

На правах рукописи

ТОМЧЕНКО
Алина Игоревна

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗА
ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ
ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТОВ

3.1.15— сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург — 2022

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»

Научный руководитель:

Нохрин Сергей Петрович — доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Бубнова Наталья Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии общей с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сокуренок Герман Юрьевич - доктор медицинских наук, профессор, главный врач Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины» имени А.М. Никитова МЧС России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_» _____ 2023 г. в ____ часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.090.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, тел. 8(812)3387104, e-mail: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://1spb-gmu.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

С.Ю. Боровец

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), которые включаются в себя тромбоз подкожных вен, тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА), на протяжении длительного времени остаются актуальной проблемой современной клинической медицины (Флебология, 2015). Особо опасны ВТЭО для пациентов старшей возрастной группы – пожилого и старческого возрастов. (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тромбоза глубоких вен, 2022). Частота тромбоза глубоких вен нижних конечностей в общей популяции ежегодно составляет порядка 1–1,5 случаев на 1000 взрослого населения с частотой ТЭЛА до 60 случаев на 100 000 населения (Holper P. et al., 2010). В пожилом и старческом возрасте частота ТГВ увеличивается до 200 случаев на 1000 населения в год (А. К. Лебедев и др., 2007). По статистике, ТГВ нижних конечностей возникает у каждого девятого человека к 80 годам (Helane S. Fronek et. al., 2010). Ежегодно на 100 тысяч хирургических пациентов старше 60 лет приходится 400 случаев тромбозов глубоких вен нижних конечностей в раннем послеоперационном периоде (Соколов Н.Ф., 2012).

В настоящее время изучено большое количество факторов риска развития тромбоза глубоких вен, как наследственных, так и приобретенных, а также разработаны клинические рекомендации по лечению пациентов с ТГВ без коррекции схемы терапии в зависимости от возраста пациента. Особенно значим вопрос персонализации лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей для пациентов пожилого и старческого возрастов, ведь пациенты старше 60 лет обладают рядом особенностей, которые значительно отличают их от пациентов других возрастных групп (Longo M.G., 2005). Одной из главных отличительных черт больных пожилого и старческого возрастов является полиморбидность, то есть наличие у большинства из них нескольких заболеваний, каждое из которых имеет свои специфические проявления (Ткачева О.Н., 2017). У лиц пожилого и старческого возрастов наблюдается изменение системы гемостаза: физиологическим процессом у пациентов данной возрастной группы является повышение прокоагулянтного статуса, при этом происходит дисбаланс эндогенных антитромботических и протромботических факторов, в том числе снижение уровня протеинов С и S, антитромбина III и повышение факторов, отвечающих за тромбообразование (Дворецкий Л.М., 2017).

Кроме нарушения гемостаза у пациентов выбранной возрастной группы отмечается нарушение функции почек и печени, что приводит к изменению всасывания, распределения в организме, депонирования, и выведении препаратов. Как правило, в этом возрасте наблюдается снижение массы тела и общего содержания жидкости в организме, что приводит к уменьшению объема распределения гидрофильных препаратов и накопление токсических эффектов (Сорока В.В., 2014). Также важной особенностью данной возрастной группы является преимущественно хроническое течение заболеваний и как следствие - прием большого количества препаратов разных групп. Вышеописанные факты могут приводить к снижению эффективности антикоагулянтных препаратов наряду с повышением риска кровотечений (Дворецкий Л.М., 2017). Помимо этого, с возрастом увеличиваются не только количество, но и тяжесть хронических заболеваний (Yayan J.et. al., 2016). Зачастую клиническая картина ТГВ у пациентов пожилого и старческого возрастов

менее выражена, ввиду большого количества сопутствующих заболеваний, а также снижения общего иммунного ответа.

Суммируя изложенное, можно заключить, что, несмотря на уже достаточно изученные этиологические факторы риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей, а также широкий арсенал современных методов диагностики и лечения данного заболевания, требуется коррекция тактики диагностики и лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей для пациентов старше 60 лет.

Цель исследования

Повысить эффективность диагностики и лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возрастов в зависимости от провоцирующих факторов, а также коморбидных состояний пациентов

Задачи исследования

- 1) Определить основные приобретенные факторы риска развития тромбоза глубоких вен у пациентов пожилого и старческого возрастов
- 2) Оценить влияние групп крови по системе ABO и RhD принадлежность на риск развития тромбоза глубоких вен у пациентов старше 60 лет
- 3) Оценить степень выраженности системной воспалительной реакции и изменения показателей коагулограммы в зависимости от тяжести клинической картины тромбоза глубоких вен у пациентов пожилого и старческого возраста, а также выявить новые лабораторные предикторы тяжелого течения тромбоза глубоких вен нижних конечностей
- 4) Выявить основные геморрагические осложнения на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с тромбозом глубоких вен нижних конечностей
- 5) Оценить риск развития осложнений и смертельных исходов пациентов старше 60 лет с тромбозом глубоких вен нижних конечностей

Научная новизна исследования

Впервые определены и ранжированы основные приобретенные факторы риска по частоте встречаемости у пациентов пожилого и старческого возрастов. Определена наиболее частая локализация онкологического процесса, как провоцирующего фактора тромбоза глубоких вен – малый таз.

Установлено, что не-O(I) группы крови могут рассматриваться как фактор риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов старше 60 лет, в особенности группа крови A(II) и B(III).

Впервые продемонстрирована роль «малых» признаков системной воспалительной реакции, как прогностический критерий развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возрастов, определена значимость «больших» критериев. Обнаружены косвенные предикторы развития тяжелого течения тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Выявлена статистика исходов тромбоза глубоких вен нижних конечностей, такие как рецидив заболевания и геморрагические осложнения различной степени в зависимости от вида антикоагулянтной терапии, а также выявлены возможные факторы неблагоприятного исхода тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования обобщают и дополняют современные представления о диагностике и лечению тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возрастов. Определена роль группы крови АВО, как наследственный фактор риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов старше 60 лет. Разработаны новые клинические маркеры тяжелого течения тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов старшей возрастной группы.

Ранжированы возможные геморрагические осложнения приема антикоагулянтной терапии, а также частота их возникновения при приеме различных схема антикоагулянтной терапии. Разработана индивидуальная схема приема новых оральных антикоагулянтов для лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возрастов. Определена более низкая лечебная дозировка и менее продолжительный прием антикоагулянтов для лечения пациентов пожилого и старческого возраста.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Теоретической основой послужили данные литературы отечественных и зарубежных авторов. Объектом научного исследования были пациенты с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей, поступивших в Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт им. И. И. Джанелидзе», проходившие как амбулаторное, так и стационарное консервативное лечение.

Работа выполнена в дизайне сравнительных открытых ретроспективного и проспективного исследований результатов лечения пациентов старше 60 лет с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей с применением клинических, лабораторных, инструментальных методов обследования, а также методов статистического анализа в соответствии с принципами доказательной медицины. На основании анализа полученных данных были сформулированы практические рекомендации, способствующие повышению эффективности лечения больных с острым венозным тромбозом нижних конечностей пожилого и старческого возрастов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наиболее частым фактором риска развития тромбоза глубоких вен у пациентов пожилого и старческого возрастов была онкологическая патология с преимущественной локализацией в полости малого таза. Более чем у половины пациентов тромбоз глубоких вен носил идиопатический характер.
2. Не-О(І) группы крови, в особенности группа крови В(ІІІ) для женщин, а также «малые» критерии системной воспалительной реакции и уровень креатинина выше 120 мкмоль/л можно рассматривать, как дополнительные факторы риска развития и тяжелого течения тромбоза глубоких вен нижних конечностей.
3. У пациентов с ТГВ старше 60 лет высокий риск смерти и геморрагических осложнений, в особенности при А(ІІ) и В(ІІІ) группах крови. Наиболее частой причиной смертельного исхода была ТЭЛА. Скорость и время наступления смерти не зависели от вида и длительности антикоагулянтной терапии.

Геморрагические осложнения развивались в среднем через 2,5 месяца от начала антикоагулянтной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования доложены и обсуждены на заседании Ученого совета Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе», Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Основные теоретические положения и практические рекомендации представлены в докладах и демонстрациях на научных конференциях: на XI научно-практической конференции «Актуальные вопросы флебологии» (Съезд Ассоциации флебологов России) в 2016 году, г. Санкт-Петербург, Россия; на XXXIV Международной конференции «Перспективы развития сосудистой хирургии в стране и ее регионах» в 2018 году, г. Ярославль, Россия; на XXXVI Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии» в 2020 году, г. Казань, Россия; на European Society for Vascular Surgery (ESVS) в 2020 году; на International Society on Thrombosis and Haemostasis (Isth21) в 2021 году, Филадельфия, США; на научно-практической конференции «Профилактика и лечение ВТЭО у полиморбидных больных и онкопациентов» в 2021 году, г. Ростов-на-Дону, Россия; на 14-ом Санкт-Петербургском Венозном Форуме (Рождественский встречи) в 2021 году, г. Санкт-Петербург, Россия; на XXXVII Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии» в 2022 году, г. Кисловодск, Россия. Некоторые положения диссертационного исследования использованы в методическом пособии «Диагностика и лечение венозных тромбозов в многопрофильных стационарах» (Санкт-Петербург, 2016). Основные положения диссертации внедрены в лечебную, научно-исследовательскую работу Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт им. И. И. Джанелидзе».

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 11 печатных работ, 3 из которых в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных исследований.

Личное участие автора в получении результатов

Автором лично разработаны цель, задачи и методы исследования, отобраны пациенты с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей, проведено их лечение и динамическое наблюдение, собраны отдаленные результаты. Автор лично участвовал в проведении ультразвукового исследования сосудов нижних конечностей, оценке состояния венозного русла, характера тромботического процесса. Полученные результаты автором обобщены, статистически проанализированы, обсуждены и сопоставлены с данными литературы, что позволило обоснованно сформулировать выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, трех глав, результатов собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, выводов и списка литературы, который включает 110 работ отечественных и иностранных авторов. Текст содержит 22 таблицы, 22 рисунка и 1 схему.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В клиническое исследование включены 140 пациентов старше 60 лет с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Работа проводилась на базе отделения сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт им. И. И. Джанелидзе», где все пациенты получали консервативное лечение с помощью различных вариантов антикоагулянтной терапии. Критериями включения в исследование были: возраст обследуемых старше 60 лет и инструментально подтвержденный тромбоз в системе нижней полой вены. Часть пациентов была обследована проспективно – 90 (64,3%) человек, остальные 50 (36,7%) человек – ретроспективно. Группа сравнения (n=138) была представлена относительно здоровыми людьми, сопоставимыми по полу и возрасту. Все пациенты с тромбозом глубоких вен нижних конечностей были разделены на 2 возрастные группы (табл. 1).

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ТГВ пожилого и старческого возраста

Характеристика пациентов	n=140 (%)	Пожилые n=89 (63,6%)	Старческие n=51 (36,4%)	OR, 95% CI	P
Мужчины	65 (46,4%)	44 (49,4%)	21 (41,2%)	-	0,22
Женщины	75 (53,6%)	45(50,6%)	30 (58,8%)	-	
Возраст, Mean, SD	74,2 (±8,7)	67,3 (±4,9)	82,2 (±4,3)		0,001
ТГВ	124 (89 %)	79 (88,8 %)	45 (88,2%)	-	0,56
ТГВ+ТЭЛА	16 (11 %)	10 (11,2 %)	6 (11,8 %)	-	-
Уровень тромбоза					
1-дистальный	17 (12,2%)	11(12,5 %)	6 (11,8 %)	-	0,56
2-проксимальный	122 (87,%)	77(87,5 %)	45(88,2%)	-	-
Антикоагулянтная терапия:					
1- Гепарин +варфарин	39 (27,9%)	24 (27,0 %)	15 (29,4%)	-	0,27
2- Ривароксабан	79 (56,4%)	54 (60,7 %)	25 (49%)	1,6 (0,8-3,2)	0,2
3 -Апиксабан	22 (15,7%)	11 (12,4 %)	11(21,6%)	1,9 (0,8-4,9)	0,15

При поступлении в приемное отделения СПб ГБУ НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе всем пациентам помимо сбора жалоб и анамнеза заболевания выполнялся диагностический комплекс, включающий в себя физикальные, клинко-лабораторные и инструментальные методы обследования. Диагноз тромбоза глубоких вен устанавливался на основании совокупности результатов клинического

обследования и данных ультразвукового дуплексного ангиосканирования вен нижних конечностей.

В рамках лабораторных методов исследования выполнялись следующие анализы: клинический анализ крови (уровень лейкоцитов, лейкоцитарный сдвиг формулы, уровень тромбоцитов, значение СОЭ), биохимический анализ крови (уровень с-реактивного белка, уровень креатинина), общий анализ мочи, коагулограмма (уровень АЧТВ, значение протромбинового индекса, уровень протромбинового времени, уровень фибриногена, уровень МНО). По первичным результатам лабораторных исследований по необходимости пациентам назначались дополнительные обследования и консультации специалистов. Фиброгастродуоденоскопия и фиброколоноскопия выполнялись на амбулаторном этапе. Также всем пациентам проводилось определение групп крови по системе АВО и резусу-фактору в кабинете переливания крови СПб ГБУ НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Ультразвуковое дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей выполнялось на аппарате General Electric Vivid CP 8039, во время которого оценивались следующие параметры: наличие и уровень тромботического процесса, локализация процесса в поверхностных и/или глубоких венах, степень реканализации и экзогенности тромботических масс, а также наличие флотации и длина флотирующего участка тромба. Для подтверждения наличия тромботических масс в просвете вен проводились компрессионная проба и проба Вальсальвы.

Повторное ультразвуковое исследование проводилось через день во время пребывания в стационаре и далее во время контрольных осмотров согласно установленному графику.

Все пациенты были распределены на 3 группы согласно выбранной схеме приема консервативной антикоагулянтной терапии. В первую подгруппу (n=39) вошли больные, которые получали нефракционированный гепарин (дозировка 500 ед/кг массы тела, кратность приема 4 раза в день подкожно, под контролем АЧТВ, значения которого поддерживались в 1,5-2 раза выше нормы и измерялись 4 раза в день) и варфарин в дозировке 5 мг однократно 1 раз в день с первого дня. Через 5 дней проводилось измерение МНО. В случае достижения целевых значений МНО (2,0-3,0) гепарин отменялся.

Во вторую подгруппу (n=79) вошли пациенты, получавшие в качестве консервативной терапии ривароксабан на протяжении всего периода лечения, а именно 15 мг 2 раза в день на протяжении 21 суток. Далее курс лечения продолжался приемом препарата по 20 мг 1 раз в день 6 месяцев.

Третью подгруппу (n=22) составляли больные, получавшие с первого дня апиксабан в дозировке 10 мг 2 раза в день 7 дней, далее по 5 мг 2 раза в день на протяжении всего лечения до 6 месяцев.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Для количественных величин была проведена проверка на нормальность распределения с построением графиков. Полученные данные оценивались с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилиефорса. Оценка различий между количественными показателями с нормальным распределением оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, отличного от нормального – с помощью U-критерия Манна-Уитни. Коэффициент «отношения шансов» (OR – odds ratio) с 95% доверительным интервалом (CI – confidence interval) и p-значение определяли с помощью таблицы сопряженности с использованием критерия «хи-квадрат» Пирсона

и точного критерия Фишера. Для оценки влияния независимых факторов на исследуемый признак использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с вычислением количества наблюдений, среднего и стандартного отклонения и применением точного критерия Фишера. Оценку уровней значимых межгрупповых различий осуществляли с помощью критериев Мана-Уитни, Вилкоксона, «хи-квадрат» Пирсона, точного критерия Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки выживаемости (время наступления нежелательного явления: кровотечение, смерть) был проведен анализ Каплан-Майера с построением кривых.

Результаты исследований

Как показало наше клиническое исследование из всех обследуемых пациентов старше 60 лет с тромбозом глубоких вен нижних конечностей ($n=140$) более чем в 50% случаев ($n=76$) наблюдался идиопатический тромбоз глубоких вен, то есть тромбоз без провоцирующего фактора. На втором месте по количеству пациентов 20,7% ($n=29$) в качестве фактора риска находилась впервые выявленная онкологическая патология (табл. 2).

Таблица 2 - Факторы риска у пациентов с ТГВ пожилого и старческого возрастов

Факторы риска:	n =140 (100 %)	Пожилые n=89 (63,6%)	Старческие n=51 (36,4%)	OR, 95% CI	p
Онкологическая патология	29 (20,7%)	19 (21,3%)	10 (19,6%)	-	-
Длительный постельный режим	15 (10,7%)	10 (11,2%)	5 (9,8%)	-	-
Длительный перелет	1 (0,7%)	-	1 (0,7%)	-	-
Варикозная болезнь	4 (2,9%)	1 (2,0%)	4 (2,9%)	-	-
Травма	12 (8,6%)	5 (5,6%)	7 (13,7%)	2,7(0,8-8,9)	0,1
Идиопатический ТГВ	76 (54,3%)	50 (56,2%)	26 (51,0%)	-	-

При распределении пациентов с впервые выявленной онкологической патологией ($n=29$) локализация онкологического процесса более чем в 37% случаев наблюдалась в органах малого таза ($n=11$). В равной степени были представлены пациенты с онкологией желудка и молочных желез – 17,2 % ($n=5$) (рис. 1)

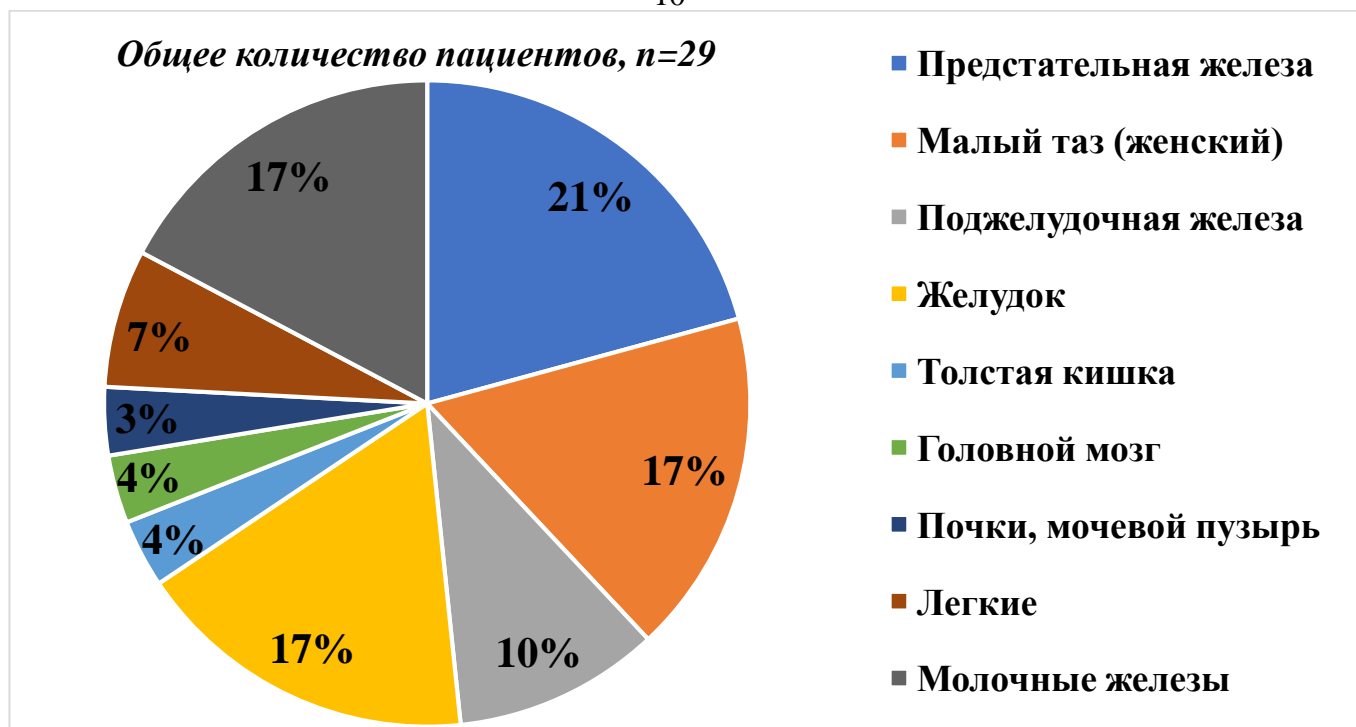


Рисунок 1 - Распределение вида впервые выявленной онкологической патологии у пациентов пожилого и старческого возрастов с ТГВ в общей группе

В группе мужчин с онкологической патологией предстательной железы было в 1,9 раза больше пациентов старческого возраста, по сравнению с пожилыми (OR=2,7; 95% CI: 0,4–14,0; $p=0,4$), в 3,7 раза больше с онкологическим заболеванием поджелудочной железы (OR=4,5; 95% CI: 0,4–57,0; $p=0,2$) и в 2,1 раза реже встречался онкологический процесс желудка (OR=2,4; 95% CI: 0,2–25,0; $p=0,45$), чем у пациентов более молодой группы. Однако различия были не значимыми. При распределении пациентов пожилого и старческого возрастов с ТГВ по полу в зависимости от локализации онкологического процесса также были выявлены различия, однако без статистической значимости.

Таким образом венозный тромбоз, как маркер скрытого онкологического процесса, в нашем исследовании в большем проценте случаев наблюдался у пациентов с онкологическим процессом в органах малого таза, как при распределении пациентов по возрастным группам, так и по полу.

Одна из задач нашего исследования – выявление ассоциации риска ТГВ с группой крови по системе ABO и резус-фактором (RhD) у пациентов пожилого и старческого возрастов. При сравнительном анализе частоты встречаемости (ЧВ) различных групп крови ABO и RhD между пациентами с ТГВ и в группой сравнения были выявлены статистически значимые различия (табл. 3)

Таблица 3 - Группы крови ABO и RhD у пациентов пожилого и старческого возрастов с ТГВ и у пациентов группы сравнения

Группа крови ABO	ТГВ, n=140	ГС, n=138	OR 95% CI	p
O(I)	23 (16,4 %)	65 (47,0%)	4,5 (1,8-11,2)	<0,001
A(II)	41 (29,1 %)	31 (22,4 %)	1,4 (0,6–3,4)	0,4
B(III)	48 (34,5 %)	17 (12,2 %)	3,8 (1,4–10,5)	0,008

AB(IV)	28 (20,0 %)	25 (18,4 %)	-	-
не-O(I)	117 (83,6 %)	73 (53,0 %)		
RhD (+)	79 (56,4 %)	50 (36,7 %)	3,5 (1,6–7,9)	0,002
RhD (-)	61 (43,0 %)	88 (63,3 %)	0,74 (0,3–1,6)	0,45

В обеих группах были представлены пациенты со всеми группами крови АВО. Однако в группе больных ТГВ было почти в 3 раза меньше пациентов с O(I) группой крови (16,4%, n=22), чем в группе сравнения (47%, n=65) (OR=4,5; 95% CI: 1,8–11,2; p<0,001). Таким образом, ЧВ с не-O(I) группой крови у пациентов с ТГВ была в 1,6 раза больше, чем в контрольной группе (83,6% против 53,0% соответственно; OR=4,5; 95% CI: 1,8–11,2; p<0,001).

При оценке распределения групп крови АВО у пациентов с ТГВ в зависимости от возраста также были обнаружены статистически значимые различия. Так, в пожилой группе наименьшее количество больных с O(I) группой крови 10,0%, тогда как в старческой возрастной группе пациентов с O(I) группой крови было значительно больше, что является максимальным значением в распределении – 33,3% (OR=4,5; 95% CI: 1,0–20,0; p=0,04). В свою очередь, пациентов пожилого возраста с группой крови AB(IV) было в 1,7 раза больше, по сравнению с больными старше 75 лет (OR=1,9; 95% CI: 0,4–9,9; p=0,5). Так, у пациентов до 75 лет не-O(I) группы крови встречались в 9 раз чаще, чем O(I) группы (90,0% против 10,0%; OR=0,3; 95% CI: 0,09–0,9; p=0,038). У пациентов старше 75 лет также преобладали не-O(I) группы (66,7% против 33,3%; OR=1,4; 95% CI: 0,9–1,9; p=0,038) (рис. 2).

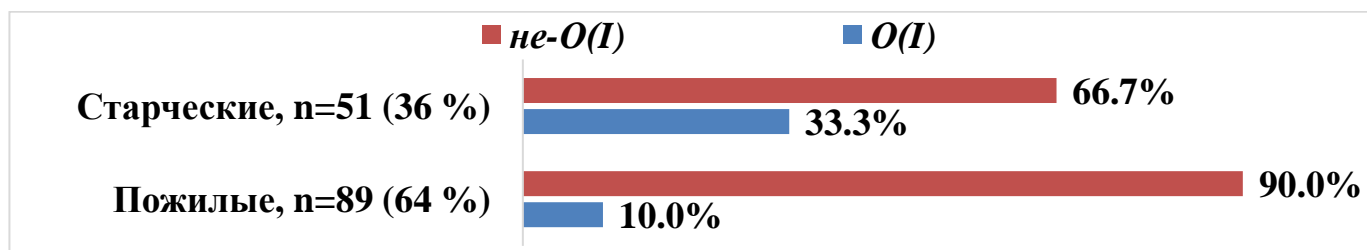


Рисунок 2 - Распределение пациентов с O(I) и не-O(I) группой крови в группах пожилого и старческого возрастов у пациентов с ТГВ.

При распределении больных старше 60 лет с тромбозом глубоких вен нижних конечностей по полу и группам крови АВО статически значимые различия были только в группе больных женского пола. В 2 раза было больше пациенток с группой крови B(III), по сравнению с мужской группой (50,0% против 24,2% соответственно; OR=3,1; 95% CI: 1,0–10,0; p=0,05), а также почти в 5,5 раз меньше пациенток с O(I) группой крови (4,5% против 24,2%; OR=6,7; 95% CI: 0,8–58,0; p=0,05) и в 1,7 раза меньше с группой крови AB(IV) (13,6% против 24,2%; OR=2,02; 95% CI: 0,5–8,7; p=0,3). По резус-фактору в группе мужчин различий не было, в отличие от женской группы, в которой в 2 раза было больше пациенток с RhD(+) (68,2 % против 31,8 %) Таким образом, пациентов с не-O(I) группой крови было в 3 раза больше в группе мужчин (75,8% против 24,2%, соответственно) и в 21 раз больше у женщин (95,5% против 4,5%, соответственно; OR=6,7; 95% CI: 0,8–58,0; p=0,053) (рис. 3).

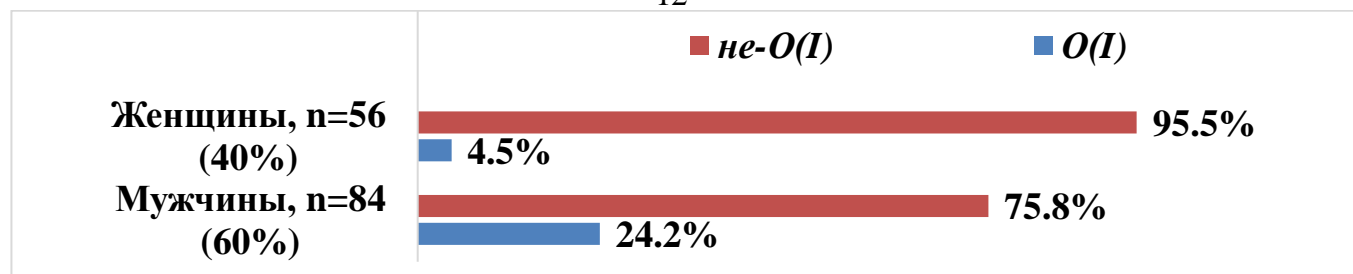


Рисунок 3 - Распределение пациентов пожилого и старческого возрастов по O(I) и не-O(I) группы крови в зависимости от половой принадлежности

Можно сделать вывод, что для пациентов пожилого и старческого возрастов с ТГВ не-O(I) группы крови можно рассматривать как фактор риска развития венозного тромбоза, в особенности для пациенток с группой крови B(III).

При оценки системной воспалительной реакции (SIRS) были исследованы «малые» и «большие» признаки, которые определялись определенным числом баллов. При сравнении параметров системной воспалительной реакции у пациентов пожилого и старческого возрастов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей статистически значимые особенности (табл. 4).

Таблица 4 - «Большие» и «малые» признаки SIRS у пациентов с ТГВ и в группе сравнения

Критерии SIRS	ТГВ, n=140	ГС, n=138	OR 95% CI	p
Большие признаки (1 балл):				
Leuc>12x10 ⁹ /л	15 (10,7%)	49 (34,8%)	4,4 (2,1–9,2)	<0,001
Т тела > 38°C	1 (0,7%)	-	-	
Малые признаки (0,5 баллов):				
Leuc–9-12x10 ⁹ /л	55 (39,3%)	28 (20,3%)	2,5 (1,3–5,0)	0,006
Ттела–37,0-38,0°C	7 (5,0%)	-	-	-

«Большие» признаки SIRS были характерны для пациентов группы сравнения, в свою очередь «малые», напротив – для больных венозным тромбозом. Исходя из наших данных, можно предположить, что для пациентов пожилого и старческого возрастов «малые» критерии SIRS при поступлении могут считаться косвенными маркерами развития тяжелого ТГВ в будущем. При построении ящичных диаграмм на основании медиан согласно баллам «малых» и «больших» признаков SIRS у пациентов разных возрастных групп был выявлены статистически значимые особенности (рис. 4).

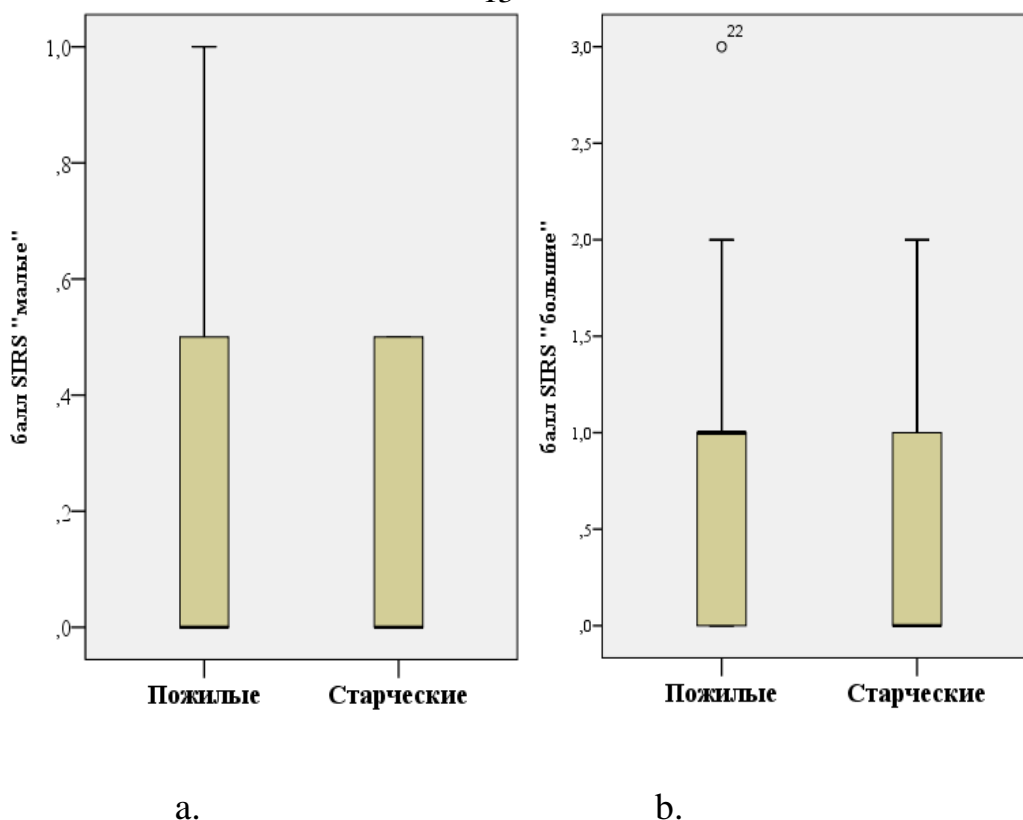


Рисунок 4 - Сравнение баллов SIRS (Mediana, IQR) между пациентами с ВТЭО пожилого и старческого возрастов с ТГВ (a) $p=0,247$; (b) $p=0,022$; U-критерий Манна-Уитни

При сравнительном анализе медиан «малых» признаков SIRS у пациентов пожилого и старческого возрастов не было обнаружено различий между группами ($p=0,247$). Тогда как «большие» признаки SIRS были более выражены у пациентов с ТГВ пожилого возраста –1,0 (0,0–1,0). Возможно, это связано с тем, что у пациентов пожилого возраста иммунная система активнее, чем у пациентов старше 75 лет, в связи с чем и лабораторный ответ у них выше.

В нашей работе мы предприняли попытку установить возможные новые предикторы ТГВ, специфичные для пациентов пожилого и старческого возрастов. Так уровень креатинина больше 120 мкмоль/л наблюдался в 2,3 раза чаще у пациентов с ТГВ по сравнению с больными из группы сравнения (37,1% против 15,9%, соответственно; OR=3,1; 95% CI: 1,5–6,5; $p=0,001$). Тромбоцитоз крови у пациентов с ТГВ, напротив определялся реже, чем в сравнительной группе (45,7% против 55,1%; OR=1,4; 95% CI: 0,8–2,6; $p=0,203$) (рис. 5).

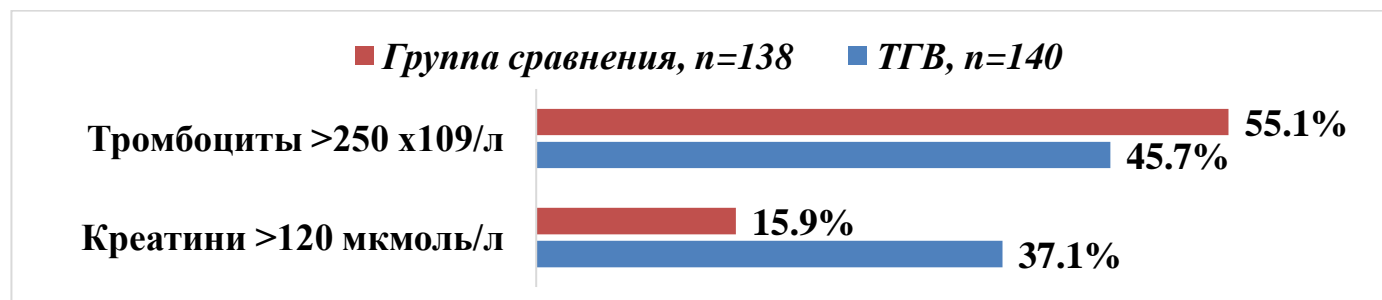


Рисунок 5 - Распределение пациентов в зависимости от уровня креатинина и тромбоцитов у пациентов с ТГВ и группы сравнения

При распределении пациентов на пожилой и старческий возраст уровень сывороточного креатинина и тромбоцитов был незначительно выше в группе исследуемых до 75 лет. Однако было в 1,5 раз больше пожилых пациентов до 75 лет с повышенным уровнем креатинина. Таким образом, можно предположить, что повышенный уровень креатинина более 120 мкмоль/л у пожилых пациентов может являться косвенным критерием тяжести ТГВ.

В течение 5 лет была отслежена комплаентность терапии, оценено общесоматическое состояние пациента, учтены жалобы больных со стороны клинических симптомов нижней конечности, а также возможные неблагоприятные явления: рецидив ТГВ, кровотечение и смерть (табл. 5)

Таблица 5 - Характеристика группы пациентов с ТГВ в отдаленный период

Характеристика пациентов	n=140 (%)	Пожилые n=89 (63,6%)	Старческие n=51 (36,4%)
Смерть	32 (22,9%)	20 (22,5%)	12 (23,5%)
Геморрагические осложнения	33 (23,6%)	20 (22,5%)	13 (25,5%)
Рецидив ТГВ	7 (5,0%)	4 (4,5%)	3 (5,9%)

Среди пациентов пожилого и старческого возрастов с ТГВ был выявлен высокий процент смертности – 22,9% (n=32). Учитывая достаточно большой процент смертельного исхода, согласно телефонному анкетированию пациентов в отдаленном периоде, в нашей работе мы рассмотрели причины смерти у пациентов с ТГВ пожилого и старческого возраста (табл. 6).

Таблица 6 - Причина смерти у пациентов ТГВ пожилого и старческого возрастов

Причина смерти	n=32 (%)	Пожилые n=20 (62,5%)	Старческие n=12 (37,5%)	OR, 95% CI	p
ОНМК	8 (25,0%)	3 (15,0%)	5 (41,7%)	3,1 (0,7-13,6)	0,10
ОИМ	8 (25,0%)	7 (35,0%)	1 (8,3%)	4,3 (0,5-35,7)	0,14
ТЭЛА	10(31,3%)	6 (30,0%)	4 (33,3%)	-	-
Другие	6 (18,8 %)	4 (20,0 %)	2 (16,7 %)	-	-

В общей группе пациентов наиболее частой причиной смерти была ТЭЛА, что составило 31,3% (n=10). Смерть в результате ОИМ и ОНМК наступала одинаково часто (25%; n=8). Смерть от ОИМ наблюдалась более чем в 4 раза чаще у пациентов пожилого возраста (OR=4,3; 95% CI: 0,5–35,7; p=0,14). А смерть вследствие ОНМК в 2,8 раза чаще приходилась на группу пациентов старше 75 лет, по сравнению с пожилыми пациентами (41,7% против 15,0% соответственно; OR=4,3; 95% CI: 0,5–35,7; p=0,14). В группе больных умерших от ТЭЛА и других причин статистически значимых различий также не было.

При оценке вероятности смерти в зависимости от фактора риска ТГВ было обнаружено, что в 90,6 % случаев наблюдалась онкологическая патология (n=29), у 9,4% пациентов (n=3) венозный тромбоз был обусловлен приобретенным фактором. Однако при сравнении времени наступления смерти (месяцы) в зависимости от фактора риска ТГВ с помощью критерия Mantel-Cox, статистически значимых различий между группами не было получено (рис. 5).

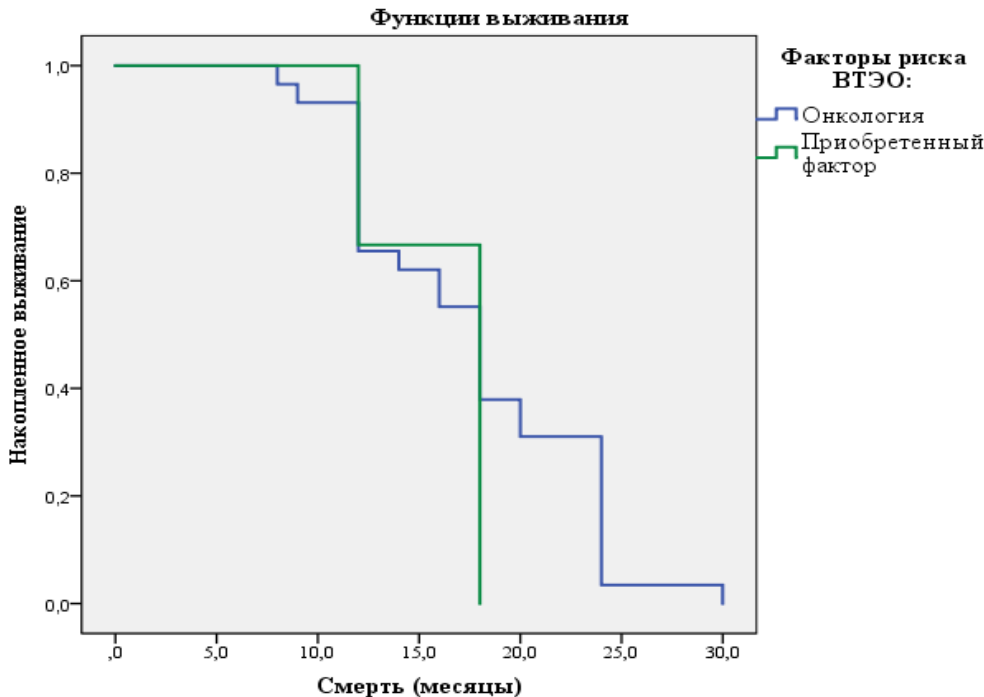


Рисунок 5 - Кривые Kaplan-Meier, время наступления смерти (месяцы) в зависимости от фактора риска ВТЭО (Mantel-Cox, $p=0,489$; Log Rank test)

Кривые Kaplan-Meier показывают, что фактор риска ТГВ не влияет на скорость и время наступления смерти, т.е. причина смерти могла быть любой.

В нашей работе мы рассмотрели типы кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возрастов. Согласно нашим данным из общего количества исследуемых с кровотечением (n=33) на фоне антикоагулянтной терапии в 72,7% случаях определялись малые геморрагические осложнения (n=24), в 27,3% наблюдались небольшие клинически значимые геморрагические осложнения (n=9).

В нашем исследовании все пациенты (n=140) для лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей получали консервативную антикоагулянтную терапию. Из общего количества пациентов 56,4% исследуемых принимали ривароксабан (n=79). В 2 раза меньше было пациентов, принимающих стандартную схему гепарин + варфарин – 27,9% (n=39). Остальные принимали апиксабан (15,7%, n=22). При распределении пациентов на возрастные группы были получены следующие данные: примерно равное количество пациентов принимало схему гепарин + варфарин (27,0% против 29,4%), ривароксабан чаще принимали пожилые пациенты (OR=1,6; 95% CI: 0,8–3,2; $p=0,23$). Пациенты старше 75 лет 1,7 раза чаще выбирали в качестве основного препарата лечения апиксабан, по сравнению с пожилыми (21,6% против 12,4%; OR=1,9; 95% CI: 0,7–4,9; $p=0,15$).

Учитывая высокий процент осложнений на фоне антикоагулянтной терапии, мы дополнительно рассмотрели неблагоприятные исходы на фоне разной тактики антикоагулянтной терапии. Результаты представлены в таблице (табл. 7).

Таблица 7 - Тяжесть исхода в зависимости от вида антикоагулянтной терапии

Антикоагулянтная терапия:	Гепарин+ варфарин (n=39)	Ривароксабан (n=79)	Апиксабан (n=22)	p
Смерть, n=32 (22,9%)	9 (23,1%)	20 (25,3%)	3 (13,6%)	0,51
Кровотечение, n=33(23,6%)	6 (15,4%)	22 (27,8%)	5 (22,7%)	0,32
Рецидив, n=7 (5,0%)	5 (12,8 %)	5 (6,3%)	3 (13,6%)	0,39

Из полученных нами данных видно, что смерть в наибольшем проценте случаев наступала у пациентов, принимающих стандартную схему: гепарин + варфарин и ривароксабан (23,1% против 25,3% соответственно). Но при сравнении смертельного исхода у пациентов, принимающих НОАК, летальный исход почти в 2 раза чаще наблюдался у пациентов, принимающих ривароксабан по сравнению с апиксабаном (25,3% против 13,6% соответственно; OR=2,1; 95% CI: 0,6–8,03; p=0,5). Также статистически значимые различия наблюдались у пациентов, принимающих гепарин + варфарин и апиксабан. Смерть при стандартной схеме лечения также наступала почти в 2 раза чаще (OR=1,9; 95% CI: 0,5–8,0; p=0,4).

Учитывая высокий процент кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии, мы провели сравнительный анализ типов кровотечения в зависимости от получаемой терапии. Результаты представлены в таблице (табл. 8).

Таблица 8 - Типы кровотечения от вида антикоагулянтной терапии

Антикоагулянтная терапия:	Гепарин+ варфарин (n=39)	Ривароксабан (n=79)	Апиксабан (n=22)
Кровотечение общее, (n=33)	6 (15,4%)	22 (27,8%)	5 (22,7%)
Малые ГО (n=24)	3 (7,7%)	16 (20,3%)	5 (22,7%)
Небольшие клинически значимые ГО (n=9)	3 (7,7%)	6 (7,6%)	-

Согласно нашим данным в исследуемой группе больших клинически значимых кровотечений выявлено не было. У пациентов, принимающих апиксабан, наблюдалось только малое кровотечение (n=5). Исследуемые, получающие стандартную схему гепарин+варфарин, отмечали малые ГО и небольшие клинически значимые ГО в равном проценте случаев, 50% соответственно (n=3). 22 пациента, на терапии ривароксабаном в 72,7% случаев отмечали малые ГО, небольшое клинически значимое ГО же в 27,3 %. Таким образом, средней тип ГО встречался в равном

отношении у пациентов, принимающих гепарин+варфарин и ривароксабан (OR=1,01; 95% CI: 0,2–4,3; $p=0,1$). Также интересным фактом является то, что наименьшее количество малого ГО наблюдалось в группе пациентов, принимающих стандартную схему лечения гепарин+варфарин, по сравнению с НОАК.

Для оценки срока наступления нежелательного явления (кровотечение) в зависимости от вида антикоагулянтной терапии были построены кривые Kaplan-Meier, сравнение проводилось с использованием критерия Mantel-Cox (рис. 6).

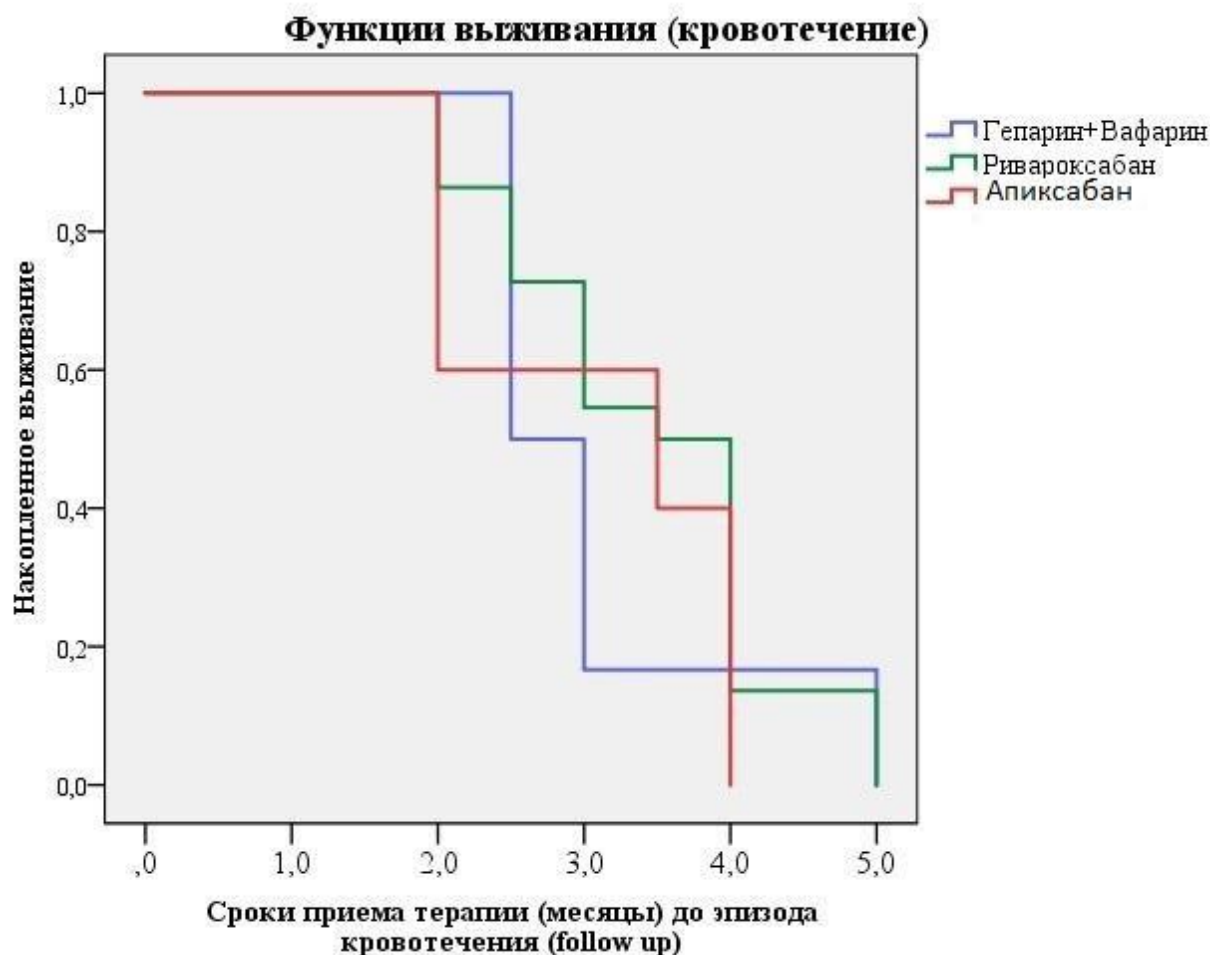


Рисунок 6 - Сравнение срока наступления нежелательного явления (кровотечение) в зависимости от вида антикоагулянтной терапии

Медиана времени в месяцах (Mediane, 95% CI) до наступления события для сравниваемых групп составила: для группы «гепарин+варфарин» - 2,5 (месяцы), 95% CI: 2,9–4,0, для группы «ривароксабан» - 3,5 (месяцы), 95% CI: 0,3–6,7, для группы «апиксабан» - 3,0 (месяцы), 95% CI: 2,3–3,7. Однако различий между группами во времени наступления события не было получено, $p=0,552$ (Log Rank test). На основании кривых Kaplan-Meier можно сделать вывод, что при всех схемах лечения антикоагулянтной терапии кровотечение наступало примерно в одно время, в среднем оно составило 2-3 месяца. Вероятнее всего, такой эффект можно объяснить эффектом накопления препарата в организме, начинающим провоцировать осложнения именно в этот период времени.

Одна из задач нашего исследования - оценить риск смерти в зависимости от фактора риска (приобретенный, онкология, идиопатический на фоне различных видов антикоагулянтной терапии). Результаты даны в таблице (табл. 9).

Таблица 9 - Смертность в зависимости от фактора риска и вида антикоагулянтной терапии

Смерть (n=32)	Онкологическая патология (n=29)	Приобретенный фактор (n=3)	OR 95% CI	p
Гепарин+варфарин (n=9)	8 (88,9%)	1 (11,1%)	1,3 (0,1-16,5)	0,8
Ривароксабан (n=20)	18 (90%)	2 (10%)	1,2 (0,1-15,1)	0,9
Апиксабан (n=3)	3 (100%)	-		

Из общей группы пациентов наибольший смертельный исход наблюдался при терапии препаратом ривароксабан - 62% (n=20) пациентов, при этом из них 90% (n=18) были из группы больных онкологическим заболеванием и 10% (n=2) с приобретенным фактором (OR=1,2; 95% CI: 0,1–15,1; p=0,9). У пациентов на терапии гепарин+варфарин (28%, n=9) была схожая тенденция. Из них 88,9% (n=8) исследуемых были с онкологическим заболеванием и лишь 11,1% (n=1) с приобретенным фактором. У пациентов, принимающих апиксабан, 10% (n=3) летальность определялась у всех пациентов с онкологической патологией.

Таким образом, наибольшая смертность наблюдалась у пациентов в группе с онкологией, вероятнее всего ввиду наиболее тяжелого соматического состояния. Интересным фактом является то, что при идиопатическом тромбозе глубоких вен смертельного исхода не было. Возможно, в основе идиопатического фактора лежит генетические изменения, которые вызывают клинический тромбоз глубоких вен, но не приводит к смертельному исходу.

Для определения предикторов неблагоприятного исхода с учетом периода наблюдения была построена регрессионная модель Кокса, коэффициенты которой представлены в таблице (таб. 22).

Таблица 22 - Оценка коэффициентов модели Кокса (Forward Wald).

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95%CI for Exp (B)	
							Lower	Upper
Возраст	,003	,055	,004	1	,949	1,004	,902	1,117
Мужчины	-,868	,934	,863	1	,353	,420	,067	2,619
Балл SIRS _{малы}	-,966	2,022	,228	1	,633	,380	,007	20,011
Балл SIRS _{большие}	,763	,616	1,535	1	,215	2,145	,641	7,172
0 (I)			7,702	3	,053			
A(II)	-4,419	1,682	6,902	1	,009	,012	,000	,326
B(III)	-3,652	1,873	3,801	1	,051	,026	,001	1,020
AB(IV)	-,567	1,107	,262	1	,609	,567	,065	4,968

Согласно нашим данным из включенных в анализ критериев только А(II) и В(III) группы крови были ассоциированы с риском неблагоприятного исхода у пациентов старшей возрастной группы. Другие факторы, включенные в модель, не показали значимого влияния на риск смерти за наблюдаемый период. Ни параметры системной воспалительной реакции, ни возраст, ни пол не влияли на повышение возможного риска смерти. В свою очередь, только не-О(I) группы крови, в особенности А(II) и В(III) имели влияние на риск наступления смерти у пациентов старше 65 лет с ТГВ в отдаленном периоде. На основании полученных данных можно сделать вывод, что, возможно, таких пациентов с повышенным риском смерти в отдаленном периоде стоит дольше наблюдать и возможным продлением профилактических доз антикоагулянтной терапии.

ВЫВОДЫ

1. В 50% случаев у пациентов пожилого и старческого возраста фактор риска развития подтвержденного тромбоза глубоких вен нижних конечностей не выявлен, то есть тромбоз глубоких вен нижних конечностей носил идиопатический характер.
2. Не-О(I) группы крови можно рассматривать как возможный дополнительный фактор риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возрастов, в особенности группу крови В(III) для женщин.
3. Для пациентов старше 60 лет с тромбозом глубоких вен нижних конечностей малые критерии системной воспалительной реакции (лейкоцитоз $9-12 \times 10^9/\text{л}$, субфебрильная температура), а также уровень креатинина крови более 120 мкмоль/л могут являться дополнительными критериями тяжести течения тромбоза глубоких вен.
4. Малые и большие клинически не значимые геморрагические осложнения наступали у пациентов старше 60 лет через 2-3 месяца от начала лечения не зависимо от схемы антикоагулянтной терапии.
5. У пациентов старше 60 лет с тромбозом глубоких вен нижних конечностей высокий риск смерти и кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии, в особенности с не-О(I) группами крови (А(II) и В(III)). Возраст, пол, параметры SIRS не влияли на повышение риска смертельного исхода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лицам пожилого и старческого возрастов с не-О(I) группой крови, в особенности пациентам женского пола с группой крови В(III) следует с повышенной настороженностью относиться к ситуациям, с высоким риском развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей (плановая операция, длительные перелеты и т.д.) и проводить меры тромбопрофилактики.
2. Учитывая полиморбидность и особенную реактивность пациентов пожилого и старческого возрастов, в качестве дополнительного прогностического критерия тяжести ТГВ можно рассматривать «малые» признаки системной воспалительной реакции, (субфебрильная температура, лейкоцитоз $9-12 \times 10^9/\text{л}$) и уровень креатинина сыворотки крови более 120 мкмоль/л для принятия решения о необходимости госпитализации пациента в стационар.

3. Учитывая высокий процент кровотечений среди пациентов старшей возрастной группы, антикоагулянтную терапию в лечебной дозировке можно рекомендовать не более 3х месяцев, с возможным переходом на профилактические дозы препаратов через 1,5-2 месяца приема препарата в лечебной дозировке.

4. Пациентам пожилого и старческого возрастов с тромбозом глубоких вен, учитывая наименьший процент риска смертельного исхода, а также среднее значение возможного развития кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии, из НОАК можно предложить терапию Апиксабаном. Однако, учитывая высокий процент рецидивов, следует рассмотреть возможность назначения данной терапии в профилактической дозировке на более длительный срок

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Макарова, А.И. Сравнительная характеристика выраженности показателей SIRS у пациентов пожилого и старческого возраста с тромбофлебитом глубоких вен нижних конечностей / А.И. Макарова, С.П. Нохрин, В.В. Сорока, К.Н. Фомин // Материалы XI научно-практической конференции Актуальный вопросы флебологии. — Санкт-Петербург, 2016. — С. 32-34.

2. Фомин, К.Н. Прямое сравнение антикоагулянтов старого и нового поколений при оценке динамики венозной недостаточности и системной воспалительной реакции у пациентов с тромбофлебитом глубоких вен нижних конечностей / К.Н. Фомин, А.И. Макарова, С.П. Нохрин, В.В. Сорока // Материалы XXXII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. — Калининград, 2016. — С. 370-371.

3. Томченко А.И. Особенности системной воспалительной реакции у пациентов пожилого и старческого возраста с тромбофлебитом нижних конечностей / А.И. Томченко, В.В. Сорока, С.П. Нохрин // Проблемные вопросы флебологии. II Северо-западная конференция с международным участием. — Санкт-Петербург, 2019. — С. 78-82.

4. Томченко А.И. Вклад групп крови АВО в развитие тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов старше 60 лет / А.И. Томченко, А.В. Чечулова, С.П. Нохрин, В.В. Сорока, И.А. Хомчук // Материалы 14ой Санкт-Петербургского Венозного Форума. — Санкт-Петербург, 2018. — С. 23-25.

5. **Томченко А.И. Роль предрасполагающих факторов в развитие тромбоза глубоких вен у пациентов пожилого и старческого возраст / А.И. Томченко, А.В. Чечулова, С.П. Нохрин, В.В. Сорока, А.Н. Рязанов // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2020. — Т. 81, №1. — С.32-35.**

6. Томченко А.И. Локализация онкологического процесса у пациентов с венозными тромбозомболическими осложнениями пожилого и старческого возраста / А.И. Томченко, А.В. Чечулова, С.П. Нохрин, В.В. Сорока // Материалы XIII научно-практическая конференция «Актуальные вопросы флебологии». — Ярославль, 2020. — С. 239-243.

7. Томченко А.И. Основные факторы риска тромбоза глубоких вен у лиц пожилого и старческого возраста / А.И. Томченко, А.В. Чечулова, С.П. Нохрин, В.В. Сорока // Материалы XXXVI Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. — Казань, 2020. — С. 386-390.

8. Чечулова А.В. Генетические маркеры наследственной тромбофилии и

риск венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов молодого возраста / А.В. Чечулова, С.И. Капустин, В.В. Сорока, В.Е. Солдатенков, В.Д. Каргин, Л.П. Папаян, А.И. Томченко // Флебология. — 2020. — Т. 14, № 1 — С. 6-9.

9. Томченко А.И. Группы крови АВ0 как фактор риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у лиц пожилого и старческого возраста / А.И. Томченко, А.В. Чечулова, С.П. Нохрин, В.В. Сорока, И.А. Хомчук // Флебология. — 2021. — Т 15, № 1 — С. 33-38.

10. Томченко А.И. Особенности кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с тромбозом глубоких вен / А.И. Томченко, А.В. Чечулова, С.П. Нохрин, В.В. Сорока, И.А. Хомчук // Флебология. — 2021. — Т. 15, № 3 — С. 170-176.

11. Чечулова А.В. Маркеры наследственной тромбофилии и риск тромбоза глубоких вен у пациентов пожилого и старческого возраста / А.В. Чечулова, С.И. Капустин, С.П. Свитина, Ю.С. Дрижун, В.Е. Солдатенко, В.В. Бураков, А.И. Томченко, В.В. Сорока // Гематология и трансфузиология. — 2022. — Т. 67, № S2. — С. 321-322.

Список сокращений

ВТЭО	—	венозные тромбозмболические осложнения
ГО	—	геморрагические осложнения
ДИ	—	доверительный интервал
МНО	—	международное нормализованное отношение
НМГ	—	низкомолекулярный гепарин
НОАК	—	новые пероральные антикоагулянты
НФГ	—	нефракционированный гепарин
ОИМ	—	острый инфаркт миокарда
ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения
ПТБ	—	посттромботическая болезнь
ПТФС	—	посттромбофлебитический синдром
СИРС	—	системная воспалительная реакция
ТГВ	—	тромбоз глубоких вен
ТЭЛА	—	тромбоз легочной артерии
УЗДГ	—	ультразвуковое дуплексное сканирование
ХВН	—	хроническая венозная недостаточность
ЧВ	—	частота встречаемости

