

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПРОКСИМАЛЬНЫМ ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Е.В. Баринов<sup>1,2\*</sup>, В.Е. Баринов<sup>1,2</sup>, М.Б. Базарова<sup>1,2</sup>, И.А. Золотухин<sup>3</sup>, С.В. Журавлев<sup>1,2</sup>, В.В. Бояринцев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## LONG-TERM OUTCOMES AFTER TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE PROXIMAL DEEP VEIN THROMBOSIS IN THEIR LOWER EXTREMITIES

E.V. Barinov<sup>1,2\*</sup>, V.E. Barinov<sup>1,2</sup>, M.B. Bazarova<sup>1,2</sup>, I.A. Zolotukhin<sup>3</sup>, S.V. Zhuravlev<sup>1,2</sup>, V.V. Boyarintsev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

\*E-mail: dr.ev.barinov@gmail.com

### Аннотация

**Цель исследования** – оценка отдаленных результатов лечения с проведением сравнительного анализа эффективности и безопасности эндоваскулярного и консервативного лечения при остром подвздошно-бедренном тромбозе глубоких вен нижних конечностей. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование результатов лечения 97 пациентов с острым проксимальным тромбозом вен бедра. Пациенты были разделены на две группы: эндоваскулярного (n = 42) и консервативного лечения (n = 55). Эндоваскулярное лечение заключалось в проведении селективного тромболитика с применением препарата Алтеплаза и нефракционированного гепарина с последующим выполнением ангиопластики и имплантацией стента. Консервативное лечение подразумевало назначение низкомолекулярных гепаринов, ношение компрессионного трикотажа, применение электромиостимуляции. Сравнительный анализ эффективности и безопасности методов лечения с оценкой частоты и тяжести развития посттромботической болезни (ПТБ) проводили по шкале Villalta. **Результаты.** Через шесть месяцев были выявлены достоверные различия ( $p = 0.029387$ ) между двумя группами: в группе эндоваскулярного лечения средняя и тяжелая степень ПТБ отмечалась в 24 и 5% случаев, легкая степень и отсутствие клинических проявлений ПТБ – у 52 и 19% пациентов соответственно. В группе консервативного лечения доля ПТБ тяжелой, средней и легкой степени тяжести составила 9, 49 и 31% соответственно, ПТБ не была отмечена лишь у 11% пациентов. Через 12 месяцев также присутствовали достоверные различия ( $p = 0.000252$ ): в консервативной группе ПТБ средняя и тяжелая степень тяжести достигли 56 и 26%, легкая степень тяжести и отсутствие ПТБ снизились до 16 и 2% соответственно. В группе эндоваскулярного лечения ПТБ легкой, средней и тяжелой степени тяжести развилась у 47, 29 и 7% пациентов соответственно, у 17% пациентов клинические проявления ПТБ отсутствовали. Количество баллов по шкале Villalta через шесть месяцев в группе эндоваскулярного лечения составило шесть (5–10; Q1–Q3) в сравнении с десятью (7–12; Q1–Q3) в группе консервативной терапии ( $p = 0.000016$ ). Через 12 месяцев в группе с эндоваскулярным лечением медиана баллов практически не изменилась, составив шесть (5–12; Q1–Q3), в то время как в группе консервативного лечения она была увеличена до 12 (10–15; Q1–Q3) ( $p = 0.000007$ ). Геморрагические осложнения чаще развивались в группе эндоваскулярного лечения – 14.3 в сравнении с 3.6% в консервативной группе, различия не были статистически достоверны ( $p = 0.073269$ ). **Заключение.** Эндоваскулярное лечение позволяет снизить частоту развития тяжелой степени ПТБ и схоже по профилю безопасности с консервативным лечением.

**Ключевые слова:** посттромботическая болезнь, тромболитиз, стентирование, антитромботическая терапия.

### Abstract

**Purpose.** To comparatively assess long-term outcomes, effectiveness and safety of endovascular and conservative treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis in the lower extremities. **Materials and methods.** Case-histories of 97 patients with acute proximal thrombosis were studied retrospectively. Patients were divided into two groups: endovascular (n = 42) and conservative (n = 55) treatment. Endovascular treatment included selective thrombolysis with Actilyse and unfractionated heparin, followed by angioplasty and stent implantation. Conservative treatment included administration of low molecular weight heparins, compression stockings, and electrical myostimulation. For the comparative analysis of effectiveness and safety of the applied techniques, frequency and severity of post-thrombotic disease (PTD) were assessed by the Villalta scale. **Results.** In six months, significant difference between the two groups was revealed ( $p = 0.029387$ ): in the endovascular group, moderate and severe PTD was observed in 24 and 5% of cases, mild PTD and absence of its clinical symptoms were observed in 52 and 19% of cases. In the conservative group, severe, moderate and mild PTD was in 9.49 and 31%; there was no PTD only in 11% of patients. 12 month later, significant difference was also seen ( $p = 0.000252$ ): in the conservative group, moderate and severe PTD was in 56 and 26%; mild PTD and no PTD decreased to 16 and 2%, respectively. In the endovascular group: mild, moderate, and severe PTD developed in 47, 29, and 7% of patients, respectively; 17% of patients had no PTD clinical symptoms. In six months, the Villalta scale showed six scores (5–10; Q1–Q3) in the endovascular group versus ten (7–12;

Q1–Q3) in the conservative group ( $p=0.000016$ ). In 12 months, the median score (six) in the endovascular group remained practically unchanged (5–12; Q1–Q3), while in the conservative group it increased to 12 (10–15; Q1–Q3) ( $p=0.000007$ ). Hemorrhagic complications developed more often in the endovascular group – 14.3 versus 3.6% in the conservative group; difference was not statistically significant ( $p=0.073269$ ). **Conclusion.** Endovascular treatment reduces the incidence of severe postthrombotic disease and has the safety profile similar to that of the conservative treatment.

**Keywords:** postthrombotic disease, thrombolysis, stenting, antithrombotic therapy.

*Ссылка для цитирования: Баринев Е.В., Баринев В.Е., Базарова М.Б., Золотухин И.А., Журавлев С.В., Бояринцев В.В. Отдаленные результаты лечения пациентов с острым проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 3: 22–25.*

## Введение

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей является инвалидизирующим заболеванием, которое может осложняться развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [1].

В США ТГВ развивается примерно у 900 000 пациентов ежегодно, а ТЭЛА является причиной 300 000 смертей, что превышает таковую от инфаркта миокарда и инсульта [2, 3].

Осложнением ТГВ, помимо ТЭЛА, является посттромботическая болезнь (ПТБ), которая провоцируется хроническим нарушением венозной гемодинамики после уже случившегося ТГВ [3].

Профилактика и консервативное лечение ТГВ подразумевают назначение антикоагулянтной терапии и компрессионного трикотажа [4, 5].

К хирургическим методам лечения ТГВ можно отнести тромбэктомия, катетерный тромболитический с использованием урокиназы, стрептокиназы или тканевого активатора плазминогена, фармакомеханический и ультразвуковой тромболитический [1]. Вероятность успеха фармакологического катетерного тромболитического колеблется от 59 до 100% [6]. Стоит отметить, что заболеваемость ТГВ существенно не изменилась за последние два десятилетия, а современная профилактика не всегда эффективна [7].

*Цель исследования* – оценка отдаленных результатов лечения с проведением сравнительного анализа эффективности и безопасности эндоваскулярного и консервативного лечения при остром подвздошно-бедренном ТГВ нижних конечностей.

## Материалы и методы

Для проведения данного ретроспективного исследования были изучены истории болезней 110 пациентов.

После оценки на соответствие критериям включения и невключения в исследование вошло 97 пациентов, проходивших лечение в ФГБУ УДП РФ КБ №1 «Волынская» за период с 2017 по 2020 г. Пациенты были разделены на две группы: эндоваскулярного ( $n=42$ ) и консервативного ( $n=55$ ) лечения. Консервативное лечение проводили низкомолекулярными гепаринами. Эндоваскулярное лечение заключалось в проведении селективного тромболитического с применением препарата Актилизе и нефракционированного гепарина с последующим выполнением ангиопластики и имплантацией стента. На амбулаторном этапе всем пациентам назначали ривароксабан 15 мг два раза в день в течение трех недель, затем 20 мг один раз в день в течение трех месяцев с дальнейшим решением о продленной антикоагулянтной терапии, также были рекомендованы прием флеботропных препаратов, ношение компрессионного трикотажа.

Оценку частоты и степени тяжести ПТБ проводили через шесть и 12 месяцев с использованием шкалы Villalta и метода хи-квадрат Пирсона. Анализ баллов по шкале Villalta проводили с использованием метода U-критерий Манна – Уитни. Для оценки статистической значимости развившихся осложнений использовали точный критерий Фишера.

## Результаты

Среднее время проведения тромболитического лечения в группе эндоваскулярного лечения составило  $32 \pm 11$  часов (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 29–35) (табл. 1).

При оценке баллов по шкале Villalta через шесть месяцев в интервенционной группе медиана составила 6 (5–10;  $n=42$ ), в консервативной 10 (7–12;  $n=55$ ).

Таблица 1

Частота развития и степень тяжести ПТБ после проведенного лечения, абс. (%)

Показатель	Категории	Разновидность лечения		p
		Консервативное лечение	Эндоваскулярное лечение	
Степень тяжести ПТБ через шесть месяцев	Нет ПТБ	6 (11)	8 (19)	0.029387*
	Легкая степень	17 (31)	22 (52)	
	Средняя степень	27 (49)	10 (24)	
	Тяжелая степень	5 (9)	2 (5)	
Степень тяжести ПТБ через 12 месяцев	Нет ПТБ	1 (2)	7 (17)	0.000252*
	Легкая степень	9 (16)	20 (47)	
	Средняя степень	31 (56)	12 (29)	
	Тяжелая степень	14 (26)	3 (7)	

\* Различия показателей статистически значимы ( $p < 0.05$ ).

Анализ баллов по шкале Villalta через 6 и 12 месяцев в зависимости от проводимого лечения

Показатель	Категории	Разновидность лечения		p
		Me	Q1–Q3	
Баллы по шкале Villalta через шесть месяцев	Консервативное лечение	10	7–12	0.000016*
	Эндоваскулярное лечение	6	5–10	
Баллы по шкале Villalta через 12 месяцев	Консервативное лечение	12	10–15	0.000007*
	Эндоваскулярное лечение	6	5–12	

\* Различия показателей статистически значимы ( $p < 0.05$ ).

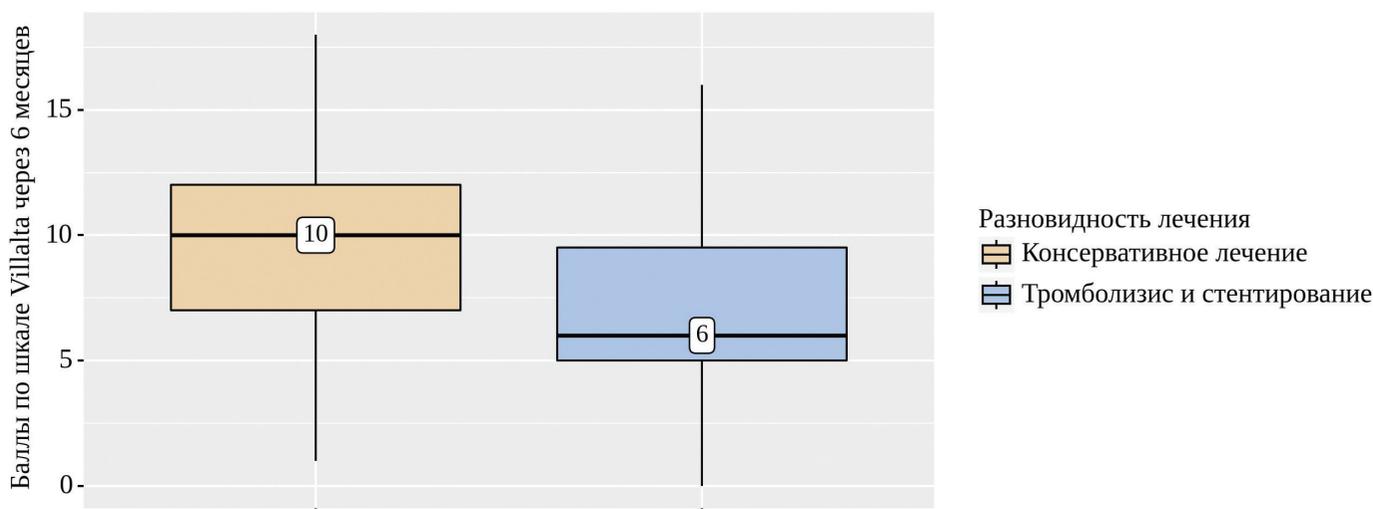


Рис. 1. Анализ баллов по шкале Villalta через шесть месяцев после проведенного лечения

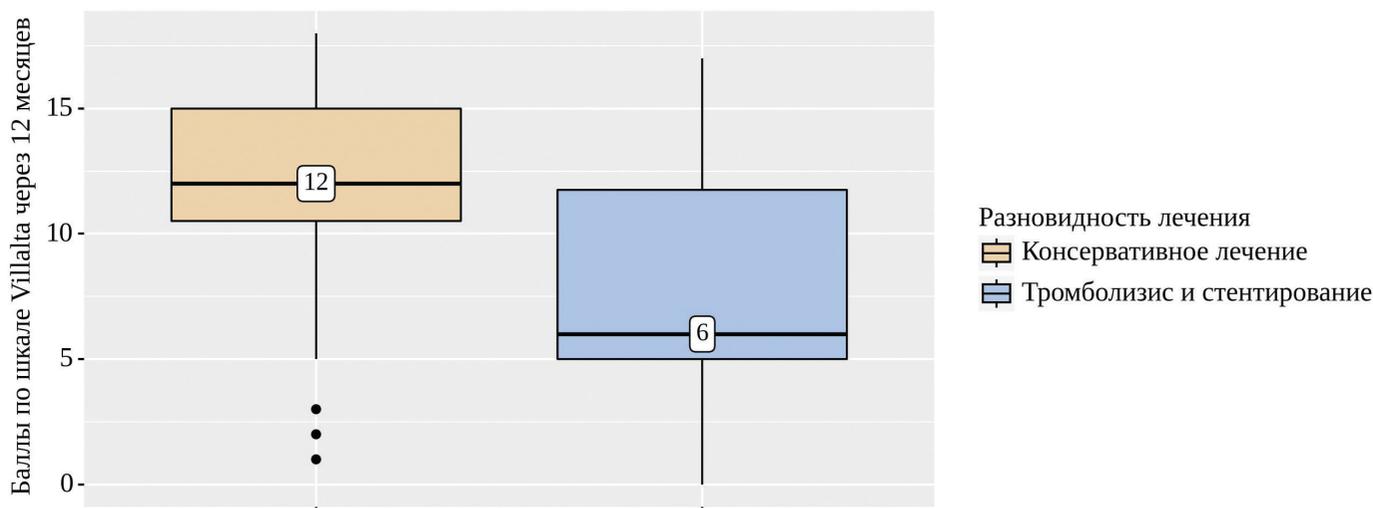


Рис. 2. Анализ баллов по шкале Villalta через 12 месяцев после проведенного лечения

Через 12 месяцев в интервенционной группе баллы по-прежнему составили 6 (5–12;  $n = 42$ ), в то время как в консервативной группе медиана была смещена до 12 (10–15;  $n = 55$ ). Вышеуказанные различия были статистически значимы (табл. 2, рис. 1, 2).

Проведенный анализ геморрагических осложнений показал, что частота случившихся кровотечений была выше в группе эндоваскулярного лечения (14.3% в сравнении с 3.6% в консервативной группе), но различия были статистически незначимыми ( $p = 0.073269$ ) (табл. 3).

У одного (1.8%) пациента из интервенционной группы в последующем был выявлен тромбоз стента, что потребовало повторного эндоваскулярного оперативного лечения.

### Обсуждение

Проведено ретроспективное когортное исследование, в задачи которого входил анализ отдаленных результатов лечения с проведением сравнительного анализа эффективности и безопасности эндоваскулярного и консервативного лечения при остром ТГВ нижних конечностей.

Таблица 3

## Случаи геморрагических осложнений в группах лечения

Показатель	Категории	Разновидность лечения		p
		Консервативное лечение	Эндоваскулярное лечение	
Случаи кровотечений	Нет кровотечений	53 (96.4%)	36 (85.7%)	0.073269
	Случившиеся кровотечения	2 (3.6%)	6 (14.3%)	

В результате выполнения поставленной задачи было выяснено, что у пациентов из группы эндоваскулярного лечения через шесть месяцев средняя и тяжелая степень ПТБ отмечалась в 24 и 5% случаев, легкая степень тяжести ПТБ и отсутствие клинических проявлений ПТБ – в 52 и 19% случаев соответственно ( $p = 0.029387$ ). Время проведения тромболиза в исследовательской подгруппе составило 32 часа (95% ДИ 29–35).

В группе консервативного лечения тяжелая степень ПТБ и ПТБ средней и легкой степени тяжести встречались 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% соответственно. В группе пациентов с эндоваскулярным лечением ПТБ легкой, средней и тяжелой степени тяжести развилась у 47, 29 и 7% пациентов соответственно. В 17% клинические проявления ПТБ отсутствовали ( $p = 0.000252$ ). Таким образом, ПТБ развивалась достоверно чаще в группе консервативного лечения.

При оценке баллов по шкале Villalta через шесть 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 ( $p = 0.000007$ ).

В нашем исследовании частота геморрагических осложнений была выше при эндоваскулярном лечении, однако полученные данные были статистически незначимыми ( $p = 0.073$ ).

В целом полученные данные согласуются с результатами международных клинических исследований.

В результате одного из них улучшение проходимости подвздошно-бедренного сегмента достигало 65.9%, а снижение частоты ПТБ составило 41.1% [8], в другой работе после проведения селективного тромболиза ПТБ в период от шести до 24 месяцев развилась у 47–48% [9]. Полученные данные являются перспективными, однако они не удовлетворяют ожиданиям ни врача, ни пациента. В результате анализа отдаленных результатов исследования можно сделать предположение о влиянии структуры тромба на результаты тромболитического лечения. Данное предположение будет проверено в последующих работах.

## Заключение

Эндоваскулярное лечение более эффективно, чем консервативное, при сравнимом профиле безопасности и характеризуется снижением частоты развития ПТБ в отдаленном периоде на 17% ( $p = 0.000252$ ), тяжести ее проявлений по шкале Villalta на шесть баллов ( $p = 0.000007$ ).

Выполнение тромболиза с последующим стентированием обладает схожим профилем безопасности по сравнению с консервативным лечением.

Несмотря на перспективность клинических данных, остается неудовлетворенность проводимым лечением с точки зрения отдаленных результатов из-за частоты развития ПТБ.

## Литература

- Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – V. 28. – P. 370–372.
- Roger V.L. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* – 2012. – V. 125. – P. 188–197.
- Raskob G.E. et al. Surveillance for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: recommendations from a national workshop // *Am. J. Prev. Med.* – 2010. – V. 38. – P. 502–509.
- Buller H.R. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – V. 366. – P. 1287–1297.
- Kyrle P.A. et al. Deep vein thrombosis // *Lancet.* – 2005. – V. 365. – P. 1163–1174.
- Casey E.T. et al. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis // *J. Vasc. Surg.* – 2012. – V. 55. – P. 1463–1473.
- Januel J.M. et al. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review // *JAMA.* – 2012. – V. 307. – P. 294–303.
- Enden T. et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2012. – V. 379. – P. 31–38.
- Weinberg I. et al. Relationships between the use of pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis, sonographic findings, and clinical outcomes in patients with acute proximal DVT: Results from the ATTRACT Multicenter Randomized Trial // *Vasc. Med.* – 2019. – V. 24 – No 5. – P. 442–451.