В. Я. Хрыщанович[1,2], И.П. Климчук[2], С. С. Калинин[2,3], Д. В. Турлюк[2,4], Н.А. Роговой[2,4]

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНОГО КАТЕТЕРНОГО ТРОМБОЛИЗИСА У ПАЦИЕНТОВ С ИЛИОФЕМОРАЛЬНЫМ ФЛЕБОТРОМБОЗОМ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»[1], УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко»[2], г. Минск, УО «Белорусский государственный медицинский университет»[3], РНПЦ «Кардиология»[4]

Исследование посвящено разработке и клинической апробации метода локального катетерного тромболизиса у пациентов с тромбозом глубоких вен. Были изучены ближайшие и отдаленные результаты применения новой эндоваскулярной технологии у 9 пациентов с флеботромбозом илиофеморальной локализации. Сравнительный анализ исходов лечения с группой пациентов, получавших монотерапию антагонистами витамина К, позволил подтвердить безопасность и высокую эффективность катетерного тромболизиса в отношении геморрагических осложнений, частоты развития посттромботической болезни и степени ее тяжести.

Ключевые слова: *тромбоз глубоких вен, катетерный тромболизис, результаты лечения.*

V. Y. Khryshchanovich, I. P. Klimchuk, S. S. Kalinin, D. V. Turlyuk, N. A. Rogovoy

THE RESULTS OF APPLICATION OF REGIONAL CATHETER THROMBOLYSIS IN PATIENTS WITH ILIOFEMORAL DEEP VEIN THROMBOSIS

The aims of the study were development and clinical approbation of the method of local catheter thrombolysis in patients with deep vein thrombosis. The immediate and long-term results of the use of the new endovascular technology in nine patients with iliofemoral deep vein thrombosis were studied. Comparative analysis of treatment outcomes with a group of patients who received monotherapy with vitamin K antagonists confirmed the safety and efficacy of catheter thrombolysis in regard to hemorrhagic complications, the incidence of post-thrombotic disease and the degree of its severity.

Key words: *deep vein thrombosis, catheter thrombolysis, treatment outcomes.*

Репозиторий

В последние годы в клинической практике все чаще применяется термин «венозный тромбоэмболизм» (ВТЭ), объединяющий два патогенетически связанных заболевания – тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) [1, 2]. Как известно, пациенты с ВТЭ подвержены риску развития как острых, так и хронических осложнений, которые включают в себя флегмазию нижней конечности, венозную гангрену, геморрагический синдром на фоне антикоагулянтной терапии, посттромботическую болезнь (ПТБ), хроническую постэмболическую легочную гипертензию [3, 4]. Не менее чем у $^1/_3$ пациентов ТГВ может проявляться легочной эмболией и/или внезапной смертью. Как показали результаты эпидемиологических исследований, частота встречаемости ВТЭ находится в пределах 1–7 случаев на 1 000 населения, а острый флеботромбоз является третьей по распространенности сосудистой патологией [1, 2, 5, 6]. При вовлечении в тромботический процесс проксимального или всех сегментов нижней конечности происходит необратимое повреждение клапанного аппарата вены, следствием которого являются венозная дисфункция и, в последующем, ПТБ. Несмотря на наличие большого арсенала эффективных антикоагулянтов и применение современных схем антитромботической терапии, 30-75% пациентов в отдаленном периоде имеют ПТБ той или иной степени тяжести, а 10-40% из них страдают от выраженного отека нижних конечностей, хронической боли и/или трофической язвы [7, 8, 10-12]. В связи с этим, тактика ведения пациентов с проксимальным или тотальным ТГВ по-прежнему остается предметом активной дискуссии как у нас в стране, так и за рубежом. Так, последнее клиническое руководство «American College of Chest Physicians» (ACCP) 2016 года содержит рекомендации, касающиеся исключительно антикоагулянтной терапии проксимального ТГВ [13]. Между тем, другие авторитетные институты (например, Society for Vascular Surgery, American Venous Forum) в качестве первичной терапии острого ТГВ являются сторонниками извлечения или растворения тромба в максимально ранние сроки при помощи эндоваскулярных технологий, в том числе, с использованием локального катетерного тромболизиса (ЛКТ) [14].

Преимущества ЛКТ очевидны – метод позволяет целенаправленно воздействовать на тромб в пораженном сегменте вены и избежать утечки тромболитика через коллатерали, тем самым способствуя более быстрому его растворению. Дополнительными достоинствами ЛКТ являются меньшее количество геморрагических осложнений по сравнению с системной тромболитической терапией, уменьшение дозы тромболитика, длительности и стоимости процедуры [15–17]. Большинство исследований подтвердили эффективность ЛКТ у пациентов с илиофеморальным флеботромбозом: восстановление просвета вены приводило к быстрому купированию симптомов и признаков ТГВ и острой венозной недостаточности, уменьшало количество рецидивов ТГВ, а также препятствовало развитию ПТБ [18–20]. В настоящее время продолжаются клинические испытания различных аппаратов и катетеров для проведения ЛКТ, проводится сравнительный анализ их эффективности и безопасности по отношению к изолированной антикоагулянтной терапии. В большинстве подобных исследований в качестве тромболитика применяется альтеплаза – тканевой активатор плазминогена (tPA) [21–25]. К сожалению, известные устройства, предназначенные для выполнения катетерного интратромбозного (Uni*Fuse™ AngioDynamics), фармако-механического (Trellis®) и ультразвукового (EkoSonic® Endovascular System) тромболизиса весьма дорогостоящие и не имеют регистрации в Республике Беларусь. В связи с этим, целью настоящего исследования явилась разработка и клиническая апробация оригинального метода ЛКТ у пациентов с илиофеморальным флеботромбозом, а также сравнительный анализ результатов применения новой технологии со стандартной антикоагулянтной монотерапией антагонистами витамина К (АВК).

Материалы и методы

Исследование носило проспективный, нерандомизированный характер и было проведено в период с января 2016 года по октябрь 2017 года на базе четырех многопрофильных стационаров г. Минска: УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко», УЗ «2-я городская клиническая больница», УЗ «9-я городская клиническая больница», ГУ «Республиканский клинический медицинский центр». В основную группу вошли 9 пациентов (шесть мужчин) в возрасте 62,6 [47–76] лет с илиофеморальной локализацией ТГВ, осложненного острой венозной недостаточностью. Основная группа формировалась в зависимости от наличия показаний к ЛКТ. Группу сравнения составили 12 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту, локализации и давности (8 [3–13] суток) тромботического процесса ($P > 0,05$), которые получали стандартное лечение – «бридж-терапию» нефракционированным гепарином (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) с переходом на АВК (Варфарин, РУПП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь; Варфарекс®, Grindex AO, Латвия), и имели терапевтические показатели МНО в диапазоне 2–3.

Диагностику ТГВ осуществляли в соответствии с рекомендациями ACCP 2016 года: во время первичного осмотра пациентов определяли клиническую вероятность наличия тромбоза при помощи балльной шкалы P. Wells [26], а также, помимо рутинных лабораторных тестов, изучали концентрацию Д-димера в периферической крови (нормальные значения – 0-500 нг/мл). В обеих группах на фоне соответствующей терапии проводили динамическую оценку симптомов и признаков острого ТГВ: степень отека дистального и проксимального сегментов нижней конечности, выраженность цианоза кожных покровов, усиление рисунка подкожных вен, интенсивность болевого синдрома, в том числе в проекции сосудисто-нервного пучка, наличие «икроножных» симптомов Хоманса и Мозеса. В медицинской документации фиксировали антропометрические данные – последовательно измеряли периметр нижних конечностей в нижней, средней и верхней трети голени и бедра. В качестве метода первичной и динамической визуализации вен нижних конечностей использовали ультразвуковое дуплексное ангиосканирование, а также

Репозиторий ВГМУ



Рис. 1. Чрескожная пункция большой подкожной вены в верхней трети бедра и введение проводника сквозь иглу



Рис. 2. Интрадъюсер позиционирован в просвете большой подкожной вены

рентгенконтрастную ангиографию (у пяти пациентов основной группы).

После получения информированного согласия, девяти пациентам основной группы был проведен ЛКТ по разработанной методике (уведомление №20160430 от 10.03.2017 о положительном результате предварительной экспертизы по заявке №а20160430 от 28.11.2016 на выдачу патента Республики Беларусь). Показаниями к выполнению вмешательства явились острая венозная недостаточность, эмболоопасность тромба, сохранение клапанного аппарата тромбированного сегмента вены и профилактика ПТБ. Основными критериями эмболоопасности считали каваилиофеморальную локализацию ТГВ, длину подвижной (флотирующей) части тромба ≥ 35 мм, диаметр его основания меньше длины «головки» и меньше диаметра просвета венозного сосуда, «рыхлые» и неорганизованные тромботические массы. Противопоказаниями к проведению ЛКТ считали давность ТГВ > 2 недель, непереносимость антиагрегантов, антикоагулянтов, контрастных веществ, недавно (< 6 недель) перенесенные ишемический инсульт, внутримозговое кровоизлияние, «большое» хирургическое вмешательство, тяжелую неконтролируемую артериальную гипертензию (диастолическое артериальное давление > 110 мм рт. ст., систолическое артериальное давление > 200 мм рт. ст.), продолжающееся кровотечение (желудочно-кишечное, маточное и др.) или нестабильный гемостаз, печеночную недостаточность, возраст пациентов моложе 18 лет и старше 75 лет.

Накануне первого сеанса ЛКТ с целью исключения острого эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны назначали фиброгастродуоденоскопию. Кроме того, на основании анамнестических и лабораторных данных исключали другие известные противопоказания (уровень гемоглобина < 90 г/л, МНО > 1,6, тромбоцитов < 100 000/мл) к проведению тромболитической терапии.

Приводим краткое описание оригинальной технологии ЛКТ. Под ультразвуковым (УЗ) контролем по методу Сельдингера осуществляли чрескожную пункцию большой подкожной вены (БПВ) в верхней трети бедра и имплантировали ангиографический катетер 6F (Merit Medical Systems, Inc., США) таким образом, чтобы его дистальная часть располагалась в непосредственной близости от тромбированной общей бедренной вены (ОБВ) (рисунки 1, 2).

После этого через катетер при помощи шприцевого насоса (Visma-Planar Ltd, Республика Беларусь) начинали медленное (в течении 3 часов) введение тканевого активатора плазминогена (Актилизе®, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Германия) в дозировке 50 мг (рисунок 3). Указанную процедуру проводили с периодичностью 1 раз в сутки. После каждого сеанса тромболизиса выполняли УЗ-контроль с визуализацией тромбированного участка вены. Если одной процедуры было недостаточно для достижения необходимого терапевтического эффекта (лизиса флотирующей части тромба и/или приемлемой [≥ 50%] реканализации), ЛКТ повторяли на следующий день (но не > 4 раз). В промежутках между сеансами ЛКТ пациенту через установленный катетер проводили внутривенную антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) 1 000 Ед/час под контролем АЧТВ (с увеличением показателя в 1,5–2 раза).

Первым пяти пациентам основной группы из соображений профилактики возможной интрапроцедурной ТЭЛА перед проведением ЛКТ в условиях рентгеноперационной имплантировали временный кава-фильтр (Optease, Cordis, Johnson and Johnson, США), который

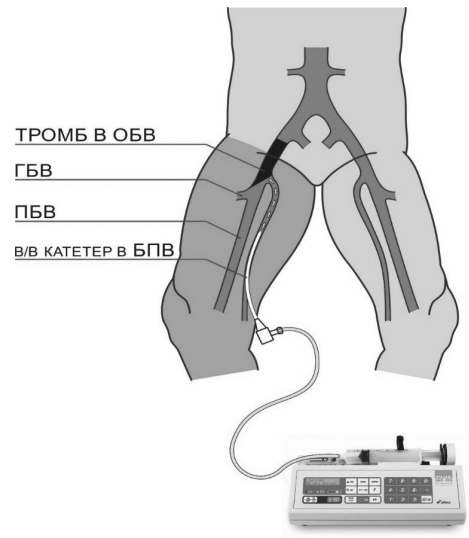


Рис. 3. Схематическое изображение метода локального катетерного тромболизиса

извлекали через 6 [4–7] суток после вмешательства. Средняя длительность ЛКТ в расчете на одного пациента составила 7,3 [3–12] часа. После завершения программы ЛКТ на следующие сутки пациентам назначали прямые оральные антикоагулянты (Ксарелто®, Bayer Pharma AG или Прадакса®, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Германия) в терапевтической дозировке, а также ношение медицинского компрессионного трикотажа 3 класса продолжительностью не менее 6 месяцев.

Через 4 месяца с целью выявления ПТБ и оценки степени его тяжести применяли ультразвуковое дуплексное ангиосканирование глубоких вен нижних конечностей с измерением показателей патологического (> 1 сек.) венозного рефлюкса и полноты (%) реканализации пораженного сегмента. Кроме того, в соответствии с рекомендациями Международного общества тромбоза и гемостаза, использовали наиболее удобную и специфичную шкалу S. Villalta [27], согласно которой сумма баллов >5 и/или венозная язва подтверждали диагноз ПТБ, а большее количество баллов характеризовало степень тяжести заболевания (5–14 – легкая/умеренная, ≥ 15 – тяжелая) (таблица 1).

Таблица 1. **Шкала S. Villalta**

Симптомы/признаки	Отсутствие	Слабо выражен	Умеренно выражен	Сильно выражен
Симптомы				
Боль	0	1	2	3
Судороги	0	1	2	3
Чувство тяжести	0	1	2	3
Парестезии	0	1	2	3
Зуд	0	1	2	3
Признаки				
Претибиальная гематома	0	1	2	3
Индурация кожи	0	1	2	3
Гиперпигментация	0	1	2	3
Гиперемия	0	1	2	3
Расширение вен	0	1	2	3
Болезненность при компрессии голени	0	1	2	3
Венозная язва	Нет	Есть		

В исследовании использовали непараметрические методы статистического анализа. Полученные данные представлены в виде медианы и перцентилей (Me [25–75]). Сравнение результатов исследования проводили с использованием методов непараметрической статистики (U-критерий Mann-Whitney, Wilcoxon). Результаты считали статистически достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При первичном осмотре у пациентов обеих групп выраженность симптомов (включая «икроножные») и признаков острой венозной недостаточности нижних конечностей была сопоставима ($P > 0,05$): увеличение диаметра пораженной конечности по сравнению с контралатеральной в верхней трети голени составило 3,5 [2–5] см, в верхней трети бедра – 4,9 [3–6,5] см. Концентрация Д-димера в группах также не имела достоверных отличий и достигала 1220 [780–1550] нг/мл ($P > 0,05$). В соответствии со шкалой P. Wells, пациенты исследуемых групп были отнесены к категории лиц с высокой вероятностью ТГВ, что явилось безусловным основанием для проведения ультрасонографической верификации диагноза. Ультразвуковые признаки флотирующего ТГВ были обнаружены у 7 (77,8%) пациентов основной группы, при этом длина подвижной части тромба составила 46,3 [35–80] мм. Из этических соображений из группы сравнения исключили пациентов с эмболоопасным илиофеморальным флеботромбозом, которым в экстренном порядке хирургическую профилактику ТЭЛА проводили другими методами [28].

В девяти (100%) случаях буквально в первые сутки после выполнения ЛКТ частично или полностью купировались явления острой венозной недостаточности, включая уменьшение объема голени и бедра пораженной конечности на 3 [2,5–4] см, в то время как, регрессия болевого и отечного (на 1,8 [1–2] см, $P < 0,05$) синдрома в группе сравнения отмечалась только на 7–10 сутки от начала стандартной антикоагулянтной терапии (рисунок 4).

У всех пациентов основной группы с флотирующим ТГВ произошел полный лизис подвижной части тромба, а результаты контрольной ультрасонографии в ближайшем (через 1 месяц) послеоперационном периоде подтвердили восстановление просвета вены до 20–75%. Необходимо отметить, что после извлечения временного кава-фильтра ни в одном из пяти случаев не было обнаружено тромботических масс на поверхности устройства (рисунок 5).

В связи с этим, в продолжение исследования было принято решение о нецелесообразности его имплантации с целью профилактики легочной эмболии во время проведения ЛКТ, что во многом согласуется с данными других исследователей [22–25]. Так, у последующих четырех пациентов из группы ЛКТ эпизоды ТЭЛА также не фиксировались (таблица 2). Осложнения геморрагического характера у пациентов, получавших монотерапию АВК, встретились в четырех случаях, при этом в одном из них кровотечение (макрогематурия и субконъюнктивальное кровоизлияние) было клинически значимым. «Малые» геморрагические осложнения в виде внутрикожных и подкожных гематом были диагностированы в 2 случаях ЛКТ, которые, однако, не потребовали применения активных гемостатических мероприятий и прекращения эндоваскулярного вмешательства. В то же время, новая технология ЛКТ и последующая антикоагулянтная терапия прямыми ингибиторами II или X факторов свертывания крови позволили избежать развития массивных и жизнеугрожающих кровотечений, равно как и рецидива ТГВ в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах.

Таблица 2. **Ближайшие (30-дневные) результаты лечения илиофеморального флеботромбоза в обеих группах пациентов**

Группа пациентов	Осложнения	
	кровотечение	ТЭЛА
Стандартная антикоагулянтная терапия АВК (n=12)	4	0
Локальный катетерный тромболизис (n=9)	2	0

Репозиторий ВМА

Анализ отдаленных (4-хмесячных) результатов лечения ТГВ позволил подтвердить высокую эффективность ЛКТ в отношении профилактики ПТБ, частота развития которой в основной группе пациентов составила 25% против 67% в группе сравнения (P > 0,05) (таблица 3). Вместе с тем, были получены статистически значимые различия (P < 0,05) между группами при сравнительной оценке степени тяжести ПТБ – тяжелый и среднетяжелый варианты течения болезни встретились у 6 (50%) пациентов, получавших варфарин, в то время как, ни в одном случае после выполнения ЛКТ столь выраженные проявления ПТБ отмечены не были (таблица 4). Кроме того, у 5 (56%) пациентов после проведения ЛКТ удалось достичь приемлемого (≥ 50%) уровня реканализации пораженного сегмента вены, при этом наличие патологического рефлюкса было отмечено только в 2 (22%) случаях. В то же время, в группе варфаринотерапии целевой показатель восстановления просвета тромбированной вены достигнут не был, а патологический рефлюкс определялся у 7 (58%) пациентов.

Таблица 3. **Частота развития посттромботической болезни: отдаленный результат (4 месяца)**

Группа пациентов	Частота ПТБ, n (%)
Стандартная антикоагулянтная терапия АВК (n = 12)	8 (67)
Локальный катетерный тромболизис (n = 9)	3 (25)

Таблица 4. **Оценка тяжести посттромботической болезни: отдаленный результат (4 месяца)**

Группа пациентов	Реканализация ≥ 50%, n (%)	Патологический рефлюкс, n (%)	Степень тяжести ПТБ, n (%)
Стандартная антикоагулянтная терапия АВК (n = 12)	0 (0)	7 (58)	легкая –2 (17) средняя – 4 (33) тяжелая – 2 (17)
Локальный катетерный тромболизис (n = 9)	5 (56)	2 (22)	легкая – 3 (25) средняя – 0 (0) тяжелая – 0 (0)

С недавних пор в большинстве зарубежных клиник раннее «разрушение» тромба посредством ЛКТ и/или механической тромбоаспирации стало стандартом лечения проксимального ТГВ. Современные эндоваскулярные технологии продемонстрировали весьма обнадеживающие результаты – быстрое извлечение тромба позволило существенно снизить частоту развития ПТБ и ТЭЛА [9, 14]. В то же время, некоторые руководства содержат низкий уровень рекомендаций (2B) для применения ЛКТ, что свидетельствует лишь об отсутствии достаточного количества рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оценке его эффективности [13]. Однако, распространенность ПТБ на фоне лечения илиофеморального ТГВ только антикоагулянтами значительно выше и достигает 50–82% [8, 11, 12].

В качестве тромболитика для выполнения ЛКТ при проксимальном ТГВ применялись различные лекарственные средства – урокиназа, альтеплаза, стрептокиназа. Как показало исследование A. Comerota [28],



Рис. 4. Внешний вид правой нижней конечности до (слева) и после (справа) проведения одного сеанса катетерного тромболизиса



Рис. 5. Этап извлечения кава-фильтра: тромботические массы в просвете кава-фильтра отсутствуют

эффективность их системного применения не отличалась от стандартной гепаринотерапии, в то время как, локальное введение тромболитика в подколенную вену (или в вену тыльной поверхности стопы) было связано с меньшим количеством симптомов ПТБ и осложнений. Результаты недавних исследований свидетельствуют о возможности полного или частичного восстановления просвета тромбированной вены в 43–72% случаев ЛКТ, вместе с тем, количество неудовлетворительных результатов может достигать 17% [15, 17], что в целом согласуется с данными собственных наблюдений. Кроме того, частота развития ПТБ (25%) в основной группе пациентов была сопоставима с результатами исследований других авторов [17–20].

Таким образом, применение ЛКТ в сочетании с приемом прямых оральных антикоагулянтов является более безопасным методом лечения ТГВ в отношении количества и степени тяжести геморрагических осложнений по сравнению с монотерапией АВК. Разработанный метод ЛКТ, заключающийся в катетеризации большой

Репозиторий ВМА

подкожной вены в верхней трети бедра и позиционировании катетера непосредственно в области подвижной части тромба, эффективно предупреждает ТЭЛА у пациентов с флотирующим илиофеморальным флеботромбозом. Быстрое растворение тромботических масс в илиофеморальном сегменте и реканализация просвета тромбированной вены снижают вероятность клапанной несостоятельности и увеличивают проходимость подвздошно-бедренного сегмента, тем самым, предупреждая развитие ПТБ и/или уменьшая степень его тяжести. Однако, по-прежнему открытыми остаются вопросы, касающиеся выбора наилучшего тромболитика и длительности его инфузии [18–20], необходимости проведения симультанной механической тромбоэкстракции, баллонной дилатации и/или имплантации стента при остаточном стенозе «целевой» вены [16, 17, 21].

Литература

1. *Beckman M. G.,* Hooper W. C., Critchley S. E. et al. Venous thromboembolism. A public health concern // Am. J. Prevent. Med. – 2010. – Vol. 38 (Suppl. 4). – P. 495–501.

2. *ISTH* Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden // Thromb. Res. – 2014. – Vol. 134. – P. 931–938.

3. *Cohen, A.T.,* Hamilton M., Mitchelletal S. A. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis // PLoS 1. – 2015. – Vol. 10 (12). – ID e0144856.

4. *Mahan C. E.,* Barco S., Spyropoulos A. C. Cost-of-illness model for venous thromboembolism // Thromb. Res. – 2016. – Vol. 145. – P. 130–132.

5. *Kearon C.* Natural history of venous thromboembolism // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 22–30.

6. *Heit J. A.* Epidemiology of venous thromboembolism // Nat. Rev. Cardiol. – 2015. – Vol. 12. – P. 464–474.

7. *Akesson H.,* Brudin L., Dahlstrom J. A. et al. Venous function assessed during a 5-year period after acute iliofemoral venous thrombosis treated with anticoagulation // Eur. J. Vasc. Surg. – 1990. – Vol. 4. – P. 43–48.

8. *Stain M.,* Schonauer V., Minar E. et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease // J. Thromb. Haemost. – 2005. – Vol. 3. – P. 2671–2676.

9. *Enden T.,* Kløw N. E., Sandvik L. et al. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short-term patency // J. Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 7. – P. 1268–1275.

10. *Prandoni P.,* Lensing A.W., Cogo A. et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis // Ann. Intern. Med. – 1997. – Vol. 125. – P. 1–7.

11. *Stain M.,* Schonauer V., Minar E. et al. The postthrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease // J. Thromb. Haemost. – 2005. – Vol. 3. – P. 2671–2676.

12. *Schulman S.,* Lindmarker P., Holmstroom M. et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolismtreated with warfarin for 6 weeks or 6 months // J. Thromb. Haemost. – 2006. – Vol. 3. – P. 734–742.

13. *Kearon C.,* Akl E. A., Comerota A. J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. – 2012. – Suppl. 141. – P. 419–940.

14. *Meissner M. H.,* Gloviczki P., Comerota A. J. et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum // J. Vasc. Surg. – 2012. – Vol. 55. – P. 1449–1462.

15. *Vedantham S.,* Millward S. F., Cardella J. F. et al. Society of Interventional Radiology position statement: treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis with use of adjunctive catheter-directed intrathrombus thrombolysis // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2010. – Vol. 20. – P. 332–335.

16. *Vedantham S.,* Grassi C. J., Ferral H. et al. Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology Reporting standards for endovascular treatment of lower extremity deep vein thrombosis // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2009. – Vol. 20. – P. 391–408.

17. *Haig Y.,* Enden T., Slagsvold C. E. et al. Determinants of early and long-term efficacy of catheter-directed thrombolysis in proximal deep vein thrombosis // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2013. – Vol. 24. – P. 17–24.

18. *Sharafuddin M. J.,* Sun S., Hoballah J. J. et al. Endovascular management of venous thrombotic and occlusive diseases of the lower extremities // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2003. – Vol. 14. – P. 405–423.

19. *Enden T.,* Sandvik L., Kløw N. E. et al. Catheter-directed Venous Thrombolysis in acute iliofemoral vein thrombosis – the CaVenT study: Rationale and design of a multicenter, randomized, controlled clinical trial (NCT00251771) // Am. Heart J. – 2007. – Vol. 154. – P. 808–814.

20. *Enden T.,* Haig Y., Klow N.E. et al. CaVenT Study Group. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): A randomised controlled trial // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P. 31–38.

21. *Gombert A.,* Gombert R., Barbati M.E. Patency rate and quality of life after ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis // Phlebology. – 2017. – DOI: 10.1177/0268355517697784.

22. *Bækgaard N.,* Klitfod L., Jørgensen M. should catheter-directed thrombolysis be monitored? // Phlebology. – 2016. – Vol. 31. – P. 5–10.

23. *Lu T.,* Loh T. M., El-Sayed H.F. et al. Single-center retrospective review of ultrasound-accelerated versus traditional catheter-directed thrombolysis for acute lower extremity deep venous thrombosis // Vascular. – 2017. – Vol. 25 (5). – P. 525–532.

24. *Lin M.,* Hsieh J. C. F., Hanif M. et al. Evaluation of thrombolysis using tissue plasminogen activator in lower extremity deep venous thrombosis with concomitant femoral-popliteal venous segment involvement // J. Vasc. Surg. Ven. Lymph. Disord. – 2017. – Vol. 5 (5). – P. 613–620.

25. *Behravesh S.,* Hoang P., Nanda A. et al. Pathogenesis of thromboembolism and endovascular management // Thrombosis. – 2017. – DOI: 10.1155/2017/3039713.

26. *Wells P.,* Anderson D. The diagnosis and treatment of venous thromboembolism // Hematology. – 2013. – Vol. 13. – P. 457–463.

27. *Villalta S.,* Bagella P., Piccioloi A. et al. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the post-thrombotic syndrome // Haemostasis. – 1994. – Vol. 24. – P. 158a.

28. *Comerota A. J.* Treatment of acute iliofemoral deep venous thrombosis: a strategy of thrombus removal // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2007. – Vol. 3. – P. 351–360.

Поступила 2.10.2017 г.