P.1795–1803.

14. Anand S.S. Does this patient have deep vein thrombosis? / Anand S.S., Wells P.S., Hunt D. [et al.] // *JAMA*.- 1998. – Vol. 279(14). – P.1094–1099.

15. Avgerinos E.D. Outcomes and predictors of failure of thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis. / Avgerinos E.D., Hager E.S., Naddaf A. [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2015. – Vol. 3 (1). – P.35–41.

16. Aziz F. Quantity of residual thrombus after successful catheter-directed thrombolysis for Iliofemoral deep venous thrombosis correlates with recurrence. / Aziz F., Comerota A.J. // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*.-2012.-Vol 44(2). – P.210–213.

17. Behraves S. Pathogenesis of thromboembolism and endovascular management. / Behraves S., Hoang P., Nanda A. [et al.] // *Thrombosis*. - 2017. – P.1-13.

18. Benarroch-Gampel J. Technical success and short-term outcomes after treatment of lower extremity deep vein thrombosis with the ClotTriever system: A preliminary experience. / Benarroch-Gampel J., Pujari A., Aizpuru M. [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2020. – Vol. 8 (2). – P.174–181.

19. Black S. Re-intervention for occluded iliac vein stents. / Black S., Janicek A., Knuttinen M.G. // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. – 2017. – Vol.7 (3). – P.258–266.
20. Bozkurt A. Pharmacomechanical thrombectomy in the management of deep vein thrombosis using the cleaner device: An initial single-center experience. / Bozkurt A., Kirbaş I., Kösehan D. [et al.] // *Annals of Vascular Surgery*. – 2015. – Vol. 29 (4). – P.670–674.
21. Brill A. von Willebrand factor-mediated platelet adhesion is critical for deep vein thrombosis in mouse models. / Brill A., Fuchs T.A., Chauhan A.K. [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 117(4). – P.1400–1407
22. Brühl M.L. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. / Brühl M.L., Stark K., Steinhart A. [et al.] // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2012. – Vol. 209 (4). - P.819–835.
23. Cakir V. Use of percutaneous aspiration thrombectomy vs. anticoagulation therapy to treat acute iliofemoral venous thrombosis: 1-Year follow-up results of a randomised, clinical trial. / Cakir V., Gulcu A., Akay E. [et al.] // *CardioVascular and Interventional Radiology*. – 2014. – Vol. 37 (4). – P.969–976.
24. Caliste X.A. The incidence of contralateral iliac venous thrombosis after stenting across the ilio caval confluence in patients with acute or chronic venous outflow obstruction./ Caliste X.A., Clark A.L., Doyle A.J. [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2014. – Vol. 2 (3). - P.253–259.

25. Clark S.R. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. / Clark S.R., Ma A.C., Tavener S.A. [et al.] // *Nature Medicine*. – 2007. – Vol. 13 (4). - P.463–469.
26. Comerota A.J. Endovascular thrombus removal for acute iliofemoral deep vein thrombosis: analysis from a stratified multicenter randomized trial. / Comerota A.J., Kearon C., Gu C.S [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139 (9). - P.1162–1173.
27. Comerota A.J. Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis improves health-related quality of life. / Comerota A.J., Thom R.C., Mathias S.D. [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2000. – Vol. 32 (1). - P.130–137.
28. Cooperman M. Detection of deep venous thrombosis by impedance plethysmography. / Cooperman M., Martin E.W., Satiani B. [et al.] // *American Journal of Surgery*. – 1979. – Vol. 137 (2). - P.252–254.
29. Cosmi B. Residual venous obstruction, alone and in combination with D-dimer, as a risk factor for recurrence after anticoagulation withdrawal following a first idiopathic deep vein thrombosis in the prolong study. / Cosmi B., Legnani C., Iorio A. [et al] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2010. – Vol. 39 (3). - P.356–365.
30. Cranley J.J. The diagnosis of deep venous thrombosis./ Cranley J.J., Canos A.J., Sull W.J. // *Archives of Surgery*. – 1976. – Vol. 111 (1). – P.55–59.

31. Criado E. Predictive value of clinical criteria for the diagnosis of deep vein thrombosis./ Criado E., Burnham C.B // Surgery. – 1997. - Vol 122 (3). - P.578–583.
32. Cushman M. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. / Cushman M., Tsai A.W., White R.H. [et al.] // American Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 117 (1). - P.19–25.
33. Cynamon J. A new method for aggressive management of deep vein thrombosis: Retrospective study of the power pulse technique. / Cynamon J., Stein E.G., Dym R.J. [et al.] // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2006. – Vol. 17 (6). - P.1043–1049.
34. Dake M.D. Three-year results from the venovo venous stent study for the treatment of iliac and femoral vein obstruction. / Dake M.D., O’Sullivan G., Shammas N.W. [et al.] // Cardiovascular and Interventional Radiology. – 2021. – Vol. 44 (12). - P.1918 – 1919.
35. D’Ayala M. Factors associated with successful thrombus extraction with the AngioVac Device: an institutional experience. / D’Ayala M., Worku B., Gulkarov I. [et al.] // Annals of Vascular Surgery. – 2017. – Vol. 38. - P.242–247.
36. Delis K.T. Venous claudication in iliofemoral thrombosis: long-term effects on venous hemodynamics, clinical status, and quality of life. / Delis K.T., Bountouroglou D., Mansfield A.O. // Annals of Surgery. – 2004. – Vol. 239 (1). - P.118–126.

37. Douglas M.G. Duplex scanning for deep vein thrombosis: has it replaced both phlebography and noninvasive testing? / Douglas M.G., Sumner D.S. // *Seminars in Vascular Surgery*. – 1996. – Vol. 9 (1). - P.3–12.

38. Douketis J.D. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? / Douketis J.D., Crowther M.A., Foster G.A. [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 110 (7). - P.515–519.

39. Downing L.J. Low-dose low-molecular-weight heparin is anti-inflammatory during venous thrombosis. / Downing L.J., Strieter R.M., Kadell A.M. // *Journal of Vascular Surgery*. – 1998. – Vol. 28 (5). - P.848–854.

40. Downing L.J. Neutrophils are the initial cell type identified in deep venous thrombosis induced vein wall inflammation. / Downing L.J., Strieter R.M., Kadell A.M. [et al.] // *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs)*. – 1996. – Vol. 42 (5). - P.677 – 682.

41. Duan P.F. Randomized study of different approaches for catheter-directed thrombolysis for lower-extremity acute deep venous thrombosis. / Duan P.F., Ni C.F. // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2016. – Vol. 115 (8). - P.652–657.

42. Elliott C.G. Delays in diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. / Elliott C.G., Goldhaber S.Z., Jensen R.L. // *Chest*. – 2005. – Vol. 128 (5). - P. 3372–3376.

43. Elsharawy M. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial. / Elsharawy M.,

Elzayat E. // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2002. – Vol. 24 (3). - P.209–214.

44. Emelianov S.Y. Triplex ultrasound: elasticity imaging to age deep venous thrombosis. / Emelianov S.Y., Chen X., O'Donnell M. [et al.] // Ultrasound in Medicine and Biology. – 2002. – Vol. 28 (6). - P.757–767.

45. Enden T. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. / Enden T., Haig Y., Kløw N.E. [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 379. - P.31–38.

46. Engelberger R.P. Ultrasound-assisted versus conventional catheter-directed thrombolysis for acute iliofemoral deep vein thrombosis: 1-year follow-up data of a randomized-controlled trial. / Engelberger R.P., Stuck A., Spirk D. [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2017. – Vol. 15 (7). - P.1351–1360.

47. Esmon C.T. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis// Blood reviews. – 2009. – Vol. 23 (5). - P.225–229.

48. Faxon D.P. Mechanism of angioplasty and its relation to restenosis. / Faxon D.P., Sanborn T.A., Haudenschild C.C. // Am J Cardiol. – 1987. – Vol. 60 (3). – P. 5-9.

49. Fowlkes J.B. Ultrasound echogenicity in experimental venous thrombosis. / Fowlkes J.B., Strieter R.M., Downing L.J. [et al.] // Ultrasound in Medicine and Biology. – 1998. – Vol. 24 (8). - P.1175–1182.

50. Fuchs T.A. Extracellular DNA traps promote thrombosis. / Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D. [et al.] // Proceedings of the National

Academy of Sciences of the United States of America. – 2010. – Vol. 107 (36). - P.15880–15885.

51. Gagne P.J. Analysis of threshold stenosis by multiplanar venogram and intravascular ultrasound examination for predicting clinical improvement after iliofemoral vein stenting in the VIDIO trial. / Gagne P.J., Gasparis A., Black S. [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2018. – Vol. 6 (1). - P.48-56.

52. Gagne P.J. Venography versus intravascular ultrasound for diagnosing and treating iliofemoral vein obstruction./ Gagne P.J., Tahara R.W., Fastabend C.P. [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2017. – Vol. 5 (5). - P.678–687.

53. Galanaud J.P. Postthrombotic syndrome: a 2014 update. / Galanaud J.P., Kahn S.R // *Current Opinion in Cardiology*. – 2014. – Vol. 29 (6). - P.514–519.

54. Garcia M.J. Endovascular management of deep vein thrombosis with rheolytic thrombectomy: Final report of the prospective multicenter PEARL (Peripheral use of angiojet rheolytic thrombectomy with a variety of catheter lengths) registry. / Garcia M.J., Lookstein R., Malhotra R. [et al.] // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2015. – Vol. 26 (6). - P.777–785.

55. Geier B. Ultrasound elastography for the age determination of venous thrombi. Evaluation in an animal model of venous thrombosis./ Geier B., Barbera L., Muth-Werthmann D. [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 93 (2). - P.368–374.

56. Gloviczki P. Handbook of venous and lymphatic disorders : guidelines of the American Venous Forum// CRC Press. – 2017. - P.790-800.
57. Goldhaber S.Z. Catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis: 2021 update. / Goldhaber S.Z., Magnuson E.A., Chinnakondepalli K.M. [et al.] // Vascular Medicine. - 2021. – Vol. 26 (6). - P.662–669.
58. Goodacre S. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. / Goodacre S., Sampson F., Thomas S. [et al.] // BMC medical imaging. – 2005. – Vol. 5. - P.190-200.
59. Gordon B.M. Polytetrafluoroethylene-covered stents in the venous and arterial system: angiographic and pathologic findings in a swine model. / Gordon B.M., Fishbein M.C., Levi D.S. // Cardiovascular Pathology.- 2008. – Vol. 17 (4). - P.206–211.
60. Gupta A.K. Activated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps and are susceptible to NETosis-mediated cell death. / Gupta A.K., Joshi M.B., Philippova M. [et al.] // FEBS letters. – 2010. – Vol. 584 (14). - P.3193–3197.
61. Guyatt G.H. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. / Guyatt G.H., Norris S.L., Schulman S. [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 141 (2 Suppl). - P.53-70.



62. Haeger K. Problems of acute deep venous thrombosis. The interpretation of signs and symptoms// *Angiology*. – 1969. – Vol. 20 (4). - P. 219–223.
63. Haig Y. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label randomised controlled trial. / Haig Y., Enden T., Grøtta O. [et al.] // *The Lancet Haematology*.- 2016. – Vol. 3 (2). - P.64–71.
64. Haig Y. Determinants of early and long-term efficacy of catheter-directed thrombolysis in proximal deep vein thrombosis. / Haig Y., Enden T., Slagsvold C.E. [et al.] // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*.- 2013.- Vol. 24 (1). - P.17–24.
65. Hammers L.W. Doppler color flow imaging surveillance of deep vein thrombosis in high-risk trauma patients. / Hammers L.W., Cohn S.M., Brown J.B. // *J Ultrasound Med*. – 1996. – P. 19–24.
66. Hartung O. Endovascular management of chronic disabling ilio-caval obstructive lesions: long-term results. / Hartung O., Loundou A.D., Barthelemy P. [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2009. – Vol 38 (1). - P.118–124.
67. Heit J.A. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. / Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. // *Archives of Internal Medicine*. – 1999. – Vol. 159 (5) . - P.445–453.
68. Higuchi D.A. The effect of leukocyte elastase on tissue factor pathway inhibitor./ Higuchi D.A., Win T.C., Likert K.M . // *Blood*. – 1992. – P.1712–1719.

69. Hirsh J. Epidemiology and pathogenesis of venous thrombosis. / Hirsh J., Hull R.D., Raskob G.E. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1986. – Vol. 8 (6). - P.104-113.
70. Hoang P. Elastography techniques in the evaluation of deep vein thrombosis. / Hoang P., Wallace A., Sugi M. [et al.] // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. – 2017. – Vol. (7). - P.238–245.
71. Howard L.S. NICE guideline: Management of venous thromboembolic diseases and role of thrombophilia testing. / Howard L.S., Hughes R.J. // *Thorax*. – 2013. – Vol. 68 (4). - P.391–393.
72. Hull R. Cost effectiveness of clinical diagnosis, venography, and noninvasive testing in patients with symptomatic deep-vein thrombosis. / Hull R., Hirsh J., Sackett D.L // *The New England Journal of Medicine*. – 1981. – Vol. 304 (26). - P.1561–1567.
73. Husmann M.J. Stenting of common iliac vein obstructions combined with regional thrombolysis and thrombectomy in acute deep vein thrombosis. / Husmann M.J., Heller G., Kalka C. [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2007. – Vol. 34 (1). - P.87–91.
74. Izcovich A. Thrombolytics for venous thromboembolic events: A systematic review with meta-analysis. / Izcovich A., Criniti J.M., Popoff F. [et al.] // *Blood Advances*. – 2020. – Vol. 4 (7). - P.1539–1553.
75. Jeong W.K. Principles and clinical application of ultrasound elastography for diffuse liver disease./ Jeong W.K., Lim H.K., Lee H.K. [et al.] // *Ultrasonography*. – 2014. – Vol. 33 (3). - P.149–160.
76. Johnson B.F. Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute

episode of lower limb deep vein thrombosis: a one- to six-year follow-up. / Johnson B.F., Manzo R.A., Bergelin R.O. // Journal of Vascular Surgery. – 1995. – Vol. 21 (2). - P.307–313.

77. Kahn S.R. Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis. / Kahn S.R., Ducruet T., Lamping D.L., [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 2005. – Vol. 165 (10). - P. 1173–1178.

78. Kahn S.R. Quality of life after pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for proximal deep venous thrombosis. / Kahn S.R., Julian J.A., Kearon C. [et al.] // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2020. – Vol. 8 (1). - P.8-23.

79. Kahn S.R. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. / Kahn S.R., Shapiro S., Wells P.S. [et al.] // Lancet. – 2014. – Vol. 383. - P.880–888.

80. Kahn S.R. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. / Kahn S.R., Shbaklo H., Lamping D.L. [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2008. – Vol. 6 (7). - P. 1105–1112.

81. Kahn S.R. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. / Kahn S.R., Shrier I., Julian J.A. [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2008. – Vol. 149 (10). - P.698–707.

82. Kakkos S.K. Clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis./ Kakkos S.K., Gohel M., Baekgaard N. [et al.] //

European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2021. – Vol. 61 (1). - P.9–82.

83. Kearon C. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis in acute femoral-popliteal deep vein thrombosis: analysis from a stratified randomized trial. / Kearon C., Gu C.S., Julian J.A. // Thrombosis and Haemostasis. – 2019. – Vol. 119 (4). - P.633–644

84. Kearon C. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis./ Kearon C., Julian J.A., Newman T.E. // Annals of Internal Medicine. – 1998. – Vol. 128 (8). - P.663–677.

85. Khairy S.A. Factors associated with contralateral deep venous thrombosis after ilio caval venous stenting. / Khairy S.A., Neves R.J., Hartung O. // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2017. – Vol. 54 (6). - P.745–751.

86. Kim H.S. Adjunctive percutaneous mechanical thrombectomy for lower-extremity deep vein thrombosis: Clinical and economic outcomes. / Kim H.S., Patra A., Paxton B.E. // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2006. – Vol. 17 (7). - P.1099–1104.

87. Kim K.A. Endovascular treatment for lower extremity deep vein thrombosis: an overview. / Kim K.A., Choi S.Y., Kim R. // Korean journal of radiology. – 2021. – Vol. 22 (6). - P.931–943.

88. Kleine T.J. Histone-induced damage of a mammalian epithelium: the conductive effect. / Kleine T.J., Gladfelter A., Lewis S. // The American Journal of Physiology. – 1995. – Vol. 268 (5). -P. 114-125.

89. Kohi M.P. Catheter directed interventions for acute deep vein thrombosis. / Kohi M.P., Kohlbrenner R., Kolli K.P. [et al.] // Cardiovascular Diagnosis and Therapy. – 2016. – Vol. 6 (6). – P. 599–611.

90. Köksoy C. Pharmacomechanical thrombolysis of symptomatic acute and subacute deep vein thrombosis with a rotational thrombectomy device. / Köksoy C., Yilmaz M.F., Başbuğ H.S. [et al.] // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2014. – Vol. 25 (12). - P. 1895–1900.

91. Kölbel T. Chronic iliac vein occlusion: midterm results of endovascular recanalization. / Kölbel T., Lindh M., Åkesson M. [et al.] // Journal of Endovascular Therapy. – 2009. – Vol. 16 (4). - P. 483–491.

92. Konstantinides S. V. Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). / Konstantinides S. V., Meyer G., Galié N. [et al.] // The European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 54 (3). – P. 543-603.

93. Korlaar I.M. The impact of venous thrombosis on quality of life./ Korlaar I.M., Vossen C.Y., Rosendaal F.R. [et al.] // Thrombosis Research. – 2004. – Vol. 114 (1). - P. 11–18.

94. Kusiak A. Usefulness of non-contrast-enhanced magnetic resonance imaging prior to venous interventions. / Kusiak A., Budzyński M. // Postępy w Kardiologii Interwencyjnej. – 2019. – Vol. 15 (3). - P. 338–344.

95. Langwieser N. Combination of factor Xa inhibition and antiplatelet therapy after stenting in patients with iliofemoral post-thrombotic

venous obstruction. / Langwieser N., Bernlochner I., Wustrow I. [et al.] // *Phlebology*. – 2016. – Vol. 31 (6) . - P. 430–437.

96. Lin C. Long-term antithrombotic therapy after venous stent placement. / Lin C., Martin K.A., Wang M. [et al.] // *Phlebology*. – 2020 – Vol. 35 (6). - P. 402–408.

97. Lin P.H. Catheter-direct thrombolysis versus pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis. / Lin P.H., Zhou W., Dardik A. [et al.] // *American Journal of Surgery*. – 2006. – Vol. 192 (6). - P. 782–788.

98. Liu X. Effect of pathological heterogeneity on shear wave elasticity imaging in the staging of deep venous thrombosis. / Liu X., Li N., Wen C. // *PloS one*. – 2017. – Vol. 12 (6). – P. 1-15.

99. Lopez R. Aspiration thrombectomy for acute iliofemoral or central deep venous thrombosis. / Lopez R., DeMartino R., Fleming M. [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2019. – Vol. 7 (2). - P. 162–168.

100. Maldonado T.S. Outcomes from the ClotTrievers outcomes registry show symptom duration may underestimate deep vein thrombus chronicity. / Maldonado T.S., Dexter D.J., Kado H. [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2022. – Vol. 10 (6). - P. 1251–1259.

101. Massberg S. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. / Massberg S., Grahl L., Von Bruehl M.L. [et al.] // *Nature Medicine*. – 2010. – Vol. 16 (8). - P. 887–896.

102. Massenburg B.B. Magnetic resonance imaging in proximal venous outflow obstruction. / Massenburg B.B., Himel H.N., Blue R.C. [et al.] // *Annals of Vascular Surgery*. – 2015. – Vol. 29 (8). - P. 1619–1624.

103. May R. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins./ May R., Thurner J. // *Angiology*. – 1957. – Vol. 8 (5). – P. 419–427.

104. Mazetto B.M. Residual vein thrombosis echogenicity is associated to the risk of DVT recurrence: a cohort study./ Mazetto B.M., Orsi F.L., Silveira S.A. [et al.] // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. – 2018. – Vol. 24 (3). - P. 477–482.

105. McLachlin A.D. Venous stasis in the lower extremities./ McLachlin A.D., McLachlin J.A., Jory T.A., Rawling E.G. // *Annals of Surgery*. – 1960. – Vol. 152 (4). - P. 678–685.

106. McLachlin J. An evaluation of clinical signs in the diagnosis of venous thrombosis./ McLachlin J., Richards T., Paterson J.C. // *Archives of Surgery*. – 1962. – Vol. 85 (5). – P. 738–744.

107. McLafferty R.B. The role of intravascular ultrasound in venous thromboembolism// *Seminars in interventional radiology*. – 2012. – Vol. 29 (1). - P.10–15.

108. Meissner M.H. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. / Meissner M.H., Gloviczki P., Comerota A.J. [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2012. – Vol. 55 (5). - P. 1449–1462.

109. Meissner M.H. The hemodynamics and diagnosis of venous disease./ Meissner M.H., Moneta G., Burnand K. // *Journal of Vascular Surgery*. – 2007. – Vol. 46. – P. 4-24.

110. Meng W. Preliminary results of acoustic radiation force impulse (ARFI) ultrasound imaging of breast lesions. / Meng W., Zhang G., Wu C. // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2011. – Vol. 37 (9). - P. 1436–1443.

111. Mewissen M.W. Vascular and interventional radiology catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry 1. / Mewissen M.W., Seabrook G.R., Meissner M.H. [et al.] // *Radiology*. – 1999. – Vol. 211 (1). - P. 39-49.

112. Mfoumou E. Time-dependent hardening of blood clots quantitatively measured in vivo with shear-wave ultrasound imaging in a rabbit model of venous thrombosis. / Mfoumou E., Tripette J., Blostein M., Cloutier G. // *Thrombosis Research*. – 2014. – Vol. 133 (2). - P. 265–271.

113. Moriarty J.M. Endovascular removal of thrombus and right heart masses using the AngioVac system: results of 234 patients from the prospective, multicenter registry of AngioVac procedures in detail (RAPID) . / Moriarty J.M., Rueda V., Liao M. // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2021. – Vol. 32 (4). - P. 549-557.

114. Murphy E. Pivotal study evaluating the safety and effectiveness of the Abre venous self-expanding stent system in patients with symptomatic iliofemoral venous outflow obstruction. / Murphy E., Gibson K., Sapoval M. [et al.] // *Circulation. Cardiovascular Interventions*. – 2022. – Vol. 15 (2). – P.192-205.

115. Murphy E.H. Deep venous thrombosis associated with caval extension of iliac stents. / Murphy E.H., Johns B., Varney E. // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2017. – Vol. 5 (1). - P. 8–17.



116. Murphy T.P. Evolution of deep venous thrombosis: a prospective evaluation with US. / Murphy T.P., Cronan J.J. // *Radiology*. – 1990. – Vol. 177 (2). - P. 543–548.

117. Nathan A.S. Reexamining the open-vein hypothesis for acute deep venous thrombosis. / Nathan A.S., Giri J. // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139 (9). - P. 1174–1176.

118. Neglén P. Bilateral stenting at the iliocaval confluence./ Neglén P., Darcey R., Olivier J. [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2010. – Vol. 51 (6). - P. 1457–1466.

119. Neglén P. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. / Neglén P., Hollis K.C., Olivier J. // *Journal of Vascular Surgery*. – 2007. – Vol. 46 (5). – P. 979-990.

120. Neglén P. Intravascular ultrasound scans evaluation of the obstructed vein. / Neglén P., Raju S. // *Journal of Vascular Surgery*. – 2002. – Vol. 35 (4). - P. 694–700.

121. Nicolaides A.N. The origin of deep vein thrombosis: a venographic study. / Nicolaides A.N., Kakkar V. V., Field E.S. // *The British Journal of Radiology*. – 1971. – Vol. 44 (525). - P. 653–663.

122. Notten P. Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation for the prevention of post-thrombotic syndrome (CAVA): a single-blind, multicentre, randomised trial. / Notten P., ten Cate-Hoek A.J., Arnoldussen K.P. [et al.] // *The Lancet. Haematology*. – 2020. – Vol. 7 (1). - P. 40–49.

123. Nyamekye I. Management of proximal deep vein thrombosis. / Nyamekye I., Merker L. // *Phlebology*. – 2012. – Vol. 27. - P. 61–72.
124. O'Donnel T. The Socioeconomic Effects of a Iliofemoral Venous Thrombosis / O'Donnel T, Browse N., Burnand K.G. [et al.] // *Journal of Surgical Research*. – 1997. – Vol. 22. – P. 483-488.
125. O'Sullivan G.J. Endovascular management of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. / O'Sullivan G.J., Semba C.P., Bittner C.A. // *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR*. – 2000. – Vol. 11 (7). - P. 823–836.
126. Oudega R. Limited value of patient history and physical examination in diagnosing deep vein thrombosis in primary care. / Oudega R., Moons K.G.M., Hoes A.W. // *Family practice*. – 2005. – Vol. 22 (1). - P. 86–91.
127. Padrnos J. May-Thurner syndrome and thrombosis: A systematic review of antithrombotic use after endovascular stent placement. / Padrnos J., Leslie G. // *Research and Practice in Thrombosis and Hemostasis*. – 2019. – Vol. 3 (1). - P. 70–78.
128. Park J.Y. Iliac vein stenting as a durable option for residual stenosis after catheter-directed thrombolysis and angioplasty of iliofemoral deep vein thrombosis secondary to May–Thurner syndrome. / Park J.Y., Ahn J.H., Jeon Y.S. // *Phlebology*. – 2014. – Vol. 29 (7). - P. 461–470
129. Patterson B.O. Indications for catheter-directed thrombolysis in the management of acute proximal deep venous thrombosis. / Patterson B.O., Hinchliffe R., Loftus I.M. [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2010. – Vol. 30 (4). - P. 669–674.

130. Pereira L.F. Histones interact with anionic phospholipids with high avidity; its relevance for the binding of histone-antihistone immune complexes. / Pereira L.F., Marco F.M., Boimorto R. [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 1994. – Vol. 97 (2). - P. 175–180.

131. Pisters R. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. / Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. [et al.] // *Chest*. – 2010. – Vol. 138 (5). - P. 1093–1100.

132. Plate G. Pulmonary embolism in acute iliofemoral venous thrombosis. / Plate G., Ohlin P., Eklöf B. // *The British Journal of Surgery*. – 1985. – Vol. 72 (11). - P. 912–915.

133. Prandoni P. Risk factors of recurrent venous thromboembolism: the role of residual vein thrombosis // *Pathophysiology of Hemostasis and Thrombosis*. – 2003. – Vol. 33 (5–6). - P.351–353.

134. Prandoni P.A. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. / Prandoni P., Lensing A.W.A., Prins M.H. // *Annals of Internal Medicine*. – 2002. – Vol. 137 (12) . - P. 955–960.

135. Protack C.D. Long-term outcomes of catheter directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis without prophylactic inferior vena cava filter placement. / Protack C.D., Bakken A.M., Patel N. [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2007. – Vol. 45 (5). - P. 992–997.

136. Radaideh Q. Iliac vein compression: epidemiology, diagnosis and treatment. / Radaideh Q., Patel N.M., Shamma N.W. // *Vascular Health and Risk Management*. – 2019. – Vol. 15. - P. 115–122.

137. Rajachandran M. Diagnosis and Treatment of May-Thurner Syndrome./ Rajachandran M., Schainfeld R. // Vascular Disease Management. – 2014. – Vol. 11 (11). – P. 265-273.

138. Raju S. Best management options for chronic iliac vein stenosis and occlusion // Journal of Vascular Surgery. – 2013. – Vol. 57 (4). - P. 1163–1169.

139. Raju S. High prevalence of nonthrombotic iliac vein lesions in chronic venous disease: a permissive role in pathogenicity./ Raju S., Neglen P. // Journal of Vascular Surgery. – 2006. – Vol. 44 (1). - P. 136–144.

140. Raju S. Percutaneous recanalization of total occlusions of the iliac vein./ Raju S., Neglén P. // Journal of Vascular Surgery. – 2009. – Vol. 50 (2). - P. 360–368.

141. Razavi C. Single-session treatment of patients with symptomatic ilio caval and iliofemoral deep vein thrombosis: technical results of a prospective pilot study. / Razavi C., Khalsa B., Openshaw L. [et al.] // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2022. – Vol. 33 (2). - P. 183–188.

142. Razavi M.K. Safety and effectiveness of stent placement for iliofemoral venous outflow obstruction: systematic review and meta-analysis. / Razavi M.K., Jaff M.R., Miller L.E. // Circulation: Cardiovascular Interventions. – 2015. – Vol. 8 (10). – P. e002772.

143. Razavi M. The initial report on 1-year outcomes of the feasibility study of the veniti vici venous stent in symptomatic iliofemoral venous obstruction./ Razavi M., Marston W., Black S. [et al.] // Journal of

Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2018. – Vol. 6 (2). - P. 192–200.

144. Robertson B. Technical success and short-term results from mechanical thrombectomy for lower extremity iliofemoral deep vein thrombosis using a computer aided mechanical aspiration thrombectomy device. / Robertson B., Neville E., Muck A. [et al] // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2022. – Vol. 10 (3). - P. 594–601.

145. Rossi F.H. Comparison of computed tomography venography and intravascular ultrasound in screening and classification of iliac vein obstruction in patients with chronic venous disease./ Rossi F.H., Kambara A.M., Rodrigues T.O. [et al.] // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2020. – Vol. 8 (3). - P.413–422.

146. Rubin J.M. Sonographic elasticity imaging of acute and chronic deep venous thrombosis in humans. / Rubin J.M., Xie H., Kim K. // Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. – 2006. - Vol. 25 (9). - P. 1179–1186.

147. Ruíz-Giménez N. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry./ Ruíz-Giménez N., Suárez C., González R. [et al.] // Thrombosis and Hemostasis. – 2008. – Vol. 100 (1). - P. 26–31.

148. Saffarzadeh M. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. / Saffarzadeh M., Juenemann C., Queisser M.A. // PloS one. – 2012. – Vol. 7 (2). – P.e32366.

149. Saha P. Magnetic resonance T1 relaxation time of venous thrombus is determined by iron processing and predicts susceptibility to lysis. / Saha P., Andia M.E., Modarai B. // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128 (7). - P. 729–736.

150. Sampson F.C. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. / Sampson F.C., Goodacre S.W., Thomas S.M. // *European Radiology*. – 2007. – Vol. 17 (1). - P. 175–181.

151. Sang H.F. Diagnosis and endovascular treatment of iliac venous compression syndrome. / Sang H.F., Li J.H., Du X.L. [et al.] // *Phlebology*. – 2019. – Vol. 34 (1). - P. 40–51.

152. Schastlivtsev I. Diosmin 600 in adjunction to rivaroxaban reduces the risk of post-thrombotic syndrome after femoropopliteal deep vein thrombosis: results of the RIDILOTT DVT study. / Schastlivtsev I., Lobastov K., Barinov V. // *International Angiology: a Journal of the International Union of Angiology*. – 2020. – Vol. 39 (5). - P. 361–371.

153. Sebastian T. Rivaroxaban or vitamin-K antagonists following early endovascular thrombus removal and stent placement for acute iliofemoral deep vein thrombosis./ Sebastian T., Hakki L.O., Spirk D. // *Thrombosis Research*. – 2018. – Vol. 172. - P. 86–93.

154. Sebastian T. Incidence of stent thrombosis after endovascular treatment of iliofemoral or caval veins in patients with the postthrombotic syndrome./ Sebastian T., Spirk D., Engelberger R.P. [et al.] // *Thrombosis and Hemostasis*. – 2019. – Vol. 119 (12). - P.2064–2073.

155. Segal J.B. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. / Segal J.B., Streiff M.B., Hofmann L. V. [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2007.- Vol. 146 (3). - P. 211–222.

156. Semba C.P. Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. / Semba C.P., Dake M.D. // *Radiology*. – 1994. – Vol. 191 (2). - P. 487–494.

157. Seung-Kee M. Diagnosis and treatment of lower extremity deep vein thrombosis: Korean practice guidelines. / Seung-Kee M., Young Hwan K., Joh J. [et al.] // *Vascular Specialist International*. – 2016. – Vol. 32 (3). - P. 77–104.

158. Sevitt S. The structure and growth of valve-pocket thrombi in femoral veins// *Journal of Clinical Pathology*. – 1974. – Vol. 27 (7). - P. 517–528.

159. Sevitt S. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. / Sevitt S., Gallagher N. // *The British Journal of Surgery*. – 1961. – Vol. 48 (211). - P. 475–489.

160. Shah K.J. Catheter-directed interventions for the treatment of lower extremity deep vein thrombosis. / Shah K.J., Roy T.L. // *Life*. – 2022. – Vol (12). - P. 1984- 1990.

161. Shamimi-Noori S.M. Venous Stents: Current Status and Future Directions. / Shamimi-Noori S.M., Clark T.W.I. // *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. – 2018. – Vol. 21 (2). - P. 113–116.

162. Shammam N.W. Predicting iliac vein compression with computed tomography angiography and venography: correlation with intravascular ultrasound. / Shammam N.W., Shammam G.A., Jones-Miller S. [et al.] // *The Journal of Invasive Cardiology*. – 2018. – Vol. 30 (12). - P. 452–455.
163. Sharifi M. Thrombus obliteration by rapid percutaneous endovenous intervention in deep venous occlusion (TORPEDO) Trial: Midterm Results. / Sharifi M., Bay C., Mehdipour A.[et al.] // *J Endovasc Ther*. – 2012. – Vol. 19. – P.273-280.
164. Shull K.C. Significance of popliteal reflux in relation to ambulatory venous pressure and ulceration. / Shull K.C., Nicolaides A.N., Fernandes é Fernandes J. // *Archives of surgery*. – 1979. – Vol. 114 (11). - P. 1304–1306.
165. Silverstein M.D. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. / Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N. [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 1998. – Vol. 158 (6). - P. 585–593.
166. Smith S.J. Vacuum-assisted thrombectomy device (angiovac) in the management of symptomatic ilio caval thrombosis. / Smith S.J., Behrens G., Sewall L.E. // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2014. – Vol. 25 (3). - P. 425–430.
167. Sporn L.A. Inducible secretion of large, biologically potent von Willebrand factor multimers. / Sporn L.A., Marder V.J., Wagner D.D. // *Cell*. – 1986. – Vol. 46 (2). - P. 185–190.



168. Stein P.D. An autopsy study of leg vein thrombosis. / Stein P.D., Evans H. // *Circulation*. – 1967. – Vol. 35 (4). - P. 671–681.

169. Strijkers R.H. Validation of the LET classification. / Strijkers R.H., Arnoldussen C.W., Wittens C.H. // *Phlebology*. – 2015. – Vol. 30 (1). - P. 14–19.

170 Sugimoto K. The safety, efficacy, and pharmacoeconomics of low-dose alteplase compared with urokinase for catheter-directed thrombolysis of arterial and venous occlusions. / Sugimoto K., Hofmann L. V., Razavi M.K. // *Journal of Vascular Surgery*. – 2003. – Vol. 37 (3). - P. 512–517.

171. Sundar G. Outcomes of catheter-directed treatment of lower extremity deep vein thrombosis of patients presenting to a tertiary care hospital. / Sundar G., Keshava S., Moses V. [et al.] // *The Indian Journal of Radiology & Imaging*. – 2016. – Vol. 26 (1). - P. 73–80.

172. Tan M. Residual venous thrombosis as predictive factor for recurrent venous thromboembolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a systematic review. / Tan M., Mos I.C., Klok F.A. // *British Journal of Hematology*. – 2011. – Vol. 153 (2). - P. 168–178.

173. Thomas S.M. Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and meta-analysis / Thomas S.M., Goodacre S.W., Sampson F.C. [et al.] // *Clinical Radiology*. – 2008. – Vol. 63 (3). - P. 299–304.

174. Tilson M.D. Outpatient duplex scanning for deep vein thrombosis: parameters predictive of a negative study result / Tilson M.D.,

Nypaver T.J., Shepard A.D. [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 1993. – Vol. 18 (5). - P.821–826.

175. Tsai A.W. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. / Tsai A.W., Cushman M., Rosamond W.D. [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 2002. – Vol. 162 (10). - P.1182–1189.

176. Varghese T. Quasi-static ultrasound Elastography// Ultrasound Clinics. – 2009. – Vol. 4 (3). - P.323–338.

177. Vedantham S. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. / Vedantham S., Goldhaber S.Z., Julian J.A. [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377 (23). - P2240–2252.

178. Vedantham S. Rationale and design of the ATTRACT Study: A multicenter randomized trial to evaluate pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for the prevention of postthrombotic syndrome in patients with proximal deep vein thrombosis. / Vedantham S., Goldhaber S.Z., Kahn S.R. [et al.] // American Heart Journal. – 2013.- Vol. 165 (4). – P.523 – 530.

179. Vedantham S. A Clinical trial of venous stent placement for post-thrombotic syndrome: current status and pandemic-related changes. / Vedantham S., Parpia S., Kahn S.R. // Vascular and Endovascular Surgery. – 2022. - Vol. 5. – P. 1-10.

180. Vedantham S. Quality improvement guidelines for the treatment of lower-extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus

removal. / Vedantham S., Sista A.K., Klein S.J. [et al.] // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2014. – Vol. 25 (9). - P.1317–1325.

181. Vedantham S. Quality improvement guidelines for the treatment of lower extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal. / Vedantham S., Thorpe P.E., Cardella J.F. [et al.]// Journal of Vascular and Interventional Radiology.- 2009. – Vol. 20 (7). – P. 227-239.

182. Vedantham S. Pharmacomechanical thrombolysis and early stent placement for iliofemoral deep vein thrombosis. / Vedantham S., Vesely T.M., Sicard G.A. // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2004. – Vol. 15 (6). - P. 565–574.

183. Villalta S. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the postthrombotic syndrome. / Villalta S., Bagatella P., Piccioli A. // Haemostasis. - 1994.

184. Vincent B. Appropriateness Criteria (®) on suspected lower extremity deep vein thrombosis. / Vincent B., Peter H., Kent E. [et al.] // Journal of the American College of Radiology. – 2011. – Vol.8 (6). – P.383–387.

185 Watson L. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. / Watson L., Broderick C., Armon M.P. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. - Vol. (1). – P.48-68.

186. Wells P. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. / Wells P., Anderson D.R., Bormanis J. // Lancet. – 1997. – Vol. 350 (9094). - P.1795–1798.

187. Wells P. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. / Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. // The New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 349 (13). - P. 1227–1235.

188. Wells P. Does this patient have deep vein thrombosis? / Wells P. Owen C., Doucette S. [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol. 295 (2). - P.199–207.

189. White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism// Circulation. – 2003. – Vol. 107 (1). – P. 4-8.

190. Xie H. Staging deep venous thrombosis using ultrasound elasticity imaging: Animal model. / Xie H., Kim K., Aglyamov S.R., [et al] // Ultrasound in Medicine and Biology. – 2004. – Vol. 30 (10). - P.1385–1396.

191. Xie H. Correspondence of ultrasound elasticity imaging to direct mechanical measurement in aging DVT in rats. / Xie H., Kim K., Aglyamov S.R // Ultrasound in Medicine and Biology. – 2005. – Vol. 31 (10). - P.1351–1359.

192. Xu J. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. / Xu J., Zhang X., Pelayo R. // Nature Medicine. – 2009. – Vol. 15 (11). - P.1318–1321.

193. Xue G.H. Catheter-directed thrombolysis and stenting in the treatment of iliac vein compression syndrome with acute iliofemoral deep vein thrombosis: outcome and follow-up. / Xue G.H., Huang X.Z., Ye M. // Annals of Vascular Surgery. – 2014. – Vol. 28 (4). - P.957–963.

194. Yi X. Role of real-time elastography in assessing the stage of thrombus. / Yi X., Wei X., Wang Y. // International Angiology. – 2017. – Vol. 36 (1). - P. 59–63.

195. Young T. Vena cava filters for the prevention of pulmonary embolism. / Young T., Sriram K.B. // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2020. – Vol. 10 (10). - P.80-85.

196. Yuksel A. Midterm outcomes of pharmacomechanical thrombectomy in the treatment of lower extremity deep vein thrombosis with a rotational thrombectomy device. / Yuksel A., Tuydes O. // Vascular and Endovascular Surgery. – 2017. – Vol. 51 (5). - P.301–306.

197. Zhang X. A prospective randomized trial of catheter-directed thrombolysis with additional balloon dilatation for iliofemoral deep venous thrombosis: a single-center experience. / Zhang X., Ren Q., Jiang X. // Cardiovascular and Interventional Radiology. – 2014. – Vol. 37 (4). - P.958–968.