

Государственное бюджетное учреждение
«Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи
им. И.И. Джанелидзе»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
С.П. Нохрин

Санкт-Петербург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Особенности клинического течения и диагностики тромбоза глубоких вен нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возрастов.....	11
1.2. Основные факторы риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возрастов.....	14
1.2.1. Приобретенные факторы риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возрастов	14
1.2.2. Группы крови как фактор риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возрастов.....	16
1.2.3. Онкологические заболевания как предиктор тромбоза глубоких вен нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возрастов	17
1.3 Прогностические клинические и лабораторные маркеры тяжести клинической картины тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возрастов.....	20
1.3.1. Системная воспалительная реакция как предиктор тяжелого течения тромбоза глубоких вен нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возрастов	20
1.3.2. Новые маркеры системной воспалительной реакции у пациентов пожилого и старческого возрастов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.....	21
1.4. Отдаленные результаты лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей пациентов пожилого и старческого возрастов.....	23
1.4.1 Тяжесть исхода и причины смерти пациентов пожилого и старческого возрастов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей	23
1.4.2. Виды антикоагулянтной терапии тромбоза глубоких вен нижних конечностей для пациентов пожилого и старческого возрастов с учетом этиологического фактора.....	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	27

2.1. Дизайн исследования.....	27
2.2. Общая характеристика больных.....	28
2.3. Методы обследования.....	33
2.3.1. Физикальные методы обследования	33
2.3.2. Лабораторные методы обследования	33
2.3.3. Инструментальные методы обследования	35
2.4. Статистическая обработка данных.....	36
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	37
3.1. Основные факторы риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возрастов.....	37
3.1.1. Приобретенные факторы риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возрастов	37
3.1.2. Группы крови как фактор риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возрастов	40
3.1.3. Онкологические заболевания как предикторы тромбоза глубоких вен нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возрастов.....	48
3.2. Прогностические клинические и лабораторные маркеры тяжелого течения тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возрастов.....	52
3.2.1. Системная воспалительная реакция и показатели коагулограммы у пациентов пожилого и старческого возрастов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.....	52
3.2.2. Новые предикторы тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возрастов.....	61
3.3. Тяжесть исхода и причины смерти у пациентов пожилого и старческого возрастов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей	63
3.4. Тяжесть исхода тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возрастов зависимости от вида антикоагулянтной терапии.....	70
3.5. Обсуждение результатов.....	79

3.6. Клинические случаи.....	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	90
ВЫВОДЫ.....	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	97

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных проблем современной медицины остаются венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО). ВТЭО представляет собой собирательное понятие, которое включает в себя тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), тромбоз подкожных вен и тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА) (Флебология, 2015). Особо опасны ВТЭО для пациентов старшей возрастной группы – пожилого и старческого возрастов. Частота ТГВ в общей популяции ежегодно составляет порядка 1–1,5 случаев на 1000 взрослого населения с частотой ТЭЛА до 60 случаев на 100 000 населения. 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 возникает у каждого девятого человека к 80 годам (Helane S. Fronck et. al., 2010). Ежегодно на 100 тысяч хирургических пациентов старше 60 лет приходится 400 случаев тромбозов глубоких вен в раннем послеоперационном периоде (Соколов Н.Ф., 2012). Тромбоэмболические осложнения являются одной из главных причин послеоперационной летальности, которая составляет 5% после общехирургических и 24 % – после ортопедических вмешательств (А. К. Лебедев, 2007). Смертность клинически стабильных пациентов с ТЭЛА составляет 1-2% и увеличивается с возрастом и при наличии сопутствующих заболеваний. Массивная ТЭЛА заканчивается летально в 70% случаев, а смерть, как правило, наступает в течение первых двух часов. Общая смертность пациентов с тяжелым полиморбидным фоном составляет 12-15% (Ninia J.G. et. al., 2002). Пациенты старше 60 лет имеют физиологические особенности системы гемостаза, ряд тяжелых сопутствующих заболеваний, связанных с повышенным риском кровотечения. Всё это значительно осложняет течение и лечение ТГВ (Longo M.G. et. al., 2005).

В современной отечественной и зарубежной литературе широко освещены не только аспекты этиопатогенеза и диагностики, но и варианты терапии в зависимости от провоцирующего фактора ТГВ и ТЭЛА в остром и

отдаленных периодах. Однако проблема венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов старшей возрастной группы остается не до конца изученной и требует дополнительных исследований. Остается открытым вопрос значимости в этиологии ТГВ наследственного фактора риска, особенно групп крови (ABO) у пациентов пожилого и старческого возрастов. Также остается нераскрытой тема подбора антикоагулянтной терапии и схема коррекции дозы в зависимости от возраста, от физиологических особенностей пациентов выбранной возрастной группы и повышенных рисков развития геморрагических осложнений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

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-О(I) группы крови могут рассматриваться как фактор риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов старше 60 лет, в особенности группа крови В(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. Также обнаружены косвенные предикторы развития тяжелого течения тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Выявлена статистика исходов тромбоза глубоких вен нижних конечностей (рецидив, геморрагические осложнения) в зависимости от тактики лечения, а также выявлены возможные факторы неблагоприятного исхода тромбоза глубоких вен.

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(I) группы крови, в особенности группа крови В(III) 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(II) и В(III) 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.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Результаты исследования представлены и обсуждены на заседании Учёного совета и была одобрена Этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

Основные теоретические положения и практические рекомендации представлены в презентациях и докладах на отечественных и зарубежных научных конференциях, в том числе на:

- 1) XI научно-практической конференции «Актуальные вопросы флебологии» (Съезд Ассоциации флебологов России) в 2016 году, г Санкт-Петербург, Россия;
- 2) XXXIV Международной конференции «Перспективы развития сосудистой хирургии в стране и ее регионах» в 2018 году, г. Ярославль, Россия;
- 3) XXXVI Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии» в 2020 году, г. Казань, Россия;
- 4) European Society for Vascular Surgery (ESVS) в 2020 году;
- 5) International Society on Thrombosis and Haemostasis (Isth21) в 2021 году, Филадельфия, США;
- 6) научно-практической конференции «Профилактика и лечение ВТЭО у полиморбидных больных и онкопациентов» в 2021 году, г. Ростов-на-Дону, Россия;

7) 14-ом Санкт-Петербургском Венозном Форуме (Рождественский встречи) в 2021 году, г. Санкт-Петербург, Россия.

8) 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).

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.

В работе использованы общенаучные методы (ретроспективный и проспективный анализы данных), а также частные научные методы (клинические, инструментальные, лабораторные, статистические).

Проспективный анализ включал определение общесоматической сопутствующей патологии, частоты встречаемости приобретенных и наследственных факторов риска, критериев системной воспалительной реакции ТГВ в основной группе и при сравнении с группой контроля.

Ретроспективно определялись результаты лечения разными схемами антикоагулянтной терапии, частота осложнений и причины смерти у пациентов пожилого и старческого возраста. Ретроспективный анализ проводился на основе телефонного анкетирования и при личном визите в клинику. Период наблюдения составил 5 лет с момента начала заболевания.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД ДИССЕРТАНТА В ПРОВОДИМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ

Автор лично собирал материал, изучая истории болезней, а также проводил лечение пациентов с ТГВ в стационаре и амбулаторно, самостоятельно осуществлял наблюдение за больными в ближайшие и отдаленные сроки, исследовал отдаленные результаты лечения и выявленные осложнения у курируемых больных. Автор самостоятельно выполнил анализ и статистическую обработку полученных данных. Результаты диссертационного исследования внедрены в работу отдела неотложной сердечно-сосудистой хирургии ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО) являются одной из важнейших проблем современной медицины. ВТЭО представляют собой собирательное понятие, которое включает в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных вен и тромбозэмболию легочных артерий (ТЭЛА) [17]. Согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к пациентам пожилого возраста относятся люди старше 60 лет. Старческий возраст относится к диапазону от 75 до 90 лет. Пациенты старше 90 лет считаются долгожителями. ТГВ, осложненный ТЭЛА является жизнеугрожающей патологией, создающей особую социальную значимость для пациентов пожилого и старческого возрастов. Частота ТГВ в общей популяции ежегодно составляет 1–1,5 случаев на 1000 взрослого населения с частотой тромбозэмболии легочной артерии до 60 случаев на 100 000 населения в год [2]. В пожилом и старческом возрастах частота ТГВ увеличивается до 200 случаев на 1000 населения в год [10, 18]. Тромбоз глубоких вен возникает у каждого девятого человека к 80 годам, а на клинически установленную ТЭЛА приходится 1 из 20 смертей в возрасте старше 60 лет [4, 28]. Тромбозэмболические осложнения являются одной из главных причин послеоперационной летальности, которая составляет 5% после общехирургических и 24 % — после ортопедических вмешательств [5, 7]. На основании вышеописанных статистических данных становится ясно, насколько опасна поздняя диагностика ТГВ и выявление заболевания уже на стадии осложнения, особенно у лиц пожилого и старческого возрастов.

1.1 Особенности клинического течения и диагностики тромбоза глубоких вен у пациентов пожилого и старческого возрастов

Знаменитый немецкий врач и патолог Рудольф Вирхов, еще на рассвете своей карьеры изучил механизмы изменения состава крови и условия возникновения тромбоза. Он сформулировал три базовых принципа тромбоза, которые вошли в историю медицины под названием триады

Вирхова (Virchow-Trias): застой тока крови, наряду с повышенной вязкостью крови и эндотелиальным повреждением. Риск возникновения описанных процессов увеличивается при прогрессировании симптомов хронической венозной недостаточности нижних конечностей, которая часто встречается у пациентов пожилого и старческого возрастов [51, 4].

Пациенты пожилого возраста обладают рядом особенностей, которые значительно отличают их от пациентов других возрастных групп [71]. 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 [25, 5]. 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 [3].

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 [24]. Также важной особенностью данной возрастной группы является преимущественно хроническое течение заболевания и как следствие - прием большого количества препаратов разных групп. Вышеописанные факты могут приводить к снижению эффективности антикоагулянтных препаратов наряду с повышением риска кровотечений [3]. Помимо этого, с возрастом увеличиваются не только количество, но и тяжесть хронических заболеваний [110]. Есть работы, указывающие на

увеличения риска ТГВ именно при появлении определенных заболеваний, например, таких как застойная сердечная недостаточность, респираторные и мочеполовые инфекции, болезни опорно-двигательного аппарата [11]. Зачастую клиническая картина ТГВ у пациентов пожилого и старческого возрастов менее выражена, ввиду большого количества сопутствующих заболеваний, а также снижения общего иммунного ответа. Классические симптомы ТГВ (отек, гиперемия, боль в нижних конечностях, дискомфорт при ходьбе) могут быть сглажены или вообще отсутствовать [99, 8].

Лабораторная диагностика тромбоза глубоких вен у лиц пожилого и старческого возрастов также затруднена. Клинический и биохимический анализы крови не дают четкой картины системной воспалительной реакции: лейкоцитоз может отсутствовать, большинство показателей неспецифично изменены. Общемировым диагностическим стандартом ВТЭО принято считать исследование на D-димер во всех возрастных группах [75, 21], однако у данного теста есть недостаток: низкая специфичность и высокая частота ложноположительных результатов. Особенно это важно для людей пожилого и старческого возрастов, так как именно у пациентов данной возрастной группы часто наблюдаются повышенные цифры D-димера, физиологически увеличенные с возрастом, но также и в связи с наличием разнообразных сопутствующих заболеваний [34, 59]. Около 95% пациентов в возрасте 80 лет имеют повышенные значения D-димера, при отсутствии ВТЭО на основании ультразвукового дуплексного исследования сосудов нижних конечностей [82, 83].

Основным и наиболее достоверным методом диагностики ТГВ, в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста, является ультразвуковое дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей (УЗДС) [18]. Главной задачей УЗДС является выявление тромба, его локализации и описание его основных характеристик – плотность, протяженность, степень обструкции просвета вены, наличие и протяженность флотирующих участков тромба, степень реканализации. Выше описанные свойства тромба важны,

так как именно по ним можно судить о приблизительных сроках тромботического процесса и о риске развития ТЭЛА [6]. Особенно важно, что благодаря УЗДС нижних конечностей можно выявить бессимптомные тромбозы глубоких вен, которые также могут привести к развитию ТЭЛА[109].

Диагностика и лечение ТГВ у лиц пожилого и старческого возрастов затруднена и требуют более тщательного подхода.

1.2 Основные факторы риска тромбоза глубоких вен у лиц пожилого и старческого возраста

1.2.1. Приобретенные факторы риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возрастов

В современной литературе многие авторы рассматривают возраст более 60 лет как самостоятельный фактор риска развития ВТЭО [55]. Приобретенные факторы риска развития тромбоза глубоких вен пациенты накапливают в течение всей жизни, и, как правило, их манифестации приходится на период пожилого и старческого возрастов. Основным приобретенным предрасполагающим фактором риска ТГВ для лиц пожилого и старческого возрастов является онкологическое заболевание. Такой тромбоз глубоких вен уже можно рассматривать не как фактор риска, а как осложнение самого онкологического процесса. Риск смерти после ВТЭО у онкологических больных составляет 64,5% через один год и 88,1% через 10 лет [43]. По результатам большого количества исследований следующим по распространенности приобретенным фактором риска ВТЭО является травматологическая патология. Рассматривалась как плановая травматологическая операция, так и переломы костей с экстренной госпитализацией в стационар. По результатам исследований Wakabayashi H. et al., высокая распространённость предоперационного ТГВ была выявлена

даже у больных, госпитализированных для выполнения плановой артропластики коленного сустава. На основании своих работ автор предлагает рассматривать ревматоидный артрит, коллагенозы и повторные артропластики коленного сустава как новые факторы риска ТГВ [29, 9]. Особенно больных с переломами нижних конечностей любой сложности, так как помимо наличия самого перелома, данным пациентам приходится длительное время быть на постельном режиме, что является дополнительным фактором риска развития ТГВ [107]. Длительный постельный режим относится к важному самостоятельному фактору риска. Так, например, пациенты с тяжелой неврологической патологией имеют также крайне высокий риск развития ТГВ и ТЭЛА [108]. Часто у таких пациентов выявляется бессимптомный ТГВ, причем 85,9% тромбов были выявлены в дистальном отделе конечности [106].

Прогрессирование хронической венозной недостаточности нижних конечностей на фоне варикозного расширения вен также можно рассматривать как один из важных факторов риска ТГВ, особенно для пациентов пожилого и старческого возрастов. Существуют работы, указывающие, что у 30% всех пациентов с ТГВ предшествовала клапанная недостаточность ствола БПВ, и как следствие хроническая венозная недостаточность, которая является предиктором формирования тяжелого посттромбофлебитического синдрома [1, 26]. Распространенными причинами также являлись заболевания воспалительного характера: мочеполовые, респираторные инфекции, сепсис [36, 20]. Кроме того повышенный риск развития тромбоза глубоких вен наблюдался у пациентов с кардиологической патологией – фибрилляция предсердий, острый инфаркт миокарда [72].

Вышеописанные приобретенные факторы риска, а также список заболеваний, предрасполагающих к развитию тромбоза глубоких вен у лиц пожилого и старческого возрастов – это лишь часть возможных известных патологий и состояний, играющих важную роль в развитии ТГВ.

1.2.2 Группы крови, как фактор риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возраста

Впервые о возможных индивидуальных различиях групп крови заговорили в XX веке. На протяжении всей истории врачи пытались возместить потерю крови путем ее переливания, для чего кровь здорового человека или даже животного вводилась больному внутривенно [50].

Несмотря на отдельные случайные успехи, лечение, как правило, приводило к летальному исходу. В 1900г Karl Landsteiner открыл, что человеческая кровь отличается по способности агглютинировать. А уже в 1902 г. он же разделил человеческую кровь на четыре группы, которые он назвал O(I), A(II), B(III) и AB(IV). Различия групп крови – это различия по антигену и антителам. Резус фактор представлен антигеном, который находится в эритроцитах. У 85% людей он есть и такие люди называются резус-положительные. Те же у кого такой фактор отсутствует – резус-отрицательные [79]. Особенностью O(I) группы крови является полное отсутствие антигенной нагрузки, что делает ее универсальной донорской группой. Однако, обладателю первой группы крови переливать остальные группы крови нельзя, потому что они уже содержат один или два антигена, провоцирующие иммунный ответ. Помимо того, что пациенты с первой группой крови являются универсальными донорами, в последние годы выявлена еще одна их положительная особенность. Пациенты с O(I) группой крови имели значительно более низкий риск развития венозных тромботических осложнений в сравнении с другими группами крови. Подобный фактор риска ВТЭО называли – ненулевая (не-O(I) группа крови) [76]. Помимо пониженного риска ВТЭ у пациентов с O(I) группой крови, перенесших первичный тромбоз глубоких вен на фоне стандартной антикоагулянтной терапии, отмечаются лучшие показатели реканализации по сравнению с пациентами с остальными группами крови [49]. Причины подобного исключения на данный момент до конца не изучены, однако

существует ряд предположений. Установлено, что пациенты с не-О(I) группой крови обладают более высокими уровнями фактора VIII и фактора von Willebrand, чем пациенты с группой крови О(I) [95, 61]. В современной медицине достаточно работ, доказывающих, что повышенные уровни фактора VIII и vWF увеличивают риск первичного и повторного ТГВ в четыре-шесть раз [93, 74]. Другие работы указывают, что АВО может играть регуляторную роль медиатора воспаления, за счет влияния на циркуляцию уровней sP-селектина и sICAM-1. Концентрации sICAM-1 связана с генетической вариацией именно в локусах АВО и ICAM1 [77]. Прогрессирование воспаления способствует развитию заболеваний, которые являются предрасполагающими развитию ТГВ у лиц пожилого и старческого возрастов.

Пациентам с не-О группой крови показана более надежная тромбопрофилактика, которая уменьшит частоту ТГВ в этой группе пациентов и, в конечном счете, риск ПТФС [90, 103].

1.2.3 Онкологические заболевания, как предиктор тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возраста

Основным предрасполагающим фактором у пациентов пожилого и старческого возрастов считается наличие онкологической патологии [33]. ВТЭО у больных активной стадией рака встречается часто и ассоциируется с высокими показателями рецидива и смертности: 64,5% – через один год и 88,1% – через 10 лет [101]. Впервые элементы взаимосвязи онкологической патологии и венозных тромбозов были представлены известным парижским врачом Armand Trousseau в 1861 г. в его знаменитой лекции о сочетании phlegmasia alba dolens и опухолевой кахексии. Как ни парадоксально, но позднее сам ученый диагностировал у себя диссеминированный рак желудка на основании развития мигрирующего тромбоза глубоких вен голени [13, 88].

Причины активации свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями многообразны. Среди них следует отметить выделение опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора и ракового прокоагулянта (цистеиновая транспептидаза). Наряду с активацией прокоагулянтного звена опухолевые клетки или циркулирующие опухолевые мембраны могут непосредственно воздействовать на тромбоцитарное звено системы гемостаза. Это вызывает адгезию и агрегацию тромбоцитов с образованием опухолево-тромбоцитарных микротромбов и микроэмболов, а также адгезивных молекул. Постоянная активация системы свертывания крови – не только фактор риска развития тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии, но и показатель агрессивности опухоли [61, 97]. Существует ряд работ, которые указывают на то, что высокий риск ТГВ, связанный с онкологическим процессом, ведет к увеличению уровней лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов и положительный тканевой фактор, как сами по себе, так и в комбинации [32]. Помимо вышеописанных изменений в крови у онкологических пациентов с тромбозом глубоких вен отмечаются изменения в составе белковых фракциях. По данным Königsbrügge O. et al. пациенты с уровнем альбумина в крови ниже 75% от нормы имели в 2,2 раза больше риск ВТЭО, а также в 2,3 раза повышенный риск летального исхода по сравнению с пациентами со значениями альбумина крови выше 75% от нормы. Это исследование дает право предполагать, что снижение уровня сывороточного альбумина у онкологических больных может быть маркером повышенного риска ВТЭ и летального исхода [67].

Особое место в развитии ВТЭО у онкологических пациентов занимает химиотерапия. Механизм ее влияния на тромбообразование достоверно не изучен, однако существует большое количество работ, в которых неoadъювантная химиотерапия была определена, как независимый фактор риска развития ВТЭО [65]. Так, например, Rollins K. et al. установили, что неoadъювантная химиотерапия была единственным фактором, достоверно

увеличившим частоту предоперационных и общих ВТЭО у пациентов с онкологическими заболеваниями [84]. В свою очередь Larsen et al. показали, что частота предоперационных ВТЭО на 9,3% выше у пациентов, получавших неoadъювантную химиотерапию, по сравнению с пациентами, получавшими только оперативное лечение [69].

Среди возможных генетических факторов, предрасполагающих развитие венозной тромбоэмболии у пациентов с онкологической патологией, важную роль может играть фактор роста эндотелия сосудов (VEGFA). Существуют работы, косвенно указывающие на то, что VEGFA может представлять собой ген, способствующий развитию ВТЭО у онкологических больных, получающих химиотерапию [54].

В современной литературе большое количество исследований направленно на выявление наиболее предрасполагающей к развитию ВТЭО локализации онкологического процесса. Наиболее важными локализациями, под данным литературы, являются новообразования грудной и брюшной полостей: поджелудочная железа (частота = 98 на 1000 чел; Доверительный интервал (Ди) 80-119), мезотелиома (частота = 66 Ди 48-91), легкие (частота = 44 Ди 39-48), желудок (частота = 37 Ди 31-45), пищевод (частота = 37 Ди 30-45), печень (частота = 35 Ди 25-50) и яичники (частота = 31 ИЦ 27-36). Рак головного мозга также имел высокие показатели предрасположенности к ВТЭО [55].

Вышеописанные данные определяют онкологическую патологию, как одну из наиболее важных причин развития тромбоза глубоких вен у лиц пожилого и старческого возраста по сравнению с пациентами молодой возрастной группы.

1.3 Прогностические клинические и лабораторные маркеры тяжести клинической картины тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возрастов

1.3.1. Системная воспалительная реакция как предиктор тяжелого течения тромбоза глубоких вен нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возрастов

Впервые понятие Синдром системного ответа на воспаление (SIRS) было введено в 1991 на согласительной конференции Американского общества торакальных хирургов и врачей экстренных состояний. SIRS представляет собой первичный неспецифический генерализованный ответ организма на различные повреждающие факторы и обусловлен выбросом в циркуляцию медиаторов воспаления [19]. На той же конференции в 1991г R.C.Bone был выработан ряд клинико-лабораторных критериев SIRS: тахикардия > 90 ударов в 1 мин., тахипноэ > 20 в 1 мин. или $Pa\ CO_2 - 32$ мм рт. ст. на фоне ИВЛ, температура $> 38,0$ град. С или $< 36,0$ град. С, количество лейкоцитов в периферической крови $> 12 \times 10^9 / л$ или $< 4 \times 10^9 / л$ либо число незрелых форм $> 10\%$, а также наличие очага инфекции. Системная воспалительная реакция развивается при большом количестве заболеваний, в том числе и при ТГВ. Повреждение эндотелия венозной стенки способствует развитию воспалительного ответа, который выражается в значительном повышении уровня лейкоцитов и С-реактивного белка в плазме крови [81]. В результате повреждения эндотелия вырабатываются провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-L, ИНФ- γ [15]. Также вырабатываются коллаген и внутрисосудистый тканевой фактор, которые, подвергшись воздействию кровотока, приводят к образованию тромба [104]. Poredos P. et al. заметили, что при идиопатическом венозном тромбозе, то есть не спровоцированным никаким фактором риска, отмечается снижение уровня IL-10 и повышение уровня провоспалительных цитокинов [80]. Такой дисбаланс вновь указывает на наличие в патогенезе ТГВ

воспалительной реакции. Важным отличительным признаком SIRS в отличие от сепсиса – отсутствие генерализованной внутрисосудистой инфекции, для которой характерна бактериемия [15].

Помимо классических признаков в клинике сердечно-сосудистой хирургии НИИ Скорой помощи И.И. Джанелидзе в 2006г при изучении критической ишемии нижних конечностей были сформулированы дополнительные, так называемые «малые» признаки SIRS [23, 12]. Малые признаки были разделены на 2 группы и определялись по каждому пункту баллами – 0,5 и 0,2 соответственно. К «малым» признакам с баллом 0,5 относились лихорадка до 38,0 град. С., лейкоцитоз $9-12 \times 10^9$ /л, лейкоцитарный сдвиг, наличие трофических изменений, наличие СРБ, повышение уровня фибриногена. Такие признаки как боль покоя и/или отек голени и стопы, гиперемия кожных покровов голени и стопы и гиперлактатемия оценивались в 0,2 балла.

Описанные «малые» признаки позволяют более точно оценить степень выраженности системной воспалительной реакции. Проведя анализ литературных данных, мы убедились, что воспаление играет большую роль в развитие тромбоза глубоких вен, однако мало изучено проявление системной воспалительной реакции в развитие ТГВ у пациентов пожилого и старческого возраста, учитывая большое количество их физиологических особенностей.

1.3.2. Новые маркеры системной воспалительной реакции у пациентов пожилого и старческого возрастов с тромбозом глубоких вен

В современной литературе известно достаточно изученных маркеров риска тромбообразования. Однако малое количество работ исследовало значимость таких лабораторных параметров как тромбоциты и креатинин в качестве возможных маркеров SIRS. Как известно, креатинин – это белок, участвующий в обменных процессах, преимущественно в мышечной ткани, сердце и печени. Он экскретируется из организма с мочой, поэтому является,

в первую очередь, важным показателем правильной работы почек. Также, повышение уровня креатинина может свидетельствовать о наличии онкологического процесса, поражающего мышечную ткань и, как следствие, вызывающего ее распад. Как известно, онкологическая патология является весомым предиктором развития ТГВ, особенно у пациентов пожилого и старческого возрастов. Tiaj J. et al., в своей работе указывают, что сам возраст влияет на уровень креатинина. В частности, отмечался прогрессирующий рост уровня креатинина сыворотки крови у пациентов в возрастной группе от 60 до 80 лет [66]. В работах китайских исследователей Li CY. et al., пациенты с повышенным содержанием уровня креатинина в сыворотке крови при поступлении в стационар сразу рассматривались как лица, относящиеся к группе риска с повышенной летальностью в течение года [69]. Подобные данные указываются и в работах Sakar M.A. et al., только в их трудах исследовался уровень креатинина сыворотки крови при поступлении у пациентов с острым инфарктом миокарда [40].

По результатам Amy Pate et al., на фоне основных маркеров системной воспалительной реакции важную роль играют тромбоциты [78]. Тромбоциты - клетки костного мозга, образующиеся путём дробления большой клетки-предшественницы – мегакариоцита. Основной функцией тромбоцитов является формирование сгустка и остановка кровотечения. Тромбоциты признаны доминирующими факторами, влияющими на общую прочность сгустка [42, 44]. Однако существуют патологии, при которых происходит увеличение числа тромбоцитов – подобное состояние называется тромбоцитоз. Наиболее частыми причинами являются инфекции, аутоиммунные заболевания, анемия, злокачественные новообразования крови, а также как результат спленэктомии. Существуют работы, которые указывают на положительную взаимосвязь между тромбоцитозом $\geq 250 \times 10^9$ и риском развития ВТЭО [78, 17]. При проведении антитромботической терапии в работе Collins R et al. у пациентов с тромбоцитозом были снижены риски ВТЭО в среднем на 35%, что вновь доказывает важное

прогностическое значение тромбоцитов для выявления риска развития ВТЭО [45, 46].

1.4 Отдаленные результаты лечения пациентов пожилого и старческого возрастов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей

1.4.1 Тяжесть исхода и причины смерти пациентов пожилого и старческого возраста с тромбозом глубоких вен нижних конечностей

Неоспоримым фактом является то, что с возрастом происходит увеличение физиологических особенностей организма, которые приводят к развитию патологий различных органов и систем [11, 41, 48]. У пациентов молодого возраста причинами смерти в основном являются травмы, ранения и тяжелые хронические заболевания. По данным Stein PD et al., смертность даже без сопутствующей патологии увеличилась с 0,1% в возрасте 18-20 лет до 1,4% в возрасте старше 80 лет [91].

Сопутствующая патология в несколько раз увеличивает смертность у лиц пожилого и старческого возрастов. Безусловно, риск летального исхода при наличии жизнеугрожающих заболеваний, таких как инфаркт, инсульт или ВТЭО, выше, чем при хронической сопутствующей патологии. По данным Faller N et al., онкологическое заболевание, ТЭЛА, инфекции и кровотечения являются наиболее распространенными причинами смерти у пожилых людей с ВТЭО [52]. В другой работе Salazar Adum JP et al. уделяют особое внимание помимо онкологической патологии курению, как фактору, повышающему риск смертельного исхода при ТГВ [85].

В большом проценте случаев исходом тромбоза глубоких вен у пациентов пожилого и старческого возрастов в результате адекватного лечения является полная или частичная реканализация просвета вен. Однако у значительного числа пациентов после лечения отмечается прогрессирование ХВН, вплоть до развития посттромбофлебитической болезни (ПТФБ) и появления язвенного трофического дефекта нижних

конечностей [39, 27]. По данным Galanaud JP et al., ПТФБ развивается у 40% пациентов, перенесших ТГВ [57]. Вышеописанные данные указывают, что ТГВ – социально значимое заболевание, исход которого во многих случаях оказывает значительное влияние на дальнейшую жизнь.

1.4.2. Виды антикоагулянтной терапии тромбоза глубоких вен нижних конечностей для пациентов пожилого и старческого возрастов с учетом этиологического фактора.

В современной медицинской практике использование антикоагулянтов становится рутинным, особенно с целью лечения и профилактики ТГВ и ТЭЛА. Открытие первого в мире антикоагулянта датируется 1916 годом при исследовании тромбопластической активности человеческого организма студентом медицинского факультета в университете США Jay McLean. История же первого орального антикоагулянта началась не в медицине. В начале двадцатого века американские ветеринары Schofield и Roderick описали связь смертельных кровотечений у коров с тем, что несчастные животные паслись на перегнившем сладком клевере (доннике лекарственном). Спустя десять лет научная группа Carl Link в лабораторных условиях выделила из перегнившего растения вещество, вызывающее кровотечение – дикумарол. В 1948-м запатентовано мощное, разжижающее кровь вещество WARFARIN (аббревиатура от Wisconsin Alumni Research Foundation). После длительного полноправного царствования варфарина на медицинском рынке в начале XXI века появились новые препараты, которые ознаменовали начало новой эры антикоагулянтов – «новые оральные антикоагулянты» (НОАК) [58].

Первый из НОАК был Ривароксабан – прямой ингибитор фактора Ха. К этой группе также относится и Апиксабан. Дабигатран тоже относится к НОАК, но является прямым ингибитором тромбина [73]. В настоящее время есть много информации об этих препаратах, однако отсутствуют данные о применении антикоагулянтов у пациентов пожилого и старческого возрастов

[92]. Достоверно известно, что пациентам в пожилом и старческом возрастах обязательно нужно проводить тромбопрофилактику антикоагулянтной терапией, особенно при наличии острой патологии, такой как переломы конечностей, острое нарушение мозгового кровоснабжения, инфаркт миокарда. Всем пациентам после 50 лет показана дезагрегантная терапия, как профилактика ИБС. По данным Schuerer D. et al. при применении антикоагулянтной терапии у всех пациентов старше 65 лет, поступающих в стационар, показатели эпизодов ТЭЛА и ТГВ за исследуемый период времени имели тенденцию к снижению, по сравнению с пациентами, которые не получали антикоагулянтную профилактику – 6,4% против 2,2% для ТЭЛА и 34,3% против 12,5% для ТГВ [86]. Однако при использовании антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возрастов обязательно необходимо учитывать их особенности, возможный риск развития массивного кровотечения, и как следствие геморрагические осложнения, например ОНМК. В 2012 году в рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей (American College of Chest Physicians, ACCP 9) была попытка стратификации риска возможного массивного кровотечения у пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию [30]. Однако вышедшие в начале 2021 года новые клинические рекомендации Европейского Общества Сосудистых Хирургов (ESVS) отметили низкую прогностическую эффективность данной и других оценочных моделей [64]. Сниженная масса тела, измененный состав и перераспределение жировой и мышечной ткани, нарушение функции почек и одновременное наличие множества сопутствующих заболеваний могут изменять фармакокинетику и фармакодинамику антикоагулянтов в организме пациентов данной возрастной группы [68]. В настоящее время нет четких клинических рекомендаций по дозе и длительности или кратности приема антикоагулянтной терапии пациентов пожилого и старческого возраста с ТГВ. Единственным критерием в данном вопросе является уровень клиренса креатинина. Исключение составляет препарат дабигатран, на который в

последних рекомендациях сделана поправка на снижение дозы для пациентов старше 80 лет [31].

Поскольку каждый антикоагулянт имеет свои собственные уникальные преимущества и особенности применения, при принятии решения о соответствующей антикоагулянтной терапии для пациентов выбранной нами возрастной категории следует применять специфичный подход к каждому пациенту, учитывая все его индивидуальные особенности.

Все вышеперечисленное требует поиска новых подходов к изучению предрасполагающих факторов и патогенеза ТГВ у пациентов пожилого и старческого фактора, а отсюда и новых возможностей диагностики и лечения заболевания, что делает проблему более актуальной.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Работа проводилась на базе отделения сосудистой хирургии ГБУ СПб НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, где проходило обследование и консервативное лечение больных с помощью различных вариантов антикоагулянтной терапии. Диссертационное исследование было одобрено локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского научно-исследовательского института им. И.И. Джанелидзе.

В исследование вошли 140 больных с инструментально подтвержденным тромбозом глубоких вен нижних конечностей. 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 была представлена относительно здоровыми людьми, сопоставимыми по полу и возрасту (схема 1).

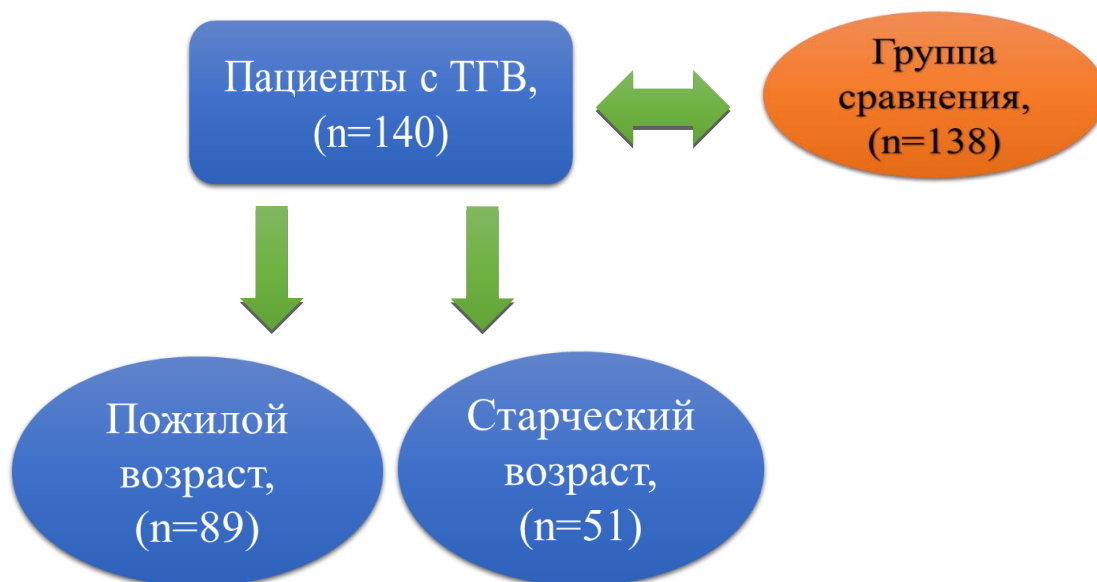


Схема 1 - Дизайн диссертационного исследования

Пациенты проходили обследование в первые 2 часа после поступления. Наблюдение проводилось в течение 5 лет и включало в себя анкетирование, контрольные осмотры с выполнением ультразвукового дуплексного ангиосканирования вен нижних конечностей и регулярные телефонные опросы с уточнением жалоб, соблюдения комплаентности терапии и результатов лечения.

Превалирующим видом лечения ТГВ у пациентов исследуемой возрастной группы была антикоагулянтная терапия в лечебной дозировке на срок от трех до шести месяцев с коррекцией дозы по клиренсу креатинина при необходимости, а также компрессионный трикотаж второго класса компрессии – гольфы или чулки в зависимости от уровня венозного тромбоза. В качестве антикоагулянтной терапии использовались схема лечения гепарин + варфарин, а также новые прямые оральные антикоагулянты (НОАК): ривароксабан и апиксабан. Выбор препарата согласовывался с пациентом после разъяснения особенностей его применения.

Для определения степени тяжести кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ применялась классификация, предложенная в конце XX века Fihn S.D. и дополненной в начале 2000 гг. Mhairi Copland, согласно которой все кровотечения разделялись на малые геморрагические осложнения, небольшие клинически значимые геморрагические осложнения и большие клинически значимые геморрагические осложнения [45].

2.2. Общая характеристика больных

Наблюдалось 140 больных с тромбозом глубоких вен, пожилого и старческого возраста. Средний возраст пациентов составил 74,2 ($\pm 8,7$) года. Общая характеристика больных представлена в таблице (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
Сопутствующий диагноз:					
1-Артериальная гипертензия	41(29,3 %)	23(25,8 %)	18 (35,3%)	-	-
2- Сахарный диабет	21(15,0%)	10(11,2 %)	11(21,6 %)	2,2 (0,9-5,5)	0,10
3- Ишемическая болезнь сердца	36(25,7%)	29(32,6 %)	7 (13,7 %)	3,0(1,2-7,6)	0,01
4- Варикозная болезнь	5 (3,6 %)	3 (3,4 %)	2 (3,9%)	-	0,05
5- Хроническая почечная недостаточность	6 (4,3 %)	5 (5,6 %)	1 (2,0 %)	2,9(0,34-26)	-
6- Мерцательная аритмия	8 (5,7 %)	3 (3,4 %)	5 (9,8 %)	3,1(0,7-13,6)	0,3
7- ОНМК	10 (7,1 %)	5 (5,6 %)	5 (9,8 %)	-	0,1
8-Бронхолегочная патология	10 (7,1 %)	9 (10,1 %)	1 (2,0 %)	5,6(0,7-45,7)	0,07
9-Ожирение	2 (1,4 %)	1 (1,1 %)	1 (2,0 %)	-	-
10 - ОАСНК	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	-	-	-
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-проксималь- ный	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

Из общей группы пациентов с инструментально подтвержденным ТГВ проксимальный уровень тромбоза встречался в 7 раз чаще дистального. Подобное распределение по уровню тромботического процесса наблюдалось как в группе пациентов пожилого, так и старческого возраста и составило более 80%.

У пациентов обеих возрастных групп почти в 90% случаях был диагностирован ТГВ без признаков ТЭЛА. Осложнение в виде массивной и клинически значимой ТЭЛА встречалось лишь у 11% обследуемых (рис 1).

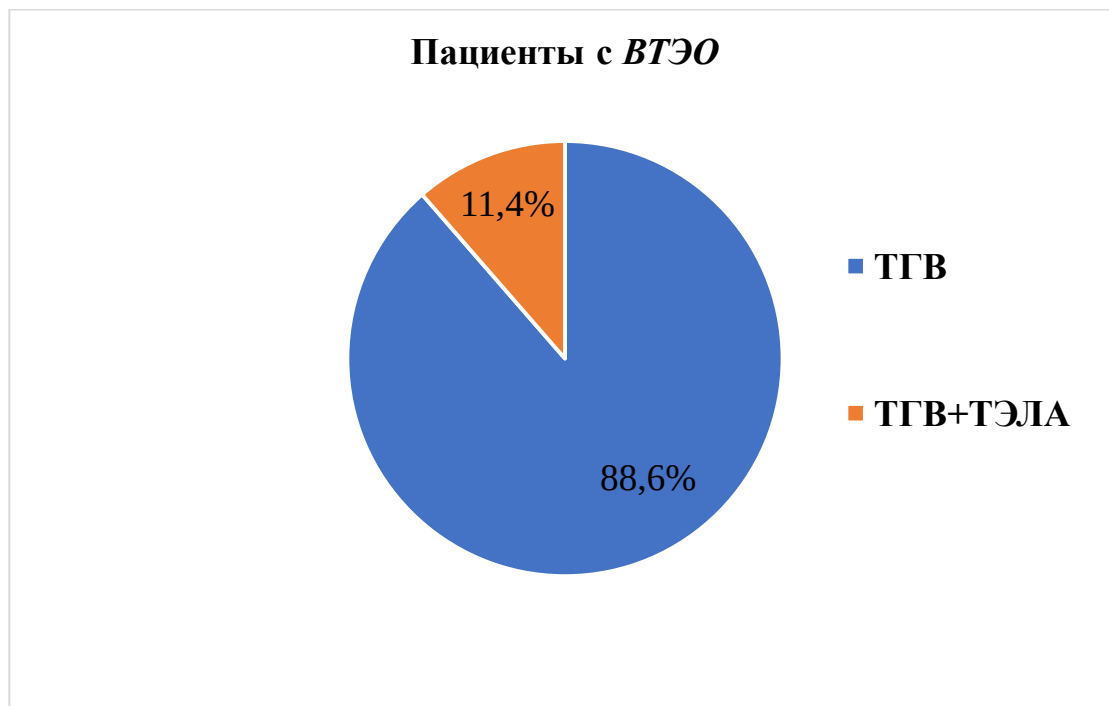


Рисунок 1 - Распределение пациентов с ВТЭО

Все пациенты имели сопутствующую патологию, которая во многих случаях усугубляла течение ТГВ, а также могла быть основной причиной развития тромботического процесса. Заболевания сердечно-сосудистой системы – наиболее частая сопутствующая патология среди пациентов обеих групп. Стоит отметить, что у пациентов с ТГВ пожилого возраста ишемическая болезнь сердца встречалась в 2,4 раза чаще, чем у пациентов старческого возраста (32,6 % против 13,7 %; OR=3,0; 95% CI: 1,2-7,6; $p=0,015$). Пациентам старческой возрастной группы в 2 раза чаще сопутствовал сахарный диабет (21,6 % против 11,2 %; OR=2,2; 95% CI: 0,9-5,5; $p=0,1$). Бронхолегочные заболевания в группе пожилых пациентов превалировали в 5 раз, по сравнению с пациентами старшей возрастной группы (10,1 % против 2,0 %; OR=5,6; 95% CI: 0,7-45,7; $p=0,07$) (таб. 1).

Группу сравнения составили пациенты, набранные случайным способом, относительно здоровые, без перенесенного ТГВ в анамнезе и сопоставимые по полу и возрасту с основной группой. Описание группы сравнения представлено в таблице (таб. 2).

Таблица 2 - Характеристика группы сравнения (пациенты без перенесенного ТГВ в анамнезе, n=138)

Характеристика пациентов	n =138	(%)
Мужчины	62	44,9%
Женщины	76	55,1%
Возраст	78,9 (±7,1)	
Сопутствующая патология:		
1-Артериальная гипертензия	14	10,1%
2-Сахарный диабет	23	17,4%
3- Ишемическая болезнь сердца	45	32,0%
4- Варикозная болезнь	8	5,9%
5- Хроническая почечная недостаточность	2	1,4%
6- Мерцательная аритмия	40	29,0%
7- ОНМК	2	1,4%
8- Болезни дыхательной системы	2	1,4%
9-Ожирение	2	1,4%

Наибольшее количество больных было с сопутствующей кардиологической патологией: ишемической болезнью сердца (32%) и мерцательной аритмией (29%). Реже всего у пациентов контрольной группы, в качестве сопутствующей патологии, наблюдались хроническая почечная недостаточность и заболевания дыхательной системы, ожирение и последствия острого нарушения мозгового кровообращения (1,4%).

Пациентам обеих групп определялась группа крови по системе ABO и резус-фактору.

2.3 Методы обследования

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, лабораторные и инструментальные методы обследования. Диагноз тромбоза глубоких вен устанавливался на основании совокупности результатов клинического обследования и данных ультразвукового дуплексного ангиосканирования вен нижних конечностей.

2.3.1 Физикальные методы обследования

Физикальное обследование включало измерение артериального давления, частоты дыхания и сердечных сокращений. Учитывались не только «большие» признаки системной воспалительной реакции по R. Bone, а также и, так называемые, «малые» признаки – лихорадка (37,0-38,0). Из всех малых признаков, разработанных в НИИ Скорой помощи им И.И. Джанелидзе, была взята в работу только субфебрильная температура в связи с тем, что такие признаки как боль при пальпации и гиперемия конечности и так присутствуют у большинства пациентов с ТГВ. Все данные вносились в таблицу и рассчитывался на основании «малых» и «больших» признаков (баллы SIRS). Также у всех пациентов оценивались отек пораженной конечности по сравнению с контралатеральной в результате измерения конечности измерительной лентой в области голеностопа, максимальной части икроножной мышцы и средней трети бедра и наличие симптомов Хоманса и Мозеса.

2.3.2 Лабораторные методы обследования

В рамках лабораторных методов исследования при поступлении в приемном отделении 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.

Также пациентам проводилось определение групп крови по системе АВО и резусу-фактору в кабинете переливания крови СПб ГБУ НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе – пациентам с ТГВ (n=140) и больным группы контроля (n=138). При исследовании использовались изогемагглютинирующие сыворотки. Все реагенты изготовлены СПб ГКУЗ «Городской станцией переливания крови». Сроки годности соблюдены. Согласно методике, на пластинку в три точки под обозначениями анти-А, анти-В, анти-АВ помещают по 2 капли (0,1 мл) изогемагглютинирующих сывороток и рядом по одной капле осадка эритроцитов. После смешивания материалов ожидаем 5 минут и оцениваем наличие агглютинации. Принадлежность резус-фактора определялась с помощью универсального реагента антирезус анти-Rh0 (D). При сомнительном результате проводилось исследование реакции агглютинации с использованием цоликлонов (моноклональными антителами). Согласно схеме исследования на планшет наносили по 1 капле реагентов анти-А и анти-В, анти-АВ и анти-D. Добавляли по капле биоматериала (кровь) из расчета 10:1, перемешивали и через 2 минуты производили оценку степени агглютинации.

Для диагностики возможной онкологической патологии в качестве этиологического фактора развития ТГВ, пациенты амбулаторно исследовали кровь на основные онкомаркеры, такие как РЭА, ПСА, ХГЧ, АФП, СА-125, СА 19-9, Cyfra 21-1. При повышенном уровне хотя бы одного из маркеров пациенту дополнительно назначалась консультация онколога.

2.3.3 Инструментальные методы обследования

В день обращения в стационар всем пациентам выполнялось ультразвуковое дуплексное ангиосканирование сосудов нижних конечностей с цветным картированием. Исследование выполнялось на аппарате General Electric Vivid CP 8039. Во время ультразвукового исследования оценивались следующие параметры: наличие и уровень тромботического процесса, локализация процесса в поверхностных и/или глубоких венах, степень реканализации и эхогенности 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.

При клиническом и инструментальном подозрении на наличие ТЭЛА (наличие у пациентов одышки, затруднении дыхания, нагрузки на правые отделы сердца по ЭКГ) выполнялись эхокардиография и КТ-ангиопульмонография с внутривенным контрастированием. При эхокардиографии оценивались давление в легочной артерии, степень дилатации правых отделов сердца, гипокинезия стенки правого желудочка, смещение межжелудочковой перегородки, значительное уменьшение степени спадения нижней полой вены на вдохе, а также непосредственная визуализация тромба.

Данными за наличия ТЭЛА по результатам КТ-ангиопульмонографии являлись: полная обтурация хотя бы одной из ветвей легочной артерии и формирование «культи», резкое локальное обеднение сосудистого рисунка, внутриартериальные дефекты наполнения, расширение обтурированной ветви легочной артерии проксимальнее места обструкции.

В качестве дообследования онкологической патологии всем пациентам выполнялись рентгенография органов грудной клетки и ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза. При необходимости

на амбулаторном этапе выполнялись фиброгастродуоденоскопия и фиброколоноскопия.

2.4. Статистическая обработка данных

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; при $p > 0.05$ распределение считалось нормальным, $p < 0.05$ – ненормальным. Среднее (Mean), стандартное отклонение (standart deviation, SD) и границы 95% доверительного интервала (95% confidence interval, 95% CI) использовались при нормальном распределении, медиана (Median) и межквартильный размах (IQR) – при распределении, отличном от нормального.

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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Основные факторы риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возрастов

3.1.1. Приобретенные факторы риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возрастов

В исследовании распределены пациенты с ТГВ старше 60 лет в зависимости от фактора риска. Интересным фактом явилось то, что в общей группе пациентов (n=140) более чем в 50% случаев (n=76) наблюдался идиопатический ТГВ, то есть тромбоз без провоцирующего фактора. На втором месте по количеству пациентов - 20,7% (n=29) в качестве провоцирующего фактора находится впервые выявленная онкологическая патология (рис. 2).

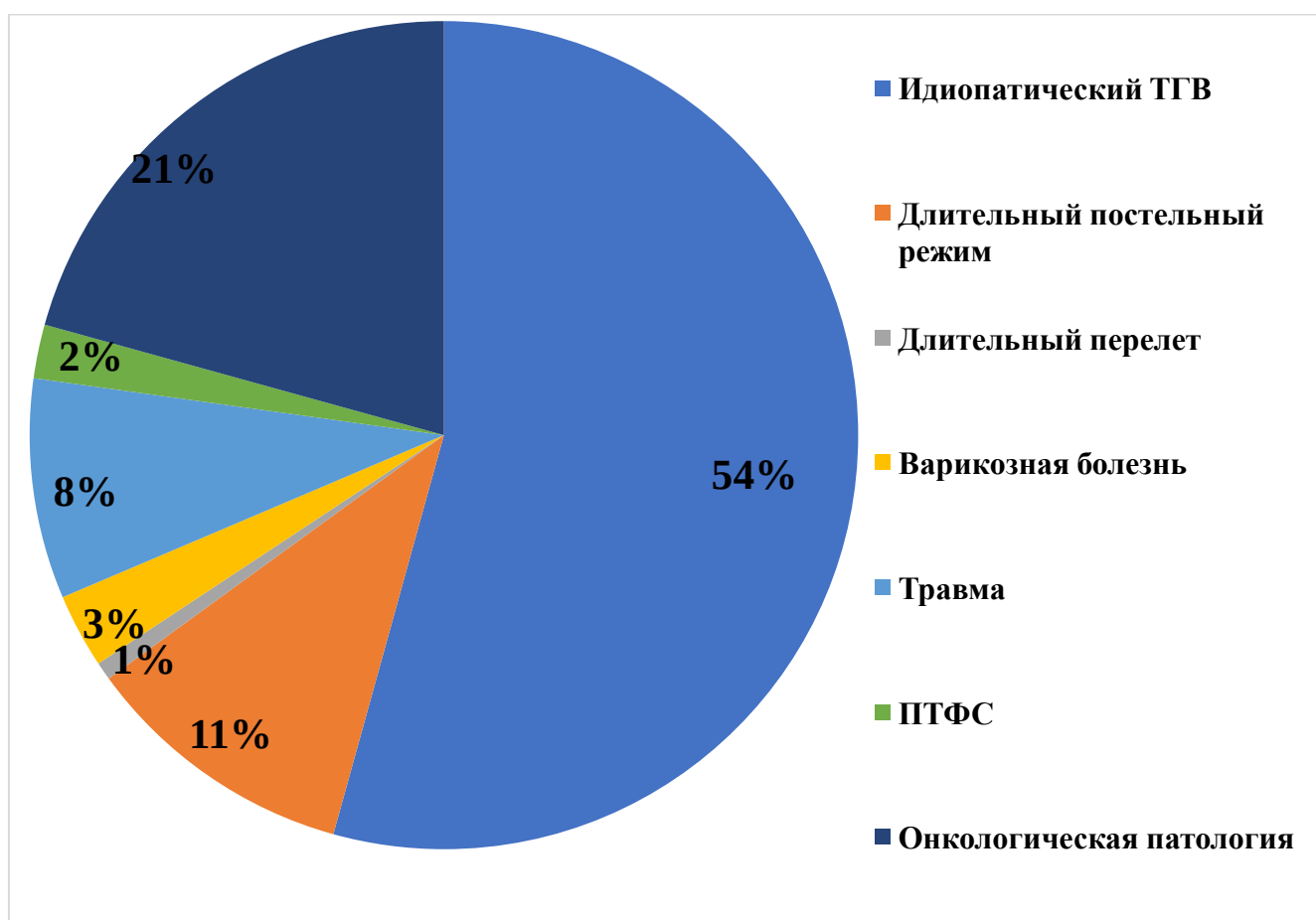


Рисунок 2 - Факторы риска в общей группе пациентов с ТГВ

При распределении пациентов на пожилую и старческую возрастные группы значимых различий по идиопатическому ТГВ выявлено не было

(56,2% против 51,0%, соответственно). Впервые выявленный онкологический процесс установлен в 20% (n=29) случаев с одинаковой частотой, встречался у пациентов обеих возрастных категорий. Однако, травматологическая патология у пациентов старческого возраста в 2,4 раза чаще, чем среди пожилых, являлась фактором риска ТГВ (13,7% против 5,6%, соответственно; OR=2,7; 95% CI: 0,8–8,9; p=0,121). При рассмотрении остальных факторов риска, таких как длительный перелет, варикозная болезнь и постельный режим, значимых различий не наблюдалось (таб. 3).

Таблица 3 - 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 оценке распределения факторов риска в зависимости от пола значимых различий получено не было. Как в группе мужчин, так и женщин наибольшее количество больных были с идиопатическим ТГВ (53,8% и

54,7%, соответственно). Впервые выявленная онкологическая патология занимала второе место в качестве фактора риска, однако интересно, что среди мужчин онкологические заболевания преобладали, в сравнение с женщинами, однако это не было статистически значимо (OR=1,3; 95% CI: 0,6–3,0; $p=0,52$). При сравнении травматологической патологии в зависимости от пола различия были не значимы (9,3% против 7,7%). Клинические признаки варикозной болезни у женщин с ТГВ были выше более чем в 2,5 раза, чем у мужчин (OR=2,7; 95% CI: 0,3–26,3; $p=0,4$) (таб. 4).

Таблица 4 - Факторы риска у пациентов с ТГВ пожилого и старческого возрастов в зависимости от пола

Факторы риска	Мужчины, n=65 (46,4%)	Женщины, n=75 (53,6%)	OR, 95% CI	p
Онкологическая патология	15 (23,1%)	14 (18,7%)	1,3 (0,6–3,0)	0,52
Длительный постельный режим	6 (9,2%)	9 (12%)	-	-
Длительный перелет	1 (1,5%)	-	-	-
Варикозная болезнь	1 (1,5%)	3 (4,0%)	2,7 (0,3–26,3)	0,4
Травма	5 (7,7%)	7 (9,3%)	-	-
Идиопатический ТГВ	35 (53,8%)	41 (54,7%)	-	-

Таким образом, наиболее распространенным фактором риска в группе больных с ТГВ независимо от пола и возраста была онкологическая патология. Следует отметить, что у лиц пожилого и старческого возраста тромбоз глубоких вен был маркером невыявленного онкологического процесса.

У более половины пациентов приобретенный фактор риска установить не удалось.

3.1.2. Группы крови как фактор риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возрастов

Одна из задач нашего исследования – выявление ассоциации риска ТГВ с группой крови по системе АВО и резус-фактором (RhD) у пациентов пожилого и старческого возрастов.

В НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе с 01.04.2021г. по 30.06.2021г в кабинете переливания крови было выполнено 405 определения групп крови пациентам пожилого и старческого возраста с различной патологией, из них 176 мужчин (43,5%) и 229 женщин (56,5%). Средний возраст составил $63,4 \pm 17,3$ лет. В данной группе пациентов (общая группа (ОГ)) наиболее чаще встречались группы крови О(І) и А(ІІ), примерно в равном количестве у мужчин и женщин – 35%, реже группа крови АВ(ІV) – до 10%. Сравнительный анализ распределения групп крови О(І) и не-О(І) статистически значимых различий не продемонстрировал (рис. 3).

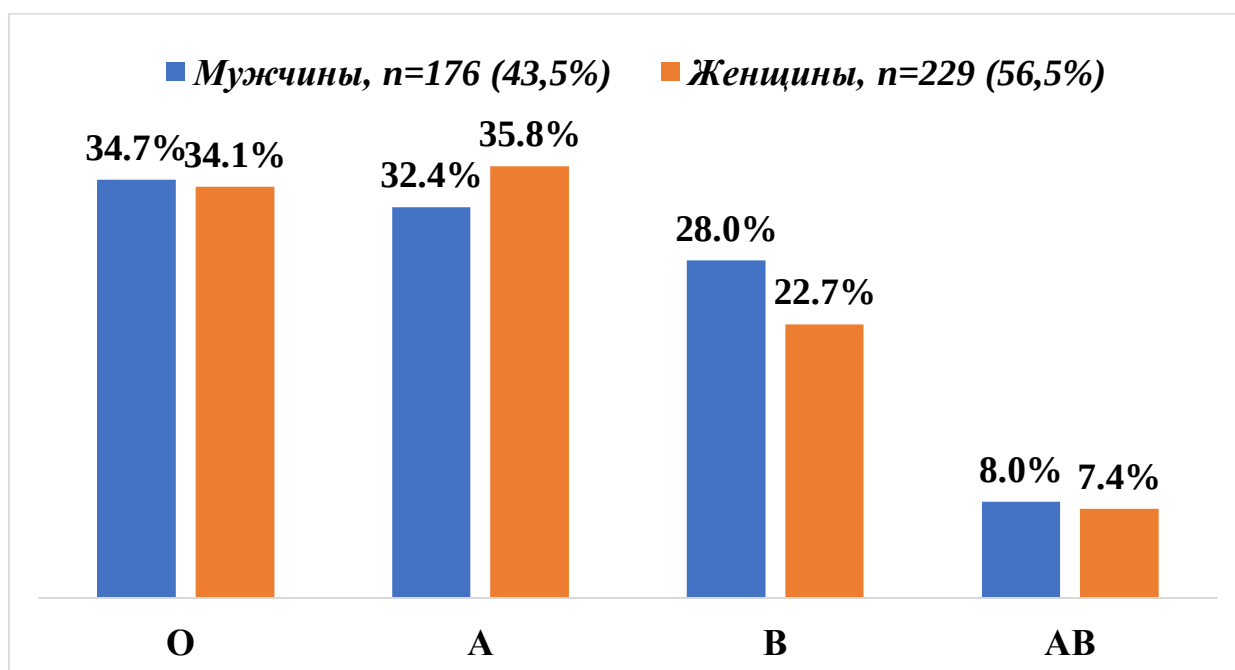


Рисунок 3 - Распределение групп крови в НИИ СП им ИИ Джанелидзе за период апрель-июнь 2021

Всем пациентам с ТГВ (n=140) и группы сравнения (n=138), включенных в исследование, определялась группа крови по системе ABO и RhD. При сравнительном анализе частоты встречаемости (ЧВ) различных групп крови ABO и RhD между пациентами с ТГВ и в ГС были выявлены статистически значимые различия, представленные в таблице (таб. 5).

Таблица 5 - Группы крови ABO и RhD у пациентов пожилого и старческого возрастов с ТГВ и у пациентов группы сравнения

Характеристика пациентов (n=280)	ТГВ, n=140	ГС, n=138	OR 95% CI	p
Мужчины	84 (60,0 %)	59 (42,8 %)	2,0 (0,9–4,4)	0,08
Женщины	56 (40,0%)	79 (57,2%)		
Пациенты: от 60 до 74 лет	102 (72,7%)	50 (36,7%)	4,5 (2,0–10,5)	0,001
Mean, SD	67,3 (±4,9)	66,5 (±4,1)		
75 до 90 лет	38 (27,3%)	88 (63,3%)		
Mean, SD	82,2 (±4,3)	79,6 (±3,9)		
Группа крови:				
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

Так, у пациентов с ТГВ (n=140) были представлены все группы крови в примерно равном соотношении, однако наиболее чаще наблюдалась группа крови B(III) (34,5%, n=48), что в 2,8 раза было больше, чем у пациентов в

группе сравнения с той же группой крови (34,5% против 12,2%, соответственно; OR=3,8; 95% CI: 1,4–10,5; $p=0,008$). Группа крови A(II) и AB(IV) встречалась в 29,1% и 20,0% случаев, соответственно. В сравнительной группе ($n=138$) также были представлены больные со всеми группами крови, однако в большем проценте случаев наблюдались пациенты с O(I) группой крови (47%, $n=65$), что почти в 3 раз больше, чем у пациентов с ТГВ – 16,4 % ($n=23$) (OR=4,5; 95% CI: 1,8–11,2; $p<0,001$). Также, статистически значимые различия в сравниваемых группах были выявлены по положительному RhD (56,4% против 36,7% соответственно; OR=3,5; 95% CI: 1,6–7,9; $p=0,002$).

Таким образом, ЧВ с не-O(I) групп 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; $p<0,001$) (рис. 4).

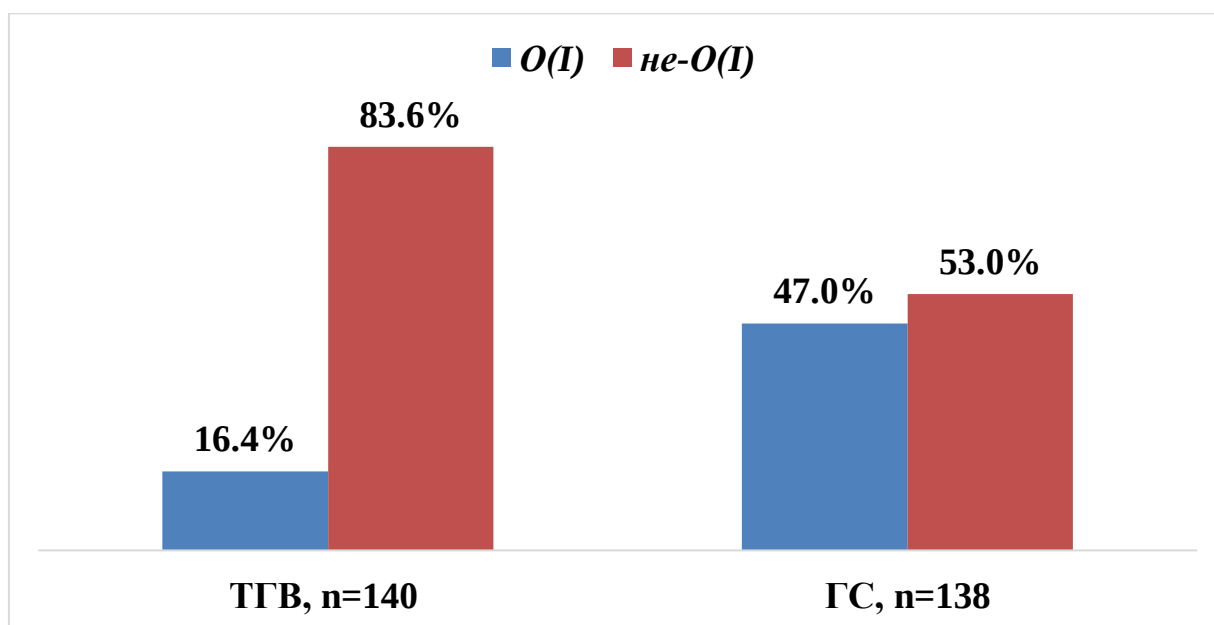


Рисунок 4 - Распределение O(I) и не-O(I) групп крови у пациентов пожилого и старческого возрастов с ТГВ и в группе сравнения, $p<0,001$.

Для подтверждения гипотезы о значимости не-O(I) групп крови в риске развития венозного тромбоза, мы провели сравнение ЧВ групп крови у пациентов с ТГВ, в группе сравнения и в общей группе больных (ОГ),

госпитализированных в НИИ. Так, группа крови O(I) реже всего встречалась у пациентов с ТГВ (16,4%) и выявлялась в 2 раза реже, чем в общей группе (34,3%) и почти в 3 раза меньше, чем в группе сравнения (46,9%). Напротив, среди пациентов с ТГВ преобладала группа крови B(II) (34,5%) и определялась в 2 и 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения и в общей группе, в 12,2% и 23,7%, соответственно. Половина пациентов группы сравнения это больные с группой крови O(I) – 46,9%, тогда как пациентов с ТГВ и в популяции 16,4% и 34,3% соответственно ($p<0,001$). Обратная ситуация наблюдается с группой крови B(II). Наибольшее количество пациентов с третьей группой крови – это пациенты с ТГВ – 34,5% по сравнению с контрольной (12,2%) и общей группами (23,7%) ($p=0,07$) (рис. 5).

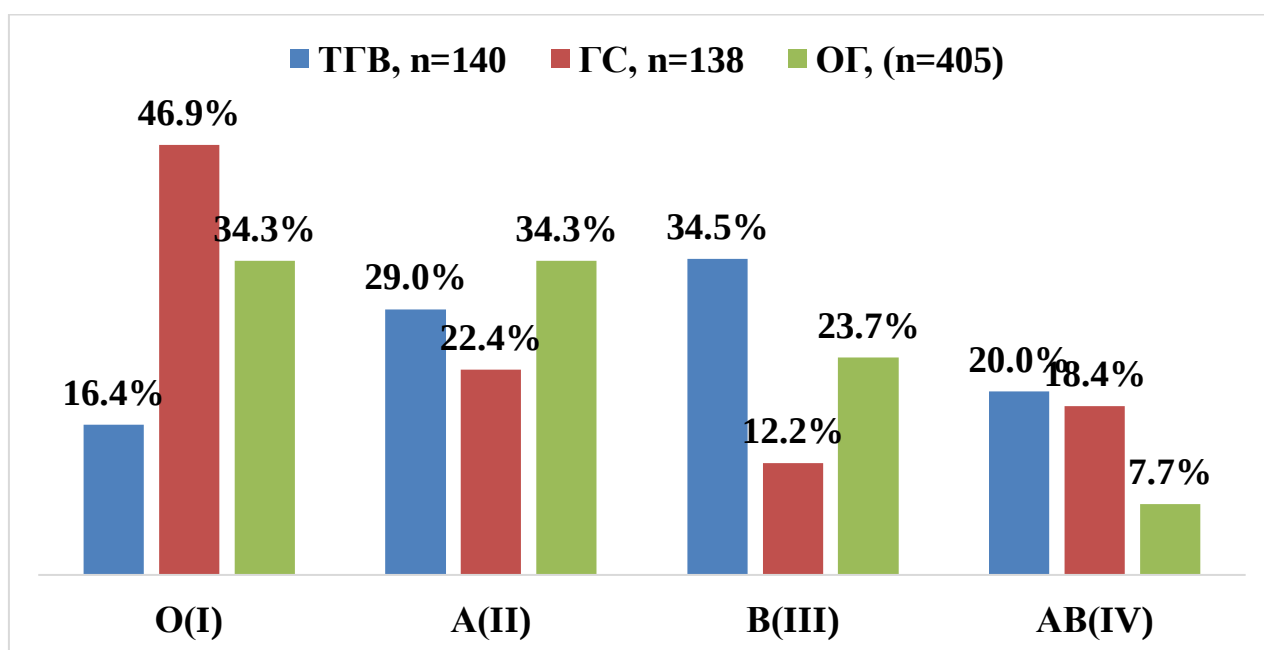


Рисунок 5 - Группы крови ABO у пациентов старше 60 лет с ТГВ, в группе сравнения и в общей группе.

В целом, ЧВ не-O(I) групп крови значительно чаще встречалась у пациентов с ТГВ, чем в группе сравнения и в общей группе (83,6% против 53,1%; $OR=4.5$; 95% CI: 1.8-11.2; $p<0,001$ и 83,6% против 65,7%; $OR=2.7$; 95% CI: 1.2-5.4; $p=0.010$). Таким образом, не-O(I) группы крови могут являться дополнительным фактором риска ТГВ (рис 6).

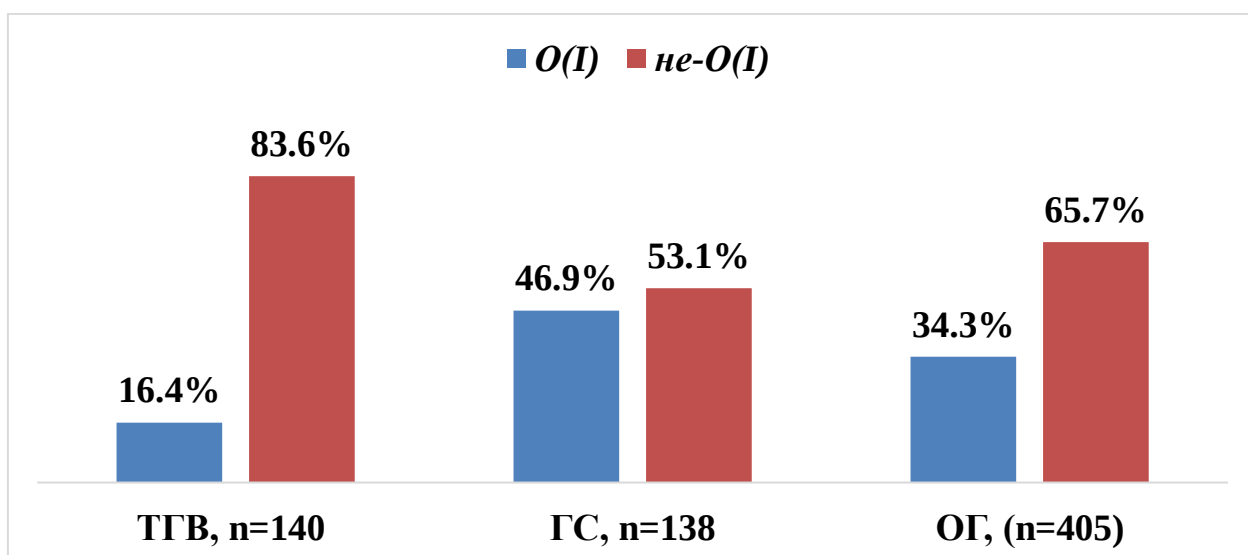


Рисунок 6 - Группы крови O(I) и не-O(I) у пациентов старше 60 лет с ТГВ, в группе сравнений и в общей группе

В нашем исследовании мы получили достаточно высокий процент пациентов с RhD-отрицательным фенотипом в исследуемой (43,6%) и в сравнительной (63,3%) группах, соответственно. Подобные данные отличаются от мировых исследований в общей популяции. Тем не менее, положительный RhD был более характерен для пациентов с венозным тромбозом, тогда как отрицательный RhD – для группы сравнения (OR=1,5; 95% CI: 0,9–2,4 и OR=0,7; 95% CI: 0,5–0,9, соответственно, $p=0,03$) (рис. 7).

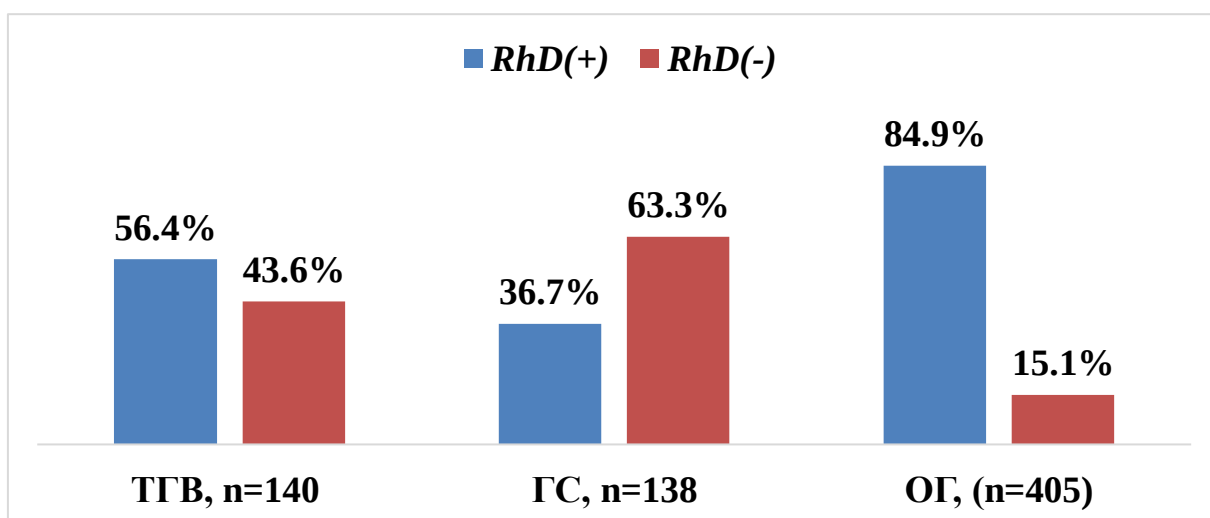


Рисунок 7 - Распределение RhD у пациентов старше 60 лет с ТГВ, в группе сравнения и в общей группе пациентов

При оценке распределения групп крови у пациентов с ТГВ и группы сравнения в зависимости от возраста у пожилых и старческих пациентов с ТГВ также преобладают не-O(I) группы крови (90,0% и 66,7% соответственно; $p=0,001$). В сравнительной группе у пациентов пожилого и старческого возрастов подобной выраженной доминанты не-O(I) группы крови нет. Разница в процентном соотношении пациентов пожилого и старческого возрастов с O(I) и не-O(I) группами крови составляет не более 10% (рис. 8).

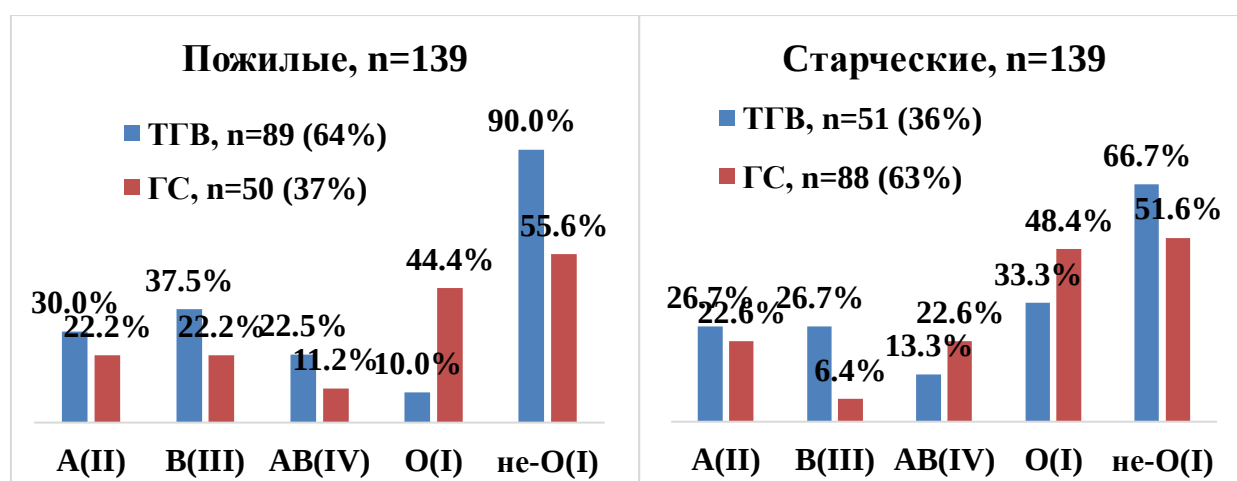


Рисунок 8 - Распределение O(I) и не-O(I) групп крови у пациентов с ТГВ в зависимости от возраста.

При оценке распределения групп крови у пациентов с ТГВ в зависимости от возраста также были обнаружены статистически значимые различия (рис. 8). 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; $p=0,04$). Наибольшее количество пожилых пациентов было с группой крови A(II) и B(III) – 30,0% и 37,5% соответственно. В группе старческих

пациентов распределение по группам крови A(II) и B(III) было одинаковым – 26,7%. 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; $p=0,5$). Статистически значимых различий по RhD в обеих возрастных группах не было выявлено. Суммарно не-O(I) групп крови в пожилой возрастной группе почти в 1,5 раз больше, по сравнению со старческой (90,0% против 66,7% соответственно; OR=2,6; 95% CI: 1,1–5,7; $p=0,04$).

Интересно, что сравнение распределения групп крови между пациентами пожилого и старческого возрастов также выявило статистически значимые различия. 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. 9).

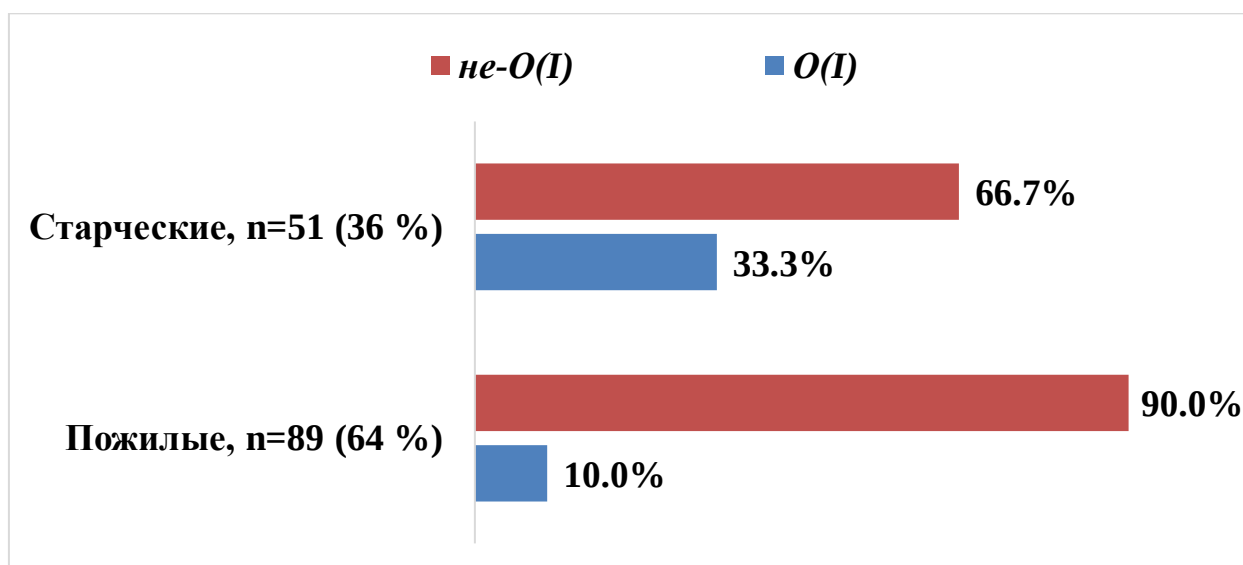


Рисунок 9 - Распределение пациентов с O(I) и не-O(I) группой крови в группах пожилого и старческого возрастов у пациентов с ТГВ

При распределении групп крови в зависимости от пола пациентов с ТГВ также были выявлены различия. Мужчин было 60% ($n=84$), женщин – 40% ($n=56$). В группе больных мужского пола различия были не значимы, пациенты со всеми группами крови были представлены в равном процентном

соотношении. В группе женщин различия были значимы: в 2 раза было больше пациенток с группой крови В(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 О(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 АВ(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 %) (рис. 10).

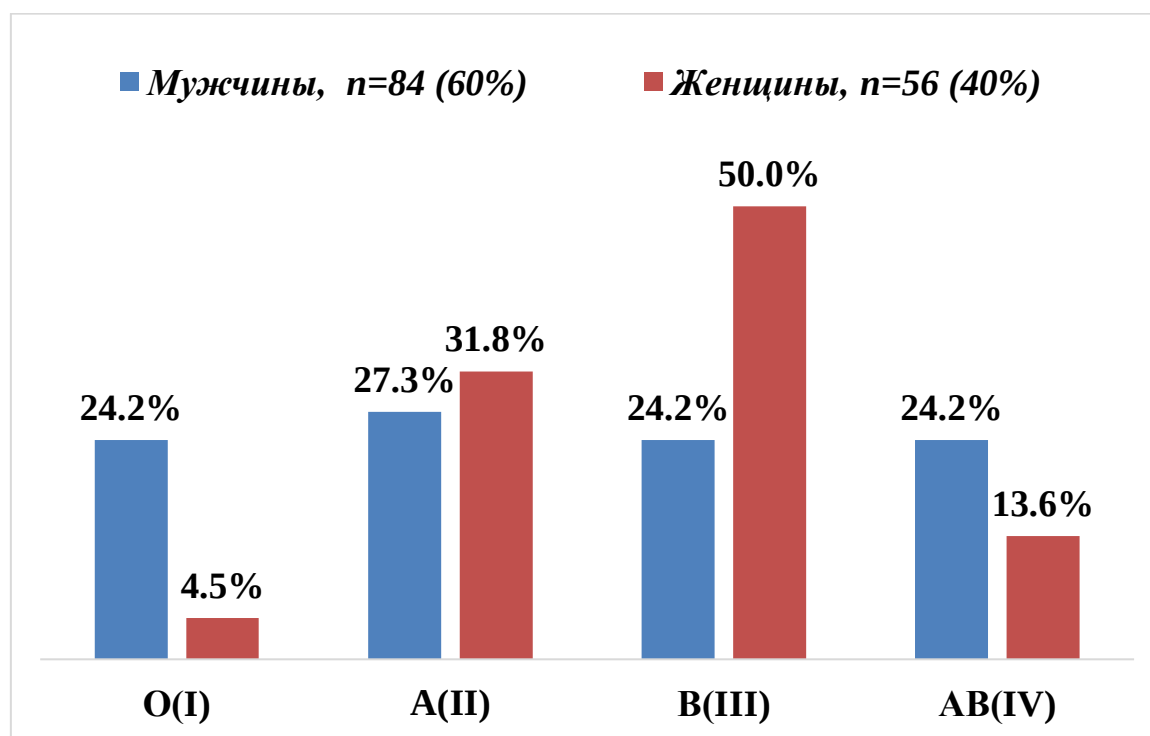


Рисунок 10 - Группы крови (ABO) у пациентов пожилого и старческого возрастов в зависимости от пола

Так, пациентов с не-О(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. 11).

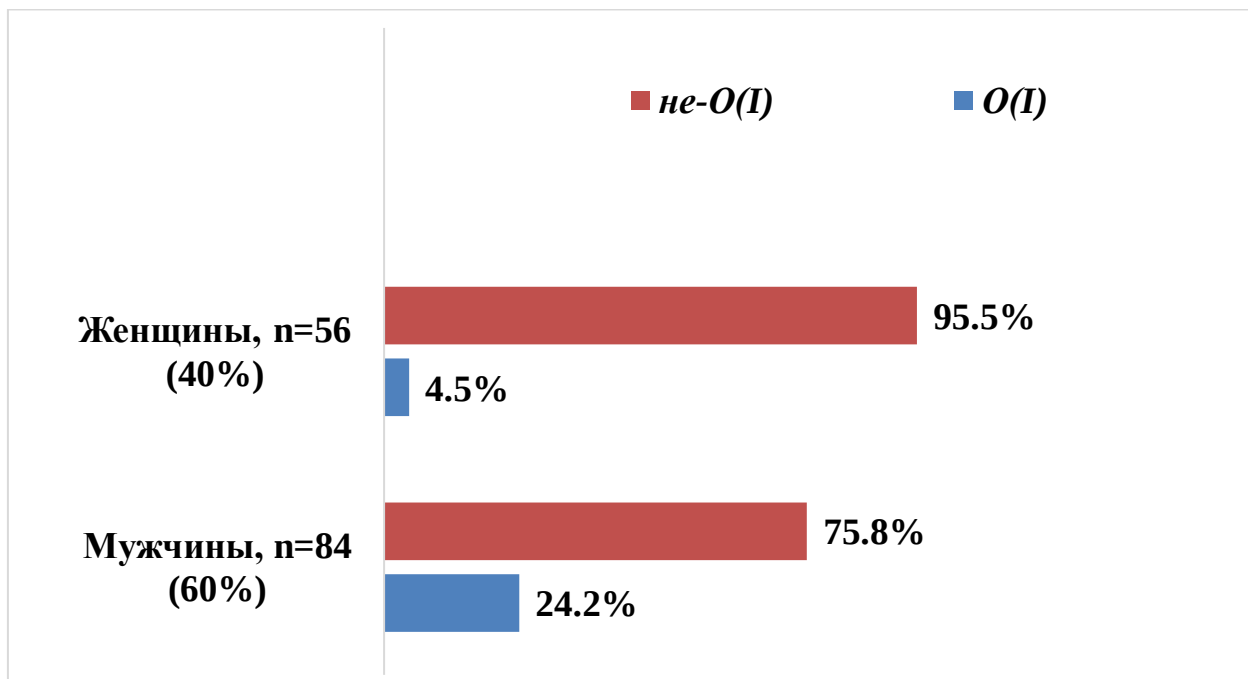


Рисунок 11 - Распределение пациентов пожилого и старческого возрастов по O(I) и не-O(I) группы крови в зависимости от половой принадлежности

Итак, можно сделать вывод, что у пациентов пожилого и старческого возрастов с ТГВ не-O(I) группы крови можно рассматривать как фактор риска развития венозного тромбоза, по сравнению с пациентами без ТГВ в анамнезе. В группе женщин старше 60 лет было в 3 раза больше пациенток с группой крови B(III) по сравнению с остальными группами крови.

3.1.3. Онкологические заболевания как предикторы тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возрастов

Тромбоз глубоких вен является заболеванием, ассоциированным с онкологической патологией. Несмотря на то, что мы заведомо не включали в работу пациентов с онкологическим анамнезом, впервые выявленная онкологическая патология среди пациентов пожилого и старческого возраста в нашем исследовании была выявлена в 21% (n=29) случаев. Мы оценили распространенность впервые выявленного онкологического процесса от локализации, в зависимости от пола и возраста.

Распределение онкологической патологии в зависимости от локализации представлено на рисунке (рис. 12).



Рисунок 12 - Распределение вида впервые выявленной онкологической патологии у пациентов пожилого и старческого возрастов с ТГВ в общей группе

Так, более чем в 37% случаев из общего количества наблюдений (n=29) онкологический процесс наблюдался в органах малого таза (n=11). В равной степени были представлены пациенты с онкологией желудка и молочных желез – 17,2 % (n=5). В общей группе больных реже всего, менее 4%, наблюдались пациенты с патологией головного мозга, кишечника и мочевыделительной системы.

При оценке ЧВ онкологической патологии у пациентов, согласно возрастным группам, были получены интересные данные, представленные в таблице (таб. 6).

Таблица 6 - Локализация онкологического процесса у пациентов с ТГВ пожилого и старческого возрастов

Онкология	n=29	Пожилые, n=19 (65,5 %)	Старческие, n=10 (34,5 %)	OR, 95% CI	p
Предстательная железа	6 (20,7%)	3 (15,8%)	3 (30,0%)	2,7 (0,4–14,0)	0,4
Малый таз (женс)	5 (17,2%)	5 (26,3%)	-	-	-
Поджелудочная железа	3 (10,3%)	1 (5,3%)	2 (20,0%)	4,5 (0,4–57,0)	0,2
Желудок	5 (17,2%)	4(21,1%)	1 (10,0%)	2,4 (0,2–25,0)	0,45
Толстая кишка	1 (3,4%)	-	1 (10,0%)	-	-
Головной мозг	1 (3,4%)	1 (5,3%)	-	-	-
Почки, мочевой пузырь	1 (3,4%)	-	1 (10,0%)	-	-
Легкие	2 (6,9%)	2 (10,5%)	-	-	-
Молочные железы	5 (17,2%)	3 (15,8%)	2 (20,0%)	-	-

Так, 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). Также в группе

больных старческого возраста в 3,7 раза превалировала онкопатология 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. Видимых различий по таким локализациям как почки, мочевого пузыря, легкие, головной мозг и толстая кишка не были найдены.

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. Среди мужчин и женщин онкологическое заболевание органов малого таза встречалось в примерно равном количестве (40% против 35,7%, соответственно). Интересно, что среди женщин злокачественные новообразования желудка встречались почти в 1,6 раз чаще, чем у мужчин (21,4% против 13,3%; OR=1,8; 95% CI: 0,2–12,6; p=0,6). Среди других локализаций (почки, мочевого пузыря, легкие, головной мозг и толстая кишка) различий не было обнаружено (таб. 7).

Таблица 7 - Локализация онкологического процесса у пациентов с ТГВ при распределении по полу

Онкология	n=29 (100%)	Мужчины n=15 (52%)	Женщины n=14 (48%)	OR 95% CI	p
Предстательная железа	6 (20,7%)	6 (40,0%)	-	-	-
Малый таз (женский)	5 (17,2%)	-	5 (35,7%)	-	-
Поджелудочная железа	3 (10,3%)	3 (20%)	-	-	-
Желудок	5 (17,2%)	2 (13,3%)	3 (21,4%)	1,8 (0,2-12)	0,6
Толстая кишка	1 (3,4%)	-	1 (7,1%)	-	-
Головной мозг	1 (3,4%)	1 (6,7 %)	-	-	-
Почки, мочевого пузыря	1 (3,4%)	1 (6,7%)	-	-	-
Легкие	2 (6,9%)	1 (6,7%)	1 (7,1%)	-	-
Молочные железы	5 (17,2%)	-	5 (35,7%)	-	-

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

3.2. Прогностические клинические и лабораторные маркеры тяжелого течения тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возрастов

3.2.1 Системная воспалительная реакция и показатели коагулограммы у пациентов пожилого и старческого возрастов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей

Одна из важных задач нашего исследования – выявление степени выраженности системной воспалительной реакции («systemic inflammatory response syndrome» (SIRS) у пациентов пожилого и старческого возрастов с ТГВ. Для сравнения, были взяты пациенты с разной степенью хронической артериальной недостаточностью. Сравнительный анализ клинико-лабораторных критериев SIRS в двух исследуемых группах представлен в таблице (таб. 8).

Таблица 8 - Клинико-лабораторные «большие» признаки SIRS у пациентов с ТГВ и в группе сравнения

Критерии SIRS (Mean, SD; mediana, IQR)	ТГВ, n=140	Группа сравнения, n=138	F	p
Уровень Лейкоцитов	9,2 (±2,7)	10,1 (±4,3)	0,070	0,048
ЧСС	82,1 (±14,5)	85,6 (±17,6)	0,945	0,135
Т тела	36,4 (±2,9)	36,6 (±0,0)	18,778	0,568
ЧД	17,3 (±1,7)	17,2 (±1,1)	2,256	0,841
Баллы по SIRS	0,5 (0–1)	1,0 (1,0 – 2,0)	4331,50	0,210

(Mediana, IQR)				
----------------	--	--	--	--

*U-критерий Манна-Уитни

При сравнении средних показателей количества лейкоцитов у пациентов с ТГВ и группы сравнения были выявлены статистически значимые различия ($p=0,048$). Лейкоцитоз при поступлении был более выражен в контрольной группе, средние показатели лейкоцитов составили $10,1 (\pm 4,3) \times 10^9/\text{л}$, тогда как в группе пациентов с венозным тромбозом – $9,2 (\pm 2,7) \times 10^9/\text{л}$ (рис. 13).

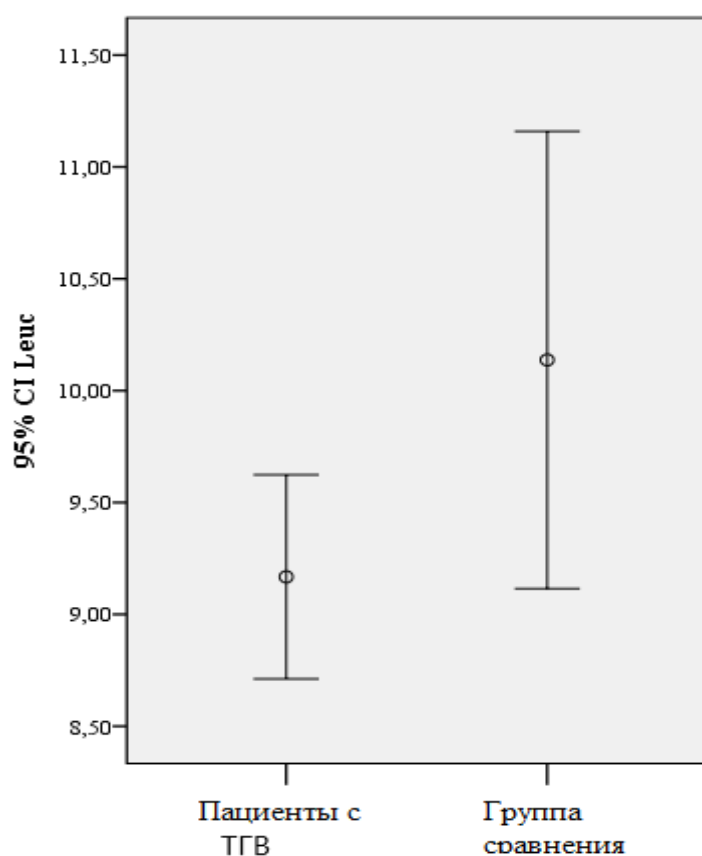


Рисунок 13 - Сравнение средних показателей лейкоцитов у пациентов с ТГВ и в группе сравнения, $p=0,048$

Среди физикальных исследований незначительные различия наблюдались при определении ЧСС – показатели были выше у пациентов

контрольной группы и составили 85,6 ($\pm 17,6$), по сравнению с группой пациентов с ТГВ. Единичные случаи лихорадки более 38 градусов наблюдались в группе пациентов с ТГВ, среднее же значение температуры тела составило 36,4 ($\pm 2,9$) °C. В группе сравнения наблюдалась исключительно нормальная температура тела. Данные по частоте дыхания различий не имели, и среднее значение составило 17,3 ($\pm 1,7$) и 17,2 ($\pm 1,1$) для группы пациентов с ТГВ и сравнения, соответственно. Как уже описывалось ранее, более выраженный лейкоцитоз и показатели ЧСС были в группе сравнения, в результате чего и баллы SIRS были выше в группе пациентов без венозного анамнеза, и медиана составила 1,0 (1,0 – 2,0).

К классическим «большим» признакам SIRS, которые оценивают в 1 балл, относят количество лейкоцитов в плазме крови более $12 \times 10^9/\text{л}$ и температуру тела (Т) более 38°C. Тогда как по разработанной в нашей клинике классификации «малыми» признаками SIRS с баллом 0,5 мы считали лихорадку 37,0-38,0°C и лейкоцитоз $9-12 \times 10^9/\text{л}$. Дополнительные «малые» признаки (отек и боли в голени и стопе, гиперемия кожных покровов нижних конечностей) мы не рассматривали в своей работе, так как данные симптомы характерны для стандартного течения тромбоза глубоких вен нижних конечностей. При анализе собранных нами показателей, согласно определению «больших» и «малых» признаков SIRS, между пациентами с ВТЭО и группы сравнения мы получили статистически значимые различия (таб. 9).

Таблица 9 - «Большие» и «малые» признаки SIRS у пациентов с ТГВ и в группе сравнения

Критерии SIRS	ТГВ, n=140	Группа сравнения, 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, а «малые», напротив – для больных венозным тромбозом. В 94,3% случаях у пациентов с ТГВ наблюдалась нормальная температура тела. Повышение температура более 38°C было выявлено только у одного пациента с ТГВ (0,7%), тогда как субфебрильная температура (37,0-38,0°C) диагностировалась в 5,0% случаях у пациентов пожилого и старческого возрастов с ТГВ (n=7). Среди пациентов контрольной группы Т тела во всех случаях была менее 37,0°C. Интересно, что лейкоцитоз (>12x10⁹/л) был характерен в основном для пациентов группы сравнения (34,8% против 10,7%; OR=4,4; 95% CI: 2,1–9,2; p<0,001). Напротив, лейкоцитоз с диапазоном 9-12x10⁹/л, относящийся к малым признакам SIRS, встречался в два раза чаще в группе пациентов пожилого и старческого возрастов с ТГВ, чем в контроле (39,3% против 20,3%; OR=0,2; 95% CI: 0,1–0,5; p=0,001). Таким образом, на основании наших результатов можно предположить, что для пациентов пожилого и старческого возрастов «малые» критерии SIRS при поступлении могут считаться косвенными маркерами развития тяжелого ТГВ в будущем.

Анализ выраженности SIRS по баллам в двух исследуемых группах (ТГВ и группа сравнения) также показал ассоциацию «малых» признаков SIRS с венозной патологией. Однако межгрупповое сравнение медиан «больших» и «малых» признаков не показало статистически значимых различий (рис. 14).

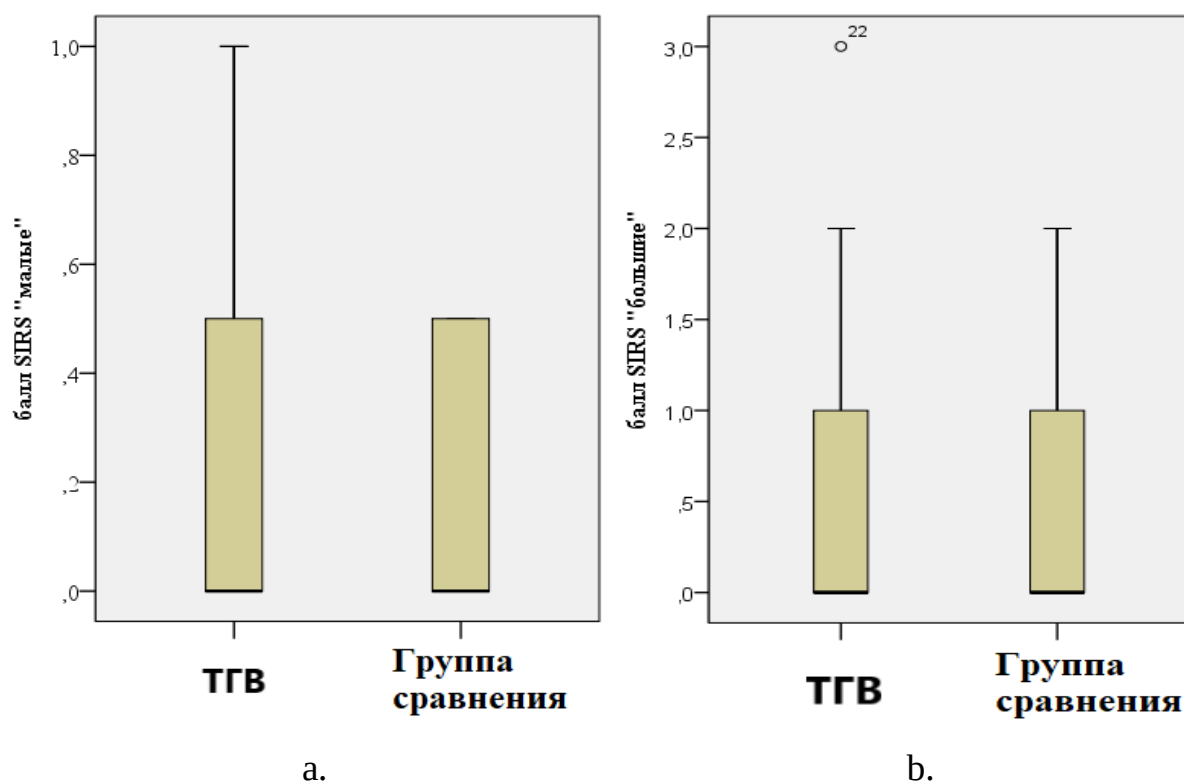


Рисунок 14 - Сравнение баллов SIRS (mediana) между пациентами с ВТЭО и в контрольной группе (a) $p=0,936$; (b) $p=0,531$; U-критерий Манна-Уитни

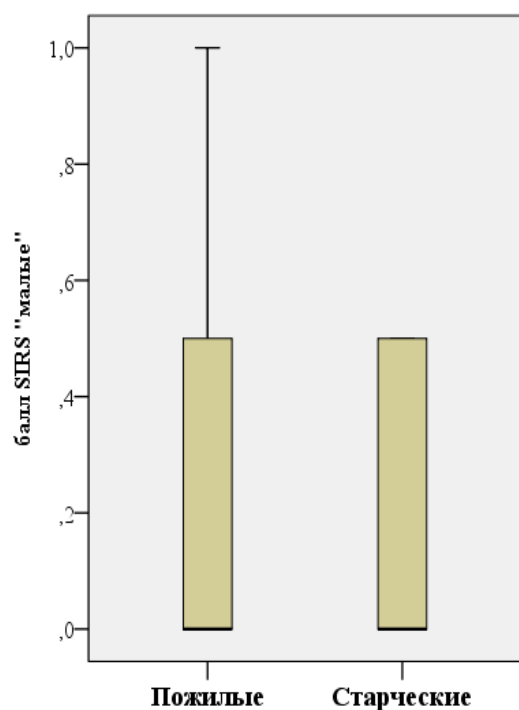
Результаты сравнения «больших» критериев SIRS при распределении пациентов на пожилую и старческую группы не дали статистически значимых различий (таб. 10).

Таблица 10 - Клинико-лабораторные «большие» признаки SIRS у пациентов пожилого и старческого возрастов с ТГВ (ANOVA-test)

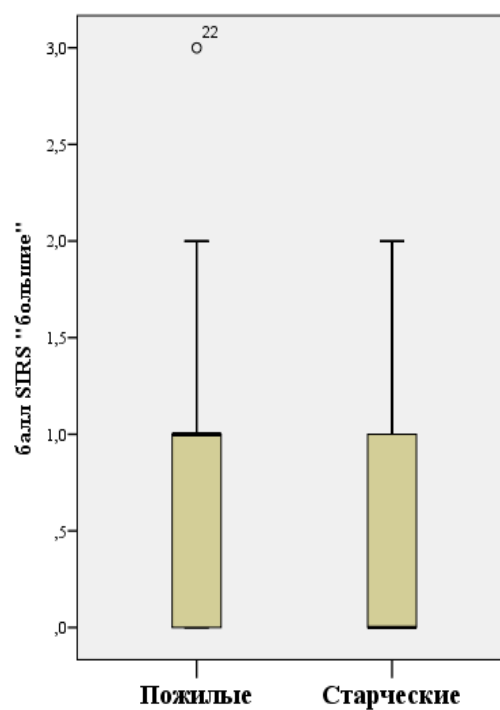
Критерии SIRS (Mean, SD)	Пожилые n=89 (63,6%)	Старческие n=51 (36,4%)	F	p
Уровень лейкоцитов	9,4 ($\pm 3,0$)	8,8 ($\pm 2,1$)	1,642	0,202
ЧСС	83,1 ($\pm 15,4$)	80,4 ($\pm 12,7$)	1,060	0,305
Т тела	36,6 ($\pm 0,2$)	36,0 ($\pm 4,7$)	1,488	0,225
ЧД	17,3 ($\pm 1,8$)	17,2 ($\pm 1,5$)	0,107	0,744
Баллы по SIRS (Median, IQR)	0,5 (0,0-1,0)	1,0 (1,0-2,0)	1983.00*	0,197

*U-критерий Манна-Уитни

При построении ящичных диаграмм на основании медиан по баллам «малых» и «больших» признаков SIRS у пациентов разных возрастных групп был выявлен ряд различий, наглядно представленный на рисунке (рис. 15).



a.



b.

Рисунок 15 - Сравнение баллов SIRS (Mediana, IQR) между пациентами с ВТЭО пожилого и старческого возрастов с ТГВ (а) $p=0,247$; (б) $p=0,022$; 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 $-1,0$ ($0,0-1,0$). Данные показатели значимо отличались от показателей пациентов старческого возраста ($p=0,022$).

Учитывая известную высокую степень ареактивности и полиморбидности пациентов выбранных нами возрастных групп при сравнении их между собой, мы считаем, что «малые» критерии SIRS можно рассматривать как второстепенные. Однако, на основании наших данных по «большим» критериям SIRS можно предположить, что у пациентов пожилого возраста иммунная система активнее, чем у старческих пациентов, в связи с чем и лабораторный ответ у них выше.

Таким образом, для пациентов пожилого и старческого возрастов «малые» критерии SIRS (лейкоцитоз $9-12 \times 10^9/\text{л}$ и субфебрильная температура) при поступлении в стационар могут считаться косвенными маркерами развития тяжелого ТГВ.

Отдельно мы рассмотрели показатели коагулограммы у пациентов с ТГВ и группы сравнения на момент поступления в приемное отделение (таб. 11).

Таблица 11 - Параметры коагулограммы у пациентов с ТГВ и в группе сравнения

Критерии SIRS (Mean, SD; mediana, IQR)	ТГВ, n=140	Группа сравнения, n=138	F	p
ПВ	13,4 ($\pm 1,5$)	15,1 ($\pm 3,1$)	1,075	0,001
АЧТВ	36,5 ($\pm 20,1$)	31,6 ($\pm 3,9$)	3,965	0,336
Протромбиновая активность плазмы по Квику	91,9 ($\pm 12,4$)	82,8 ($\pm 17,3$)	28,802	0,001

При рассмотрении таких показателей коагулограммы, как протромбинового времени и протромбиновой активности плазмы по Квику у пациентов с ТГВ и группы сравнения становится ясно, что различия значений между ними статистически значимы. Пациенты с венозным тромбозом характеризуются более быстрым свертыванием крови, чем исследуемые из группы сравнения. У пациентов группы сравнения кровь более жидкая и менее склонна к образованию тромба (рис. 16).

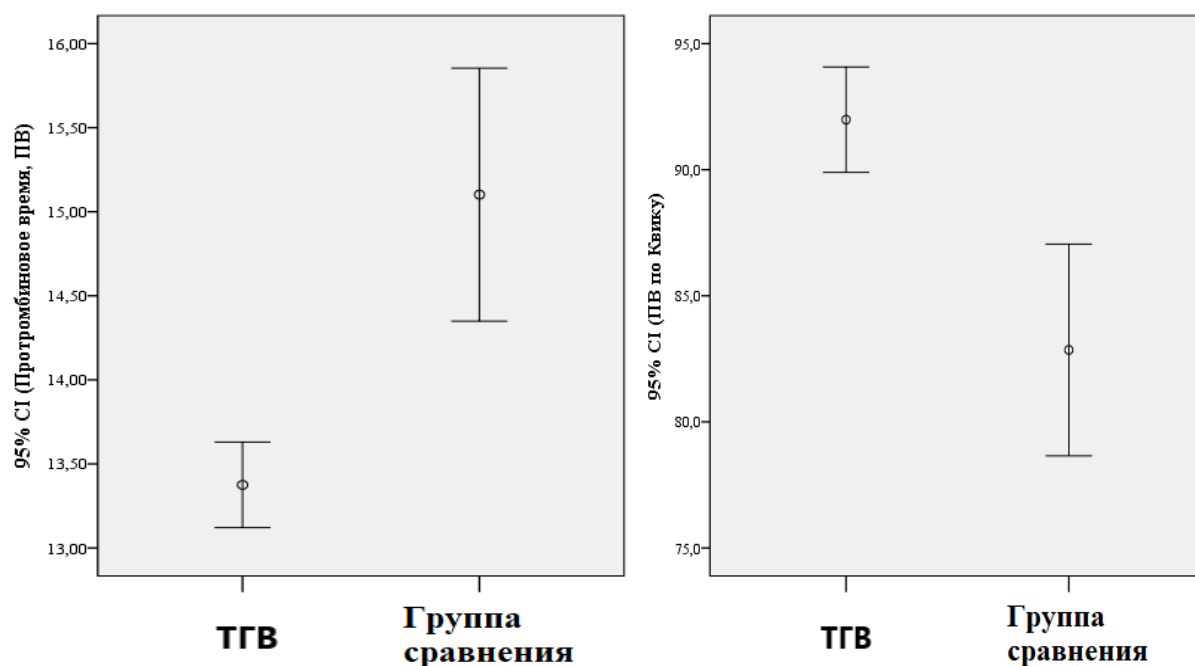


Рисунок 16 - Сравнение средних показателей протромбинового времени (ПВ) и протромбиновой активности плазмы по Квику у пациентов с ТГВ и в группе сравнения, $p=0,001$

При рассмотрении параметров коагулограммы после распределения пациентов согласно возрастной классификации были получены следующие данные, представленные в таблице (таб. 12).

Таблица 12 - Параметры коагулограммы у пациентов пожилого и старческого возраста с ВТЭО (ANOVA-test).

Критерии SIRS (Mean, SD)	Пожилые N=89 (63,6%)	Старческие N=51 (36,4%)	F	p
ПВ	13,3 ($\pm 1,7$)	13,5 ($\pm 1,2$)	0,842	0,360
АЧТВ	39,4 ($\pm 24,1$)	30,1 ($\pm 7,3$)	1,160	0,291
Протромбиновая активность плазмы по Квику	92,7 ($\pm 13,6$)	90,8 ($\pm 10,0$)	0,738	0,392
Фибриноген	6,2 ($\pm 1,4$)	5,7 ($\pm 1,9$)	0,378	0,550

При распределении пациентов с ТГВ на пожилую и старческую группы значимых различий по результатам исследования показателей коагулограммы получено не было.

3.2.2 Новые предикторы тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возрастов

В нашей работе мы предприняли попытку установить возможные новые предикторы ТГВ, специфичные для пациентов пожилого и старческого возрастов. Во многих исследованиях последних лет показана взаимосвязь тромбоцитоза и воспаления.

Тромбоцитоз был произвольно определен как количество тромбоцитов в плазме крови более или равное $250 \times 10^9/\text{л}$. Для определения повышенного уровня креатинина мы не разделяли его значения в зависимости от мужского и женского пола, в связи с этим повышение креатинина мы считали при уровне более или равном 120 мкмоль/л . Сравнение полученных средних величин представлено в таблице (таб. 13).

Таблица 13 - Новые маркеры тяжести ТГВ в группе с ТГВ и в группе сравнения

Критерии	ТГВ, n=140	Группа сравнения, n=138	OR 95% CI, p
Креатинин	108,6 ($\pm 50,6$)	111 ($\pm 82,2$)	0,793
Креатинин >120 мкмоль/л	37,1% (52)	15,9% (11)	3,1 (1,5–6,5; p=0,001)
Тромбоциты	256,7 ($\pm 114,3$)	274,4 ($\pm 119,5$)	0,301
Тромбоциты >250 $\times 10^9/\text{л}$	45,7% (64)	55,1% (38)	1,4 (0,8–2,6; p=0,203)

Несмотря на то, что отличий между средними показателями креатинина и тромбоцитов у пациентов с ТГВ и группой сравнения не было получено ($p > 0,05$), анализ ЧВ тромбоцитоза и повышенного сывороточного креатинина в сравниваемых группах выявил статистически значимые различия. Так, повышенный уровень креатинина наблюдался в 2,3 раза чаще у пациентов с

ТГВ по сравнению с больными из группы контроля (37,1% против 15,9%, соответственно; OR=3,1; 95% CI: 1,5–6,5; p=0,001). Обратная ситуация наблюдалась с уровнем тромбоцитов. У пациентов с ВТЭО, напротив тромбоцитоз в крови определялся незначительно реже, чем в контрольной группе (45,7% против 55,1%; OR=1,4; 95% CI: 0,8–2,6; p=0,203) (рис. 17).

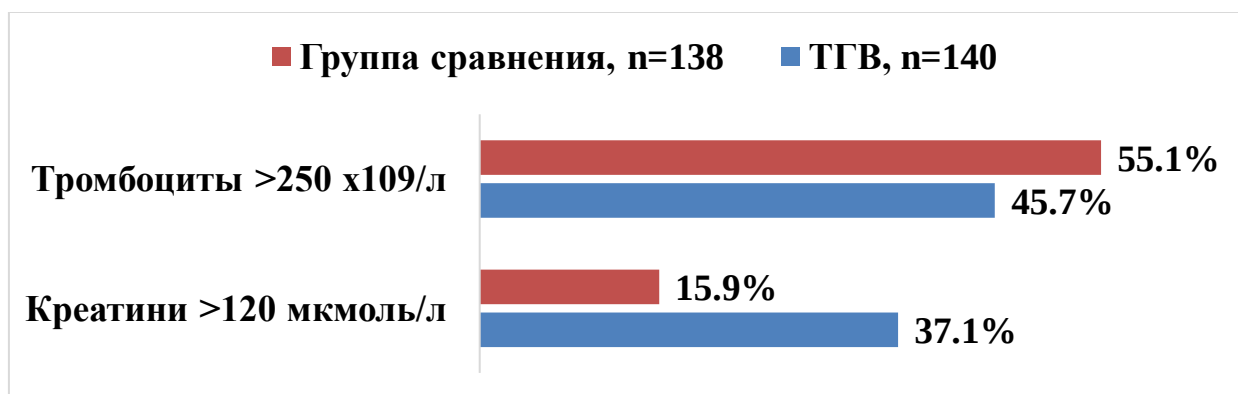


Рисунок 17 - Распределение пациентов в зависимости от уровня креатинина и тромбоцитов у пациентов с ТГВ и группы сравнения

В нашей работе мы также рассмотрели возможные факторы риска в зависимости от возрастной группы. Подробные результаты представлены в таблице (таб. 14).

Таблица 14 - Новые маркеры тяжести ТГВ у пациентов пожилого и старческого возрастов (ANOVA-test)

Критерии	Пожилые n=89 (63,6%)	Старческие n=51 (36,4%)	F	p
Креатинин	112,5 (±56,8)	101,8 (±36,7)	1,451	0,230
Креатинин >120 мкмоль/л	35,7% (40)	23,7% (23)	1,8(0,9–3,3)	0,059
Тромбоциты	258,5 (±124,3)	253,5 (±95,2)	0,063	0,802
Тромбоциты >250 x10 ⁹ /л	49,1% (55)	53,6% (52)	1,2(0,7–2,1)	0,516

При распределении пациентов на пожилой и старческий возраст уровень сывороточного креатинина и тромбоцитов был незначительно выше в группе исследуемых до 75 лет. Однако при выделении пациентов с уровнем креатинина более 120 мкмоль/л наблюдалась тенденция к значимости между двумя возрастными группами ($p=0,059$). Так, с повышенным уровнем креатинина было в 1,5 раз больше пожилых пациентов. По уровню тромбоцитоза крови статистической значимости не было в обеих группах. Таким образом, можно предположить, что повышенный уровень креатинина более 120 мкмоль/л у пожилых пациентов может являться косвенным критерием тяжести ТГВ.

На основании вышеописанных результатов можно сделать вывод, что повышенный уровень креатинина более 120 мкмоль/л у пожилых пациентов может являться косвенным критерием тяжести ТГВ.

3.3. Тяжесть исхода и причины смерти у пациентов пожилого и старческого возрастов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей

В отдаленном периоде сроком в 5 лет была отслежена комплаентность терапии, оценено общесоматическое состояние, учтены жалобы больных со стороны клинических симптомов нижней конечности, возможные неблагоприятные явления: рецидив ТГВ, кровотечение и смерть. Характеристика группы пациентов с ТГВ в отдаленном периоде представлена в таблице (таб. 15).

Таблица 15 - 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%)
Кровотечение на фоне антикоагулянтной терапии	33 (23,6%)	20 (22,5%)	13 (25,5%)
Рецидив ТГВ	7 (5,0%)	4 (4,5%)	3 (5,9%)

*хи-квадрат Пирсона, $p>0,05$

Среди пациентов пожилого и старческого возрастов с ТГВ был выявлен высокий процент смертности – 22,9% (n=32). Однако стоит отметить, что смертельный исход наблюдался в обеих возрастных группах одинаково, и различий не было выявлено (22,5% против 23,5%).

Также обращает на себя внимание высокая частота кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии в исследуемых группах. Из общего количества пациентов кровотечение на фоне антикоагулянтной терапии наблюдалось в 23,6% (n=33) случаях, при этом значимых различий в разных возрастных группах не было. Рецидив заболевания отмечался лишь в 5% случаях (n=7), различий в пожилом и старческом возрастах также не наблюдалось. Развитие хронической венозной недостаточности по СЕАР от 3 до 6 стадий отмечали в 45,7% (n=64) случаях. По результатам телефонного анкетирования жалоб не предъявляли 26,7% (n=37) из общей группы пациентов. Значимые различия в пожилой и старческой группе пациентов не определялись.

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. Результаты представлены в таблице (таб. 16).

Таблица 16 - Причина смерти у пациентов ТГВ пожилого и старческого возрастов

Причина смерти	n=32 (22,9%)	Пожилые n=89 (63,6%)	Старческие n=51 (36,4%)	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). Другие причины смерти, такие как травма, онкология составили 18,8% (n=6). При распределении пациентов на пожилую и старческую возрастные группы были выявлены различия, которые, однако, не имели статистической значимости (рис. 18).

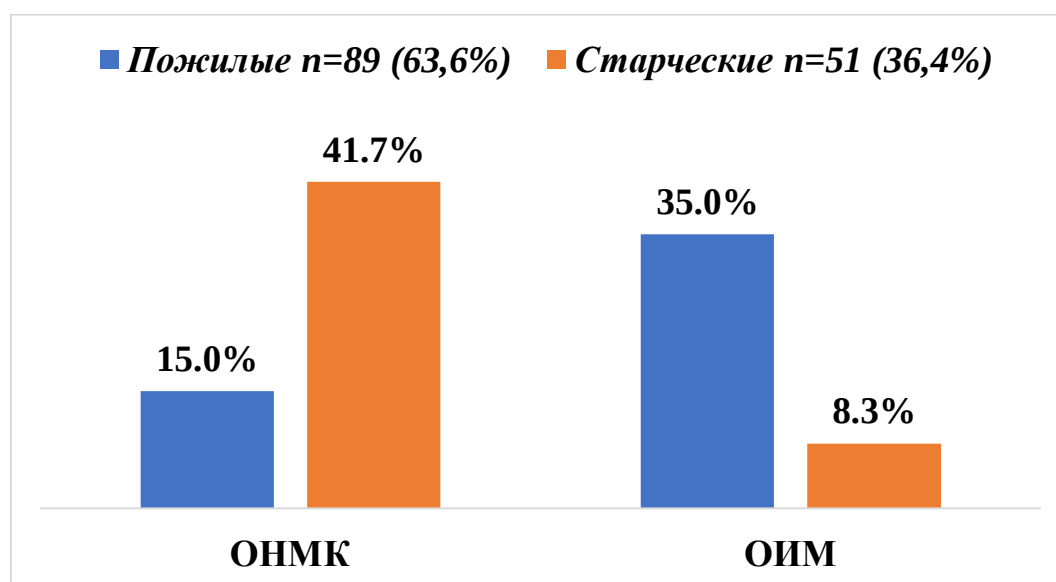


Рисунок 18 - Распределение пожилых и старческих пациентов в зависимости от причин смерти

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.

Согласно нашим результатам понятно, что пациенты до 75 лет чаще умирали от острого инфаркта миокарда, а пациенты старше 75 лет от ОНМК.

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 (операция, травма и т.д.) ($p<0,001$). Не было выявлено ни одного случая идиопатического тромбоза.

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. 19).

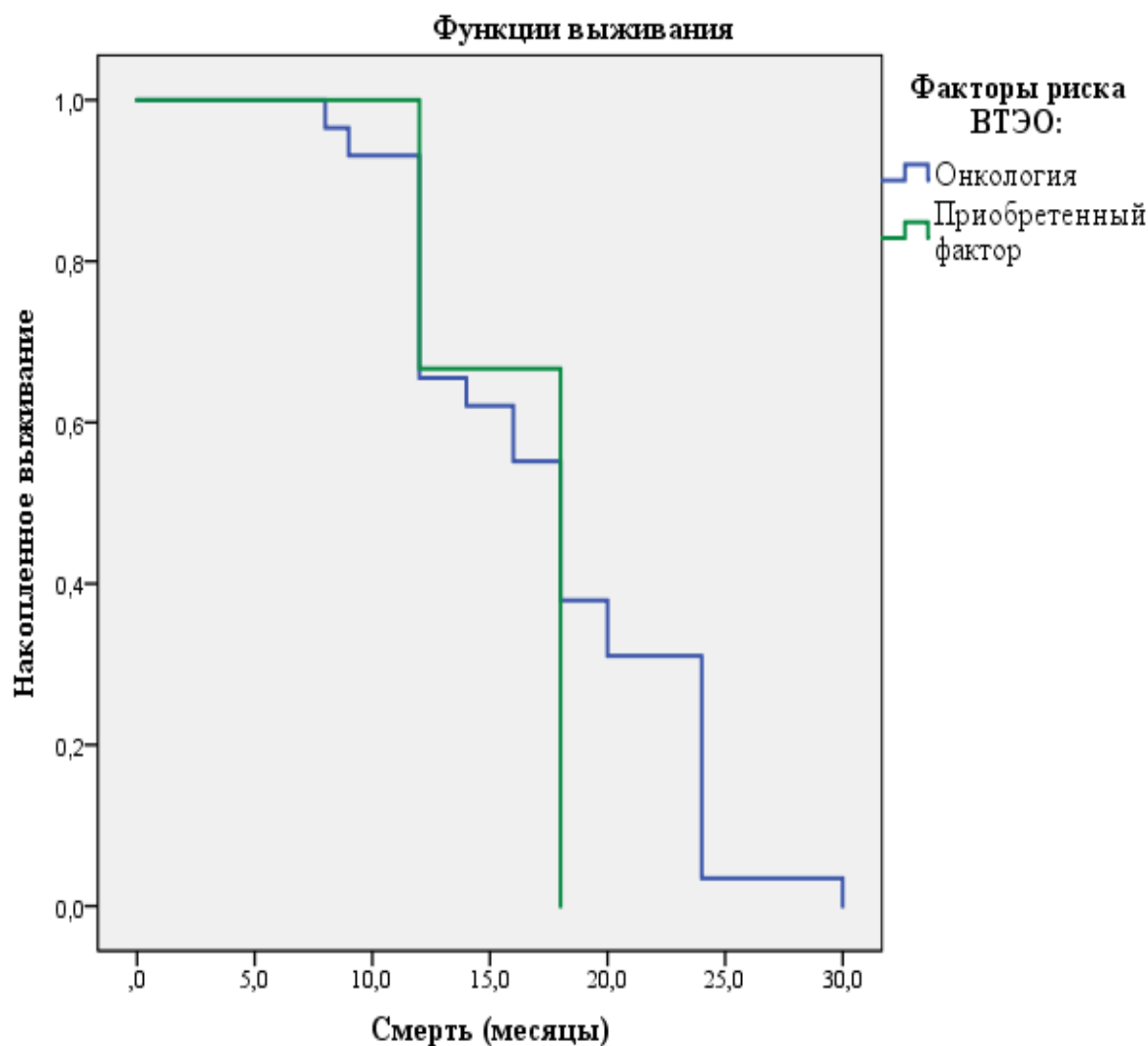


Рисунок 19 - Кривые Kaplan-Meier, время наступления смерти (месяцы) в зависимости от фактора риска ВТЭО (Mantel-Cox, $p=0,489$; Log Rank test)

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. Типы кровотечения были распределены по степени тяжести на большие геморрагические осложнения (ГО), небольшие клинически значимые ГО и малые ГО. В общей группе пациентов встречались только малые ГО и небольшие клинически значимые ГО на фоне антикоагулянтной терапии. К малым ГО относились непродолжающиеся носовые кровотечения,

необширные внутрикожные гематомы, кровоточивость из десен и субъконъюнктивальные гематомы. Среднее кровотечение было представлено продолжающимся носовым кровотечением, макрогематурией, обширной гематомой и кровотечением по типу кофейной гущи. Больших ГО не было выявлено в исследуемой группе. Полученные данные представлены в таблице (таб. 17).

Таблица 17 - Типы кровотечения у пациентов пожилого и старческого возраста

	Всего, n=140	Пожилые, n=89 (63,6%)	Старческие, n=51 (36,4%)	OR, 95% CI¹
Кровотечение:	33 (23,6%)	20(22,5%)	13 (25,5%)	-
Малые ГО	24 (17,1%)	16 (18%)	8 (15,7%)	1,5 (0,7–3,3)
Небольшие ГО	9 (6,5%)	4 (4,5%)	5 (9,8%)	2,5(0,5–11,9)
Вид кровотечения:				
Малые ГО:				
1-десневые	6 (4,3%)	4 (4,5%)	2 (3,9%)	-
2-ректальное	3 (2,1%)	3 (3,4%)	-	-
3-маточные	1 (0,7%)	1 (1,1%)	-	-
4-гифема	5 (3,6%)	2 (2,2%)	3 (5,9%)	1,8 (0,1–2,3)
5-непродолжающееся носовое	9 (6,4%)	6 (6,7%)	3 (5,9%)	-
Небольшие ГО:				
1-длительное носовое	2 (1,4%)	1 (1,1%)	1 (1,9%)	-
2-макрогематурия	5 (3,6%)	3 (3,4%)	2 (3,9%)	-
3- гематома	1 (0,7%)	-	1 (1,9%)	-
4-ЖКК по типу «кофейной гущи»	1 (0,7%)	-	1 (1,9%)	-

¹ $p>0,5$

Согласно нашим данным из общего количества исследуемых с кровотечением (n=33) на фоне антикоагулянтной терапии в 72,7% случаях определялись малые ГО (n=24), в 27,3% наблюдались небольшие клинически значимые ГО (n=9).

Интересные данные были получены при распределении пациентов с кровотечением по возрастным группам. В 1,3 раза реже малое ГО на фоне приема терапии наблюдалось у старческих пациентов, по сравнению с пожилыми (80,0% против 61,5%, соответственно; OR=1,5; 95% CI: 0,7–3,3; p=0,24). Противоположная ситуация наблюдалась с небольшими клинически значимыми ГО. Они доминировали у пациентов старше 75 лет (OR=2,5; 95% CI: 0,5–11,9; p=0,24). Однако статистически значимые различия по кровотечениям между возрастными группами не выявлены. Наиболее чаще в обеих группах наблюдалось непродолжающееся носовое кровотечение (6,4%) и макрогематурия (3,6%).

Итак, хочется отметить, что причины смерти у пациентов с ТГВ были разные и они не зависели от вида провоцирующего фактора ТГВ. Но все-таки, в большей степени от ОИМ скончались пациенты пожилого возраста, а ОНМК стал причиной летального исхода пациентов старше 75 лет. В общей группе пациентов смерть от ТЭЛА встречалась в равном процентном соотношении. Нельзя не отметить и большой процент кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии у исследуемых обеих возрастных групп, но степень его была различна.

В выбранной нами возрастной группе пациентов с ТГВ отмечалась высокая смертность – 22,9%, однако скорость и время наступления смерти не зависели от вида фактора риска развития ТГВ. При идиопатическом тромбозе глубоких вен смертельного исхода не было.

3.4. Тяжесть исхода тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возрастов в зависимости от вида антикоагулянтной терапии

Согласно современным клиническим рекомендациям по лечению пациентов с ТГВ у практикующего врача есть возможность выбора лечения в зависимости от различных факторов (российские клинические рекомендации по лечению ВТЭО, ESVS). Учитывая ранее описанные особенности пациентов пожилого и старческого возрастов (большое количество сопутствующей патологии, особенности системы коагуляции и иммунного ответа), надо отдать предпочтение консервативной терапии: схеме гепарин + варфарин, а также НОАК. В нашей работе схема консервативной терапии лично обсуждалась с пациентами. Выбор препарата из возможных вариантов основывался на финансовой возможности пациента и удобства схемы приема терапии. Таким образом, у нас получилось следующее распределение по вариантам терапии (таб. 18).

Таблица 18 - Антикоагулянтная терапия у пациентов с ТГВ пожилого и старческого возрастов

Терапия	n =140 (%)	Пожилые, n=89 (63,6%)	Старческие, n=51 (36,4%)	OR, 95% CI	p
Гепарин + варфарин	39 (27,9%)	24 (27,0%)	15 (29,4%)	-	0,27
Ривароксабан	79 (56,4%)	54 (60,7%)	25 (49%)	1,6 (0,8-3,2)	0,23
Апиксабан	22 (15,7%)	11 (12,4%)	11 (21,6%)	1,9 (0,7-4,9)	0,15

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). Однако, даже несмотря на такие видимые отличия в терапии при распределении по возрасту, статистически значимых различий получено не было.

Учитывая высокий процент осложнений на фоне антикоагулянтной терапии, мы дополнительно рассмотрели неблагоприятные исходы на фоне разной тактики антикоагулянтной терапии. Результаты представлены в таблице (таб. 19).

Таблица 19 - 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) (рис. 20).

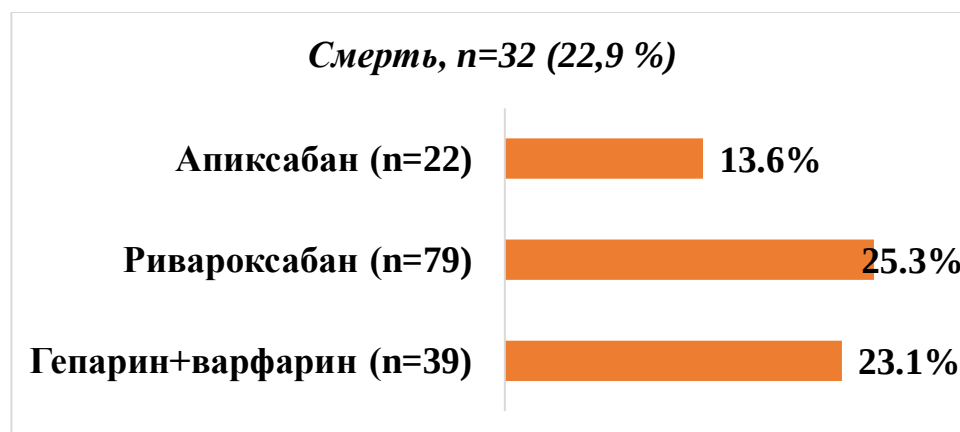


Рисунок 20 - Распределение смертельного исхода в зависимости от схемы лечения

Кровотечение на фоне терапии также в большинстве случаев у пациентов, принимающих ривароксабан, составило 27,8% (n=22), чуть меньший процент пациентов с кровотечением был в группе исследуемых, принимающих апиксабан 22,7%. При сравнении групп пациентов, принимающих стандартную терапию и ривароксабан, видно, что на фоне стандартной терапии кровотечение встречалось примерно в 1,5 раза реже, чем при приеме НОАК (OR=2,1; 95% CI: 0,8–5,8; p=0,1).

Интересные данные получены при распределении пациентов по эпизоду рецидива в зависимости от схемы антикоагулянтной терапии. В данном случае минимальное количество рецидивов было у пациентов, принимавших ривароксабан 6,3%. В 2 раза чаще наблюдался рецидив при схеме лечения апиксабаном и гепарином+варфарином - 13,6% и 12,8%, соответственно.

Таким образом, по нашим данным у пациентов пожилого и старческого возрастов наибольшее количество летальных исходов и кровотечений на

фоне антикоагулянтной терапии и наименьшее количество рецидивов отмечалось на терапии препаратом ривароксабан.

Учитывая высокий процент кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии, мы провели сравнительный анализ типов кровотечения в зависимости от получаемой терапии. Результаты представлены в таблице (таб. 20).

Таблица 20 - 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%)	-
Вид кровотечения:			
Малые ГО:			
1-десневые	2 (5,1%)	2 (2,5%)	2 (9,1 %)
2-ректальное	-	2 (2,5%)	1 (4,5%)
3-маточные	-	1 (1,3%)	-
4-гифема	-	4 (5,1%)	1 (4,5%)
5-непродолжающееся носовое кровотечение	1 (2,6%)	7 (8,9%)	1 (4,5%)
Небольшие клинически значимые ГО:			
1-длительное носовое	-	2 (2,5%)	-
2-макрогематурия	2 (5,1%)	3 (3,8%)	-
3-обширная гематома	-	1 (1,3%)	-
4-ЖКК по типу «кофейной гущи»	1 (2,6%)	-	-

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.

При распределении по локализации геморрагического осложнения макрогематурия в большем проценте случаев встречалась при терапии гепарин + варфарин, чем при приеме ривароксабана (5,1% против 3,8%; $OR=1,4$; 95% CI: 0,2–8,6; $p=0,73$). В свою очередь длительное носовое кровотечение и обширная гематома бедра наблюдались только на фоне приема ривароксабана, (2,5% и 1,3% соответственно). Желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) по типу «кофейной гущи» было диагностировано только у одного пациента, получающего варфарин.

За период наблюдения с 2014 по 2019 годы количество кровотечений составило 23,6% ($n=33$). 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. 21).

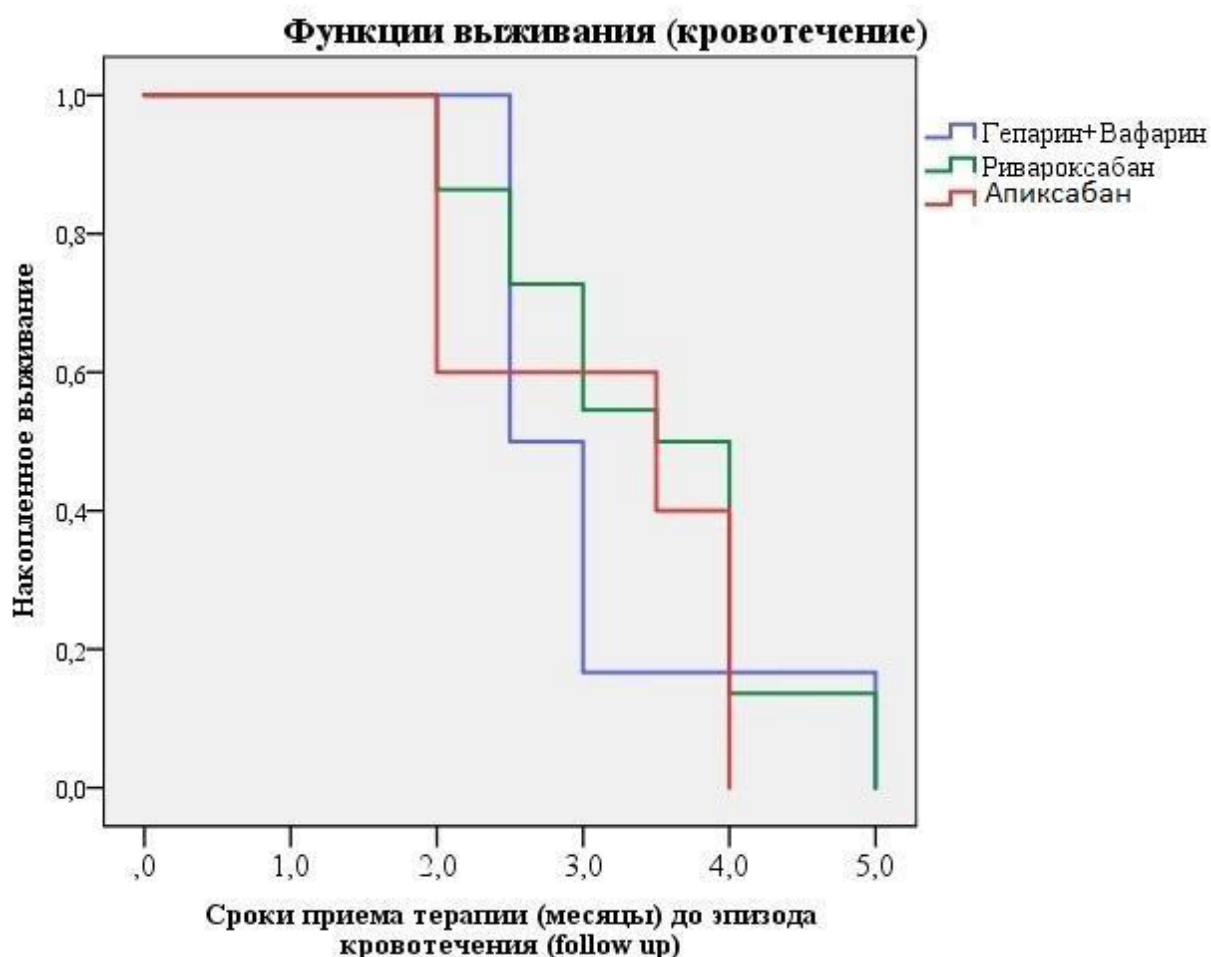


Рисунок 21 - Сравнение срока наступления нежелательного явления (кровотечение) в зависимости от вида антикоагулянтной терапии

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 (таб. 21).

Таблица 21 - 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, 100% (n=3) летальность определялась у всех пациентов с онкологической патологией (рис. 22).

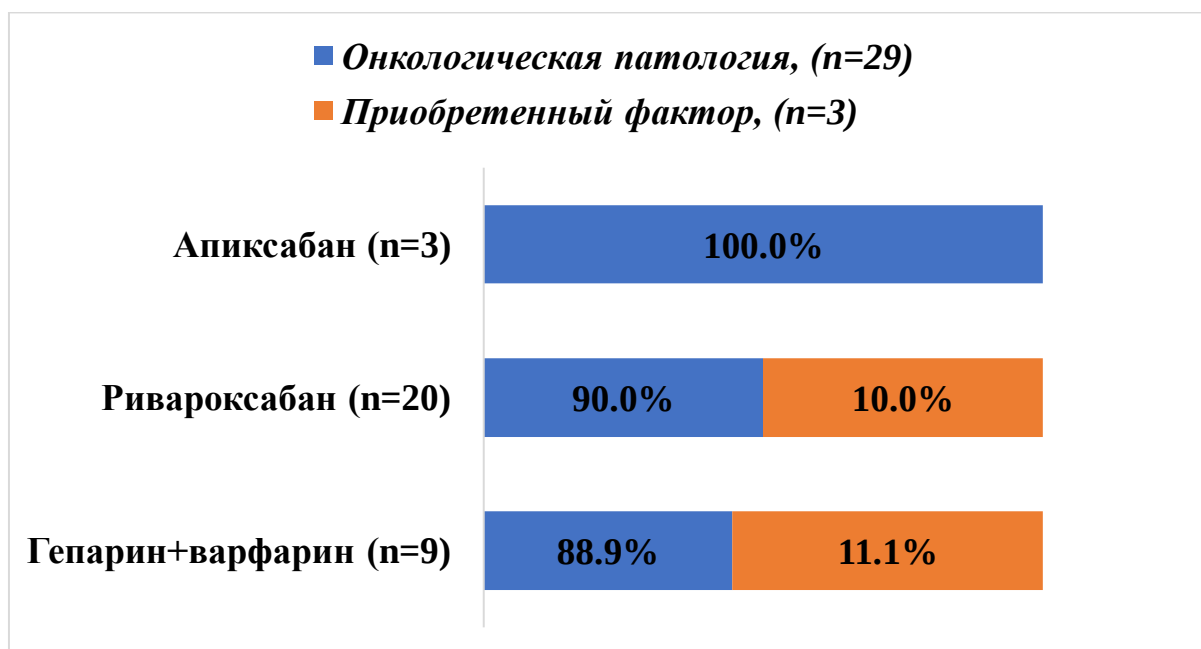


Рисунок 22 - Смертность в зависимости от фактора риска и вида антикоагулянтной терапии

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 лежат 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 A(II) и B(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-O(I) группы крови, в особенности A(II) и B(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.

3.5 Обсуждение результатов

Согласно нашим данным в общей группе исследуемых пациентов (n=140) более чем в 50% (n=76) случаев без значимой разницы по возрасту и полу наблюдался идиопатический ТГВ. Главным фактором риска развития тромбоза глубоких вен в нашей работе являлся онкологический процесс, что согласуется с результатами современных международных исследований. Так, по данным Walker AJ et. al. у пациентов в возрасте старше 60 лет риск развития ТГВ в 1,5 раза выше при наличии онкологического процесса, чем у пациентов более молодого возраста (OR = 1,5; CI: 1,4-1,6) [105]. К сожалению, в литературе почти нет информации об идиопатическом ТГВ среди пожилых пациентов, что может косвенно свидетельствовать о влиянии возраста старше 60 лет на повышенный риск развития ТГВ при отсутствии других триггеров. Наше предположение подтверждает в своей работе Xing F. et. al. По данным его исследования пожилой возраст значительно повышает риск развития ТГВ по сравнению с молодыми пациентами (OR=1,074; p=0,001) даже при отсутствии других факторов риска [85]. По нашим данным травма занимает третье место при распределении факторов риска у пациентов данной возрастной группы, причем у лиц старше 75 лет травма конечностей встречалась значительно чаще, чем у пожилых пациентов (OR=2,7; p=0,23). Полученные данные сопоставимы с мировыми исследованиями, в которых травма у пациентов старше 60 лет с ТГВ встречается так же часто, как и онкология. Например, Van Gent JM et al в своём исследовании доказал, что тромбоз глубоких вен развивался у пациентов мужского пола в возрасте старше 60 лет в 3,6 раза чаще при наличии тяжелой травматологической патологии [102]. Также Wakabayashi H et. al. в своей статье написал, что не только тяжелая травма, но также плановая артроскопия, рецидивирующие артриты и коллагенозы являются серьезными триггерами развития ТГВ. Автор рекомендует рассматривать данные заболевания как факторы риска развития ВТЭО [32]. Схожие данные описывает и Fukushima K et. al. в своих работах. По данным автора после

артроскопии тазобедренного сустава более чем в 10% случаев выявляли бессимптомный ТГВ [56].

Однако, несмотря на большое количество материала в научной литературе по факторам риска развития ТГВ именно у пациентов пожилого и старческого возрастов, данная проблема остается не до конца изученной. Остаются открытыми вопросы по поводу, так называемого, идиопатического тромбоза глубоких вен, причин и триггерных факторов его развития.

Несмотря на небольшое количество пациентов в сравниваемых группах, мы получили весьма любопытные результаты, показав, что не-О(I) группы крови могут являться фактором риска ТГВ, в том числе и в старшей возрастной категории. В нашем исследовании не-О(I) группы крови встречались в 5 раз чаще, чем О(I) среди пациентов с ТГВ и в 1,5 раз чаще, чем в контрольной группе. Полученные нами результаты сопоставимы с работами других авторов. Так, в исследовании Shusterman M. et al. был показан значительный риск тромбоэмболии легочной артерии у мужчин с не-О(I) группами крови (OR=4,94; 95% CI: 1,37–17,85; p=0,02) [87]. В свою очередь Fang C. et al. установил, что у пациентов мужского пола старше 65 лет с не-О(I) группами крови не повышался риск ТГВ (OR=0,88; 95% CI: 0,80–0,96; p<0,001) [53]. Подобные результаты мы получили и в нашей работе с незначительным преобладанием ЧВ не-О(I) групп крови среди женщин, в основном за счет В(III) группы крови. Схожие результаты были описаны в 2015 году авторами Baudouy D. et al., которые отмечали, что риск ТГВ в 2,5 раза превышал у пациентов с В(III) группой крови (OR=2,7; 95% CI: 1,1–6,2; p=0,03), а группы крови А(II) и АВ(IV), напротив, не связаны ни с риском венозного тромбоза, ни с его рецидивом [36]. В этой же работе было указано, что В(III) группа крови была наиболее характерна для женщин. В нашем исследовании среди пациентов с ТГВ В(III) группа крови также выявлялась чаще всего (34,5%) и была почти в 4 раза выше, чем в контроле (OR=3,8; 95% CI: 1,4–10,5; p=0,008). К тому же, среди женщин с ТГВ группа крови В(III) встречалась в 50,0% наблюдений и была в 2,5 раза выше, чем у

мужчин этой же группы. Отдельно стоит добавить, что не-O(I) группы крови ассоциировались с риском ТГВ в основном в группе пожилого возраста, то есть у пациентов до 75 лет.

По результатам нашего исследования онкологическая патология занимает лидирующее место среди факторов риска развития ТГВ у пациентов старше 60 лет после идиопатического ТГВ. Подобные данные сопоставимы с мировыми научными исследованиями. По данным Соколова Н.Ф. и соавторов, онкология является основным предрасполагающим фактором риска у развития ВТЭО у пациентов пожилого и старческого возрастов [22]. В свою очередь важным является не только факт наличия онкологического процесса, но и его локализация. Подтверждение данного факта мы нашли в работе Streiff M.B., в которой описано, что повышенный риск ТГВ среди онкологических больных зависит от локализации первичного участка, стадии и гистологического заключения [94]. Согласно нашим результатам, наиболее часто онкологический процесс наблюдался в органах малого таза, независимо от возраста и пола. При распределении пациентов на возрастные группы для исследуемых пожилого возраста был характерен рак желудка, а старческого – рак поджелудочной и предстательной желез. Подобные результаты частично сопоставимы с исследованием Timp JF et. al., в котором описано, что рак поджелудочной железы, мозга, легких и яичников соотносится с высоким риском развития ТГВ, а более низким риском обладала онкологическая патология молочной и предстательной желез [98]. Также Walker AJ в своем исследовании утверждает, что абсолютными высокими рисками развития ТГВ характеризуются в первую очередь новообразования в грудной и брюшной полости [58]. Однако существуют исследования, которые указывают, что ни локализация онкологического процесса, никакие другие его характеристики не определяют повышенный риск развития ТГВ. По данным Rollins K et. al. неоадьювантная химиотерапия была единственным фактором, достоверно увеличивающим количество предоперационных ($P=5\ 0,038$) и общих ($P=5$

0.032) ТГВ [84]. Sinnamon, A.J. et. al. также утверждает, что частота ТГВ на 9.3% выше у пациентов, получавших неoadъювантную химиотерапию и хирургическое лечение, по сравнению с группой исследуемых, получавших только оперативное лечение [89].

У преимущественного количества пациентов с ТГВ определялись как «большие», так и «малые» признаки системной воспалительной реакции. Согласно данным Brun-Buisson С. синдром системного воспалительного ответа присутствует у трети стационарных больных с ТГВ и более 50% всех пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии [37]. По результатам нашей работы были выявлены интересные показатели по взаимосвязи тромбоцитоза и повышенного уровня креатинина и ТГВ. У пациентов с ТГВ тромбоцитоз в крови определялся реже, чем в контрольной группе (45,7% против 55,1%; OR=1,4; 95% CI: 0,8–2,6; p=0,203). Однако, в современных научных трудах описываются обратные данные. В работе 2015 года авторы Pate A., Baltazar G.A., Labana S. et al. показали положительную взаимосвязь тромбоцитоза с венозной тромбоэмболией и даже среднее значение тромбоцитов было выше у пациентов с ТГВ ($291,5 \pm 18,8 \times 10^9/\text{л}$ против $241,7 \pm 8,5 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$). Во многих работах встречалась информация о повышении уровня сывороточного креатинина у пациентов именно старше 60 лет, без выраженной и доказанной почечной недостаточности. Tiaj JY. et al. в своей работе указывает, что сам возраст влияет на уровень креатинина. В частности, отмечался прогрессирующий рост уровня креатинина сыворотки крови у пациентов в возрастной группе от 60 до 80 лет [96]. По нашим данным, повышенный уровень креатинина наблюдался в 2,3 раза чаще у пациентов с ТГВ по сравнению с больными из группы контроля, при условии одной возрастной группы (37,1% против 15,9%, соответственно; OR=3,1; 95% CI: 1,5–6,5; p=0,001). Подобные результаты дают нам возможность предполагать, что повышенный уровень креатинина более 120 мкмоль/л у пожилых пациентов может являться косвенным критерием тяжести ТГВ.

Согласно нашим данным, скорость и время наступления смерти не зависит от вида фактора риска развития ТГВ. Эти данные относительно подтверждаются в некоторых научных работах. Так, в своем труде Jansses-Neijnen et. al. утверждает, что наиболее частой причиной смертельного исхода пациентов с ТГВ является развитие в отдаленном периоде хронической болезни легких и прогрессирование сердечно - сосудистых заболеваний [63]. Подобные данные описывает и Kong J, утверждая, что даже при перенесенном раке мочевого пузыря с ТГВ в анамнезе основная причина смертельного исхода - хроническая сердечно-легочная патология [66]. Согласно нашим результатам, кровотечение на фоне антикоагулянтной терапии диагностировали в 23,6 % случаев. У пожилых пациентов в 1,5 раза чаще наблюдалось малое кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии, в отличие от больных старше 75 лет – в 2,5 раза больше эпизодов среднего кровотечения. К сожалению, в современной литературе нет данных по рискам существенных кровотечений у пожилых пациентов в зависимости от веса. Shinohara M. et. al. в своей работе утверждает, что наибольший риск кровотечения имели восьмидесятилетние пациенты, принимающие НОАК с низким индексом массы тела.

В нашей работе у пациентов пожилого и старческого возрастов наибольшее количество летальных исходов и кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии и наименьшее количество рецидивов ВТЭ отмечалось на терапии ривароксабаном. Graham DJ в своей работе утверждает, что у пациентов старше 75 лет применение ривароксана ассоциировалось со значительно большей смертностью по сравнению с применением других НОАК, в частности дабигатран [60]. Но есть сообщения о том, что применение НОАК, в частности дабигатрана, связано с более высоким риском желудочно-кишечных кровотечений у пожилых людей [100]. В нашей работе минимальное количество эпизодов кровотечения было выявлено на терапии гепарин + варфарин. Однако, согласно данным Büller HR применение НОАК не уступало высококачественной стандартной

терапии и вызывало значительно меньшее кровотечение у широкого спектра пациентов с венозной тромбоэмболией, включая пациентов с тяжелой легочной эмболией [38]. А по данным Agnelli G et. al., клинически значимое кровотечение имело место у 4,3% пациентов в группе апиксабана по сравнению с 9,7% пациентов в группе традиционной терапии (95% CI: 0,36-0,55; $P < 0,001$) [29]. При рассмотрении категоризации риска кровотечения Американского общества торокальных хирургов ACCP 9 (American College of Chest Physicians) при ТГВ на антикоагулянтной терапии видно, что пациенты старшей возрастной группы, как правило, относятся к категории высокого риска кровотечения. Согласно данным ACCP 9 пациентам пожилого и старческого возрастов не рекомендована антикоагулянтная терапия более 3 месяцев [30].

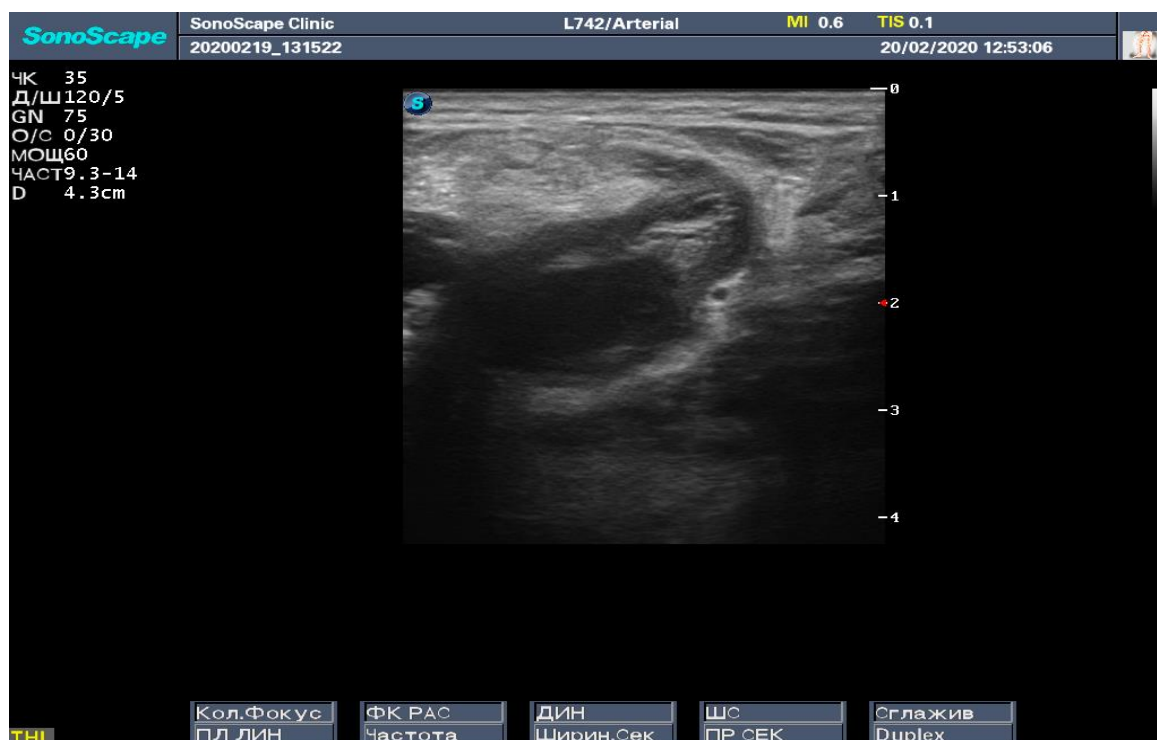
При сопоставлении наших результатов с данными мировых научных исследований очевидно, что многие выводы соответствуют общему видению данной проблемы другими авторами из разных стран. Однако, есть и иные результаты, что доказывает необходимость дополнительных исследований в области выбранной нами темы.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Клинический случай №1

Пациент Л. 78 лет поступил в СПб НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе 17.02.2020 с диагнозом тромбофлебит глубоких вен нижней конечности слева. Больной предъявлял жалобы на боль в области левого бедра и отека левой нижней конечности в течение трех дней. Клинически у пациента отмечался отек, гиперемия всей левой нижней конечности от стопы до паховой складки, болезненность при пальпации в верхней трети бедра. Из сопутствующих заболеваний выявлено ИБС, гипертоническая болезнь 3 ст., облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей.

При поступлении отмечается отек всей левой нижней конечности, болезненность при пальпации голени и стопы. Тахикардии, одышки, лихорадки у пациента не было. В анализах крови наблюдался умеренный лейкоцитоз $10 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево и тромбоцитоз отсутствовал. Балл SIRS 0,5. По ЭКГ синусовая брадикардия 52 в минуту. Тенденция к отклонению ЭОС влево. Гипертрофия левого желудочка. Диффузные реполяризационные нарушения, наиболее выражены в области верхушки и боковой стенки. По данным УЗДС левой н/к отмечается тромбоз наружной подвздошной вены, верхней трети поверхностной вены бедра, верхней трети большой подкожной вены, подколенной вены.



Снимок с УЗ-аппарата: тромботические массы в просвете сафено-фemorального соустья.

У пациента не было обнаружено провоцирующего фактора риска развития ВТЭО, поэтому тромбоз глубоких вен считается идиопатическим.

Была назначена антикоагулянтная терапия Апиксабан в лечебной дозировке на 6 месяцев. Компрессионная терапия не назначалась ввиду наличия у пациента ОАСНК, так как учитывался высокий риск развития трофических дефектов стопы. За время лечения геморрагических осложнений получено не было. При контрольных осмотрах положительная динамика. Спустя 6 месяцев от начала лечения – тромботические массы в просвете глубоких вен левой нижней конечности не обнаружены.

Клинический случай №2

Пациентка Н. 72 лет поступил в СПб НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе 14.01.2019 с диагнозом тромбоз глубоких вен левой нижней конечности. При поступлении предъявляла жалобы на отек левой нижней конечности до середины голени, боль в области икроножной мышцы при тыльном сгибании стопы и при пальпации, одышку при физической нагрузке. Из анамнеза длительное время страдает варикозной болезнью обеих нижних конечностей, ХВН 3 степени. Сопутствующая патология: ИБС. Гипертоническая болезнь III ст. Артериальная гипертензия 2 ст. Риск ССО 4.

При физикальном обследовании определялся отек левой нижней конечности до подколенной ямки +3 см по сравнению с контрлатеральной конечностью, болезненность при пальпации, усиление венозного рисунка стопы и голени. Пульс 71 уд/мин, ЧДД в покое – 17 в мин. Балл SIRS – 0. При лабораторном обследовании – снижение гемоглобина до 105 г/л, в остальном без отклонений. Д-димер 157 нг/л. Группа крови B(III) RhD+.



ЭКГ – 71 в мин., НБПНПГ. По рентгенографии органов грудной клетки инфильтративных изменений не выявлено. По данным дуплексного ультразвукового исследования –гипоэхогенные тромботические массы без признаков флотации в просвете подколенной и н/3 бедренной вен. Вены голени проходимы. В результате опроса и обследования этиологического фактора ТГВ обнаружено не было.

Учитывался низкий риск развития геморрагического осложнения по шкале рекомендациям ISTH (сумма баллов 1), поэтому пациентке была назначена терапия препаратом Ривароксабан в лечебной дозировке на 6 месяцев, компрессионный трикотаж 2 класс компрессии чулок, венотоники, и симптоматическая терапия. При регулярных контрольных осмотрах - положительная динамика. Однако через 3 месяца от начала терапии у

пациентки отмечается большое клинически не значимое геморрагическое осложнение – макрогематурия. Антикоагулянтная терапия была отменена. Макрогематурия купирована в течение 2-х суток. При контрольном осмотре – лизис тромботических масс на 70%. Принято решение антикоагулянтную терапию не возобновлять. При контрольном осмотре через 6 месяцев от начала лечения тромботические массы в просвете глубоких вен правой нижней конечности отсутствовали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбоз глубоких вен – жизнеугрожающее заболевание, приобретающее особую опасность у лиц пожилого и старческого возрастов ввиду их функциональных и физиологических особенностей. Основной задачей лечащего врача при появлении тромбоза глубоких вен у пожилого пациента не только назначение соответствующее современным клиническим рекомендациям лечения, но и соблюдение баланса вреда и пользы от назначенной терапии. К сожалению, схемы лечения тромбоза глубоких вен в современном мире не отличаются у пациентов согласно возрастным особенностям, что, конечно, затрудняет подход в выборе лечебного препарата и длительности приема.

В работе были подробно исследованы уже известные факторы риска развития ТГВ. Согласно многократным научным исследованиям, для большинства пациентов пожилого и старческого возраст риск развития ТГВ в первую очередь ассоциирован с онкологической патологией. Конечно, в результате комплексного обследования у достаточно большого количества пациентов пожилого возраста с тромбозом глубоких вен выявлялся онкологический процесс на разной стадии. Однако, по результатам нашей работы, в большем проценте случаев ТГВ появлялся у пожилых пациентов без видимого этиологического фактора, так называемый идиопатический тромбоз глубоких вен. Идиопатический тромбоз глубоких вен был преобладающим как у пожилых, так и у старческих пациентов, как у мужчин, так и у женщин.

Если рассматривать стратификацию онкологического процесса как фактора риска развития ТГВ у пациентов пожилого и старческого возрастов, то в наибольшем проценте случаев онкологическая патология встречалась в органах малого таза как у женщин, так и у мужчин.

Известно, что не-О(I) группа крови является одним из наследственных факторов риска развития ТГВ. Наше исследование доказывает, что данный факт относится не только к молодому возрасту, но и к лицам старше 60 лет,

особенно это актуально для лиц пожилого возраста. При сравнении с контрольной группой, пациентов не-O(I) группой крови с ТГВ было 83,6 % против 53%. Но более наглядным является распределение группы крови O(I) -у пациентов с ТГВ – 16,4 %, в контрольной группе – 47,0 %. Интересным является тот факт, что у женщин пожилого возраста чаще всего встречалась группа крови В: 50,7 % у пациенток с ТГВ и 7,1 % у женщин в контрольной группе. Возможно, группу крови В можно считать как фактор риска развития ТГВ именно для представительниц женского пола старше 60 лет, однако данное утверждение требует дополнительных исследований.

В клинике сердечно-сосудистой хирургии НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в 2006 году, на основании уже известных критериев системной воспалительной реакции, разработаны «малые» критерии, которые также активно используются в клинической практике. И на основании нашей работы именно «малые» критерии могут рассматриваться как косвенные маркеры тяжести ВТЭО именно у лиц пожилого и старческого возрастов с ТГВ. Так, умеренный лейкоцитоз был преимущественно у пациентов с ТГВ, по сравнению с группой контроля (39,5 % против 20,3 %; OR=2,5; 95% CI: 1,3-5,0; $p<0,006$). При этом большие, так называемые основные, признаки SIRS можно рассматривать как предикторы тяжелого ВТЭО скорее более для пациентов пожилого возраста. Однако при сравнении с контрольной группой большие признаки SIRS более характерны для пациентов контрольной группы (34,8% против 10,7%; OR=4,4; 95% CI: 2,1–9,2; $p<0,001$). Также на основании тщательного разбора биохимического анализа крови всех пациентов был выявлен повышенный уровень креатинина у пациентов именно пожилого возраста без выраженной почечной патологии. Эти же данные подтверждаются при сравнении пациентов с ТГВ и из группы контроля (37,1% против 15,9%, соответственно; OR=3,1; 95% CI: 1,5–6,5; $p=0,001$). Учитывая внушительное количество пациентов с такими данными с ТГВ, можно выдвинуть предположение, что повышенный уровень креатинина более 120 мкмоль/л у пожилых пациентов может являться

косвенным критерием тяжести ТГВ, однако данный факт также требует дополнительных исследований. Также заинтересовал высокий уровень тромбоцитов $> 250 \times 10^9/\text{л}$ в крови у пациентов пожилого и старческого возрастов с ТГВ – 45,7%. Однако при сравнении с группой контроля стало очевидно, что тромбоцитоз в группе контроля встречался чаще, чем у пациентов с ТГВ (группе (45,7% против 55,1%; OR=1,4; 95% CI: 0,8–2,6; $p=0,203$).

При рассмотрении результатов лечения в отдаленном периоде летальность составила 22,9 % в общей группе пациентов с ТГВ, основной причиной смерти была ТЭЛА. А при распределении по возрасту у пожилых пациентов летальность чаще была от ОКС, среди пациентов старше 75 лет – от ОНМК. Стоит отметить, что скорость и время наступления летального исхода не зависели от вида фактора риска развития ТГВ. В качестве осложнений антикоагулянтной терапии также были рассмотрены кровотечения различной степени: малое, среднее и большое. Кровотечение на фоне антикоагулянтной терапии диагностировали в 23,6 % случаев. У пожилых пациентов в 1,5 раза чаще наблюдалось малое кровотечения, в отличие от больных старше 75 лет – в 2,5 раза больше эпизодов среднего кровотечения. Большие кровотечения не были зарегистрированы.

Были рассмотрены исходы и осложнения в зависимости от схемы лечения ТГВ. У пациентов пожилого и старческого возрастов наибольшее количество летальных исходов и кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии и наименьшее количество рецидивов отмечалось на терапии препаратом ривароксабан. Минимальное количество эпизодов кровотечения было выявлено на терапии гепарин+варфарин. Вероятнее всего, наиболее «выгодным» препаратом при рассмотрении риска кровотечения и летального исхода является апиксабан. При всех схемах лечения антикоагулянтной терапии кровотечение наступало примерно в одно время, в среднем – через 2-3 месяца. Наибольшая смертность на любой терапии наблюдалась у

пациентов с онкологией. При идиопатическом тромбозе глубоких вен смертельного исхода не было.

Таким образом, данная работа ещё раз доказывает актуальность выбранной темы. Недостаточная информативность в вопросах этиологии, патогенеза и лечения ТГВ именно у пациентов пожилого и старческого возрастов вызывает у лечащего врача целый ряд вопросов. В результате нашей работы мы постарались раскрыть новый этиологический фактор развития ТГВ, а также определить возможно новые предикторы тяжелого ТГВ. Были подробно рассмотрены основные антикоагулянтные препараты, используемые для лечения ТГВ, в связи с отдаленным их влиянием именно у пациентов пожилого возраста.

ВЫВОДЫ

1. В 50% случаев у пациентов пожилого и старческого возраста фактор риска развития подтвержденного тромбоза глубоких вен нижних конечностей выявить не удалось, то есть тромбоз глубоких вен нижних конечностей носил идиопатический характер.
2. Не-O(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 B(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-O(I) группами крови (A(II) и B(III)). Возраст, пол, параметры SIRS не влияли на повышение риска смертельного исхода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лицам пожилого и старческого возрастов с не-О(І) группой крови, в особенности пациентам женского пола с группой крови В(ІІІ) 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 СОКРАЩЕНИЙ

АФП	—	альфафетопроtein
ВТЭО	—	венозные тромбозмболические осложнения
ГО	—	геморрагические осложнения
ДИ	—	доверительный интервал
МНО	—	международное нормализованное отношение
НМГ	—	низкомолекулярный гепарин
НОАК	—	новые пероральные антикоагулянты
НФГ	—	нефракционированный гепарин
ПСА	—	простатспецифический антиген
ПТБ	—	посттромботическая болезнь
ПТФС	—	посттромбофлебитический синдром
РЭА	—	посттромботическая болезнь
СА 125	—	углеводный антиген 125
СА 19-9	—	углеводный антиген 19-9
СИРС	—	системная воспалительная реакция
ТГВ	—	тромбоз глубоких вен
ТЭЛА	—	тромбозмболия легочной артерии
УЗДГ	—	ультразвуковое дуплексное сканирование
ХВН	—	хроническая венозная недостаточность
ХГЧ	—	хорионический гонадотропин
ЧВ	—	частота встречаемости

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богдалец, Л.Е. Венозные трофические язвы. Возможности современной флебологии в решении старой проблемы / Л.Е. Богдалец // Регулярные выпуски «РМЖ». – 2010. – № 17. – С. 1060–1063.
2. Великая, О.В. Провоторов В.М. Профилактика венозного тромбоза у больных хронической обструктивной болезнью легких / О.В. Великая, В.М. Провоторов // Клиническая медицина. – 2011. – № 6. – С. 4–7.
3. Дворецкий, Л.М. Пожилой больной в практике терапевта / Л.М. Дворецкий // Регулярные выпуски «РМЖ». – 2017. – № 20. – С. 2.
4. Затевахин, И.И. Золкин В.Н. Тромболитическая терапия у больных с тромбозом легочной артерии и тромбозом глубоких вен / И.И. Затевахин, В.Н. Золкин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 13–17.
5. Золотухин, И.А. Изолированное удаление притоков несостоятельной большой подкожной вены приводит к восстановлению функции ее клапанов / И.А. Золотухин, Е.И. Селиверстов // Флебология. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 119–125.
6. Калинин, Р.Е. Ультразвуковая динамика лизиса верхушки тромба как объективный критерий эффективности антикоагулянтной терапии при венозном тромбозе / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков // Хирургия. – М., 2016. – Т. 2. – С. 61–65.
7. Кириенко, А.И. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга / А.И. Кириенко, Е.П. Панченко // Планида. – М., 2012. – С. 336.
8. Кириенко, А.И. Оценка эффективности гепаринов различной молекулярной массы и длительности их применения в лечении больных с острым венозным тромбозом / А.И. Кириенко, С.Г. Леонтьев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 18–28.
9. Лагута, П.С. Венозные тромбозы: современное лечение / П.С. Лагута // Атеротромбоз. – 2015. – № 2. – С. 7–16.

10. Лебедев, А.К. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей / А.К. Лебедев, О.Ю. Кузнецова // Клинические рекомендации. – 2015. – С. 13.
11. Мидленко, В.И. Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста после холецистэктомии / В.И. Мидленко, А.В. Зайцев и др. // Молодой ученый. – 2015. – № 2. – С. 64-67.
12. Нохрин, С.П. Оптимизация диагностики и лечения критической ишемии нижних конечностей у больных с высоким хирургическим риском / С.П. Нохрин // автореферат диссертации доктора мед. наук. – СПб., 2007. – С.52.
13. Ованесов, М.Д. Тромботические осложнения в онкологии: опыт, реализованный на практике / М.Д. Ованесов, А.В. Маджуга // Практическая онкология. – 2001. – Т. 1, № 5. – С. 12-15.
14. Островерхов, Г. Е. Мигрирующий тромбофлебит и его лечение / Г.Е. Островерхов // Флебология. – 2010. Т. 4, № 1. – С. 72-79.
15. Петриков, А.С. Развитие посттромботической болезни на фоне пролонгированной антитромботической терапии с учетом содержания маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции / А.С. Петриков, Д.В. Дудин // Флебология. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 275-284.
16. Покровский, А.В. Острые венозные тромбозы системы нижней полой вены / А.В. Покровский, С.В. Сапелкин // Клиническая ангиология: Руководство. – М., 2004. – Т. 2. – С. 645-650.
17. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 5.
18. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 16.

19. Рыбакова, М.Г. Сепсис: от синдрома системной воспалительной реакции до органной дисфункции / М.Г. Рыбакова // Архив патологии. – 2021. – Т. 83, № 1. – С. 67-72.
20. Савельев, В.С. Флебология / В.С. Савельев // М., Медицина. – 2001. – С. 659.
21. Савельев, В.С. Флебология: Руководство для врачей / В.С. Савельев, В.А. Гологорский // М., Медицина. – 2001. – С. 641.
22. Соколов, Н.Ф. Тромбоэмболия легочной артерии: современные принципы диагностики и лечения / Н.Ф. Соколов // Острые неотложные состояния в практике врача. – 2007. – № 1. – С. 40-53.
23. Сорока, В.В., Нохрин С.П. Способ прогнозирования клинических исходов у больных с критической ишемией нижних конечностей / В.В. Сорока, Нохрин С.П. // патент на изобретение №RU 2323680 С1. – СПб. – 2006.
24. Сорока, В.В., Андрейчук К.А. Клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при острых венозных тромбозах / В.В. Сорока, К.А. Андрейчук // СПб, 2014. – С. 14.
25. Ткачева, О.Н. Оптимизация лекарственных назначений у пациентов пожилого и старческого возраста: можно ли победить полипрагмазию? / О.Н. Ткачева, А.П. Переверзев // Регулярные выпуски «РМЖ». – 2017. – № 25 – С. 1826-1828.
26. Шайдаков, Е.В. Тромболизис в лечении острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей / Е.В. Шайдаков, О.И. Царев // Флебология. – 2011. – № 4. – С. 80–86.
27. Шевела, А.И. Флеботромбоз и врожденная тромбофилия / А.И. Шевела и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 95–99.
28. Шевченко, Ю.Л. Основы клинической флебологии / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко // М.: ЗАО «Шико» – 2013. – С. 336.
29. Agnelli, G. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism / G. Agnelli // AMPLIFY Investigators. N Engl J Med. – 2013. – Vol. 369. № 9. – P. 799-808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507>.

30. Akl, E. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / E. Akl, A.J. Comerota // Chest. – 2012. – Vol. 141. № 2. – P. 419-494.
31. Antonijevic, N.M. Dabigatran - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions / N.M. Antonijevic, I.D. Zivkovic // Curr Drug Metab. – 2017. – Vol. 18. № 7. – P. 622-635.
32. Ay, C. Beyer-Westendorf J. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants / C. Ay, J. Beyer-Westendorf // Oncol. – 2019. – Vol. 30. № 6. – P. 897-907.
33. Barger, A.P. Evaluation of the of the hypercoagulable state. Whom to screen, how to test and treat / A.P. Barger, R. Hurley // Postgrad. Med. – 2000. – Vol. 108. № 4. – P. 59-66.
34. Bates, S.M. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / S.M. Bates // Chest. – 2012. – Vol. 141. – P. 351–418.
35. Baudouy, D. B blood group: A strong risk factor for venous thromboembolism recurrence / D. Baudouy, P. Mocerini et. al. // Thromb Res. – 2015. – Vol. 136. № 1. – P. 107-111.
36. Bethishou, L. Management of Venous Thromboembolism in the Elderly: A Review of the Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Laressa Bethishou / L. Bethishou, T. Gregorian // Consult Pharm. – 2018. – Vol. 33. – P. 248-261.
37. Brun-Buisson, C. The epidemiology of the systemic inflammatory response / C. Brun-Buisson // Intensive Care Med. – 2000. – Vol. 26. – P. 64–74.
38. Büller, H.R. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism / H.R. Büller, H. Décousus et. al. // Engl J Med. – 2013. – Vol. 369. № 15. – P. 1406-1415.
39. Busuttill, A. Post Thrombotic Syndrome / A. Busuttill, C. S. Lim // Adv Exp Med Biol. – 2017. – Vol. 906. – P. 363-375.

40. Cakar, M.A. The effect of admission creatinine levels on one-year mortality in acute myocardial infarction / M.A. Cakar, H. Gunduz // *Scientific World Journal*. – 2012. – Vol. 20. № 12. – P. 186-195.
41. Carroll, B.J. Hypercoagulable states in arterial and venous thrombosis: When, how, and who to test? / B.J. Carroll, G. Piazza // *Vasc. Med*. 2018. – Vol. 23. № 4. – P. 388-399.
42. Clagett, G.P. Prevention of venous thromboembolism / G.P. Clagett, F. A. Anderson // *Chest*. – 1998. – Vol. 114. № 5. – P. 531–560.
43. Cohen, A.T. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study / A.T. Cohen, A. Katholing // *Thromb Haemost*. – 2017. – Vol. 117. № 1. – P. 57-65.
44. Cohen, A.T. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of events and associated morbidity and mortality / A.T. Cohen, G. Agnelli et. al. // *VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE)*. *Thromb Haemost*. – 2007. – Vol. 98. № 4. – P. 56-64.
45. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy – III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration // *BMJ*. – 1994. – Vol. 308. – P. 235–246.
46. Collins R. Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomized trials. Antiplatelet Trialists' Collaboration / R. Collins, C. Baigent // *BMJ*. – 1994. – Vol. 309. – P. 1215–1217.
47. Copland, M. Oral Anticoagulation and Hemorrhagic Complications in an Elderly Population With Atrial Fibrillation / M. Copland, I. D. Walker et. al. // *Arch Inter Med*. – 2001. – Vol. 61. № 17. – P. 2125-2128.
48. Creager, M. Vascular disease of the extremities. In *Harrisons principles of internal disease* / M. Creager, V. Dzau // 16 ed. N. York. – 2005. – Vol. 16. – P. 1486-1494.

49. Dentali, F. Role of ABO blood group and of other risk factors on the presence of residual vein obstruction after deep-vein thrombosis / F. Dentali et. al. // *Thromb Res.* – 2014. – Vol. 134. № 2. – P. 264-271.
50. Ellis H. Karl Landsteiner: father of blood transfusion / H. Ellis // *Br J Hosp Med (Lond).* – 2018. – Vol. 79. № 6. – P. 348.
51. Engbers, M.J. Clinical features of venous insufficiency and the risk of venous thrombosis in older people / M.J. Engbers, A. Karasu et. al. // *Br J Haematol.* – 2015. – Vol. 171. № 3. – P. 417-440.
52. Faller, N. Predictors and Causes of Long-Term Mortality in Elderly Patients with Acute Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study / Faller N., Limacher A. et. al. // *Am J Med.* – 2017. – Vol. 130. № 2. – P. 198-206.
53. Fang, C. Race, ABO blood group, and venous thromboembolism risk: not black and white / C. Fang, H.W. Cohen, H.H. Billett // *Transfusion.* – 2013. – Vol. 53. № 1. – P.187-192.
54. Ferroni, P. VEGF gene promoter polymorphisms and risk of VTE in chemotherapy- treated cancer patients / P. Ferroni et. al. // *Thromb Haemost.* 2016. – Vol. 115. № 1. – P.143-151.
55. Fronek, H.S. The Fundamentals of Phlebology: Venous Disease for Clinicians / H.S. Fronek // the Royal Society of Medicine Press limited. – 2010. – P.170-173.
56. Fukushima, K. The incidence of deep vein thrombosis (DVT) during hip arthroscopic surgery / K. Fukushima // *Arch Orthop Trauma Surg.* – 2016. – Vol. 136. № 10. – P. 1431-1435.
57. Galanaud, J.P. Predictors of Post-Thrombotic Ulcer after Acute DVT: The RIETE Registry / J.P. Galanaud, L. Bertolotti et. al. // *Thromb Haemost.* – 2018. – Vol. 118. № 2. – P. 320-328.
58. Galanaud, J.P. The history and historical treatments of deep vein thrombosis / J.P. Galanaud, J.P. Laroche. // *J Thromb Haemost.* – 2013. – Vol 11. № 3. – P. 402-411.

59. Gómez-Jabalera, E. Age-adjusted D-dimer for the diagnosis of deep vein thrombosis / E. Gómez-Jabalera. et. al. // *Phlebology*. – 2018. – Vol. 33. № 7. – P. 458-463.
60. Graham, D.J. et. al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation / D.J. Graham et. al. // *Kelman JA. JAMA Intern Med*. – 2016. – Vol. 176. № 11. – P. 1662-1671.
61. Hirmerova, J. Thrombophilia testing results in patients with a first venous thromboembolic event: should the election criteria for testing be revisited? / J. Hirmerova, J. Seidlerova // *Int Angiol*. – 2017. – Vol. 36. № 2. – P. 167-173.
62. Hisada, Y. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis / Y. Hisada, N. Mackman // *Blood*. – 2017. – Vol. 130. № 13 – P. 1499-1506.
63. Janssen-Heijnen, M.L. Variation in causes of death in patients with non-small cell lung cancer according to stage and time since diagnosis / M.L. Janssen-Heijnen // *Ann Oncol*. – 2015. – Vol. 26. № 5. – P. 902-907.
64. Kakkos, S.K. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis / S.K. Kakkos, M. Gohel et. al. // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. – 2021. – Vol. 61 № 1. – P. 9-82.
65. Kimura, Y. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom data bases. thromboembolism following laparoscopic surgery for gastrointestinal cancer: a single-center, prospective cohort study / Y. Kimura, E. Oki et. al. // *World J Surg*. – 2016. – Vol. 40. № 2. – P. 309–314.
66. Kong, J. Causes of death in long-term bladder cancer survivors: A population-based study / J. Kong, X. Diao et. al. // *Asia Pac J Clin Oncol*. – 2019. – Vol. 15. № 5. – P. 167-174.
67. Königsbrügge, O. Association Between Decreased Serum Albumin With Risk of Venous Thromboembolism and Mortality in Cancer Patients / O.

- Königsbrügge, F. Posch et. al. // *Oncologist*. – 2016. – Vol. 21. № 2. – P. 252-257.
- 68.Kundu, A. Minimizing the Risk of Bleeding with NOACs in the Elderly / A. Kundu, P. Sardar et. al. // *Drugs Aging*. – 2016. – Vol. 33. № 7. – P. 491-500.
- 69.Larsen, A. Treatment-related frequency of venous thrombosis in lower esophageal, gastroesophageal and gastric cancer – a clinical prospective study of outcome and prognostic factors / A. Larsen, J. Frokjaer // *Thromb Res*. – 2015. – Vol. 135. № 5. – P. 802–808.
70. Li, C.Y. Effect of admission blood urea and creatinine levels on mortality in elderly patients with hip fracture / C.Y. Li, X.C. Zhang et. al. // *Zhongguo Gu Shang*. – 2017. – Vol. 30. № 10. – P. 901-905.
- 71.Longo, M.G. Deep venous thrombosis in elderly hospitalized patients: prevalence and clinical features / M.G. Longo // *Aging Clin Exp Res*. – 2005. – Vol. 17. № 1. – P. 42-45.
- 72.Lurie, J.M. Virchow's triad in "silent" deep vein thrombosis / J.M. Lurie et. al. // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. – 2019. – Vol. 7. № 5. – P. 640-645.
- 73.Macedo, K.A. Influence of Direct Oral Anticoagulants on Anti-Factor Xa Measurements Utilized for Monitoring Heparin / K.A. Macedo, P. Tatarian // *Ann Pharmacother*. – 2018. – Vol. 52. № 2. – P. 154-159.
- 74.Ninia, J.G. Obstetric embolic disease / J.G. Ninia // *The Female Patient*. – 2002. Vol. 27. № 3. – P.12-14.
- 75.Nisio M. Di. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review / M. Di Nisio, A. Squizzato // *J. Thromb. Haemost*. – 2007. Vol. 5. № 2. – P. 296–304.
- 76.Ohira,T.ABO blood group, other risk factors and incidence of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE) / T. Ohira // *J Thromb Haemost*. – 2007. – Vol. 5. № 7. – P. 1455-1461.
- 77.Pare, G. Novel association of ABO histo-blood group antigen with soluble ICAM-1: results of a genome-wide association study of 6,578 women. / G. Pare // *PLoS genetics*. – 2008. – Vol. 4. – P. 100-118.

78. Pate, A. Gerard A.B. Systemic inflammatory response syndrome and platelet count $\geq 250 \times 10^9$ are associated with venous thromboembolic disease / A. Pate, Gerard A.B. / A. Pate, A.B. Gerard // *Int J Gen.* – 2015. – Vol. 8. – P. 37–40.
79. Poole, J. Antibodies and their significance in transfusion medicine / J. Poole, G. Daniels // *Transfus Med Rev.* – 2007. – Vol. 21. № 1. – P. 58-76.
80. Poredos, P. In patients with idiopathic venous thrombosis, interleukin-10 is decreased and related to endothelial dysfunction / P. Poredos, M.K. Jezovnik // *Heart Vessels.* – 2011. – Vol. 26. № 6. – P. 596-602.
81. Reiter, M. Deep vein thrombosis and systemic inflammatory response: a pilot trial / M. Reiter // *Wien Klin Wochenschr.* – 2003. – Vol. 115. № 3-4. – P. 111-114.
82. Righini, M. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism / M. Righini, C. Goehring // *Am. J. Med.* – 2000. – Vol. 109. № 5. – P. 357–361.
83. Righini, M. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study / M. Righini et. al. // *JAMA.* – 2014. – Vol. 311. № 11. – P. 1117–1124.
84. Rollins, K. Venous thromboembolism in oesophago-gastric carcinoma: incidence of symptomatic and asymptomatic events following chemotherapy and surgery / K. Rollins et. al. // *Eur J Surg Oncol.* 2011. – Vol. 37. № 12. – P. 1072–1777.
85. Salazar Adum, J.P. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: mortality associated with calf deep vein thrombosis / J.P. Salazar Adum et. al. // *Int Angiol.* – 2017. – Vol. 36. № 6. – P. 553-557.
86. Schueres, D.J. Use of low-molecular-weight heparin and a deep vein thrombosis protocol to prevent DVT in elderly patients with trauma / D.J. Schueres, J. Borrelli // *Jr. Am J Orthop (Belle Mead NJ).* – 2011. – Vol. 40. № 8. – P. 143-147.
87. Shusterman, M. The association between ABO blood types and venous thromboembolism in individuals with a positive antiphospholipid profile is

- varied by sex / M. Shusterman, E. Golub, et. al. // *Lupus*. – 2018. – Vol. 27. № 2. – P. 319-326.
88. Siguret, V. Prevalence of Hereditary Thrombophilia in Patients Older Than 75 Years With Venous Thromboembolism Referred for Thrombophilia Screening / V. Siguret // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2015. – Vol. 70. № 8. – P. 977-981
 89. Sinnamon, A.J. Prospective implementation of a standardized screening protocol for deep venous thrombosis in abdominal surgical oncology patients / A.J. Sinnamon et. al. // *J Surg Oncol*. – 2018. – Vol. 118. № 3. – P. 568-573.
 90. Spiezia, L. ABO blood group and the risk of post-thrombotic syndrome / L. Spiezia // *Ann Hematol*. – 2018. – Vol. 97. № 6. – P. 1057-1060.
 91. Stein, P.D. Matta F. In-Hospital Mortality with Deep Venous Thrombosis / P.D. Stein, F. Matta. // *Am J Med*. – 2017. – Vol. 130. № 5. – P. 596-600.
 92. Stöllberger, C. Drug interactions with new oral anticoagulants in elderly patients / C. Stöllberger // *Expert Rev Clin Pharmacol*. – 2017. – Vol. 10. № 11. – P. 1191-1202.
 93. Streiff, M.B. ABO blood group is a potent risk factor for venous thromboembolism in patients with malignant gliomas / M.B. Streiff, J. Segal // *Cancer*. – 2004. – Vol. 100. № 8. – P. 1717-1723.
 94. Streiff, M.B. Thrombosis in the setting of cancer / M.B. Streiff // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. – 2016. – Vol. 2016. № 1. – P. 196-205.
 95. Sun, X. ABO blood types associated with the risk of venous thromboembolism in Han Chinese people: A hospital-based study of 200,000 patients / X. Sun, J. Feng et. al. // *Sci Rep*. – 2017 – Vol. 7. – P. 425-429.
 96. Tiao, J.Y. The effect of age on serum creatinine levels in an aging population relevance to vascular surgery / J.Y. Tiao, J.B. Semmens // *Cardiovasc Surg*. – 2002 – Vol. 10. № 5. – P. 445-451.
 97. Tiganas, D. Diagnostic value of the clinical probability score of deep venous thrombosis in the elderly / D. Tiganas, R. Durant // *Rev Med Interne*. – 2005. – Vol. 26. № 12. – P. 931-937.

98. Timp, J.F. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis / J.F. Timp, S.K. Braekkan // *Blood*. – 2013. – Vol. 122. № 10. – P. 1712-1723.
99. Tritschler T., Aujesky D. Venous thromboembolism in the elderly: A narrative review / T. Tritschler, D. Aujesky // *Thromb Res*. – 2017. – Vol. 155. – P. 140-147.
100. Undas A. Bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: practical considerations / A. Undas, L. Drabik et. al. // *Pol Arch Intern Med*. – 2020. – Vol. 130. № 1. – P. 47-58.
101. Van Dam, L. F. Management and treatment of deep vein thrombosis in special populations / L. F. Van Dam, F. A. Klok // *Expert Rev Hematol*. – 2018. – Vol. 11. № 9. – P. 685-695.
102. Van Gent, J.M. Risk factors for deepveinthrombosis and pulmonary embolism after traumatic injury: A competing risks analysis / J.M. Van Gent, R.Y. Calvo // *J Trauma Acute Care Surg*. – 2017. – Vol. 83. № 6. – P. 1154-1160.
103. Vazquez-Garza, E. Venous thromboembolism: thrombosis, inflammation and immuno thrombosis for clinicians / E. Vazquez-Garza, C. Jerjes-Sanchez et. al. // *J Thromb Thrombolysis*. – 2017. – Vol. 44. № 3. – P. 377-385.
104. Wakabayashi, H. The risk factor of preoperative deep vein thrombosis in patients undergoing total knee arthroplasty / H. Wakabayashi, M. Hasegawa. et. al // *J Orthop Sci*. – 2017. – Vol. 22. № 4. – P. 698-702.
105. Walker, A.J. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases / A.J. Walker, T.R. Card et. al. // *Eur J Cancer*. – 2013. – Vol. 49. № 6. – P. 1404-1413.
106. Wang, Y. Clinical Risk Factors of Asymptomatic Deep Venous Thrombosis in Patients With Acute Stroke / Y. Wang. Y. Shi. et. al. // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2019. – Vol. 25. – P. 107-116.
107. Xing, F. Admission prevalence of deep vein thrombosis in elderly Chinese patients with hip fracture and a new predictor based on risk

- factors for thrombosis screening. / F. Xing, L. Li, Y. Long, Z. Xiang. // BMC Musculoskelet Disord. – 2018 – Vol. 19(1) – P. 444.
108. Yamada, S.M. Deep Vein Thrombosis in the Lower Extremities in Comatose Elderly Patients with Acute Neurological Diseases / S.M. Yamada, H. Murakami // Yonsei Med J. – 2016. – Vol. 57(2). – P. 388-392.
109. Yamashita, Y. Asymptomatic Lower Extremity Deep Vein Thrombosis - Clinical Characteristics, Management Strategies, and Long-Term Outcomes / Y. Yamashita, H. Shiomi // Circ J. – 2017. – Vol. 81. № 12. – P. 1936-1944.
110. Yayan, J. Relative Risk of Deep Vein Thrombosis in Very Elderly Patients Compared With Elderly Patients / J. Yayan, R. Bals // Clin Appl Thromb Hemost. – 2016. – Vol. 22. № 1. – P. 77-84.