

На правах рукописи

Сокольская Мария Александровна

**ТАКТИКА ДИАГНОСТИКИ И КОМПЛЕКСНОГО
КОНСЕРВАТИВНОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ВЕНОЗНЫМ
ТРОМБОЗОМ**

(14.01.05 – КАРДИОЛОГИЯ)

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва - 2010 г.

**Работа выполнена в Учреждении Российской Академии
медицинских наук Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии
им. А.Н. Бакулева РАМН**

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор,
Академик РАМН

Бокерия Лео Антонович

Доктор медицинских наук,
Профессор

Бокерия Ольга Леонидовна

Официальные оппоненты:

Кириенко Александр Иванович - профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАМН, профессор кафедры факультетской хирургии лечебного факультета РГМУ.

Ключников Иван Вячеславович - профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения хирургического лечения ИБС и малоинвазивной коронарной хирургии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.

Ведущая организация: Учреждение Российской Академии медицинских наук Российский научный центр хирургии им. Акад. Б.В. Петровского РАМН.

Защита состоится «11» июня 2010 года в «14» часов на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01. при Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН (121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, конференц-зал № 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан «7» мая 2010 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность.

Распространенный венозный тромбоз является одной из актуальных проблем современной клинической медицины. Венозный тромбоз – третье по счету наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание, которое встречается с частотой 1-2 на 1000 населения (Kearon С., 2009). В начале XXI века в медицинскую практику введено понятие: «венозный тромбозэмболизм» (ВТЭ), которое объединяет в единое заболевание тромбозы вен с тромбозэмболией легочной артерии (ТЭЛА) (Бокарев И.Н., 2005; Monreal M.et al., 2006). ВТЭ и ТЭЛА являются междисциплинарной проблемой, осложняя течение различных патологических состояний, и непосредственной причиной гибели одного из 1000 жителей планеты (Bonde Pramod et.al., 2006; Bank I.et al., 2007; Dalen JE., 2008).

В литературе широко представлены работы, посвященные изучению различных аспектов проблемы ВТЭ. Получены фундаментальные знания о процессах тромбообразования и регуляции агрегатного состояния крови (Гаврилов О.К., 2001; Prandoni P., 2005; Braekkan S.K.et al., 2008; Martinelli I.et al., 2010; Laporte S.et al. 2010). Разработаны современные методы диагностики и лечения венозного тромбоза (Augustinos Peter, 2004; Geerts WH.et al., 2004; Leacche M.et al., 2005; Gibson N.S.et al., 2008; Бокерия Л.А., 2008; Савельев В.С., 2001; Кириенко А.И., 2007; Аракелян В.С.и соавт., 2008). Однако многие вопросы, касающиеся проблемы распространенного венозного тромбоза, особенно у больных, требующих радикального хирургического вмешательства, далеки от своего решения. Вместе с тем выдающиеся успехи в кардиохирургии, внедрение в клинику новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения позволили

оказывать высококвалифицированную помощь больным с ВТЭ, которые ранее считались неоперабельными (Бокерия Л.А. и соавт., 2008). Достижения науки и практики в различных областях медицины побудили нас по-новому взглянуть на проблему комплексного медикаментозного и хирургического лечения больных с венозным тромбоэмболизмом в условиях современного кардиохирургического стационара. Несомненно, что для совершенствования оказания хирургической помощи больным с распространенным венозным тромбозом, необходима разработка алгоритма диагностики и тактики ведения больных на различных этапах хирургического лечения. В дальнейшем развитии нуждается проблема консервативной терапии у больных с различными этиопатогенетическими механизмами развития венозного тромбоза. Именно это послужило основанием для проведения исследования по данной проблеме.

Цель исследования.

Изучить особенности состояния системы гемостаза, разработать алгоритм диагностики и тактику комплексной, консервативной терапии для успешного хирургического лечения больных с распространенным венозным тромбозом.

Задачи исследования.

1. Разработать алгоритм диагностики у больных с распространенным венозным тромбозом в аспекте подготовки к радикальному хирургическому лечению по поводу тромботического поражения венозного русла различной локализации.
2. Изучить особенности состояния системы гемостаза у больных с распространенным венозным тромбозом на различных этапах консервативного и хирургического лечения.
3. Разработать тактику комплексной консервативной терапии у

больных с распространенным венозным тромбозом, направленную на коррекцию нарушений гемоагрегационных и реологических свойств крови для успешного выполнения радикального хирургического лечения.

4. Разработать тактику ведения больных с распространенным венозным тромбозом после радикального хирургического и консервативного лечения в зависимости от функционального состояния гемостаза и этиологии тромбоза.

Научная новизна исследования.

1. Впервые показана возможность и доказана необходимость радикального хирургического лечения больных с венозным тромбоэмболизмом с использованием высоких технологий диагностики и кардиохирургии.

2. На уникальном клиническом материале выявлены особенности состояния системы гемостаза у больных с ВТЭ.

3. Дана развернутая характеристика показателей гемостаза у больных с различными этиологическими факторами развития ВТЭ.

4. Впервые разработана тактика и алгоритм диагностики распространенного венозного тромбоза, направленные на подготовку больных к проведению радикального хирургического лечения.

5. Разработан алгоритм выбора тактики хирургического или консервативного метода лечения больных с распространенным венозным тромбозом при поступлении в кардиохирургический стационар.

6. Разработана тактика комплексной терапии у больных с распространенным венозным тромбозом на различных этапах хирургического и консервативного лечения.

Практическая значимость диссертации.

Комплексное хирургическое и консервативное лечение больных с распространенным венозным тромбозом с использованием современных методов диагностики и хирургической техники является одним из новых направлений кардиохирургии.

В работе решена проблема предоперационной диагностики и подготовки больных с распространенным венозным тромбозом к радикальному хирургическому лечению.

Разработана тактика ведения данной категории больных на различных этапах как хирургического, так и консервативного лечения, основанная на особенностях функционального состояния системы гемостаза в зависимости от этиологической природы заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту.

- 1.Современные методы кардиохирургического лечения позволяют проводить успешные операции у больных с венозным тромбоэмболизмом.
- 2.Разработанный алгоритм диагностики у больных с распространенным венозным тромбозом определяет выбор тактики радикального хирургического или консервативного лечения.
- 3.Изученные особенности функционального состояния системы гемостаза у больных с ВТЭ на различных этапах лечения отражают патофизиологические процессы формирования тромбозов, а также ответ системы, регулирующей агрегатное состояние крови, в целом на проводимое комплексное лечение, и в том числе хирургические вмешательства, направленные на радикальное удаление тромботических масс.
- 4.Особенности функционального состояния системы гемостаза, выявленные у больных с ВТЭ в зависимости от этиологии, расширяют

возможности дифференциальной диагностики данного заболевания.

5. Изучена и определена роль генетических факторов риска, ряда доброкачественных и злокачественных новообразований, временных факторов риска в развитии ВТЭ.

6. Выявленные закономерности состояния системы гемостаза у больных с распространенным венозным тромбозом позволили разработать тактику комплексной консервативной терапии на госпитальном этапе лечения.

Внедрение результатов работы в практику.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику отделения хирургического лечения интерактивной патологии и включены в лечебно-диагностическую работу НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Данные автором рекомендации, основанные на полученных результатах, могут быть использованы в лечебной работе кардиохирургических центров и клиник страны.

Апробация результатов исследования.

Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены на XII, XIV, XV Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (г. Москва, 2006, 2008, 2009 гг.); на X, XI, и XII ежегодных сессиях НЦССХ им. А. Н. Бакулева с Всероссийскими конференциями молодых ученых (г. Москва, 2006, 2007, 2008 гг.).

Публикации по теме исследования.

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ: 5 статей в центральной печати и 8 тезисов в периодических изданиях и сборниках научных трудов.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 178 листах машинописного текста,

состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Работа иллюстрирована 19 рисунками и содержит 30 таблиц, 5 диаграмм.

Библиографический указатель включает 228 источников: из них 115 отечественных и 113 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования.

В исследование включено 49 больных (30 мужчин и 19 женщин) с диагнозом распространенный венозный тромбоз. Средний возраст пациентов - $43,5 \pm 2,5$ лет. Контрольную группу составили 25 кадровых доноров, состоящих на учете в отделении переливания крови НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.

Диагноз ВТЭ был поставлен на основании данных анамнеза заболевания, клинического обследования больных, инструментальных и лабораторных методов исследования. В зависимости от этиологии ВТЭ было сформировано две основные группы пациентов и выделено пять подгрупп, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных по группам в зависимости от этиологии ВТЭ.

Группа	Подгруппа	Муж.	Жен.	Средний возраст
1. Истинный тромбоз	1.1. Мутации	8	1	34 ± 5
	1.2. Временный фактор риска	4	3	44 ± 5
	1.3. Неустановленная этиология	8	2	55 ± 4
2. Тромбоз опухолевой этиологии	2.1. Внутривенозный лейомиоматоз	—	5	$50 \pm 1,9$
	2.2. Злокачественное новообразование	10	8	56 ± 14
Всего		30	19	

Пациентам с диагнозом ВТЭ проводился комплекс общеклинических исследований, включающий стандартные и дополнительные методы обследования, которые необходимы для диагностики точной локализации и распространенности венозного тромбоза.

Дополнительные исследования включали: чреспищеводное эхокардиографическое исследование, перфузионную сцинтиграфию легких, спиральную компьютерную томографию с контрастированием сосудов, восходящую флебографию, ангиопульмонографию с катетеризацией полостей сердца, остеосцинтиграфию.

У всех пациентов были изучены показатели развернутой коагулограммы, которая включала определение АЧТВ, протромбинового времени (МНО), тромбинового времени, фибриногена, РФМК, Д-димера и агрегации тромбоцитов.

При повышенном тромбообразовании выполнялись дополнительные тесты: определение уровней антитромбина III, протеина С, волчаночного антикоагулянта, антифосфолипидных антител, гомоцистеина, проведение молекулярно-генетического исследования.

Хирургическое вмешательство с целью радикального лечения распространенного венозного тромбоза, выполнено у 39 пациентов, в том числе у 18 больных в условиях искусственного кровообращения. Показания к операции отражены в таблице 2.

10 больным проводилось только консервативное лечение.

Таблица 2. Показания к хирургическому лечению у больных с распространенным венозным тромбозом.

Показания к операции	Количество больных
Тромбоз кава-фильтра	5
Тромбоз НПВ +ПП+ПЖ	2
Хроническая ТЭЛА	3
Инородное тело в венозном русле + тромбы вППиПЖ	2
ТромбозПП+ПЖ+ТЭЛА+недостаточность ТК	3
Тромбоопухоль с распространением в НПВ	18
Тромбоопухоль с распространением в НПВ,ПП,ПЖ	5
Тромбоз культи БПВ	1
Всего	39

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием компьютерной программы SPSS. Для оценки достоверности различий средних значений использовали критерий

Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования.

В ходе проведенного исследования детально изучены результаты инструментальных методов обследования, показатели гемостаза, характеризующие состояние свертывающей системы крови, у больных с ВТЭ на различных этапах хирургического и медикаментозного лечения. Комплексная оценка показателей коагулограммы и данных диагностических методик, как до операции, так и после позволяет провести дифференциальную диагностику заболевания и выбрать правильную тактику лечения.

При сравнении исходных показателей коагулограммы 49 больных, составляющих общую группу пациентов с диагнозом распространенный венозный тромбоз, с показателями коагулограммы в контрольной группе, были выявлены достоверные отличия по 3 параметрам, которые объединены в таблице 3.

Таблица 3. Показатели коагулограммы у больных с ВТЭ до операции (n= 49).

Показатели	Больные с ВТЭ (n=49), $M \pm m$	Контрольная группа (n=25) $M \pm m$	p
Фибриноген (мг/дл)	609 $\pm$ 43	364 $\pm$ 14,24	<0,05
Д-димер (мг/л)	1382 $\pm$ 257	116,3 $\pm$ 33,21	<0,01
Агрегация Тр (%)	45 $\pm$ 2,5	73,57 $\pm$ 1,68	<0,05

У пациентов с распространенным венозным тромбозом наиболее значимыми оказались показатели фибриногена и Д-димера, которые при поступлении на несколько порядков превышали показатели нормы. Так уровень фибриногена составлял в среднем 609 $\pm$ 43 мг/дл, а уровень Д-димера - в 10 раз превышал значения в контрольной группе, выявлено снижение агрегации тромбоцитов в среднем до 45 $\pm$ 2,5 %.

Для каждой выделенной группы, а так же подгруппы больных выявлены закономерности состояния гемостаза и особенности тактики диагностического и лечебного процесса.

Больные с истинным венозным тромбозом.

Проанализированы показатели агрегатного состояния крови у 26 пациентов, вошедших в группу больных с истинным венозным тромбозом при поступлении и после проведенного лечения (табл. 4).

Таблица 4. Показатели коагулограммы у пациентов 1 группы (n=26), $M \pm m$.

Показатель	При поступлении	Перед выпиской	Контрольная группа
МНО	1,92±0,27*	2,4±0,2*	1,15±0,02
Фибриноген (мг/дл)	628±45*	496±52	364±14,24
АЧТВ	34,8±1,6	35,1±2,1	30,37±0,57
РФМК (мг/л)	20±1*	19±1*	3±1,8
Д-димер (мг/л)	1438±270*	1191±320*	116,3±33,21
АТ III (%)	83±5*	91±7	96±2,07
Агрегация Гр	45,4±2,8*	38,8±3,7*	73,57±1,68
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л)	247±20	243±25	268±11,03
Гематокрит	38±2	31±1*	42±0,91

Примечание: * - $p < 0,05$, при сравнении с показателями контрольной группы

При поступлении значительно изменены показатели, отражающие степень активации свертывающей системы крови: повышен уровень Д-димера -1438±270 мг/л, РФМК 20±1 мг/л, фибриногена 628±45 мг/дл; снижен показатель АТ III до 83±5 %.

В результате проведенного лечения отмечена тенденция к нормализации параметров коагулограммы: снизился уровень Д-димера до 1191±320 мг/л, РФМК до 19±1 мг/л и фибриногена до 496±52 мг/дл. Следует отметить, что отклонение от нормы показателей коагулограммы у больных с истинным венозным тромбозом наблюдалось на фоне проводимой антикоагулянтной терапии. Именно этим объясняется повышение МНО до 2,4±0,2, снижение агрегации тромбоцитов до 38,8±3,7, повышение АЧТВ и снижение гематокрита до 31±1.

1.1. Пациенты с диагностированными мутациями.

В данной подгруппе было выявлено повышение следующих показателей: фибриногена до 547 ± 59 мг/дл, Д-димера – до $1156 \pm 32,8$ мг/л и РФМК - до $19 \pm 1,3$ мг/л. Пациенты уже получали при поступлении антикоагулянтную терапию, о чем говорят удлинённые показатели МНО ($2,04 \pm 0,28$) и АЧТВ ($38,4 \pm 2,7$). Однако, несмотря на проводимую ранее терапию, процесс тромбообразования не был прерван. После проведенного комплексного хирургического и консервативного лечения была достигнута ещё большая гипокоагуляция с достижением МНО - $2,9 \pm 0,3$, АЧТВ – $41 \pm 4,5$, агрегации тромбоцитов – $32 \pm 4,6\%$. На фоне терапии наметилась тенденция к нормализации фибриногена (480 ± 79 мг/дл) и Д-димера (946 ± 52 мг/л), однако достигнуть нормальных значений не удалось.

1.2. Пациенты с наличием временных факторов риска.

В данную подгруппу вошли больные после проведенных ортопедических операций, травм, пациенты с наличием инородного тела в сосудистом русле. При анализе исходных показателей коагулограммы выявлено достоверное повышение уровня фибриногена (678 ± 93 мг/дл), Д-димера ($1333 \pm 83,3$ мг/л), РФМК ($17,5 \pm 2,6$ мг/л) по сравнению с показателями контрольной группы. Показатели гематокрита и тромбоцитов находились в пределах нормы. Показатели МНО и АЧТВ несколько отличались от нормы и составляли $1,6 \pm 0,26$ и $32,2 \pm 2,8$ соответственно. Данное отличие связано с тем, что до поступления в стационар пациентам была назначена антикоагулянтная и антиагрегантная терапия. После проведенного лечения в данной группе больных было достигнуто снижение показателей фибриногена и Д-димера почти в 2 раза. Об эффективности проводимой терапии также свидетельствовали показатели МНО ($2,1 \pm 0,2$), АЧТВ ($32,7 \pm 1,6$) и

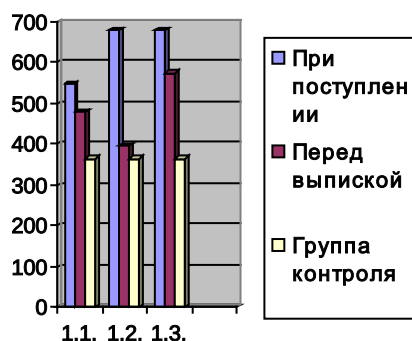
агрегации тромбоцитов ($44 \pm 1,3\%$), полученные у больных перед выпиской.

1.3. Пациенты с неустановленной этиологией тромбоза.

В подгруппу 1.3. вошли пациенты, у которых не удалось установить этиологию ВТЭ. По данным коагулограммы, полученным в данной группе больных при поступлении в стационар, выявлены выраженные изменения показателей гемоагрегатного состояния крови. Д-димер достигал $1726 \pm 44,5$ мг/л, превышая нормальные значения более чем в 10 раз. РФМК составлял $22,2 \pm 1,6$ мг/л, фибриноген - 679 ± 84 мг/дл.

На фоне проводимой терапии - хирургического лечения, антикоагулянтной, антиагрегантной терапии, препаратов, улучшающих реологические свойства крови, активность процессов тромбообразования стала снижаться. Об этом свидетельствуют показатели, полученные в данной группе больных перед выпиской. Фибриноген снизился до 575 ± 10 мг/дл, умеренное снижение произошло по показателям Д-димера и РФМК ($1583 \pm 54,6$ мг/л и $21,2 \pm 1,6$ мг/л соответственно). Динамика показателей фибриногена и Д-димера у больных с истинным венозным тромбозом различной этиологии отражена на рисунке 1.

Показатели фибриногена (мг/дл)



Показатели Д-димера (мг/л)

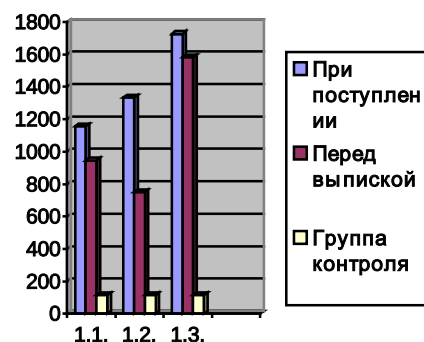


Рис.1. Динамика показателей фибриногена и Д-димера у больных с истинным венозным тромбозом.

Больные с тромбозом опухолевой этиологии.

В данную группу вошло 23 пациента. У пациентов с опухолевой этиологией тромбоза при поступлении отмечается достоверное повышение Д-димера до 600 ± 20 мг/л, РФМК до 13 ± 3 мг/л и фибриногена до 538 ± 119 мг/дл, после проведенного лечения отмечалась тенденция к нормализации этих показателей (Д-димер 550 ± 42 мг/л и фибриноген 490 ± 101 мг/дл). На фоне проводимой терапии в данной группе пациентов было выявлено достоверное снижение показателя гематокрита (32 ± 2) (табл.5).

Таблица 5. Показатели коагулограммы у пациентов 2 группы (n=23), $M \pm m$.

Показатель	При поступлении	Перед выпиской	Контрольная группа
МНО	$1,08 \pm 0,07$	$2,0 \pm 0,3$	$1,15 \pm 0,02$
Фибриноген (мг/дл)	$538 \pm 119^*$	490 ± 101	$364 \pm 14,24$
АЧТВ	$24,7 \pm 1,9$	$25,2 \pm 4,1$	$30,37 \pm 0,57$
РФМК (мг/л)	$13 \pm 3^*$	$16 \pm 4^*$	$3 \pm 1,8$
Д-димер (мг/л)	$600 \pm 20^*$	550 ± 42	$116,3 \pm 33,21$
Агрегация Тр	$45,8 \pm 6,3^*$	$37 \pm 5,2^*$	$73,57 \pm 1,68$
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л)	228 ± 12	258 ± 57	$268 \pm 11,03$
Гематокрит	36 ± 2	$32 \pm 2^*$	$42 \pm 0,91$

Примечание: * - $p < 0,05$, при сравнении с показателями контрольной группы.

2.1. Пациенты с внутривенным лейомиоматозом.

В подгруппе 2.1. отмечается небольшое повышение фибриногена до 488 ± 56 мг/дл, РФМК до $16 \pm 3,3$ мг/л, Д-димера до 600 ± 28 мг/л, укорочено АЧТВ до $23,4 \pm 2,6$, снижена агрегация тромбоцитов ($42,3 \pm 6,8$ %). Анализируя показатели коагулограммы, полученные на 7-10 сутки после проведенного оперативного вмешательства, обращают на себя внимание показатели РФМК и фибриногена, которые превышали исходные показатели ($21,5 \pm 0,5$ мг/л и $660 \pm 6,5$ мг/дл соответственно). Уровень Д-димера к выписке снизился до 527 ± 24 мг/л. Агрегация тромбоцитов после выполненной операции стабильно сохранялась на

низком уровне и в среднем составила $33,5 \pm 6,6\%$ на фоне назначения антиагрегантной терапии.

2.2. Пациенты со злокачественным новообразованием.

Средние показатели коагулограммы до операции у пациентов данной подгруппы незначительно превышают значения контрольной группы (РФМК $8,25 \pm 3,8$ мг/л, Д-димер 450 ± 58 мг/л). Исключение составляет уровень фибриногена, который практически в 2 раза превышал показатели в группе контроля и составлял 638 ± 42 мг/дл. На фоне проводимой терапии уровень фибриногена достиг нормальных значений и перед выпиской составил 319 ± 56 мг/дл. Показатели РФМК к выписке составили 10 ± 6 мг/л, Д-димера - 347 ± 42 мг/л.

Динамика показателей фибриногена и Д-димера у больных с тромбозом опухолевой этиологии представлена на рисунке 2.

Показатели фибриногена (мг/дл)

Показатели Д-димера (мг/л)

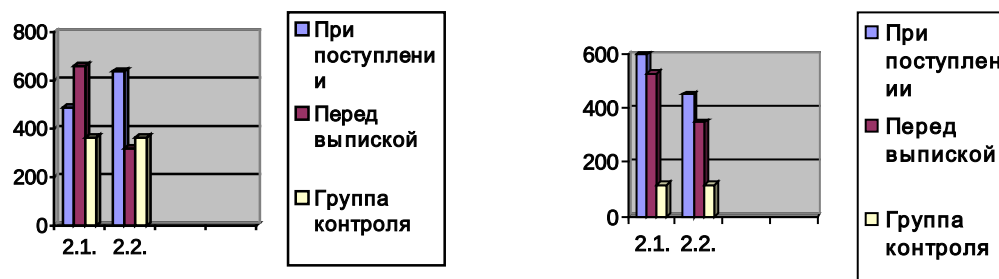


Рис.2. Динамика показателей фибриногена и Д-димера у больных с тромбозом опухолевой этиологии.

Сравнительная характеристика особенностей гемостаза у больных с ВТЭ различной этиологии.

Показатели коагулограммы в выделенных нами группах были проанализированы и сопоставлены друг с другом. При поступлении были выше значения РФМК у пациентов с истинным тромбозом по сравнению с группой опухолевых тромбозов и составили 20 ± 1 мг/л и 13 ± 3 мг/л соответственно. Уровень Д-димера сохранялся повышенным в

группе пациентов с истинным тромбозом на протяжении всего периода наблюдения, превосходя практически в 2 раза его показатели в группе опухолевых тромбозов.

Таким образом, незначительное повышение РФМК, Д-димера у пациентов с опухолевой этиологией тромбоза можно использовать в диагностическом алгоритме ВТЭ, как предиктор нетромбогенного поражения венозного русла.

Оценка прогностической значимости показателей гемостаза в аспекте развития тромбоэмболии легочной артерии.

Были проанализированы показатели гемостаза в аспекте прогноза развития ТЭЛА. Для этого использовался методом пошаговой логистической регрессии с последовательным исключением переменных (активность по Квику, МНО, фибриноген, АЧТВ, РФМК, Д-димер, агрегация тромбоцитов, количество тромбоцитов, гематокрит). Наилучшее качество прогноза (прогностическая значимость составила 84%) было выявлено на 8 шаге регрессии, когда в модель вошли показатели гематокрита и фибриногена.

Уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-0,006 \times \text{Fib} - 0,126 \times \text{Ht} + 8,531)}}$$

где P - вероятность развития ТЭЛА; e – exp; 8,531 - константа

При значении $P > 0,5$ - вероятность ТЭЛА минимальная.

При значении $P \leq 0,5$ – высокий риск развития ТЭЛА.

Тактика хирургического и консервативного лечения.

39 пациентам было выполнено хирургическое лечение. Объем операции, выбор хирургического доступа зависел от локализации и распространенности тромботического поражения венозного русла.

Таблица 6. Объем проведенного лечения в выделенных подгруппах.

		Хирургическое лечение	Консервативная терапия
1 группа (n=26)	1.1. (n=9)	5	4
	1.2. (n=7)	6	1
	1.3. (n=10)	5	5
2 группа (n=23)	2.1. (n=5)	5	-----
	2.2. (n=18)	18	-----

Для лечения больных с распространенным венозным тромбозом применялись как хирургические методы, так и консервативная терапия (табл.6). Выбор тактики ведения больного зависел от ряда параметров. В первую очередь, учитывалась давность тромбоза и его распространенность, оценивалась клиническая картина и тяжесть состояния больного.

У 18 больных операции с целью радикального хирургического лечения распространенного венозного тромбоза проводились в условиях искусственного кровообращения, гипотермии и фармакохолодовой кардиopleгии. Среднее время ИК составило 116 ± 18 минут. Использовалась стандартная методика анестезиологического пособия, принятая в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Госпитальная летальность по всей группе оперированных больных составила 8 % (умерло 3 пациента).

10 больным проводилось только консервативное лечение. В 3 случаях на фоне антикоагулянтной терапии произошел лизис тромба и, тем самым, удалось избежать радикального хирургического вмешательства. У 3 больных после детального обследования операция была не показана, у 4 были выявлены противопоказания к оперативному вмешательству на момент госпитализации. Выбранная нами тактика при подготовке больных к радикальному хирургическому лечению, в ходе операции и в послеоперационном периоде явилась залогом успешного и эффективного лечения.

В связи с планируемым оперативным вмешательством больные до операции были переведены на терапию гепарином / НМГ с отменой

ОАК. С целью улучшения микроциркуляции, снижения вязкости крови и уменьшения адгезивно-агрегационного потенциала форменных элементов, как до, так и после операции применялся реополиглюкин в дозе 400–800 мл/сут в сочетании с пентоксифиллином в дозе 400 мг/сут внутривенно капельно.

В раннем послеоперационном периоде практически все больные получали гепаринотерапию, которую в последующем заменяли препаратами НМГ (фрагмин/фраксипарин/фраксипарин форте). Дозы и способы использования гепарина были подобраны строго индивидуально. Продолжительность гепаринотерапии составляла около 7-10 дней, с последующим переходом на непрямые антикоагулянты. В НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН применялись варфарин или синкумар, характеризующиеся оптимальной продолжительностью действия и хорошей переносимостью. Адекватная доза непрямых антикоагулянтов подбиралась и контролировалась путем расчета МНО.

Особенности консервативной терапии в послеоперационном периоде в зависимости от этиологии тромбоза.

У пациентов с диагностированными тромбофилиями была назначена дифференцированная антитромботическая терапия, которая представлена в таблице 6.

Таблица 7. Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с диагностированными тромбофилиями.

Вид тромбофилии	Дополнительные лекарственные препараты
Гипергомоцистеинемия	Витамины В6, В12, фолиевая кислота
АФС	Антиагреганты
Дефицит АТ III	«Антитромбин III» или СЗП
Мутация гена PAI	Витамин Е, никотиновая кислота

По данным литературы, такая терапия приводит к снижению вероятности рецидивов ВТЭ на 20-30% (Котельников М.В., 2006).

Учитывая лабораторно подтвержденные генетические мутации, пациентам рекомендовано длительное лечение ОАК. Больным, перенесшим первичный эпизод ВТЭ, были назначена терапия ОАК продолжительностью 24 месяца, под контролем МНО на уровне 2,5-3. Пожизненный прием ОАК, так же с поддержанием уровня МНО – 2,5-3, рекомендован в случаях рецидивирующего ВТЭ. Кроме того, пациентам данной группы после операции в качестве антиагрегантной терапии был назначен аспирин в дозе 125 мг/сутки.

Пациентам второй подгруппы с временными факторами риска было назначено лечение ОАК, в результате чего показатели МНО достигли целевых значений (2,0-2,5). В дальнейшем всем пациентам было рекомендовано профилактическое назначение ОАК в течение 6 месяцев при соблюдении уровня МНО в пределах от 2,0 до 2,5. Если в анамнезе имелся эпизод повторного ВТЭ, то было рекомендовано пожизненное назначение ОАК с уровнем МНО-2,5.

Пациентам с неустановленной этиологией тромбоза при выписке рекомендовано пожизненное лечение препаратами из группы антикоагулянтов под контролем МНО, которое необходимо поддерживать на уровне 2,5.

Пациенткам с внутривенным лейомиоматозом, подтвержденным данными гистологического исследования, после проведенного хирургического лечения, назначались ОАК продолжительностью 1 месяц и аспирин в дозе 125 мг/сутки. Рекомендуемые значения МНО на фоне проводимой терапии должны находиться на уровне - 2.

Пациентам с наличием злокачественного новообразования после радикального хирургического лечения в качестве профилактики ВТЭ

назначена антикоагулянтная терапия ОАК с достижением МНО – 2,0-2,5 и аспирином в дозе 125 мг продолжительностью 1 месяц.

После анализа результатов проведенного исследования был разработан алгоритм диагностики и тактики лечения больных с ВТЭ.



ВЫВОДЫ

1. Разработан алгоритм диагностики у пациентов с диагнозом распространенный венозный тромбоз, который позволяет определить этиологию, локализацию и распространенность процесса для оптимизации результатов планируемого хирургического лечения.

2. Современные методы диагностики позволяют выявить этиологию ВТЭ у 80% больных. Генетически обусловленный ВТЭ имеют 16% пациентов, временные факторы риска диагностируются у 14% пациентов, опухолевая этиология установлена почти у половины больных.

3. Гемоагрегационный статус больных с ВТЭ зависит от этиологии заболевания. У больных с истинным венозным тромбозом выявлены изменения гемостаза, характеризующие наличие гиперкоагуляционного синдрома: повышение Д-димера в 3 раза от нормы, фибриногена в 2 раза выше нормы, РФМК в 3 раза от нормы. У пациентов с опухолевой этиологией изменения показателей агрегатного состояния крови – незначительны.

4. После проведенного комплексного хирургического и консервативного лечения отмечена тенденция к нормализации показателей гемостаза в обеих группах больных.

5. Для успешного выполнения радикального хирургического лечения больным с ВТЭ необходима комплексная, консервативная терапия, направленная на коррекцию гемоагрегационных нарушений на всех этапах лечения. До и после операции, а так же в отдаленном периоде показана индивидуально подобранная терапия оральными антикоагулянтами, антиагрегантами, препаратами, улучшающими реологические свойства крови для достижения целевых уровней МНО и АЧТВ, нормализации показателей гемоагрегационного статуса с целью профилактики рецидивов тромбоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В аспекте успешного выполнения радикального хирургического лечения больных с распространенным венозным тромбозом должны быть использованы, как стандартные методы диагностики, так и дополнительные, которые включают чреспищеводное эхокардиографическое исследование, перфузионную сцинтиграфию легких, спиральную компьютерную томографию с контрастированием сосудов, рентгеноконтрастную флебографию, ангиопульмонографию с катетеризацией полостей сердца, остеосцинтиграфию, молекулярно-

генетическое исследование, позволяющие определить этиологию и патогенез тромбоза.

2. Выбор тактики лечения больных с ВТЭ зависит от локализации и распространенности тромбоза. Наличие тромботических масс в правых отделах сердца является показанием к хирургическому лечению с использованием метода искусственного кровообращения.

3. Для успешного лечения пациентов с ВТЭ необходимо проведение расширенного мониторинга гемоагрегационного статуса больных на всех этапах лечения с целью выявления и коррекции нарушений в системе гемостаза.

4. Всем больным с ВТЭ независимо от этиологии показана длительная консервативная антикоагулянтная терапия под контролем показателей коагулограммы.

5. Больным с ВТЭ в зависимости от этиологии тромбоза необходимо назначение дополнительной дифференцированной антитромботической терапии.

Список опубликованных работ по теме диссертации.

1. Бокерия, Л.А. Опыт лечения пациентов с венозным тромбозом в клинике сердечно-сосудистой хирургии / Л.А. Бокерия, В.С. Аракелян, Н.Н. Самсонова, О.Л. Бокерия, О.Р. Мота, М.А. Сокольская // Бюллетень НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2006. - Том 7.- №5. - с. 97.

2. Бокерия, Л.А. Диагностика и тактика лечения ангиолейомиом, распространяющихся в правые отделы сердца / Л.А. Бокерия, В.С. Аракелян, Р.А. Серов, М.А. Сокольская // Ежегодный сборник научных трудов, посвященных 140-летию Подольской городской клинической больницы.- Подольск, 2006. - с.29.

3. Самсонова, Н.Н. Применение фраксипарина форте в кардиохирургической клинике / Н.Н. Самсонова, О.Л. Бокерия, Л.Г.

Климович, М.А. Сокольская, О.Н. Кислицина, Е.А. Трофимова // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».- 2006. - Том 7.- №3. - с.182.

4. Бокерия, Л.А. Комплексное лечение больного с рецидивирующим венозным тромбоэмболизмом в клинике сердечно-сосудистой хирургии / Л.А. Бокерия, В.С. Аракелян, Н.Н. Самсонова, О.Л. Бокерия, О.Р. Мота, Л.Г. Климович, Е.Ф. Козар, М.Г. Плющ, Е.А. Трофимова, М.А. Сокольская, О.Н. Кислицина // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2006. - № 2.- с. 64-66.

5. Бокерия, Л.А. Оценка показателей гемостаза, агрегатного состояния крови и тактика лечения пациентов с распространенным венозным тромбозом / Л.А. Бокерия, В.С. Аракелян, Н.Н. Самсонова, О.Л. Бокерия, Л.Г. Климович, М.А. Сокольская // Бюллетень НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания. Сосудистая патология». – 2007. - Том 8. - №4.- с.35-40.

6. Бокерия, Л.А. Оценка показателей гемостаза у больных распространенным венозным тромбозом на фоне сочетанного хирургического и терапевтического лечения / Л.А. Бокерия, В.С. Аракелян, Н.Н. Самсонова, О.Л. Бокерия, Л.Г. Климович, М.А. Сокольская // Материалы Третьей всероссийской научной конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». – 2007.- с. 35.

7. Бокерия, Л.А. Опыт радикального хирургического лечения венозной ангиолейомиомы с распространением в правые отделы сердца / Л.А. Бокерия, В.С. Аракелян, Р.А. Серов, О.Л. Бокерия, М.И. Берсенева, М.А. Сокольская // Бюллетень НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».- 2007. - Том 8.- №3.-с. 57.

8. Бокерия, Л.А. Опыт радикального хирургического лечения внутривенозного лейомиоматоза с распространением в правые отделы

сердца / Л.А. Бокерия, В.С. Аракелян, Р.А. Серов, В.Н. Макаренко, О.Л. Бокерия, М.И. Берсенева, М.А. Сокольская // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2008. - № 6.- с.51-56.

9. Бокерия, Л.А. Опыт лечения пациентов с распространенным венозным тромбозом в клинике сердечно-сосудистой хирургии / Л.А. Бокерия, В.С. Аракелян, Н.Н. Самсонова, О.Л. Бокерия, Л.Г. Климович, М.А. Сокольская // Тромбоз, гемостаз и реология.- 2008. - №1.-с.35-40.

10. Бокерия, О.Л. Опыт ведения больных с венозным тромбозом в сочетании с наследственными тромбофилиями /О.Л. Бокерия, М.А. Сокольская // Бюллетень НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».- 2008. - Том 9.- №3.-с.79.

11. Бокерия, Л.А. Опухоли почек с распространением процесса в нижнюю полую вену и правое предсердие: тактика хирургического лечения и результаты / Л.А. Бокерия, В.С. Аракелян, В.Г. Папиташвили, М.А. Сокольская // Бюллетень НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».- 2008. - Том 9.- №6.-с.110.

12. Бокерия, Л.А. Особенности гемостаза у больных с венозным тромбозом (ВТЭ) различной этиологии / Л.А. Бокерия, Н.Н. Самсонова, Р.Г. Григорьянц, О.Л. Бокерия, М.А. Сокольская // Бюллетень НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2009.- Том 10.- №6.- с.267.

13. Бокерия, Л.А. Венозный тромбоз – современные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения (обзор литературы) / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, М.А. Сокольская // Бюллетень НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2009. – Том 10.- №6. - с.11-20.