

Е.П. БУРЛЕВА¹, д.м.н., профессор, А.Ю. БРАЖНИКОВ¹, к.м.н., А.Д. БЕЛОВА², к.м.н.

¹ Уральский государственный медицинский университет Минздрава России

² Городская клиническая больница №2, Екатеринбург

Опыт амбулаторного мультидисциплинарного ведения пациентов с венозными тромбозами

Целью работы было обобщение опыта амбулаторного ведения пациентов с тромбозами глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей мультидисциплинарной врачебной командой.

Материалы и методы. Проанализированы три аспекта деятельности: 1. 5-летнее амбулаторное ведение 190 пациентов с ТГВ (1 гр. — 134, стартовая антикоагуляционная терапия (АКТ) в условиях стационара, 2 гр. — 56, стартовая АКТ в амбулаторных условиях). 2. Поиск генетических тромбофилий (n = 18). 3. Амбулаторное ведение пациентов с применением ривароксабана (n = 27). Представлен клинко-диагностический алгоритм ведения пациентов с ТГВ.

Результаты. Выявлено, что стартовая АКТ в условиях стационара и в амбулаторных условиях одинаково эффективна и безопасна, позволяет получить гипокоагуляционный и антитромботический эффекты, достичь реканализации венозного русла различной степени (1 гр. — 85,4%, 2 гр. — 78%) при незначительном числе малых геморрагических осложнений (2,2 и 1,8%). В 5-летнем периоде наблюдения выявлено, что процессы реканализации зависят от распространенности поражения веноз-

ного русла и уровня верхней границы исходного тромбоза, приверженность пациентов к АКТ зарегистрирована в 92,1% случаев, рецидив ТГВ — 2,8% (4 эпизода).

В группе пациентов, обследованных на генетическую тромбофилию, зарегистрированы мутации: FII R506Q 1691 — 33,3%, FII G2021A — 5,6%, FII + FV — 11,1%. Эпизоды ТЭЛА осложнили течение ТГВ в 26,3%.

У 27 пациентов, лечившихся с помощью ривароксабана, достигнут клинический успех в виде уменьшения болевого синдрома и отека. При УЗАС во всех случаях выявлены признаки хорошей реканализации, рецидивы ТГВ и ТЭЛА не зарегистрированы.

Заключение. Применение алгоритма амбулаторного мультидисциплинарного ведения пациентов с ТГВ командой специалистов позволяет выявить возможные причины тромбоза, добиться эффективной терапии с использованием современных протоколов и препаратов, решить вопрос о профилактике рецидивов ТГВ, выявить генетическую предрасположенность и устранить факторы тромбофильного риска.

Ключевые слова: тромбозы глубоких вен, мультидисциплинарная команда специалистов, генетические тромбофилии, амбулаторное лечение, ривароксабан

E.P. BURLEVA¹, MD, Prof., A.Yu. BRAZHNIKOV¹, PhD in medicine, A.D. BELOVA², PhD in medicine

¹ Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia,

² City Clinical Hospital No 2, Yekaterinburg

EXPERIENCE OF OUTPATIENT MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT OF PATIENTS WITH VENOUS THROMBOSIS

The study objective was to generalize the experience of outpatient management of patients with deep vein thrombosis (DVT) of the lower extremities by a multidisciplinary medical team.

Materials and methods. Three aspects of activity were analysed: 1. 5-year outpatient management of 190 patients with DVT (arm 1 -134, initial anticoagulation therapy (ACT) in hospital settings, arm 2 -56, initial ACT in outpatient settings). 2. Identification of genetic thrombophilia (n = 18). 3. Outpatient management of patients using rivaroxaban (n = 27). The article presents the clinico-diagnostic algorithm for managing patients with DVT.

Results. It was revealed that the initial ACT conducted both in hospital and outpatient settings was equally efficient and safe, made it possible to obtain hypocoagulation and antithrombotic effects, achieve different degrees of recanalization of the venous bed (arm 1 — 85.4%, arm 2 — 78%) with insignificant number of small hemorrhagic complications (2.2% and 1.8%). During a 5-year period after thrombosis, the recanalization

processes depend on the lesion site of the venous bed and the level of the upper border of the initial thrombosis, the adherence of patients to ACT was reported in 92.1% of cases, relapse of DVT amounted to 2.8% (4 episodes).

In the group of patients examined for the genetic thrombophilia following mutations have been registered: (FII G2021A — 5.6%), Leiden mutation (FV R506Q 1691 — 42.1%), PE development accounted for 26.3%.

A clinical success was achieved in 27 patients treated with Rivaroxaban in the form of a reduction in pain syndrome and edema. In all cases, US-angioscanning showed signs of good recanalization, relapses of DVT and PE were not recorded.

Conclusion. The application by a team of specialists of the outpatient multidisciplinary management algorithm for patients with DVT makes it possible to identify possible causes of thrombosis, achieve effective therapy using modern protocols and drugs, solve the problem of preventing DVT relapses, identify genetic predisposition and eliminate the thrombophilic risk factors.

Keywords: deep vein thrombosis, multidisciplinary team of specialists, genetic thrombophilia, outpatient management, Rivaroxaban

Введение

Статистика ТФОМС показала, что в период с 2014 по 2016 г. в стационарах г. Екатеринбурга и Свердловской области ежегодно в среднем лечилось 1 894 пациента с венозными тромбозомбо-литическими осложнениями (ВТЭ), включая ТГВ, что составило 0,43 случая/100 тыс. населения в год. Эти данные в целом соответствуют опубликованным сведениям о зарегистрированных эпизодах ВТЭ в странах Европы [1]. Анализ медицинской документации общехирургических стационаров выявил, что в разделе лекарственного лечения пациентов с ВТЭ имеются отклонения от качественной клинической практики, а статистика ТФОМС Свердловской области определила частоту госпитализаций пациентов с посттромботическим синдромом (ПТС) — в среднем 630 случаев в год, что составило треть от числа пролеченных острых ТГВ. Приведенные цифры подтверждают мнение ряда исследователей о том, что венозный тромбоз является сложным многовекторным событием, которое возникает в результате комбинации ряда предрасполагающих к нему причин [2, 3]. В связи с этим пациенты данной категории нуждаются в комплексном обследовании, рациональном лечении, а также адекватном клиническом, лабораторном и инструментальном мониторинге. Комплексное обследование должно выявлять причины возникновения тромбоза, условия, при которых стало возможным тромбообразование, определить у пациента генетические и приобретенные тромбофильные факторы. Эти моменты крайне важны для подбора терапии, которая должна воздействовать на все обнаруженные провоцирующие и патогенетические факторы с последующим решением вопроса о продолжительности и характере проводимой терапии [4—7].

Оптимальным решением всех обозначенных вопросов, безусловно, является организация антикоагулянтной клиники, специалисты которой, опираясь на современные инструментальные и лабораторные технологии, могут индивидуализировать лечение пациента, избегая рисков новых тромбозомболических эпизодов или геморрагических событий [8].

Так, в многоцентровом исследовании, включавшем 1445 пациентов из США, Канады и стран Европы (International Study of Anticoagulation Management — ISAM Study), проведено ретроспективное сравнение результатов антикоагулянтной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях рутинной практики и в антикоагулянтной клинике. Отмечены преимущества модели антикоагулянтной клиники. Наилучшие результаты получены в тех антикоагулянтных клиниках, где осуществлялся компьютеризированный расчет персональной дозы препарата (преимущественно варфарина) для пациента. При длительной антикоагулянтной терапии личные консультации с врачом были необходимы для больных с нестабильной реакцией на антикоагулянт, для проведения инвазивных процедур или при межлекарственном взаимодействии [9].

Доказано, что наблюдение пациентов в условиях антикоагулянтной клиники снижает частоту острых сосудистых событий, число визитов в клинику и госпитализаций, уменьшает финансовые затраты на обслуживание этой категории пациентов [10].

Еще одним преимуществом таких клиник является повышение приверженности пациентов к проведению антикоагулянтной и антитромботической терапии и возможность обучения их грамотному самомониторингу при применении непрямых антикоагулянтов (НАК). Последняя публикация Heneghan C. et al.

(2012), обобщившая с 1966 г. все имеющиеся в мире данные по пациентам, которые занимались самомониторингом терапии НАК, показала у них статистически значимое снижение количества тромбозомболических событий при отсутствии нарастания числа геморрагий и смертей [11].

Ряд работ подчеркивает необходимость и целесообразность сохранения антикоагулянтных клиник с рациональной перестройкой их деятельности в условиях широкого использования в практике новых оральных антикоагулянтов (НОАК) [12].

При объективной невозможности создания антикоагулянтной клиники ее модель может быть реализована группой специалистов, осуществляющих грамотное долгосрочное мультидисциплинарное ведение пациентов с ТГВ.

Цель работы — обобщение опыта амбулаторного ведения пациентов с ТГВ врачебной командой: ангиохирург-флеболог, гемостазиолог и специалист ультразвуковой диагностики.

Материалы и методы

В работе приведены три аспекта деятельности мультидисциплинарной врачебной команды.

1. Анализ результатов 5-летнего амбулаторного ведения пациентов с ТГВ, получавших стартовую антикоагулянтную терапию (АКТ) в виде терапевтических доз НФГ/НМГ с последующим долгосрочным ведением их на НАК (варфарин). Проанализированный материал составил 190 пациентов (193 случая ТГВ). Все пациенты были разделены для анализа на 2 группы: 1 — пациенты, которым стартовая АКТ проводилась в условиях стационара, — 134 (135 случаев ТГВ); 2 — стартовая АКТ проводилась в амбулаторных условиях — 56 пациентов (58 случаев ТГВ). Группы были сопоставимы по основным показателям (табл. 1).

**ТАБЛИЦА 1. Сравнительная характеристика групп пациентов**

Показатель	1-я группа (n = 134/135)	2-я группа (n = 56/58)
Средний возраст (лет)	51 ± 15	54 ± 18
Мужчины	65 (48%)	69 (52%)
Женщины	28 (50%)	28 (50%)
Сторонность поражения:		
— справа	59 (44%)	24 (42,8%)
— слева	74 (55,2%)	30 (53,6%)
— двухстороннее	1 (0,8%)	2 (3,6%)
Локализация процесса (сегмент):		
— подвздошно-бедренный	27 (20%)	8 (13,8%)
— бедренно-подколенный	58 (42,9%)	25 (43,1%)
— подколенно-берцовый	50 (36,3%)	25 (43,1%)

делю; через 1 и 3 месяца. **Амбулаторное продолжение госпитального старта:** клинический осмотр после выписки, коррекция дозы антикоагулянта (МНО по потребности), генетическое тестирование (по показаниям), УЗ-контроль через 1 и 3 месяца. **Продленная терапия** с индивидуальным графиком обследования, УЗ-оценка реканализации венозного русла и формирования ПТС. Параметры, входящие в алгоритм: **клинические** — оценка факторов риска развития ТГВ (в том числе прием ЗГТ), интенсивность болевого синдрома, выраженность отека конечности, наличие варикозно-расширенных вен и трофических изменений кожи, факт ТЭЛА, приверженность к терапии; **гемостазиологические** —

Характер проксимальной части тромбов представлен в таблице 2. Поиск генетической тромбофилии у пациентов с острыми венозными тромбозами. 18 пациентов с впервые возникшими ТГВ (возраст $45,2 \pm 18,7$ года; женщин 73,7%, мужчин 26,3%) были дополнительно обследованы на наличие тромбофильных полиморфизмов генов системы гемостаза с верификацией или исключением генетической тромбофилии. Пациенты этой группы обследовались на амбулаторном этапе на фоне стандартной АКТ (варфарин — 5, дабигатрана этексилат — 6, ривароксабан — 4), Тромбо АСС — 1, без терапии — 2. Основной целью было ретроспективное выявление провоцирующих тромбофильных факторов, приведших к ТГВ, и особенно ТЭЛА. В женской группе дополнительно выявляли наличие триггерного фактора — прием заместительной гормональной терапии (ЗГТ). 3. Стартовое амбулаторное применение НОАК для лечения пациентов с ТГВ. В материал этого блока вошли 27 пациентов (27 случаев ТГВ), которым была осуществлена стартовая АКТ препаратом ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в сутки.

ТАБЛИЦА 2. Характер проксимальной части тромбов

Показатель	1-я группа (n = 135) n / %	2-я группа (n = 58) n / %
Окклюзионный	101 / 74,8	39 / 67,2
Пристеночный	19 / 14,1	17 / 29,3
Флотирующий	15 / 11,1	2 / 3,5

Последующее пролонгированное лечение продолжено этим же препаратом в дозе 20 мг один раз в сутки с 22-го дня терапии. У всех пациентов данной группы венозный тромбоз локализовался ниже пупартовой связки и имел окклюзионный характер. Наблюдение продолжается в течение последних трех лет. Клинико-диагностический алгоритм, принятый для осуществления в мультидисциплинарной команде, включал следующие принципы. **Амбулаторный старт:** клинический + ультразвуковой (УЗ) диагноз, назначение антикоагулянта, лабораторный контроль для НАК (МНО 2—3 раза в неделю для подбора лечебной дозы варфарина, далее 1 раз в месяц до 3 месяцев наблюдения), генетическое тестирование (по показаниям), УЗ-контроль через 1

фибриноген (ФГ); тромбиновое время (ТВ); протромбиновое время (ПВ); МНО (для пациентов, получающих НАК); протромбин (Квик); АЧТВ; D-димеры; растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), тромбоциты, фибринолиз (ФА), тромбоэластограмма (ТЭГ). Во второй группе (18 пациентов) дополнительно определяли уровень антитромбина III, нарушения в системе протеина С, исследовали полиморфизмы генов системы гемостаза: FGB, FII, FV, FVII, FXIII, PAI-1, ITG A2, ITGB3, MTR2756, MTRR66, MTHFR677, MTHFR1298, NOS. Для изучения тромбофильного влияния полиморфизмов генов фолатного цикла исследовали в крови уровень гомоцистеина; **инструментальные** — ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) — локализация и распространенность процесса, харак-

тер проксимальной части тромба, эволюция данных по годам. Алгоритм позволил выработать единую стратегию АКТ с учетом возможных геморрагических осложнений и исключением риска рецидива ТГВ. Статистический анализ данных проведен согласно общепринятым методам с использованием лицензионной программы Stata 11.2 (StatCorp, США). Сравнительный анализ количественных признаков выполнен с помощью критериев Стьюдента и Манна — Уитни. Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05.

Результаты

При наблюдении пациентов, получивших стартовую АКТ в стационаре или амбулаторно, обработаны результаты первых 10—12 дней после начала терапии, чтобы оценить эффективность каждого старта (табл. 3).

Из таблицы понятно, что стартовая АКТ в условиях стационара и в амбулаторных условиях была одинаково эффективной и безопасной. Короткая антикоагулянтная схема в сочетании с компрессионной терапией в обеих группах к 11 суткам лечения позволила получить гипокоагуляционный и антитромботический эффекты; достичь различной степени реканализации венозного русла в стационарной группе в

ТАБЛИЦА 3. Результаты первоначального лечения у пациентов госпитальной и амбулаторной групп		
Показатель	1-я группа (n = 134/135)	2-я группа (n = 56/58)
Болевой синдром		
• отсутствует	73%	53%
• незначительный	27%	47%
Цианоз отсутствует	100%	95%
Отек голени (динамика)	-1,5 (1,0) см	-1,2 (0,6) см
Данные УЗДС		
• средняя/слабая реканализация	56%	61%
• хорошая реканализация	29%	17%
Параметры коагулограммы		
• протромбин по Квику	63 (43—82)%	44 (38—50)%
• МНО (для НАК)	1,67 (1,25—2,70)	2,00 (1,77—2,30)
• АЧТВ	43,3 (36,2—53,0) сек	38,9 (33,9—44,5) сек
• Фибриноген	3,70 (2,99—5,20) г/л	3,10 (2,70—3,90) г/л
• D-димер	187 (112—386) нг/мл	111 (109—189) нг/мл
Кровотечения	3 (малые 2)	1 (малое)
ТЭЛА немассивные	4,5%	1,8%

85,4%, в амбулаторной группе — в 78%; при незначительном числе малых геморрагических осложнений (2,2 и 1,8% соответственно). Показатели гемостазиограммы отражали гипокоагуляционный эффект проводимой терапии с преимущественным дефицитом факторов протромбинового комплекса, более выраженного в амбулаторной группе, но это не привело к увеличению геморрагических осложнений по

сравнению со стационарными больными. На фоне АКТ значительной гиперфибриногенемии зарегистрировано не было в обеих группах, а показатель активности фибринолитической системы (D-димер) не превышал референсные значения, но был более выражен в стационарной группе.

В 5-летнем периоде наблюдения была оценена реканализация венозного русла нижних конечностей (рис. 1).

Процессы реканализации зависели от распространенности поражения венозного русла и уровня верхней границы исходного тромба. К 5 году худшая реканализация была в подвздошном сегменте (40%) и лучшая — в венах голени (100%). Через 5 лет — рецидив ТГВ наблюдался только у 4 пациентов (2,8%). Приверженность пациентов к АКТ зарегистрирована в 92,1% случаев, к эластической компрессии — в 94,2%. АКТ в виде приема оральных антикоагулянтов продолжалось через 1 год — 39,5%, через 5 лет —

РИСУНОК 1. Динамика реканализации венозного русла конечностей в течение 5-летнего срока наблюдения за пациентами с ТГВ

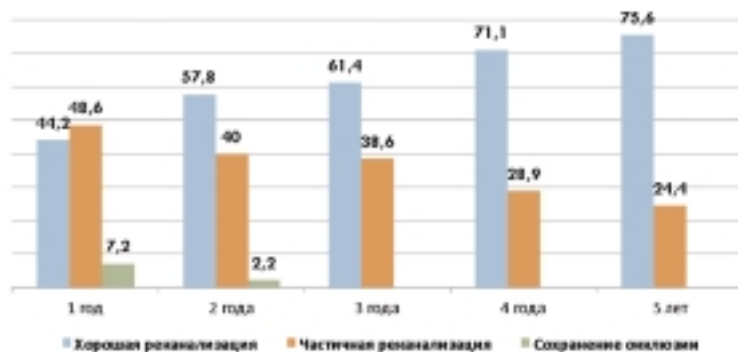


ТАБЛИЦА 4. Распределение полиморфизмов генов системы гемостаза

№	Название гена	Мужчины (n = 8)		Женщины (n = 10)		Всего (n = 18)	
		гетерозиг.	гомозиг.	гетерозиг.	гомозиг.	гетерозиг.	гомозиг.
1	FGB G455A	3	0	7	0	10	0
2	F II G2021A	0	0	1	0	1	0
3	FV R506Q	5	0	1	0	6	0
4	F VII R353Q	2	0	1	0	3	0
5	F XIII 103	4	1	4	1	8	2
6	PAI-1 5G/4G	2	4	3	5	5	9
7	ITG A2 807	2	1	5	0	7	1
8	ITG B3	0	0	4	0	4	0
9	MTR A2756G	4	0	1	0	5	0
10	MTRR A66G	3	1	2	1	5	2
11	MTHFR C677T	2	0	5	0	7	0
12	MTHFR A1298C	2	0	3	0	5	0
13	NOS3 786	2	0	2	0	4	0
14	NOS3 894	2	1	1	0	3	1
15	F II + FV	1	0	1	0	2	0

23,0%. Клинические признаки через 1 год наблюдались в 56,7% случаев, к 5 году зарегистрированы в 88,5% случаев за счет нарастания явлений хронической венозной недостаточности. Через 5 лет после перенесенного ТГВ признаки хронической патологии вен наблюдались у 88,5% пациентов (классы C_1 — 3,9%, $C_{1,2}$ — 23,1%, $C_{2,3}$ — 34,6%, C_{2-4} — 23,1%, $C_{2-4,6}$ — 3,9%).

В группе пациентов, обследованных на генетическую тромбофилию, зарегистрированы мутации: FII R506Q 1691 — 33,3%, FII G2021A — 5,6%, FII + FV — 11,1%. Эпизоды ТЭЛА осложнили течение ТГВ в 26,3%. Триггерные факторы в виде гипергомоцистеинемии на фоне полиморфизмов генов фолатного цикла выявлены в 15,8%, наличие ЗГТ — в 35,7% у женщин. Распределение пациентов представлено в таблице 4.

Из 27 пациентов, лечившихся с помощью ривароксабана, клинический успех в виде уменьшения болевого синдрома и отека достигнут во всех случаях. При УЗАС выявлены признаки хорошей реканализации, рецидивы ТГВ не зарегистрированы. Эпизодов ТЭЛА и геморрагических

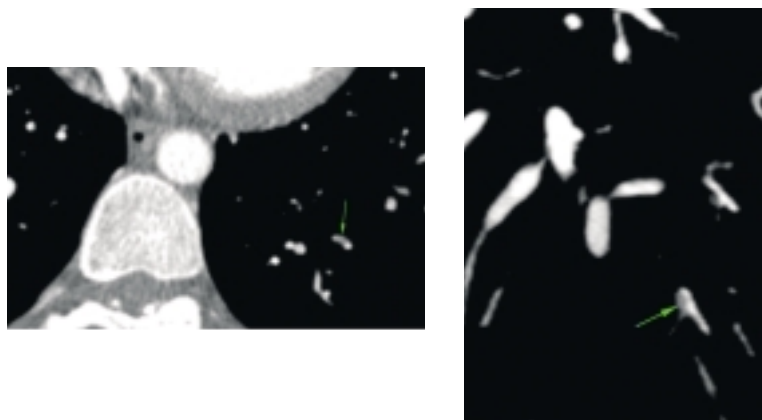
осложнений не было. У 21 пациента курс АКТ составил 3—6 месяцев, у 8 пациентов с идиопатическими и рецидивными ТГВ проводится пролонгированная терапия. Летальных исходов — 2 от прогрессирования онкологических заболеваний. Приводим случаи успешного амбулаторного лечения пациентов препаратом ривароксабан.

Клинический пример 1. Пациентка К., 66 лет, в июле 2016 г. проходила обследование в терапевтическом стационаре для исключения пневмонии в связи с сухим надсадным кашлем, который продолжался в течение 7 дней. Сопутствующее заболевание — ПТС левой нижней конечности (в анамнезе ТГВ после травмы в 1989 г.). В комплексное обследование была включена КТ-ангиопульмография, на которой выявлены множественные эмболы в сегментарных и субсегментарных ветвях ЛА справа (рис. 2). При УЗАС — окклюзионный тромбоз левой ОБВ на фоне признаков ПТС ПБВ и ПКВ. Лечение амбулаторное — ривароксабан по стандартной схеме — 15 мг два раза в день с переходом на дозу 20 мг однократно с 22-го дня лечения.

Клиническое улучшение в виде прекращения кашля зарегистрировано через 3 недели терапии. Полная реканализация ОБВ при УЗАС и отсутствие тромбов в ветвях легочной артерии при КТ в декабре 2016 г. (через 5 месяцев терапии). Назначено пролонгированное лечение ривароксабаном с учетом имеющегося в настоящее время рецидива венозного тромбоза.

Клинический пример 2. Пациентка Г., 85 лет. Клинический ДЗ: рак молочной железы Т4, N2, M (+) (поясничные позвонки). 06.07.2015 — острый голенобедерный ВТ слева. УЗАС — окклюзионный тромб в медиальных синусах голени, ПКВ и ПБВ. В ОБВ — неокклюзионный тромб с омываемой головкой 20 мм. Пациентка и ее родственники отказались от госпитализации. Назначен ривароксабан (старт 30 мг/сут). 28.07.2015 (через 3 недели) — на УЗАС начальные признаки реканализации, в ОБВ — фиксированный тромб, омываемая головка — 8 мм. Ривароксабан продолжен до 6 месяцев — доза 20 мг/сут. 08.01.2016 (через 6 мес.) — полная реканализация вен голени, ПБВ и ОБВ, в

РИСУНОК 2. Пациентка К., 66 лет. Тромбозмболы в сегментарных и субсегментарных ветвях ЛА (указано стрелками) при КТ-ангиопульмонографии



ПКВ — реканализация 70%.
Смерть — январь 2017 г. от прогрессирования основного заболевания.

Обсуждение

Вопросы амбулаторного ведения пациентов с ТГВ редко обсуждаются в отечественной литературе, хотя такой вариант лечения закреплен в Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО [4].

Наибольшим материалом в стране по праву считается исследование Леонтьева С.Г. и соавт. (2009) [13], где приводится опыт лечения 183 пациентов, из которых 60 получали стартовую стационарную АКТ, а 123 — амбулаторную. Применена традиционная схема: НМГ + варфарин (1—3 сутки) до 6 месяцев под контролем МНО.

Полученные в исследовании данные позволили авторам сделать вывод, что лечение ТГВ вне стационара в равной степени эффективно и безопасно для больного. При этом оговорены обязательные условия такой терапии: случаи неэмболоопасного тромбоза, пациенты без признаков ТЭЛА и тяжелой соматической патологии, высокая приверженность па-

циентов к лечению, а также обеспечение для них адекватного и эффективного мониторинга.

Наш несколько меньший материал, опубликованный ранее, подтвердил эти выводы [14]. На эффективность амбулаторного лечения пациентов, правда, уже в условиях антикоагулянтной клиники, указывают Рогозина А.С. и Воробьева Н.А. [9], отмечая возможность сокращения сроков подбора дозы НАК, снижение количества кровотечений, повышение приверженности к терапии НАК специалистов различного профиля и улучшение качества жизни пациентов.

Зарубежный опыт амбулаторного лечения пациентов с ТГВ исчисляется десятилетиями и представлен весьма значимой статистикой. В исследовании F. Lozano et al (2014) использованы данные международного регистра тромбозов (RIETE-registry). К декабрю 2012 г. в нем числилось 13493 пациента, из них — 4456 (31%) лечились амбулаторно. Проведено сравнение результатов лечения в первые 7 дней от начала тромбоза у пациентов с ТГВ, которые начали лечение амбулаторно с теми, кто был госпитализирован. Отмечено при этом, что амбулаторные пациенты были моложе и менее со-

матическиотягощены. Однако авторы подчеркнули, что одинаковое количество повторных эпизодов ТГВ и ТЭЛА, а также меньшее количество кровотечений в амбулаторной группе помогает принять решение о безопасном лечении пациента дома [15].

В представленной нами статье подтвержден факт, что мультидисциплинарная команда врачей (модель антикоагулянтной клиники), руководствуясь едиными принципами наблюдения и лечения пациентов, может добиться значимых результатов как в период стартовой, так и в период пролонгированной амбулаторной терапии.

Новой задачей, с нашей точки зрения, является определение роли такой организационной модели в условиях применения НОАК, которая по стандарту не требует лабораторного мониторинга. Приведенный нами в статье первый опыт лечения пациентов препаратом ривароксабан не дает пока материала к ответу на этот вопрос, т. к. 70% наших пациентов закончили АКТ в течение 6 месяцев.

В современной литературе данная проблема обсуждается пока фрагментарно. Указывается, что антикоагулянтная клиника может в эру НОАК осуществлять важные функции: назначение и коррекция АКТ в условиях высокой лекарственной нагрузки у соматически отягощенных (прежде всего, кардиологических) пациентов; у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью; перед оперативными вмешательствами или в период беременности; при рецидивах ВТЭ или эпизодах кровотечения [12].

Важной частью работы антикоагулянтной клиники является исследование полиморфизмов генов системы гемостаза и других тромбофильных факторов, что не только предусматривает грамотное лечение пациентов с состоявшимися ТГВ, но и позволяет долгосрочно вести группу риска ВТЭ [16, 17].

Современные методы исследования гемостаза позволяют с большой долей вероятности выявить генетические причинно-следственные связи, предшествующие ТГВ. Исследование полиморфизмов генов системы гемостаза и других тромбофильных факторов пока регламентировано в акушерско-гинекологической практике, и то после развития осложнений. В хирургической практике подробное исследование проводится уже после факта ТГВ и не входит в стандарты обследования пациента. Наш опыт свидетельствует о важности выявления причин тромбоза, смены парадигмы ведения групп риска на предупреждение ВТЭО, хотя мы и осознаем значимые организационные трудности в решении этого вопроса. В нашем исследовании пока на небольшой когорте пациентов были выявлены наиболее грозные полиморфизмы генов протромбина (FII G2021A — 5,6%), мутация Лейден (FV R506Q 1691 — 42,1%). По

данным литературных источников, эти полиморфизмы достоверно ассоциированы с риском тромбоза. В этой группе зарегистрирован высокий процент ТЭЛА — 26,3%.

Так как практические врачи слабо знакомы с интерпретацией генетических и гемостазиологических показателей и недостаточно владеют протоколами АКТ, эти задачи также призвана выполнять антикоагулянтная клиника.

Очевидно также, что антикоагулянтная клиника, осуществляя УЗ-мониторинг, может дать ответ на важный вопрос о частоте формирования ПТС при пролонгированном применении НОАК. В представленном нами материале пациенты, получающие АКТ (НФГ/НМГ + варфарин), через 5 лет в 61,6% случаях имели признаки ХВН (классы C₂-C₆ ХЗВ).

Материалы антикоагулянтной клиники могут служить возможным подтверждением ряда исследований об эффективности различных

вариантов пролонгированной терапии тромбозов для профилактики рецидивов: EINSTEIN-CHOICE [18], SURVET [19].

Заключение

Приоритетность амбулаторного направления не вызывает сомнения и является основной организационной формой лечения пациентов с ТГВ/ВТЭ во всех периодах терапии. Применение алгоритма амбулаторного мультидисциплинарного ведения пациентов с ТГВ позволяет выявить возможные причины тромбоза, добиться эффективной терапии с использованием современных протоколов и препаратов, решить вопрос о профилактике рецидивов ТГВ, выявить генетическую предрасположенность и устранить факторы тромбофильного риска.



Конфликт интересов отсутствует.

ИСТОЧНИКИ

1. Duru S, Kelesoglu A, Ardic S. Clinical update on pulmonary embolism. *Arch Med Sci*, 2014, 10: 557-565.
2. Карпенко А. А., Шилова А. Н. Современные данные о патогенезе венозного тромбоза. *Тромбоз, гемостаз и реология*, 2016, 2(66): 12-18.
3. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev.*, 2009, 23(5): 225-229.
4. Российские клинические рекомендации по диагностики, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*, 2015, 9(4): 52.
5. Барышева В.О. Результаты применения фармакогенетического тестирования для персонализации антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. *Тромбоз, гемостаз и реология*, 2015, 4(64): 31-35.
6. Raskob GE, Silverstein R, Bratzler DW et al. Surveillance for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Recommendations from a National Workshop. *AJPM*, 2010, 38(4), Suppl.: S502-S509.
7. Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2011, 49(5): 761-772.
8. Рогозина А.С., Воробьева Н.А. Первый опыт работы антикоагулянтной клиники Архангельска. *Экология человека*, 2012, 2: 59-64.
9. Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U et al. Worldwide Management of Oral Anticoagulant Therapy: the ISAM Study. *J. Thrombosis and Thrombolysis*, 2006, 21(1): 73-77.
10. Kelly M, John G. Comparison of Two Different Models of Anticoagulation Management Services with Usual Medical Care. *Pharmacotherapy*, 2010, 30(4): 330-338.
11. Heneghan C, Ward A, Perera R et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, 2012, 28, 379(9813): 322-334.
12. Janzic A, Kos M. Influence of novel oral anticoagulants on anticoagulation care management. *Acta Pharm*, 2017, 67: 397-406.
13. Леонтьев С.Г., Золотухин И.А., Селиверстов Е.И. и др. Амбулаторное лечение тромбозов глубоких вен нижних конечностей. *Флебология*, 2009, 3(4): 41-44.
14. Белова А.Д., Бурлева Е.П., Беленцов С.М. Сравнительная оценка стартового амбулаторного и стационарного лечения пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. *Новости хирургии*, 2011, 19(6): 64-68.
15. Lozano F, Trujillo-Santos J, BarrChn M et al. Home versus in-hospital treatment of outpatients with acute deep venous thrombosis of the lower limbs. *J. Vasc. Surg.*, 2014, 59(5): 1362-1367.
16. Baglin T. Management of thrombophilia: who to screen? *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*, 2003/2004, 33: 401-404.
17. Wu O, Robertson L, Twaddle S et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol. Assess.*, 2006, 10(11): 1-110.
18. Jeffrey I Weitz MD, Anthonie WA et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2017, 376: 1211-1222.
19. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G et al. Sulodexide for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Circulation*, 2015, 132(20): 1891-1897.