

Регионарная тромболитическая терапия проксимального (подвздошно – бедренного) венозного тромбоза

В.ГИНЗБУРГ, Г.ГРИНБЕРГ, О.МАЙЗЛЕР, Г.САНДРО

Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis

V.GINZBURG, G.GREENBERG, O.MAIZLER, G.SZENDRO

Медицинский факультет Университета им. Бен-Гуриона, Израиль
Клиническая больница «Soroka», г. Негева

Анализируются результаты лечения 25 больных, получивших регионарную тромболитическую терапию для лечения проксимального (подвздошно-бедренного) венозного тромбоза в период с 1996 по 2007 годы. На основании полученных результатов доказано, что наиболее успешным является лечение, начатое в ранние сроки, однако благоприятный исход возможен и при начале лечения в сроки до 3 недель от появления первых симптомов. Хорошие результаты при низком уровне осложнений позволяют получить регионарную тромболитическую терапию с использованием урокиназы.

Ключевые слова: регионарная тромболитическая терапия, подвздошно-бедренный венозный тромбоз

Analized results of treatment of 25 patients who have received regional thrombolytic therapy for treatment of a proximal (iliofemoral) venous clottage during the period with 1996 for 2007. On the basis of the received results it is proved, that the most successful is the treatments, begun in the early terms, however a favorable outcome it is possible and at the treatment beginning in terms till 3 weeks from occurrence of the first symptoms. Good results at low level of complications allow to receive regional thrombolytic therapy with urokinase use.

Key words: ilio-femoral deep vein thrombosis, catheter-directed thrombolysis

Быстрейшая ликвидация тромба, являющегося потенциальным источником эмболии лёгочных артерий и восстановление нормального венозного кровотока при максимальном сохранении функции клапанного аппарата глубоких вен - «идеальные» результаты лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Среди используемых в сегодняшней практике методов лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей (антикоагуляция; системная тромболитическая терапия; регионарная «катетерно – управляемая» тромболитическая терапия; механическая чрезкатетерная тромбэктомия; хирургическая тромбэктомия) - регионарная тромболитическая терапия кажется наиболее аттрактивной в достижении этих результатов.

Сохранение функций клапанного аппарата глубоких вен в результате успешной тромболитической терапии было подтверждено научными работами [1, 2]. Несколько рандомизированных исследований, сравнивающих антикоагуляцию с тромболитической терапией показали превосходство последней в достижении ранней ликвидации тромба. Так, в работе Comerota and Aldridge [3], показано, что полный или значительный лизис венозного тромба наблюдался только у 4% больных, получивших антикоагуляцию, в сравнении с 45%

лизисом у больных, получивших тромболитическую терапию. AbuRahma et al. [4] в проспективном исследовании состояния подвздошной вены через 30 дней после её тромбоза обнаружили, что подвздошная вена была проходима у 83% больных, леченных по методу регионарного тромболита, и только у 3% больных, получивших стандартную антикоагуляцию. Более того, эта пропорция, наряду с лучшими клиническими результатами, сохранилась в течение 5-летнего наблюдения. Лучшие ранние (6 месяцев) результаты в сохранении функций клапанного аппарата в группе больных, получивших регионарную тромболитическую терапию, в сравнении с группой, получавшей антикоагуляцию, продемонстрировал в проспективном рандомизированном исследовании Elshrawy [5]. Экспериментальная работа Rhodes et al. [6] показала сохранность структурной целостности клапанов и функции эндотелия вены после тромболита.

Несмотря на сказанное выше, исследований, однозначно доказывающих снижение риска постфлебитического синдрома у больных, получивших тромболитическую терапию, не опубликовано. Более того, Wells and Forster [7], в обзоре литературы с использованием мета-анализа, продемонстрировали, что тромболитическая терапия в лечении тромбоза глубоких вен не только не

приводит к снижению риска развития постфлебитического синдрома, но и сопровождается значительным риском геморрагических осложнений. Kahn and Ginsberg [8] пишут: «Роль тромболитической терапии в лечении тромбоза глубоких вен с целью предотвращения развития постфлебитического синдрома не доказана».

Противоречивые мнения о показаниях тромболитической терапии, по нашему мнению, являются следствием отсутствия критериев, позволяющих прогнозировать результаты лечения. Так, в дискуссионной части своей статьи, AbuRahma [4] отмечает, что исключительно селективно подходит к выбору больных, подходящих для тромболитической терапии, но не указывает каких-либо критериев своей селекции.

Материалы и методы

В данной работе, используя ретроспективный метод, мы проанализировали истории болезней 25 больных, получивших регионарную тромболитическую терапию при лечении проксимального (подвздошно-бедренного) венозного тромбоза в нашей клинике в период с 1996 по 2007 годы. Целью анализа явилось выявление клинических и терапевтических факторов, коррелирующих с немедленными и отдаленными результатами лечения.

В период с 1996 по 2007 гг. регионарную тромболитическую терапию, по поводу проксимального венозного (подвздошно-бедренного) тромбоза, получили 25 больных. Отбор больных производился на основании решения лечащего врача и ангиохирурга. Все больные получали подробное разъяснение о преимуществах и осложнениях данного метода лечения, возможных лечебных альтернативах. Больные, не согласные с предложенным лечением, не способные принять самостоятельного решения (в соответствии с Законом о правах больного), а также имеющие противопоказания к введению тромболитических препаратов или рентгеноконтрастных средств - получали стандартную антикоагулянтную терапию и не включались в исследование.

Диагноз проксимального венозного (подвздошно-бедренного) тромбоза во всех случаях устанавливался на основании доплер-ультразвукового сканирования, выполняемого квалифицированным специалистом (RVT). Кроме установления диагноза, это обследование позволяет получить полное представление о венозной системе нижних конечностей, установить дисталь-

ное распространение тромбоза и составить план лечения. В 20 случаях (80%) дополнительно проведена компьютерная томографическая флебография (CTV), позволившая уточнить степень вовлечения в тромботический процесс нижней полой вены и состояние проксимальной части тромба. На основании этих данных принималось решение о необходимости профилактического введения фильтра в нижнюю полую вену до начала тромболитического лечения.

Флебография производилась только как составная часть лечебной процедуры.

В качестве тромболитического агента во всех случаях использовалась урокиназа (Urokinase, Medac, Germany). Введение раствора урокиназы осуществлялось через ирригационный катетер с боковыми отверстиями (Angiodinamic). Катетер вводился путем пункции подколенной или бедренной вены, в соответствии с результатами доплер-ультразвукового сканирования и под флюорографическим контролем. После выполнения флебографии перфорированная часть катетера устанавливалась в тромбированной части вены. Лечение начиналось с нагрузочной дозы урокиназы – 250000 МЕ, вводимых через катетер в течение 5 минут и продолжалось капельным введением урокиназы в дозе от 100000 до 125000 МЕ в час. Одновременно все больные получали гепарин – внутривенно капельно в лечебной дозировке, под контролем соответствующих параметров свертывающей системы.

Во время лечения больные находились в отделении интенсивной терапии с целью постоянного наблюдения за клиническими параметрами, гемоглобином и показателями свертывающей системы крови, включая уровень фибриногена.

Контрольная флебография с введением контрастного вещества через инфузионный катетер проводилась с интервалом в 24 часа, и в соответствии с её результатами изменялась позиция катетера.

Введение урокиназы продолжалось до достижения оптимального результата по данным флебографии и прекращалось при отсутствии улучшения или при появлении осложнений, препятствующих продолжению лечения. После завершения тромболитической терапии все больные продолжали стандартную антикоагуляцию, с переводом на Варфарин (Coumadin, Taro, Israel) на период не менее 6 месяцев. Рекомендовалась эластическая компрессия конечности с давлением 30 мм рт. ст.

Наблюдение за больными, включающее осмотр и доплер-ультразвуковое сканирование вен нижних конечностей, проводилось через 2 месяца после выписки из стационара и в последующем каждые 6 месяцев.

Всем больным было проведено полное обследование факторов свертывающей системы крови.

Результаты и их обсуждение

Среди 25 больных были 21 женщина и 4 мужчин, в возрасте от 16 до 54 лет (средний возраст

– 24,5 года). Время, от возникновения симптомов тромбоза глубоких вен до начала тромболитической терапии, составило от одного до 24 дней, в среднем – 7 дней. 66% (14) женщин пользовались гормональной контрацепцией. Результаты обследования свертывающей системы крови приведены в табл. 1. Среди 25 больных левостороннее поражение было у 20 из них. Распространение тромботического процесса на нижнюю полую вену обнаружено у 7 больных (28%), при этом не было отмечено ни одного двухстороннего поражения.

Таблица 1

Патологические прокоагулянтные факторы в группе больных, получивших тромболитическое лечение

Патологический фактор	Factor V Leiden positive	Protein S deficiency	APLA positive	MTHFR heterozygote	MTHFR homozygote	Increased Factor VIII
№ больных *	3	2	1	4	3	2

* сочетание двух патологических факторов выявлено у 3 больных.

В 8 случаях (32%) был установлен фильтр в нижнюю полую вену. Показанием к установке фильтра в 3 случаях были клинические признаки эмболии лёгочной артерии до начала тромболитической терапии, в 4 случаях – флотирующий тромб в нижней полой вене и в одном случае - появление симптомов эмболии лёгочной артерии в процессе тромболитического лечения. В настоящее время мы пользуемся исключительно временным (удаляемым) фильтром (TULIP, Cordis).

Левостороннее поражение сочеталось с синдромом сдавления левой подвздошной вены (May-Thurner Syndrome) у 11 больных (44% из числа всех больных и 55% - с левосторонним поражением). Всем этим больным произведено стентирование подвздошной вены немедленно по завершению тромболитической терапии.

Геморрагические осложнения, потребовавшие прекращения тромболитического лечения и переливания крови, возникли у 3 (12%) больных. Во всех случаях причиной было кровотечение вокруг венозного катетера, через который вводилась урокиназа.

Продолжительность курса тромболитического лечения составила от 24 до 120 часов, в среднем 72 часа. Общая доза урокиназы на курс лечения - от 3250000 до 12250000 МЕ (средняя доза – 8500000 МЕ).

Немедленные результаты лечения оценивались при завершении его курса. В связи с отсутствием общепринятых стандартов в оценке немед-

ленных результатов тромболитической терапии, нами были разработаны следующие критерии.

1. Успешный результат – все венозные сегменты проходимы, остаточный пристеночный тромб составляет не более 10% от венозного просвета.

2. Успешный результат, но для его достижения потребовалось дополнительное вмешательство (стентирование или баллонная дилатация остаточного стеноза) с исходом, аналогичным пункту 1.

3. Частичный успех – остаточный стеноз от 10 до 30% одного венозного сегмента, или сужение меньшей степени на нескольких сегментах.

4. Частичная неудача – окклюзия короткого венозного сегмента или остаточный тромб, сужающий просвет вены на 30-50%.

5. Полная неудача – отсутствие лечебного эффекта или окклюзия длинного сегмента вены, или остаточный тромб, приводящий к сужению значительного сегмента вены более, чем на 50%.

Распределение больных, получивших тромболитическую терапию по группам в соответствии с вышеописанными критериями, приведено в табл. 2.

Таблица 2

Немедленные результаты тромболитической терапии

Группа	1	2	3	4	5
Абс	9	6	4	4	2
%	36%	24%	16%	16%	8%

Отдаленные результаты лечения оценивались в соответствии с международной классификацией хронических венозных заболеваний CEAP, 1994 (9) и приведены в табл. 3.

Таблица 3

**Отдалённые результаты
тромболитической терапии**

Клинический класс CEAP	0	1	2	3	4	5
Абс.	10	2	1	8	4	0
%	40%	8%	4%	32%	16%	0

Допплер-ультразвуковое обследование вен нижних конечностей, проведенное при дальнейшем наблюдении за пациентами, не выявило патологии у 9 (36%) больных. Недостаточность клапанов одного сегмента глубоких вен обнаружена у 6 (24%) больных, при этом у 4 из них не было клинических проявлений венозной недостаточности, или же они были минимальными. Клапанная недостаточность более протяженного участка (двух или трех анатомических сегментов) отмечена у 7 больных; у 3 больных установлено сочетание клапанной недостаточности с окклюзией. У последних больных (с сочетанным поражением) наблюдались наиболее выраженные клинические признаки венозной недостаточности.

Спустя 6 месяцев после лечения 21 пациент (84%) не испытывали существенных ограничений в повседневной деятельности, 11 из них не пользовались эластической компрессией.

Повторный тромбоз глубоких вен за период наблюдения обнаружен у одной больной во время беременности.

Клинический случай

Больная 21 года, без известных сопутствующих заболеваний, в течение последнего года пользуется гормональной контрацепцией. За неделю до обращения появились тупые боли в левой поясничной области и внизу живота, тремя днями позже развился отек левой стопы и голени, который постепенно усилился и распространился на бедро. При поступлении в клинику наблюдался выраженный отёк левой голени и бедра, цианоз стопы. Диагноз тромбоза левой бедренной и подвздошной вен установлен с помощью доплер-ультразвукового обследования. Компьютерная томографическая флебография выявила распространение тромботического процесса

на нижнюю полую вену с флотирующим тромбом в её просвете. Временный фильтр (TULIP, Cordis) в нижнюю полую вену введён верхним доступом (пункцией правой яремной вены) и установлен ниже уровня почечных вен. Произведена пункция левой подколенной вены под контролем ультразвукового сканирования. Первичная флебография (рис. 1) показала окклюзию левой бедренной и подвздошной вен с контрастированием коллатеральной поясничной вены. Иригационный катетер установлен внутри тромба и начато введение урокиназы (нагрузочная доза – 250000 МЕ, с последующим капельным введением 125000 МЕ в час) с одновременным капельным внутривенным введением гепарина под контролем параметров свертывающей системы крови. Контрольная флебография, выполненная через 24 часа (рис. 2), показала частичное растворение тромба. Произведено изменение позиции инфузионного катетера в соответствии с результатами флебографии и продолжена тромболитическая терапия в той же дозе. При следующей флебографии (48 часов от начала лечения) (рис. 3) – подвздошная вена свободна от тромба на всём протяжении, имеются явные признаки её сдавления (May-Thurner syndrome). Произведено стентирование подвздошной вены нитиноловым стентом (SMART, Cordis), дополненное её дилатацией ангиопластическим баллоном (рис. 4). Временный фильтр удалён. Конечный результат показан на рис. 5. Никаких осложнений в процессе лечения не отмечено. Больная переведена на пероральную антикоагуляцию (Coumadin, Taro, Israel), которую получала в течение года. Нарушений свертывающей системы крови при обследовании не выявлено. При осмотре пациентки через два года – нет ограничений в физической активности, она не пользуется эластической компрессией, нет никаких клинических признаков венозной недостаточности. При доплер-ультразвуковом обследовании – глубокие вены проходимы, клапанная недостаточность не выявлена.

Анализ полученных результатов, хотя и не все они статистически достоверны, позволяет сделать несколько выводов:

1. Выявленная при обследовании патология свертывающей системы крови, особенно, в сочетании с гормональной контрацепцией, может являться предрасполагающим фактором для развития тромбоза глубоких вен, но не оказывает существенного влияния на немедленные и отдалённые результаты тромболитического лечения.

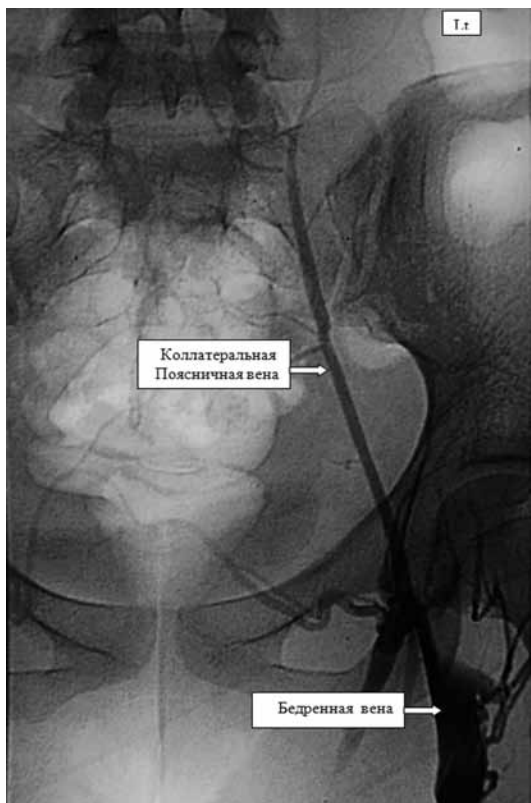


Рис. 1. Окклюзия левых бедренной и подвздошной вен с контрастированием коллатеральной поясничной вены.

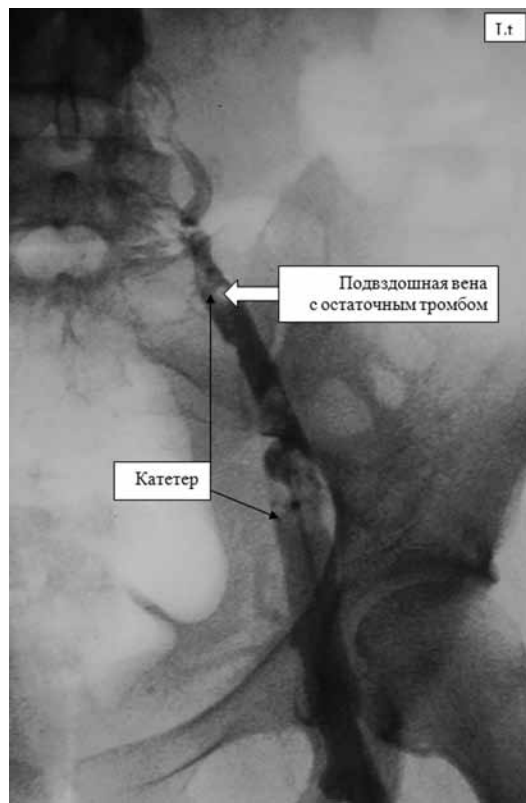


Рис. 2. Левая подвздошная вена с частично растворенным тромбом.

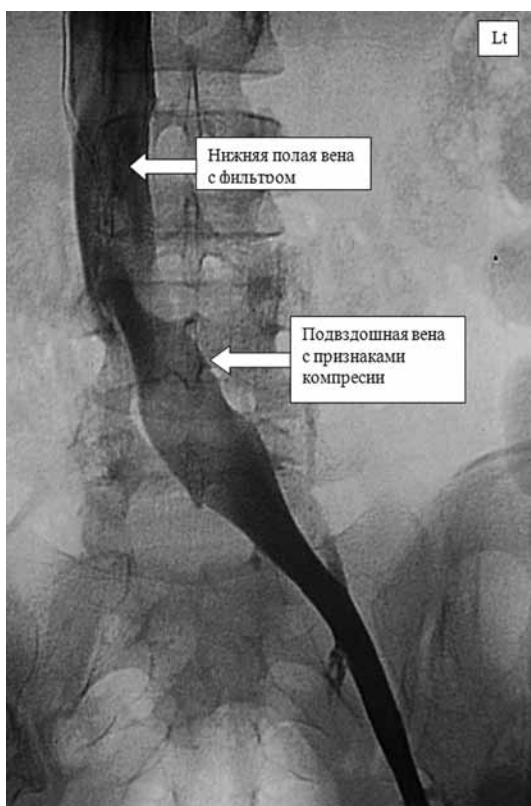


Рис. 3. 48 часов от начала контрастирования коллатеральной поясничной вены.

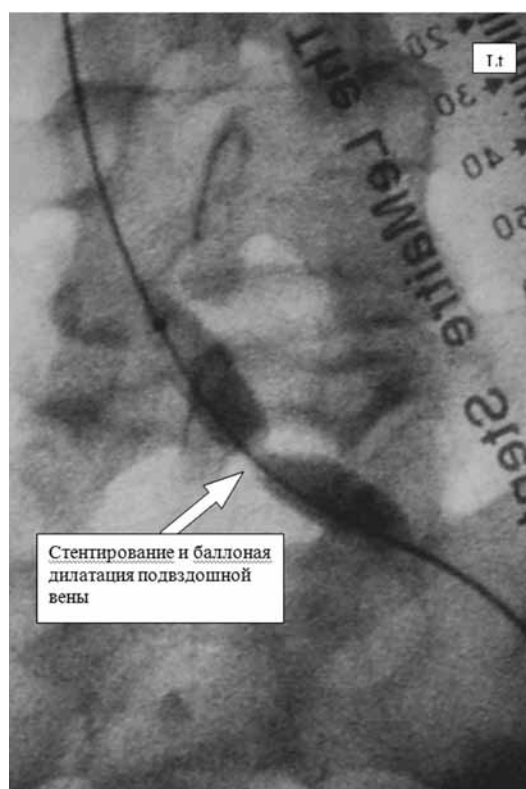


Рис. 4. Степирование подвздошной вены нитиноловым стентом (SMART, Cordis), дополненное её дилатацией ангиопластическим баллоном.

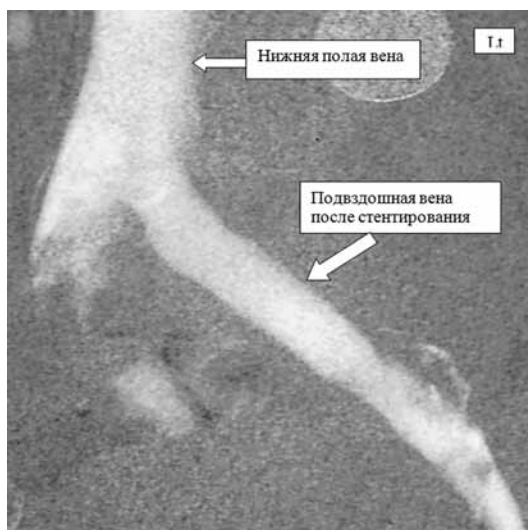


Рис. 5. Левые бедренная и подвздошная вены после курса лечения.

2. Синдром сдавления левой подвздошной вены (May-Thurner syndrome), выявленный в процессе тромболитического лечения, требует её стентирования. При адекватном стентировании немедленные и отдалённые результаты тромболитического лечения самые благоприятные.

3. Время, прошедшее с появления симптомов до начала лечения, влияет на его результаты. Наи-

более успешным является лечение, начатое в ранние сроки, однако и при его начале в сроки до трёх недель от появления симптомов возможен благоприятный исход.

4. Быстрая ликвидация тромба является важным фактором, влияющим на отдалённые результаты. Так, все больные, у которых полная или почти полная ликвидация тромба (группа 1 и 2 немедленных результатов лечения) была достигнута в первые 48 часов терапии, в последующем не испытывали никаких симптомов венозной недостаточности.

5. На основании нашего опыта можно заключить, что, несмотря на организационные сложности (ежедневная флебография, место в отделении интенсивной терапии, частые анализы крови и т.д.), регионарная тромболитическая терапия с использованием урокиназы позволяет получить хорошие результаты при низком уровне осложнений. Данный метод лечения может быть рекомендован отдельным категориям больных с проксимальным (подвздошно-бедренным) венозным тромбозом как оптимальный. Уточнение критериев отбора больных требует дальнейших исследований.

Список литературы

1. Mewissen M.W., Seabrook G.R., Meissner M.H. et al. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. *Radiology* 1999; 211: 1: 39-49.
2. Comerota A.J., Thom R.C., Mathias S.D. et al. Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis improves health-related quality of life. *J Vasc Surg* 2000; 32: 1: 130-137.
3. Comerota A., Aldridge S.C. Thrombolytic therapy for deep venous thrombosis: a clinical review. *Can J Surg* 1993; 36: 359-364.
4. AbuRahma A.F., Perkins S.E., Wulu J.T. et al. Iliofemoral deep vein thrombosis: conventional therapy versus lysis and percutaneous transluminal angioplasty and stenting. *Ann Surg* 2001; 233: 6: 752-760.
5. Elsharawy M., Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 3: 209-214.
6. Rhodes J.M., Cho J.S., Glociczki P. et al. Thrombolysis for experimental deep venous thrombosis maintains valvular competence and vasoreactivity. *J Vasc Surg* 2000; 31: 6: 1193-1205.
7. Wells P.S., Forster A.J. Thrombolysis in deep vein thrombosis: is there still an indication? *Thromb Haemost* 2001; 86: 1: 499-508.
8. Kahn S., Ginsberg J. The post-thrombotic syndrome: current knowledge, controversies, and directions for future research. *Blood Rev* 2002; 16: 3: 155.
9. The Consensus Group: Classification and grading of chronic venous disease in the lower limb: A consensus statement. *Vasc Surg* 1996; 30: 5-11.

Поступила 05.01.09

Информация об авторах

1. Гинзбург Виктор - врач-хирург отделения ангиохирургии клинической больницы «Soroka», лектор Университета им. Бен-Гуриона, e-mail: victorgi@gmail.com
2. Гринберг Георгий - врач-хирург отделения ангиохирургии клинической больницы «Soroka», лектор Университета им. Бен-Гуриона, e-mail: greenberg_georg@hotmail.com
3. Майзлер Ольга - врач-хирург отделения ангиохирургии клинической больницы «Soroka», ассистент Университета им. Бен-Гуриона, e-mail: olgama@clalit.org.il
4. Сандро Габриель - врач-хирург отделения ангиохирургии клинической больницы «Soroka», профессор Университета им. Бен-Гуриона, e-mail: szendrog@hotmail.com