



В. В. Бойко, В. О. Прасол,
Д. В. Оклей, І. А. Тарабан,
К. В. Мішеніна

ДУ «Інститут загальної
та невідкладної хірургії
ім. В. Т. Зайцева НАМНУ»,
м. Харків

Харківський медичний
університет

© Колектив авторів

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ЗАСТОСУВАННЯ КАТЕТЕР-КЕРОВАНОГО ТРОМБОЛІЗИСУ ПРИ ПРОКСИМАЛЬНИХ ФЛЕБОТРОМБОЗАХ

Резюме. У дослідженні вивчені результати лікування хворих з гострим тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок із застосуванням ендovasкулярних технологій, а саме — катетер-керованого тромболізу. Запропоновано новий спосіб регіонарного тромболізу проксимальних флеботромбозів, який дозволяє введення тромболітичного препарату безпосередньо в тромботичні маси. На підставі оцінки результатів лікування 27 пацієнтів з тромбозами іліофemorального сегменту доведена висока ефективність та безпека цього методу.

Ключові слова: катетер-керований тромболізіс, проксимальний тромбоз, ефективність та безпека.

Вступ

Венозні тромбоемболічні ускладнення (ВТЕУ), що включають тромбоз глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА), є актуальною проблемою у сучасній медицині через одну з частих причин смертності та інвалідизації [1, 2, 3]. В Україні щорічно реєструється близько 260 випадків тромбозу глибоких вен та їх ускладнень на 100 000 населення з летальністю від ТЕЛА на рівні 20–25 % [1, 4].

При залученні в тромботичний процес проксимального сегмента вен нижньої кінцівки відбувається незворотне ушкодження клапанного апарату вени, наслідком якого є венозна дисфункція і, в подальшому, розвиток пост-тромботичної хвороби (ПТХ). Незважаючи на наявність великого арсеналу ефективних антикоагулянтів і застосування сучасних схем антитромботичної терапії, 30–75 % пацієнтів у віддаленому періоді мають ПТХ різного ступеня тяжкості, а 10–40 % з них страждають від вираженого набряку нижніх кінцівок, хронічного болю та / або трофічної виразки, що призводить до стійких ознак інвалідності [5, 6]. Так, у структурі первинної інвалідності внаслідок захворювань вен нижніх кінцівок, наслідки перенесених ВТЕУ складають 77,4 % випадків [7]. У зв'язку з цим, тактика ведення пацієнтів з проксимальним ТГВ, як і раніше, залишається предметом активної дискусії як у нас в країні, так і за кордоном.

На сьогодні тромболітична терапія являється методом альтернативного лікування гострого тромбозу в системі нижньої порожнистої вени, що зазначено в рекомендаціях Американської колегії торакальних хірургів [8, 9, 10]. Дослідження показали, що системне призначення тромболітичних засобів при поширеному оклюзивному тромбозі глибоких вен мало-ефективне ймовірно через недостатню площу

контакту препарату з тромботичними масами в умовах порушеної регіонарної гемодинаміки [11, 12].

Цей факт зіграв вирішальну роль в тому, що все частіше замість системного введення тромболітичного препарату почали застосовувати регіонарний тромболізіс. Подальші дослідження в цьому напрямку привели до розробки методу катетер-керованого тромболізу (ККТ), із впровадженням якого в клінічну практику з'явилася можливість відновити прохідність глибоких вен в 80 % пацієнтів без збільшення кількості кровотеч [12, 13, 14]. Завдяки цьому катетер-керований тромболізіс все частіше використовують як метод вибору при лікуванні пацієнтів із проксимальним флеботромбозом [11, 13, 15–18].

Мета досліджень

Оцінити ефективність та безпеку застосування катетер-керованого тромболізу у хворих з іліофemorальним тромбозом.

Матеріали та методи досліджень

Метод катетер-керованого тромболізу був застосований у 27 пацієнтів із ТГВ нижніх кінцівок у клубово-стегновому і стегновому сегментах. Ця група складалася з 17 (63,0 %) чоловіків і 10 (37,0 %) жінок у віці від 27 до 74 років, які поступили у відділення через 3–6 діб від початку захворювання.

Всім пацієнтам проведено комплексне клініко-лабораторне й інструментальне обстеження, яке включало ультразвукову й рентгенконтрастну флебографію. Ультразвукове дослідження в обсязі доплерографії й колірною дуплексною сканування виконували на апараті «Sonoline G-50» (Siemens, Німеччина) з використанням лінійного датчика із частотою 7,5 МГц. Рентгенконтрастна флебографія була здійснена на ангиографічному апараті «Integris

Alura» (Philips, Нідерланди). З метою уточнення проксимальної межі тромбозу й можливість проведення ККТ пацієнтам була виконана рентгенконтрастна флебографія. Після проведеного обстеження у 11 (40,7 %) пацієнтів був виявлений тромбоз клубово-стегнового венозного сегменту та у 16 (59,3 %) пацієнтів – стегнового сегменту. У 6 (22,2 %) пацієнтів був діагностований оклюзивний тип ТГВ, у 21 (77,3 %) хворого були виявлені емболонебезпечні тромби з флотуючою проксимальною частиною, що представляли потенційну загрозу розвитку тромбоемболії легеневої артерії. Основними критеріями емболонебезпечності вважали каваліюфemorальну локалізацію ТГВ, довжину рухливої (флотуючої) частини тромба ≥ 35 мм, діаметр його основи менше довжини «головки» і менше діаметра просвіту венозної судини, «рихлі» і неорганізовані тромботичні маси.

Враховуючи проксимальну локалізацію ТГВ, його емболонебезпечність, невеликий строк від початку захворювання, задовільний загальний стан, відсутність протипоказань до введення тромболітичних препаратів, було ухвалене рішення про проведення катетер-керованої тромболітичної терапії за розробленим нами способом (заявка на отримання патенту України на корисну модель № 2019 01623 від 18.02.2019).

За даним способом було проведено ККТ 27 пацієнтам після отримання інформованої згоди. Показаннями до виконання втручання була гостра венозна недостатність і емболонебезпечність тромба. Також враховувалась необхідність збереження клапанного апарату тромбованого сегмента вени і профілактики ПТХ. Протипоказаннями до проведення ККТ вважали давність ТГВ більше 7 діб, непереносимість антиагрегантів, антикоагулянтів, контрастних речовин, недавно (менше 6 тижнів) перенесений ішемічний інсульт, внутрішньомозкову кровотечу, «велике» хірургічне втручання, тяжку неконтрольовану артеріальну гіпертензію (діастолічний артеріальний тиск > 110 мм рт. ст., систолічний артеріальний тиск > 200 мм рт. ст.), кровотечу (шлунково-кишкову, маткову та ін.) або нестабільний гемостаз, печінкову недостатність, вік пацієнтів молодше 18 років і старше 75 лет. Крім того, на підставі анамнестичних та лабораторних даних виключали інші відомі протипоказання (рівень гемоглобіну < 90 г/л, МНО $> 1,6$, тромбоцитів $< 100\ 000$ /мл) до проведення тромболітичної терапії.

Спосіб реалізовували наступним чином. Під ультразвуковим або ангіографічним контролем за методом Сельдінгера здійснювали через шкірну пункцію великої підшкірної вени (ВПВ)

у верхній третині стегна, проводили ангіографічний катетер 6F крізь сафено-фemorальне співустя і імплантували його в безпосередній близькості від тромбованої загальної стегнової вени (ЗСВ). Введення катетера крізь ВПВ зумовлено тим, що зазначена вена розташована поверхнево, доступ до неї простий і саме через неї максимально зручно дістатися глибокої венозної системи, а саме ЗСВ і місця виникнення тромбозу. При цьому значно зменшується кількість та тяжкість геморагічних ускладнень після проведення тромболітичної терапії. До того ж, якщо ускладнення все ж таки виникають, вони легше піддаються корекції, оскільки при проведенні катетеру не порушується цілісність судини глибокої венозної системи.

Після цього через катетер 15 пацієнтам (55,6 %) вводили 5 мг болюсно альтеплазу, потім за допомогою шприцевого насоса починали повільне введення препарату в дозі 1 мг/годину, а 12 хворим (44,4 %) вводили стрептокіназу, починаючи з болюсного введення 250000 МО/30 хвилин у тромботичні маси, потім зі швидкістю 100000 МО/год протягом 24-72 години. Загальна кількість введеної альтеплази складала від 25 до 75 мг, стрептокінази – від 1,5 до 3,0 МЕ. Після сеансу тромболізу виконували УЗ-контроль з візуалізацією тромбованої ділянки. Якщо однієї процедури було недостатньо для досягнення необхідного терапевтичного ефекту (лізису флотуючої частини тромба і/або достатньої (≥ 50 %) реканалізації), ККТ повторювали наступного дня. У проміжках між сеансами ККТ пацієнту крізь встановлений катетер проводили внутрішньовенну антикоагулянтну терапію нефракціонованим гепарином 1 000 Од/год під контролем АЧТЧ (зі збільшенням показника в 1,5-2 рази). Середня тривалість ККТ в розрахунок на одного пацієнта складала 5,1 години. Після завершення катетер-керованого тромболізу пацієнти продовжували одержувати консервативне лікування, яке включало антикоагулянтну терапію (АКТ). На наступну добу після ККТ пацієнтам призначали прямі оральні антикоагулянти (Ксарелто, Bayer Pharma або Прадакса, Boehringer Ingelheim Pharma, Німеччина) в терапевтичній дозі. Крім антикоагулянтів у схему лікування пацієнтів були включені протизапальні, венотонізуючі, дезагреганти препарати, а також застосування еластичних бинтів або компресійного трикотажу 3 класу тривалістю не менше 6 місяців. За даним способом було проведено ККТ 27 пацієнтам після отримання інформованої згоди.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати лікування оцінювали за динамічною показників системи гемос-тазу, частоти



і тяжкості ускладнень венозного тромбозу, порушення флебоге-модинаміки, стану венозного русла, клінічного перебігу захворювання і якості життя хворих.

Аналіз контрольних флебограм показав, що повне (100 %) відновлення просвіту вени досягнуто у 18 (66,7 %) і часткове - у 9 (33,3 %) пацієнтів. З них у 6 (22,2 %) відзначено розчинення тромботичних мас від 99 % до 50 % і у 3 (11,1 %) - частковий лізис (менш ніж на 50 %). При цьому, лізис тромботичних мас менш ніж на 50 % спостерігався у пацієнтів, яким вводили стрептокіназу при виконанні ККТ.

У процесі катетер-керованого тромболізу спостерігали клінічно незначні геморагічні ускладнення, які були представлені носовою кровотечею у одного хворого (3,7 %) і підшкірною гематомою в ділянці введення катетеру у 2 (7,4 %) пацієнтів. Прогресування венозного тромбозу, епізодів ТЕЛА, летальних випадків у період лікування не зареєстровано. Розвитку алергічних реакцій на препарати, що використовувалися в лікуванні не спостерігали.

При проведенні контрольної ультразвукової флебографії у всіх пацієнтів виявлені ознаки реканалізації уражених сегментів глибоких вен.

Після виписки з відділення пацієнти перебували під наглядом протягом від 1 до 6 місяців. За цей час були проведені періодичні огляди й контрольна ультразвукова флебографія. Під час амбулаторного нагляду рецидив тромбозу, ТЕЛА, геморагічні ускладнення не були зареєстровані. Критеріями ефективності лікування вважали наявність або відсутність скарг, симптомів ПТФБ, дані ультразвукового дослідження. У цілому найближчі результати лікування, за даними клінічного дослідження й ультразвукової флебографії, повністю визначалися ефективністю лікування в гострому періоді захворювання.

Результат проведеного лікування оцінювали по наступній шкалі:

- добрий результат - відсутність клінічних ознак, характерних для ТГВ і ХВН, відновлення функції кінцівки в повному обсязі;
- задовільний - відсутність болючого синдрому й стійкого набряку кінцівки, але поява цих клінічних проявів після статичних навантажень, яке повністю проходять після нічного сну;
- незадовільний результат - стійке збереження клінічних проявів ХВН, які підсилюються у вечірній час і зменшуються, але повністю не проходять до ранку.

Відповідно до представленої шкали оцінки результат ККТ визнаний добрим у 19 (70,4 %) При ультразвуковому дослідженні цих пацієнтів був зареєстрований спонтанний кровоплив у звільнених від тромбів венозних сегментах. У 8 (29,6 %) пацієнтів безпосередні результати були визнати задовільними. У них спостерігали помірно виражені ознаки ПТХ, що відповідали класу С3 (СЕАР) хронічної венозної недостатності. При проведенні ультразвукової флебографії у цих пацієнтів відзначені ознаки клапанної недостатності в ділянках глибоких вен, де прохідність була частково відновлена в результаті ККТ. Необхідно відзначити, що клінічні прояви ПТХ у цих випадках були незначними й не відбилися на працездатності пацієнтів.

Висновки.

Таким чином, ККТ є ефективним, безпечним, мінімально інвазивним методом активного лікування пацієнтів з гострими проксимальними ТГВ нижніх кінцівок. Застосування ККТ дозволило протягом 1-3 діб повністю або частково відновити прохідність уражених тромбозом венозних сегментів з невисоким ризиком геморагічних ускладнень, відновити функцію кінцівки, а також зменшити ступінь хронічної венозної недостатності у випадку розвитку ПТХ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Венозний тромбоемболізм: діагностика, лікування, профілактика. Міждисциплінарні клінічні рекомендації: наукове видання / В.В. Бойко, Я.С. Березницький, І.К. Венгер [та ін.] // Київ, 2013. - 63 с.
2. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden // *Thromb. Res.* - 2014. - Vol. 134. - P. 931-938.
3. Heit J. A. Epidemiology of venous thromboembolism // *Nat. Rev. Cardiol.* - 2015. - Vol. 12. - P. 464-474.
4. Венозний тромбоемболізм: ефективність діагностики та надання медичної допомоги в сучасних умовах / Б.М. Тодуров, А.І. Янчик, Г.І. Ковтун [та ін.] // *Український кардіологічний журнал.* - 2015. - № 6. - С. 25 - 32.
5. Віддалені результати лікування гострого венозного тромбозу стегново-клубового сегмента / О.Б. Кутувий, О.О. Сергєєв, О.І. Абрамова [та ін.] // *Клін. флебологія.* - 2012. - Т. 5, № 1. - С. 55 - 57.
6. Mahan C. E., Barco S., Spyropoulos A. C. Cost-of-illness model for venous thromboembolism // *Thromb. Res.* - 2016. - Vol. 145. - P. 130-132.
7. Отдаленные результаты лечения тромбоза глубоких вен голени и бедренно-подколенного сегмента / Е.Ю. Солдатский, С.М. Юмин, К.Р. Хабазова [и др.] // *Флебология.* - 2014. - № 1. - С. 40 - 48.
8. Kearon C., Akl E. A., Comerota A. J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College



- of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines // Chest. – 2012. – Suppl. 141. – P. 419–940.
9. Meissner M. H., Glociczki P., Comerota A. J. et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum // J. Vasc. Surg. – 2012. – Vol. 55. – P. 1449–1462.
 10. Comerota A.J. Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis: helpful or hurtful? / A.J.Comerota // Expert Rev Hematol.- 2015. - №8(2). – P.131-133
 11. Haig Y., Enden T., Slagsvold C. E. et al. Determinants of early and long-term efficacy of catheter-directed thrombolysis in proximal deep vein thrombosis // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2013. – Vol. 24. – P. 17–24.
 12. Enden T., Haig Y., Klow N.E. et al. CaVenT Study Group. 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. – Vol. 379. – P. 31–38.
 13. Bækgaard N., Klitfod L., Jørgensen M. Should catheter-directed thrombolysis be monitored? // Phlebology. – 2016. – Vol. 31. – P. 5–10.
 14. Catheter-directed thrombolysis and stenting in the treatment of iliac vein compression syndrome with acute iliofemoral deep vein thrombosis: outcome and follow-up / GH. Xue, XZ. Huang, M. Ye, JW. Zhang, BG.Zhang // Ann Vasc Surg. – 2014. - №28(4). – P.957-963.
 15. Прасол В.А. Тактика ведення пацієнтів с продовжаючимся тромбозом глибоких вен / В.А.Прасол, Е.В.Мишенина, Д.В.Оклей // Клінічна хірургія. - №3. – 2015. – С.36-38.
 16. Lu T., Loh T. M., El-Sayed H.F. et al. Single-center retrospective review of ultrasound-accelerated versus traditional catheter-directed thrombolysis for acute lower extremity deep venous thrombosis // Vascular. – 2017. – Vol. 25 (5). – P. 525–532.
 17. Lin M., Hsieh J. C. F., Hanif M. et al. Evaluation of thrombolysis using tissue plasminogen activator in lower extremity deep venous thrombosis with concomitant femoral-popliteal venous segment involvement // J. Vasc. Surg. Ven. Lymph. Disord. – 2017. – Vol. 5 (5). – P. 613–620.
 18. Gombert A., Gombert R., Barbati M.E. Patency rate and quality of life after ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis // Phlebology. – 2017. – Vol. 33. – P. 251–260

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ КАТЕТЕР- КОНТРОЛИРУЕМОГО ТРОМБОЛИЗИСА ПРИ ПРОКСИМАЛЬНОМ ФЛЕБОТРОМБОЗЕ.

*В. В. Бойко, В. О. Прасол,
Д. В. Оклей, И. А. Тарабан,
К. В. Мишенина*

Резюме. В исследовании изучались результаты лечения больных с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей с использованием эндоваскулярных технологий, а именно катетер-контролируемого тромболизиса. Предложен новый метод регионарного тромболизиса проксимального флеботромбоза, который позволяет вводить тромболитический препарат непосредственно в тромботические массы. На основании результатов лечения 27 пациентов с тромбозом подвздошно-бедренного сегмента доказана высокая эффективность и безопасность этого метода.

Ключевые слова: *катетер-контролируемый тромболизис, проксимальный тромбоз, эффективность и безопасность.*

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF CATHETER- CONTROLLED THROMBOLYSIS IN PROXIMAL PHLEBOTHROMBOSIS.

*V. V. Boyko, V. O. Prasol,
D. V. Oklei, I. A. Taraban,
K. V. Mishenina*

Summary. The results of the treatment of patients with acute thrombosis of deep veins of the lower extremities with the use of endovascular technologies, namely, catheter-controlled thrombolysis, were studied in the study. A new method of regional thrombolysis of proximal phlebothrombosis is proposed, which allows the introduction of thrombolytic drug directly into thrombotic masses. Based on the results of treatment of 27 patients with thrombosis of the iliofemoral segment, high efficacy and safety of this method have been proved.

Key words: *catheter-controlled thrombolysis, proximal thrombosis, efficacy and safety.*