

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Арсланбеков Магомед Мурадович

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАСШИРЕННЫХ ПОКАЗАНИЙ
К ИМПЛАНТАЦИИ КАВА-ФИЛЬТРОВ ПРИ ВЕНОЗНЫХ
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
И.А. Золотухин

Москва - 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ИМПЛАНТАЦИЯ КАВА-ФИЛЬТРА ПРИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Историческая справка.....	15
1.2. Преимущества и недостатки кава-фильтров.....	17
1.3. Осложнения после имплантации кава-фильтров.....	20
1.4. Показания к имплантации кава-фильтров.....	23
1.5. Нерешенные вопросы.....	28
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	30
2.2. Разработка критериев эмболической окклюзии кава-фильтра.....	32
2.3. Статистический анализ.....	33
ГЛАВА 3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАВА-ФИЛЬТРОВ ПРИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА.....	34
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА КРИТЕРИЕВ ОККЛЮЗИИ КАВА-ФИЛЬТРА ЭМБОЛИЧЕСКОГО И ТРОМБОТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.....	39
4.1. Выбор метода разработки критериев.....	40
4.2. Результаты экспертного консенсуса.....	41
4.2.1. Клинический пример №1.....	45
4.2.2. Клинический пример №2.....	48

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ОБОСНОВАННОСТИ РАСШИРЕННЫХ ПОКАЗАНИЙ К ИМПЛАНТАЦИИ КАВА-ФИЛЬТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ.....	55
5.1. Анализ базы данных с использованием критериев, разработанных с использованием модифицированного консенсуса Delphi	56
5.2. Анализ полученных данных с использованием критериев NNT и NNH	58
5.3. Результаты анализа	60
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	62
ВЫВОДЫ	68
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	69
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	70
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	71

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) – одна из наиболее частых причин смертности во всем мире. Ежегодно регистрируется около 70000 новых случаев ТЭЛА в России [1]. Наиболее часто причиной ТЭЛА является тромбоз глубоких вен нижних конечностей [2]. Профилактика легочной эмболии служит приоритетной задачей врача при лечении тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей.

В клинической практике используют как медикаментозные, так и хирургические способы профилактики ТЭЛА [3, 4]. Оптимальным способом на сегодняшний день во всем мире признана антикоагулянтная терапия (АКТ). При назначении адекватной дозировки антикоагулянтного средства прогрессирование венозного тромбоза останавливается, что и обуславливает значительное снижение риска эмболизации легочного русла [5, 7, 11]. Хирургическую профилактику ТЭЛА также используют достаточно активно, но она рассматривается лишь как дополнение к АКТ, либо используется самостоятельно, когда АКТ невозможна по различным причинам [3, 4, 5].

Несмотря на то, что в арсенале хирургов имеется достаточно много различных способов хирургической профилактики ТЭЛА, таких как перевязка тромбированных вен или пликация нижней полой вены [6], предпочтение отдается имплантации кава-фильтра, как наиболее безопасному и малотравматичному методу. Тем не менее, если в отношении АКТ в профессиональном сообществе существует согласованное мнение, основанное на огромном массиве доказательств, согласно которым АКТ должна быть назначена всем пациентам с венозным тромбозом при отсутствии противопоказаний к ней [7, 8], то отношение к имплантации кава-фильтров является предметом спора специалистов на протяжении многих десятков лет. На сегодняшний день показания к имплантации кава-фильтров, сформулированные различными экспертными группами, существенно различаются. Наиболее известными и, в определенном смысле, базовыми считают рекомендации American College of

Chest Physicians (АССР) [7, 8], которые разрабатываются и регулярно обновляются еще с 80-х годов прошлого века. Так, согласно рекомендациям АССР в качестве показаний к ИКФ принимают ситуации, когда пациенту невозможно провести АКТ, что связано с продолжающимся кровотечением (чаще желудочно – кишечным, а также при геморрагическом инсульте и т.д.), с геморрагическими осложнениями, развившимися во время АКТ, либо когда её использование не приносит положительного эффекта (прогрессирование тромбоза, невозможность достичь необходимого уровня антикоагуляции при терапевтических дозах антикоагулянтов) [7, 8]. Эти показания можно найти в документах всех сообществ, занимающихся разработкой клинических рекомендаций у данной категории пациентов, в том числе и в рекомендациях Ассоциации флебологов России (АФР), которые являются основополагающими в нашей стране [9]. Ряд показаний к имплантации КФ находят одобрение не всех экспертов. Это наличие распространенного эмболоопасного тромба, хроническая легочная гипертензия и т.д. [9, 50]. Т.о., показания к имплантации КФ можно разделить на абсолютные (признаются всеми профессиональными сообществами) и относительные (рекомендованы некоторыми из профессиональных сообществ). Если по поводу абсолютных показаний к имплантации КФ разногласий между экспертами нет, то необходимость расширенных показаний на протяжении многих лет остается предметом спора исследователей, поскольку любая ИКФ является потенциальным источником развития серьезных осложнений [31, 32]. Прежде всего, речь идет об окклюзии зоны КФ, которая часто приводит к развитию синдрома нижней полой вены, сопровождающего тяжелыми нарушениями оттока от таза и нижних конечностей [31, 32]. Наиболее тяжелые случаи посттромботической болезни нижних конечностей, с развитием обширных трофических расстройств и незаживающих венозных язв, связаны именно с таким поражением венозного русла. Т. о., при принятии решения об ИКФ врачу приходится выбирать из двух возможных рисков – развития ТЭЛА сейчас или тяжелого хронического заболевания венозной системы нижних конечностей спустя несколько лет.

Вместе с тем, при дискуссиях об анализе баланса рисков во внимание не принимается характер острой окклюзии КФ, случившейся после имплантации. Если окклюзия носит тромботический характер и связана с установкой в просвет сосуда инородного тела, то это можно считать несомненным осложнением манипуляции. С другой стороны, окклюзия, которая произошла в результате эмболии в КФ, должна расцениваться совершенно по-иному, ведь в отсутствие фильтра эмбол оказался бы в системе легочных артерий с непредсказуемыми в отношении жизни пациента последствиями.

Актуальность данного исследования состоит в том, что на сегодняшний день нет исследований, которые бы указывали на соотношение пациентов, которых имплантированный фильтр спас от ТЭЛА (произошла эмболия в фильтр) и пациентов, которым имплантированный фильтр «не понадобился», т.е., не произошло отрыва верхушки тромба и его миграции с кровотоком в зону фильтра, или произошел тромбоз зоны КФ.

Степень разработанности темы

Тщательный поиск литературных данных привел нас к выводу, что на сегодняшний день в российской и международной литературе отсутствуют исследования, которые бы оценивали соотношение пользы и вреда КФ, основываясь на том, какое именно событие вызвало окклюзию НПВ и в зоне имплантированного фильтра, поскольку при анализе их эффективности почти во всех исследованиях используют в качестве критериев оценки только отдалённые осложнения и смертность, реже – рецидив тромбоэмболических осложнений после ИКФ. Такой подход не позволяет выяснить, в каких случаях КФ выполнил свою функцию, т.е. преградил эмболу путь в легочные артерии, а в каких случаях был имплантирован без достаточных оснований (эмболии не произошло), либо стал источником тромбоза нижней полой вены.

Если с абсолютными показаниями к ИКФ все очевидно, в отсутствие антикоагуляции у врача нет другого варианта, кроме хирургической профилактики ТЭЛА, то в ситуациях, когда имеются расширенные показания к

имплантации устройства, оценка баланса рисков приобретает огромное значение. Можно констатировать, что сегодня, с одной стороны, нельзя с уверенностью утверждать, что расширение показаний к ИКФ оправдано, с другой – что от этих показаний следует отказаться.

В связи с этим **целью настоящего** исследования мы определили оценку обоснованности расширенных показаний к имплантации КФ у пациентов с ВТЭО.

Для достижения поставленной цели мы планировали решить следующие **задачи**:

1. определить частоту имплантаций кава-фильтров у пациентов, госпитализированных в стационар по поводу ВТЭО;
2. изучить частоту окклюзивных поражений в зоне КФ в ближайшем постимплантационном периоде;
3. разработать критерии эмболической и тромботической окклюзии в зоне КФ;
4. определить частоту окклюзий различного генеза у пациентов, имевших различные показания к имплантации КФ;
5. оценить эффективность и безопасность расширенных показаний к имплантации КФ.

Научная новизна

Впервые за последние 20 лет проведена оценка частоты имплантации КФ у пациентов с ВТЭО, основываясь на анализе базы данных крупного центра по лечению венозных тромбозов и легочной эмболии. Впервые проведен анализ показаний к имплантации КФ, которые используются в реальной практике.

Впервые в мировой практике проведен поиск критериев, позволяющих дифференцировать эмболическую окклюзию КФ от тромботической.

Впервые проведена оценка обоснованности расширенных показаний к имплантации КФ основываясь на анализе различных клинических исходов у пациентов, подвергшихся этой манипуляции. Установлено, что имплантация КФ у пациентов с эмболоопасным тромбозом, но без состоявшейся легочной эмболии,

не имеет достаточных оснований. Впервые получено объективное подтверждение обоснованности имплантации КФ у пациентов с состоявшейся ТЭЛА с высокой легочной гипертензией и неокклюзивным проксимальным венозным тромбозом.

Результаты работы имеют не только научное, но и существенное практическое значение.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанные критерии эмболической окклюзии КФ могут быть использованы в клинической практике для оценки течения постимплантационного периода. Полученные данные об эффективности и безопасности расширенных показаний к имплантации КФ позволяют оптимизировать тактику хирургической профилактики ТЭЛА у пациентов с венозным тромбозом, снизив риск осложнений имплантации КФ.

Методология и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ базы данных крупной многопрофильной больницы. Разработаны критерии оценки клинических исходов с помощью метода Дельфи. Полученные данные обработаны с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка результатов).

Положения, выносимые на защиту

1. В повседневной практике в условиях стационара, специализирующегося на оказании помощи пациентам с ВТЭО, частота имплантации КФ достигает 18,4%. Частота извлечения КФ низка, составляя около 6%.

2. Частота окклюзий кава-фильтров как тромботического, так и эмболического генеза в раннем постимплантационном периоде составляет 34,7%

3. Критериями эмболической окклюзии КФ служат обнаружение тромботических масс в ранее установленном кава-филт্রে, омываемых кровью со

всех сторон при цветовом кодировании; изменение первичной картины тромбоза при контрольном ультразвуковом ангиосканировании, а именно, отсутствие нефиксированной верхушки тромба, дистализация верхней границы, «укорочение» флотирующего тромба; у пациентов с сегментарным тромбозом - проходимое венозное русло, ранее содержавшее тромботические массы, при наличии дефекта контрастирования в КФ по данным УЗАС/ангиографии; острое возникновение синдрома малого сердечного выброса – обморок, тахикардия, коллапс (артериальная гипотензия), олигурия. Наличие одновременно любых двух из вышеперечисленных критериев позволяет говорить об эмболии в КФ.

4. У пациентов с неокклюзивным эмболоопасным проксимальным тромбозом, получающих антикоагулянтную терапию, имплантация КФ приводит к увеличению риска неблагоприятных клинических исходов.

5. У пациентов с венозным тромбозом, осложнившимся ТЭЛА с развитием высокой легочной гипертензией, получающих антикоагулянтную терапию, имплантация КФ позволяет предотвратить дополнительные случаи легочной эмболии.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность данных исследования подтверждается достаточным количеством обследуемых, включенных в исследование, а также использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Выводы и практические рекомендации полностью обоснованы полученными данными и закономерно вытекают из результатов исследования, подтверждая положения, выносимые на защиту.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации изложены в докладах на следующих конференциях и симпозиумах:

- Европейском Венозном Форуме (27-29.06.2019 г., Цюрих, Швейцария);

- Конгрессе International Union of Phlebology 2019 Chapter Meeting (25-27.08.2019 г., Краков, Польша);
- Онлайн-конференции «Актуальные вопросы флебологии» (28-29.05.2020 г., Москва, Россия);
- Онлайн-конференции Национальной ассоциации по тромбозу и гемостазу «Коагулопатии при COVID-19» (12.09.2020 г., Москва, Россия);
- Онлайн-конференции Российского Общества Хирургов «Общероссийский хирургический Форум – 2020» (16.09.2020 г., Москва, Россия);
- Онлайн-конференции «Практические аспекты ведения пациентов с тромбозами глубоких вен» (04.12.2020 г., Москва, Россия);
- Онлайн-конференции Ассоциации флебологов России «Поговорим о разном» (11.12.2020 г., Москва, Россия).
- XIII научно-практическая конференция Ассоциации Флебологов России с международным участием «Актуальные вопросы флебологии», 27 - 29 мая, 2021 год, г. Ярославль.

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции коллектива сотрудников кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и сотрудников хирургических отделений ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы от 29 сентября 2021 года, протокол № 6.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы: 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, одна статья в международном журнале, входящем в базу данных Web of Science.

Внедрение результатов в практику

Диссертационное исследование выполнено на кафедре факультетской хирургии №1 лечебного факультета (заведующий – член-корр. РАН, профессор

А.В. Сажин) ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (ректор – академик РАН, профессор С.А. Лукьянов) на базе городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова (главный врач – А.В. Свет).

Результаты настоящей работы внедрены в повседневную практику хирургических отделений и консультативно-диагностического центра ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы. Полученные данные используются при обучении студентов, интернов, ординаторов на кафедре факультетской хирургии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России.

Личное участие автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, постановке целей и задач. Диссертант лично осуществлял работу по сбору и анализу базы данных пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями, проходивших лечение на базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, г. Москвы. Автор самостоятельно провел систематизацию полученных результатов, их статистическую обработку и анализ, сформулировал выводы и практические рекомендации, лично участвовал в подготовке и публикации печатных работ по теме диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 80 страницах машинописного текста, состоит из оглавления, введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 11 таблицами и 6 рисунками. Библиографический указатель включает 6 отечественных и 65 зарубежных источников.

Автор выражает огромную благодарность научному руководителю, профессору РАН, д.м.н. Золотухину И.А. (г. Москва), к.м.н., ассистенту кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета О.И. Ефремовой (г. Москва) и д.м.н. Селиверстову Е.И. (г. Москва) за неоценимую помощь и поддержку в

процессе проведения диссертационного исследования, коллективу врачей ГКБ №1 (г. Москва), а также доктору медицинских наук, профессору Андрияшкину В.В. (г. Москва), доктору медицинских наук, Баринову В.Е. (г. Москва), доктору медицинских наук, Бредихину Р.А. (г. Казань), доктору медицинских наук, профессору Золкину В.Н. (г. Москва), академику РАН, профессору Кириенко А.И. (г. Москва), доктору медицинских наук, Кунгурцеву Е.В. (г. Москва), доктору медицинских наук, Лебедеву И.С. (г. Москва), доктору медицинских наук, профессору Леонтьеву С.Г. (г. Москва), кандидату медицинских наук, Масленникову М.А. (г. Москва), доктору медицинских наук, профессору Сучкову И.А. (г. Рязань), кандидату медицинских наук, Цаплину С.Н. (г. Москва), доктору медицинских наук, профессору Шиповскому В.Н. (г. Москва) за усилия затраченные при разработке критериев эмболической окклюзии кава-фильтров.

ГЛАВА 1. ИМПЛАНТАЦИЯ КАВА-ФИЛЬТРА ПРИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

При подготовке данной главы использована и процитирована статья: Арсланбеков М. М., Ефремова О. И., Лебедев И. С., Золотухин И. А. Эффективность и безопасность имплантации кава-фильтров при венозных тромбоэмболических осложнениях. Флебология. 2019;13(3):236-244. <https://doi.org/10.17116/flebo201913031236>.

Права на использование текста статьи принадлежат автору диссертации в равных с остальными авторами статьи соотношениях.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) является распространенным сосудистым заболеванием, которое опасно, в первую очередь, возможностью развития тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА). Легочная эмболия остаётся одной из основных причин смертности. По данным M.D. Silverstein и соавт. (1998), общая частота развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в общей популяции составляет 117 на 100000 населения (ТГВ - 48 на 100000; ТЭЛА - 69 на 100000), с более высокими показателями среди мужчин, чем среди женщин (130 против 110 на 100000 населения соответственно) [10]. Заболеваемость ТЭЛА заметно возрастает с возрастом для обоих полов, составляя 10 случаев на 100000 населения в возрасте до 40 лет, после чего ее распространенность быстро увеличивается, достигая примерно 500-600 случаев на 100000 к 80-летнему возрасту [10].

Целью лечения ТГВ является предотвращение роста объема тромботического поражения венозной системы и предупреждение эмболизации легочного артериального русла. Методом выбора служит антикоагулянтная терапия, которая обеспечивает торможение формирования новых тромботических

масс в месте их первичного появления [11]. Своевременная и адекватная антикоагулянтная терапия позволяет, в том числе, предотвратить развитие таких вариантов тромботического поражения, которые особенно опасны риском развития ТЭЛА. Это так называемые эмболоопасные (флотирующие) тромбозы [12]. На сегодняшний день российским экспертным сообществом таковым признается тромб, у которого длина свободной части, фиксированной только в своем дистальном отделе, составляет не менее 7 см [9]. Тем не менее, даже верное назначение антикоагулянтов и точное выполнение пациентом назначений не может служить гарантией того, что ТЭЛА не произойдет [13]. Так, при активном инструментальном скрининге признаки ТЭЛА могут быть обнаружены у 35-65% пациентов с ТГВ, при этом симптомы поражения легочной артерии присутствуют не более, чем у трети больных [14, 15]. Повторная инструментальная визуализация позволяет выявить рецидив ТЭЛА на фоне проведения антикоагулянтной терапии в 3-6% случаев при отсутствии клинических проявлений у подавляющего большинства пациентов [14, 15]. Также в силу разных причин, использование антикоагулянтной терапии может быть невозможным (продолжающееся кровотечение у пациента с тромбозом), либо ситуация вынуждает использовать сниженные дозировки антикоагулянтов у больных с высоким риском кровотечения или угрозой его рецидива [11].

Среди всего массива пациентов с ТГВ всегда будет существенна доля тех, у кого клиническая ситуация будет расценена, как высокий риск развития ТЭЛА. В исследовании Robert E. Berry и соавт. было выявлено, что у пациентов с эмболоопасными тромбами, которых лечили с помощью гепарина, частота легочных эмболий составила 26%, а у пациентов с билатеральным флотирующим тромбозом ТЭЛА развивалась уже в 42,8% случаев [12]. В связи с этим, постоянно предпринимались попытки разработать немедикаментозные способы, которые могли бы предотвратить миграцию тромботических масс из периферического венозного русла с развитием жизнеугрожающей ТЭЛА [16]. Хирургическая профилактика ТЭЛА, на протяжении многих десятков лет, служит предметом активного интереса профессионального медицинского сообщества.

1.1. Историческая справка

В начале XV века, несмотря на анатомические находки Уильяма Гарвея, который открыл круги кровообращения и направление кровотока в каждом из них, концепция легочного инфаркта и тромбоэмболии легочных артерий была неизвестна, и продолжала оставаться таковой еще в течение 200 лет. Во времена Ренессанса была распространена теория «злых гуморов», которая предполагала наличие в организме неких патологических жидкостей, вызывающих симптоматику ТГВ (т.е., разной степени выраженности одностороннего отека нижних конечностей). Соответственно, наиболее частым способом лечения было кровопускание, т.е. избавление человека от «злой жидкости», которое использовали в течение всего XVII века [17].

В начале XVIII века Джованни Морганьи пытался безуспешно объяснить наличие сгустков в легочных артериях во время вскрытия пациента, умершего внезапной смертью [18]. В 1676 г., Wiseman предположил, что причиной развития симптоматики ТГВ является повреждение (изменение свойств) крови, а в 1793 г. Гюнтер выдвинул гипотезу, что за развитием признаков ТГВ стоит окклюзия вен кровяными сгустками [17]. В 1784 г., задолго до того, как Вирхов продемонстрировал связь между ТГВ и фатальной ТЭЛА (1856 г.), Гюнтер провел первое лигирование вен выше уровня тромбоза для предотвращения миграции кровяных сгустков [17], тем самым, вероятно, став пионером хирургической профилактики ТЭЛА.

В трактате «Болезни легких и сердца» Лэннэка в 1819 г. впервые были описаны патологические особенности легочного инфаркта и дифференциация его от других возможных причин кровохарканья. Жан Крувелье, современник Лэннэка и известный патологоанатом, в своей книге “Anatomie Pathologique du Corps Humain” выдвинул гипотезу, что причиной всех болезней является флебит. Он пришел к такому заключению, заметив кровяные сгустки в трупах, которые он вскрывал [18]. В 1856 г. Рудольф Вирхов предположил, что венозный тромб может оторваться от своего источника и перемещаться по течению кровотока в сосуды других органов. Он особенно отметил эмболический потенциал тромбов,

пролабирующих в нижнюю полую вену, и являющихся источником серьёзной опасности для жизни пациента. В качестве факторов, предрасполагающих к развитию венозного тромбоза, Вирхов выделил: 1) стаз крови; 2) повреждение стенки вен; 3) изменение свойств крови (гиперкоагуляция). Впоследствии этот комплекс факторов получил общеизвестное теперь название «триада Вирхова» [18].

В 1872 г. Тренделенбург, выдающийся немецкий ученый, начал экспериментальные операции по удалению тромбов из легочной артерии путем левой парастернальной торакотомии, которая открывала доступ к легочной артерии и возможности удаления тромба из нее, однако никто из пациентов не прожил более 37 часов после процедуры [18]. Позже, в 1924 г., профессор Мартин Киршнер, ученик Тренделенбурга провел первую в мире успешную эмболэктомию из легочной артерии у пациента, перенесшего плановую герниопластику.

В 1932 г. Tulane, Alton Ochsner и Michael DeBakey предлагали лигирование нижней полой вены, в качестве меры предотвращения легочной эмболии [18]. Спустя два года Nomans выполнил лигирование бедренной вены, которое впоследствии стало очень распространенной операцией, выполняемой у пациентов с ТГВ, и одним из основных методов профилактики ТЭЛА. В 1960-х годах, благодаря работам Adams, De Weese, и Miles стала популярной пликация нижней полой вены швами или специальными клипсами для предотвращения легочной эмболии [19]. Будучи эффективной, операция, тем не менее, была травматичным абдоминальным вмешательством, что вынуждало хирургов искать более безопасные способы защиты от ТЭЛА [18].

С развитием эндоваскулярной хирургии пликация нижней полой вены уступила место миниинвазивным вмешательствам - имплантации фильтрующих устройств, устанавливаемых интравенозно. Первый кава-фильтр был разработан хирургом К. Mobin-Uddin в 1969 г. в США и имел форму зонтика. С имплантацией этого устройства было связано много осложнений, таких как его миграция, перфорация стенок нижней полой вены и др. [20]. В последующие 30

лет были разработаны более безопасные устройства, например кава-фильтры Гринфилда или фильтры типа «Birds Nest», которые не только снижали риск ТЭЛА (до 3%), но и показали долгосрочную проходимость зоны имплантации в 98,5% случаев [21, 22]. Несмотря на их эффективность в профилактике легочных эмболий, эти и другие ранние проточные фильтры были очень крупными, довольно громоздкими и часто технически сложными для развертывания в нижней полой вене.

В Советском Союзе, а затем в России одной из наиболее массовых моделей кава-фильтров было устройство зонтичной конструкции РЭПТЭЛА, разработанное в клинике, возглавлявшейся академиком В.С. Савельевым [23]. Дальнейшее развитие и совершенствование кава-фильтров сделало их значительно более безопасными и привело к их широкому распространению в клинической практике [18], что позволило накопить значительный для анализа их эффективности и безопасности материал.

1.2. Преимущества и недостатки кава-фильтров

На сегодняшний день есть достаточно много свидетельств эффективности кава-фильтров в предотвращении легочной эмболии. Так, например, в 2016 г. Lee, S.-H. и соавт. при исследовании эффективности временных кава-фильтров выявили, что признаки эмболии легочной артерии не были выявлены ни у одного из 70 обследуемых пациентов с ТГВ, которым имплантировали кава-фильтр [24]. John Chung и Richard J.T. Owen провели метаанализ 17 исследований по использованию кава-фильтров для предотвращения легочной эмболии, в который входили ретроспективные и проспективные тематические исследования и одно рандомизированное исследование. В отношении постоянных кава-фильтров было показано, что легочная эмболия все же развивалась с частотой до 6,2%. Одно рандомизированное контролируемое исследование выявило легочную эмболию у 15,1 % пациентов с высоким риском развития эмболии, которым не был имплантирован кава-фильтр. Другие исследования, по временным фильтрам, показали, что частота легочных эмболий при имплантированном устройстве достигала 1,9% [25].

Matthew S. Johnson и Albert A. Nemcek Jr в 2010 г. в проспективное мультицентровое исследование включили 100 пациентов, которым имплантировали КФ в следующих ситуациях: противопоказания к антикоагулянтной терапии; безуспешность антикоагулянтной терапии; осложнения при ее проведении; тяжелая травма или планируемое большое оперативное вмешательство. Техническим успехом считали имплантацию кава-фильтра в правильную позицию, способствующую механической защите от легочной эмболии. Клиническим успехом считали технический успех без последующего развития легочной эмболии, миграции фильтра или его эмболизации, симптоматического тромбоза нижней полой вены или других осложнений. Технический успех был достигнут в 100% случаев, клинический – в 87%. Авторы отметили восемь случаев ТЭЛА, два случая миграции фильтра и три случая симптоматической обструкции нижней полой вены; все смерти в исследуемой группе не имели отношения к ТЭЛА [26].

Meuer G. и соавт. провели анализ литературных данных по эффективности и безопасности кава-фильтров за два периода: первый – 1975- 2000 гг. (568 источников), и второй - 2001–2012 гг. (651 источник) [27]. За первый период было найдено только одно рандомизированное контролируемое исследование – PREPIC, которое показало, что дополнительная имплантация кава-фильтра к проводимой антикоагулянтной терапии у пациентов с проксимальным ТГВ незначительно уменьшает риск ТЭЛА, при этом никак не влияя на смертность и частоту рецидивов ТГВ. Был проведен 8-летний анализ данных о 400 испытуемых, из которых 200 пациентов перенесли имплантацию кава-фильтра в дополнение к антикоагулянтной терапии, других 200 лечили только с использованием антикоагулянтов. Симптоматическая ТЭЛА возникла у 9 пациентов в группе с имплантированным фильтром (суммарный показатель 6,2%) и у 24 пациентов (15,1%) в группе без фильтра ($P = 0,008$). Тромбоз глубоких вен возник у 57 пациентов (35,7%) в группе с фильтром и 41 (27,5%) в группе без фильтров ($P = 0,042$). Посттромботическую болезнь наблюдали у 109 (70,3%) и 107 (69,7%) пациентов в группах с фильтром и без фильтра соответственно. В

течение 8 лет 201 (50,3%) пациент умер (103 и 98 пациентов в группах фильтров и без фильтров соответственно) [28].

За второй период было найдено лишь пять работ, представляющих результаты рандомизированных контролируемых исследований, из которых три не смогли однозначно подтвердить эффективность кава-фильтров. Одно исследование было завершено, но результаты его в отношении сравнения «технических сложностей удаления» двух различных фильтров, не были представлены [27]. Еще в одном открытом рандомизированном исследовании с маскированием критериев оценки исследование (PREPIC 2, Август 2006 – январь 2013) [29], также сравнили группы пациентов с имплантированным кава-фильтром в дополнение к антикоагулянтной терапии (n=193) и тех, у кого использовали только антикоагулянтную терапию (n=199). В группе пациентов с имплантированным кава-фильтром у 164 было имплантировано временное устройство, которое удалось извлечь у 153 пациентов. В течение 3-х месяцев рецидивирующая эмболия легочной артерии имела место у 6 пациентов (3,0%; все со смертельным исходом) в группе с фильтром и у 3 пациентов (1,5%; 2 со смертельным исходом) в группе без фильтра (относительный риск 2,00 [CI 95%, 0,51-7,89]; P = 0,50). Результаты были такими же спустя 6 месяцев. Никакой разницы между двумя группами не наблюдали в отношении других критериев. Тромбоз кава-фильтра возник у 3 пациентов [29]. В связи с этим авторы данного исследования пришли к выводу, что имплантация кава-фильтра в сравнении с использованием только антикоагулянтной терапии не уменьшает риск симптоматической рецидивирующей легочной эмболии [29].

Prasad V. и соавт. в своем докладе ставят под сомнение эффективность кава-фильтров [30]. По их мнению, преимущества имплантации кава-фильтров не так очевидны, как их недостатки. Учитывая все вероятные осложнения кава-фильтров, такие как гематома зоны пункции, диспозиция устройства, пневмоторакс, воздушная эмболия, окклюзия фильтров, перелом фильтра и эмболизация его фрагментами, которые могут привести к серьезным кардиальным осложнениям, вплоть до тампонады сердца, желудочковой тахикардии и смерти,

авторы данного исследования настаивают на необходимости проведения большего количества рандомизированных контролируемых исследований для более тщательного определения эффективности и безопасности кава-фильтров, что позволит составить оптимальные рекомендации к их имплантации. До этого же времени, перед врачами всегда будет стоять сложный выбор, учитывая, что доказательств недостатков кава-фильтров больше, чем доказательств их преимуществ [30].

1.3. Осложнения после имплантации кава-фильтров

Пациенты с ТГВ, перенесшие имплантацию кава-фильтра, подвергаются повышенному риску рецидива тромбоза вен нижних конечностей и, что более опасно, риску тромбоза нижней полой вены [31]. Наличие инородного тела в просвете вены само по себе является значительным фактором риска тромбоза, что особенно актуально для пациентов с постоянными фильтрами. В связи этим, медицинское сообщество, в течение многих лет позитивно относившееся к кава-фильтрам, со временем, по мере накопления информации об их отрицательных сторонах, стало пересматривать свою точку зрения. Определенные надежды возлагались на удаляемые кава-фильтры. Вместе с тем, по данным исследования Sarosiek S. и соавт, из 679 пациентов, которым имплантировали временный кава-фильтр только у 58 больных (8,5%) фильтр был успешно удален [32]. Таким образом, временный кава-фильтр вполне может стать постоянным, что обрекает пациента, часто не имевшего никаких патологических изменений в венозной системе, на пожизненный прием антикоагулянтов [9], со всеми вытекающими отсюда рисками.

Наиболее высоким рискам тромботических осложнений после имплантации кава-фильтра подвержены пациенты с ТГВ и ТЭЛА. Кумулятивная частота рецидива венозного тромбоза на протяжении 10 лет достигает 40% после прекращения антикоагулянтной терапии [33]. Использование антикоагулянтов позволяет снизить этот риск существенно, но реальная практика показывает, что лишь незначительное число пациентов принимают эти средства в течение многих лет, тем более что клинические рекомендации, как международные, так и

национальные, ограничивают длительность антикоагулянтной терапии 12 мес. в большинстве случаев [33, 34]. По данным нашей клиники, основанным на наблюдении за 254 пациентами с перенесенным илиокавальным ТГВ установлено, что каждый пятый (20,5%) пациент вообще не использовал антикоагулянты после выписки из стационара, каждый третий пациент (29,6%) прекратил прием антикоагулянтов преждевременно, каждый третий (29,1%) из числа использующих непрямые антикоагулянты принимал их бесконтрольно, каждый пятый (21,7%) из этой же подгруппы осуществлял лабораторный контроль нерегулярно [34]. Лишь 23-31% пациентов, использовавших антикоагулянты, соблюдали продолжительность курса лечения и правила контроля адекватности антикоагулянтной терапии и еще 25-31% - соблюдали рекомендации по оптимальному регламенту компрессионной терапии [34].

Безусловно, нарушения регламента антикоагулянтной терапии приводят к возрастанию риска рецидива ТГВ. При этом, неудивительно, что частота рецидивов венозного тромбоза в отдалённом периоде оказалась особенно высокой в группе пациентов, которым имплантировали кава-фильтр или провели пликацию НПВ в сравнении с пациентами, которых в остром периоде лечили консервативно [35]. Течение отдаленного периода осложнилось острой окклюзией НПВ в целом у 40 (41%) из 98 больных, перенесших имплантацию фильтра (95% доверительный интервал (ДИ) 30-52), и у 43 (46%) из 92 пациентов, перенесших пликацию (95% ДИ 35-57). Хроническая окклюзия нижней полой вены была зафиксирована у 24% пациентов с кава-фильтром, что, в свою очередь, привело к развитию тяжелых форм посттромботической болезни [35].

Очевидно, что проведенное в остром периоде эндоваскулярное или открытое хирургическое вмешательство на НПВ является фактором, повышающим риск рецидива ТГВ и отягчающим прогноз в отношении формирования тяжелой посттромботической болезни [35]. В исследовании PREPIC через два года частота рецидива ТГВ в группе пациентов с имплантированным фильтром была выше (20,8%), чем в группе пациентов, не перенесших имплантацию КФ (11,6%; $p = 0.02$) [36]. И хотя в последующие 8 лет

было меньше симптоматических ЛЭ в группе с фильтром (6,2%) против группы без фильтра (15,1%; $p = 0,08$), частота рецидива ТГВ была значительно выше в первой группе (35,7%), нежели во второй группе (25.5%; $p = 0.042$) [36].

Помимо упомянутых клинических исходов имплантации кава-фильтра, этому вмешательству свойственен целый ряд осложнений, связанных непосредственно с самим устройством. Их можно условно разделить на три категории: 1) процедурные осложнения, включающие в себя как осложнения зоны доступа, так и осложнения при имплантации кава-фильтра; 2) осложнения в отдалённом периоде (перелом страт, миграция, тромбоз фильтра и рецидивирующая легочная эмболия); 3) осложнения, связанные с последующим удалением временного кава-фильтра [37, 71].

К осложнениям первой группы относятся гематома, непреднамеренная пункция артерии, и как следствие, образование артериовенозной фистулы, инфицирование зоны доступа [37]. Частота больших осложнений в зоне доступа составляет обычно менее 1% [37]. Проявление осложнений зависит от выбора венозного доступа, которое варьируется в зависимости от предпочтений врача и локализации венозного тромбоза. В последнее время стали распространяться кава-фильтры с удлинённой системой доставки для имплантации из кубитального доступа, однако, наиболее распространёнными венозными доступами, на сегодняшний день, являются доступы из яремной и бедренной вены [37]. В сравнительном исследовании кава-фильтров из нержавеющей стали и из титана, Кинней и соавт. пришли к выводу, что правый яремный доступ наиболее оптимален, поскольку угол между системой доставки и нижней поллой веной минимален, что позволяет симметрично расправить страты фильтра [38].

Другим осложнением, связанным с имплантацией кава-фильтра, является мальпозиция фильтра, которую легко избежать при правильном подходе к выбору устройства и правильному его позиционированию в нижней поллой вене ниже уровня впадения почечных вен [37]. Можно имплантировать кава-фильтр выше места впадения почечных вен, причем нет клинических доказательств увеличения риска осложнений при таком способе имплантации [38, 39].

К осложнениям второй группы относятся перелом браншей кава-фильтра, и как следствие, его миграция в правое предсердие или в легочные артерии, что может привести к необходимости открытого хирургического вмешательства [37].

Частота тромбоза нижней полой вены после имплантации кава-фильтра варьирует в разных исследованиях [38, 40, 44, 45, 46]. Тромбоз НПВ может вызвать серьезные симптомы, такие как отеки обеих нижних конечностей и синяя болевая флегмазия [41].

Перфорация НПВ стратами фильтра обычно является случайной находкой и клинически никак себя не проявляет [37]. Следует заметить, что в случае перфорации стенки НПВ браншами временного кава-фильтра при попытке его удалить есть риск повреждения стенки нижней полой вены ввиду эндотелизации страт, что может привести к разрыву НПВ [37].

Долгосрочные результаты для извлекаемых фильтров отсутствуют, хотя первоначальные отчеты по ним были многообещающими [40, 42, 43]. Наличие возможности их удаления, казалось бы, дает им преимущество перед постоянными кава-фильтрами, однако многие работы по сравнению временных и постоянных кава-фильтров показывают наличие большего количества осложнений у первых, чем у вторых [24, 26, 30, 32, 44, 45, 46, 47, 48].

1.4. Показания к имплантации кава-фильтров

Хирургическая профилактика ТЭЛА проводится хирургами уже не одно десятилетие, однако, показания к ее использованию служат предметом активного обсуждения и по сей день. Изначально, при первом появлении кава-фильтров, как метода профилактики ВТЭО, показанием к их имплантации являлась «неэффективность антикоагулянтной терапии или противопоказания к ней» [23]. В конце 20 века среди хирургов сформировалось убеждение, подкрепленное практическими наблюдениями, о том, что такой подход чреват неизбежным увеличением смертности, поскольку любой рецидив ТЭЛА может оказаться смертельным [23]. В связи с этим, ведущими специалистами по данной проблеме, возглавляемыми академиком Савельевым В.С., были разработаны следующие тактические положения для имплантации кава-фильтров:

- у всех больных с тромбоэмболией легочного ствола и его главных ветвей в обязательном порядке должна быть произведена илиокаваграфия для обнаружения источника эмболизации и выяснения возможностей для профилактической имплантации кава-фильтра;
- эмбологенный тромбоз илиокавального сегмента является абсолютным показанием к имплантации кава-фильтра;
- наличие тяжелой и крайне-тяжелой степеней нарушения перфузии лёгких, а также резко выраженных гемодинамических расстройств, сопровождающих тромбоэмболию, даже если источник эмболизации, при контрастировании нижней полый и подвздошных вен не обнаружен, или тромбоз одной из подвздошных вен имеет окклюзивный характер, также является показанием для профилактической имплантации кава-фильтра;
- при быстром прогрессировании сердечно-легочной недостаточности профилактическая операция – имплантация фильтра или пликация нижней полый вены механическим швом – может быть выполнена во время эмболэктомии из легочных артерий [23].

Тактика ведения пациентов с ВТЭО, основанная на этих положениях, доминировала в отечественной хирургии на протяжении почти четверти века, с начала 80-х годов прошлого столетия. Накопление клинического опыта и анализ отдаленных результатов послужили причиной для существенного сокращения частоты имплантаций кава-фильтров в нашей стране. Предпосылкой для пересмотра позиций стало, в том числе, расширение возможностей антикоагулянтной терапии и общая тенденция на сокращение сроков от момента развития симптоматики ТГВ до обращения пациента в специализированную клинику. Это позволило, в определенной мере, снизить долю пациентов с эмболоопасными (флотирующими) тромбозами, одним из существенных факторов риска формирования которых служит отсутствие антикоагулянтной терапии или ее неадекватность. Отношение отечественных специалистов к имплантации кава-фильтров стало испытывать воздействие мнения зарубежного

профессионального сообщества, которое придерживалось значительно более узких показаний к имплантации кава-фильтров [7, 8, 47, 48].

Так, для определения целесообразности имплантации кава-фильтров, по мнению Lazar Milovanovic и соавт., необходимо задаться следующими вопросами: 1) имеется ли у пациента в анамнезе задокументированный случай ТЭЛА?; 2) имеются ли противопоказания к антикоагуляции у данного пациента, или же она была неэффективна, либо по другим причинам нет возможности её использовать?; 3) какова ожидаемая продолжительность жизни пациента? [46]. Если на первые два вопроса можно ответить утвердительно, и предполагаемая продолжительность жизни пациента меньше 1 года, то имеет смысл имплантировать постоянный кава-фильтр, однако, если эти условия не соблюдены, то следует рассмотреть более строгую оценку факторов риска ВТЭО у пациента, общего статуса и альтернативных вариантов [46].

Одними из наиболее авторитетных клинических рекомендаций по ВТЭО являются разработки экспертной группы Американской коллегии торакальных врачей (АССР) [7, 8, 47, 48]. Их позиция остается неизменной уже много лет. Имплантация кава-фильтров признается целесообразной только у пациентов с клиникой острого тромбоза глубоких вен при наличии противопоказаний к антикоагулянтной терапии ввиду высокого риска развития кровотечения [68, 69, 70]. Мнение экспертов АССР основано на данных тех единичных исследований, в которых были рассмотрены преимущества и недостатки имплантации кава-фильтров. В рандомизированном исследовании PREPIC были проанализированы данные о 400 пациентах с проксимальным ТГВ, в котором сравнили исходы у пациентов, которым имплантировали фильтр или ограничились только антикоагулянтами. Различий в выживаемости через 12 дней, 2 года или через 8 лет выявлено не было [28, 49].

Согласно современным рекомендациям Общества Интервенционных Радиологов (SIR), имплантация кава-фильтров необходима в трех случаях:

- 1) у пациентов с ВТЭО и классическими показаниями к имплантации;
- 2) у пациентов с ВТЭО и расширенными показаниями к имплантации;

3) у пациентов без ВТЭО в целях первичной профилактики ТЭЛА [50].

Традиционные показания включают любой подтвержденный ТГВ у а) пациента с абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии; б) осложнениями от антикоагулянтной терапии, которые приводят к ее прекращению; в) отсутствием эффекта от антикоагулянтной терапии [51]. Противопоказания к антикоагулянтной терапии включают в себя состояния с риском развития неконтролируемого кровотечения, такие как геморрагический диатез (напр., дефекты коагуляции, тяжелая тромбоцитопения [количество тромбоцитов <50,0 тыс./мкл]), неконтролируемое активное кровотечение (напр., активное желудочно – кишечное кровотечение вне зависимости от причины, его вызвавшее), острый геморрагический инсульт, поражения головного мозга с высоким риском кровотечения, тяжелая неконтролируемая гипертония и тяжелые дисфункции печени и/или почек [50]. Осложнения антикоагулянтной терапии являются классическим показанием к имплантации кава-фильтра. Значительное кровотечение во время проведения антикоагулянтной терапии не является редкостью у пожилых пациентов, или у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями почек, при которых фармакокинетика антикоагулянтных препаратов может быть нарушена [52]. Отсутствие эффекта от антикоагулянтной терапии определяется, как неспособность достичь или поддерживать терапевтические уровни антикоагуляции и/или документированное прогрессирование ТГВ или рецидивирующей легочной эмболии во время терапевтической антикоагуляции, что также считается классическим показанием для размещения фильтра. Последним классическим показанием для введения фильтра является массивная легочная эмболия, которая подвергает пациента риску смерти независимо от статуса антикоагуляции.

К расширенным показаниям относят илиокавальный тромбоз или крупный флотирующий проксимальный ТГВ; отсутствие терапевтического эффекта от антикоагуляции по лабораторным, клиническим и инструментальным показателям; состояние после тромболизиса или тромбэктомии при массивной ТЭЛА; состояние после тромбэндартерэктомии при хронической

тромбоэмболической легочной гипертензии; состояние после тромболиза при илиокавальном тромбозе; ВТЭО с ограниченным сердечно-легочным резервом; рецидивирующая ТЭЛА с уже имплантированным фильтром; отсутствие согласия со стороны пациента для проведения антикоагуляции; высокий риск развития осложнений при применении у пациентов антикоагулянтной терапии [51].

К профилактическим показаниям относятся те ситуации, в которых у пациента нет ТГВ, но есть риск его развития и/или легочной эмболии и при этом он не сможет получать антикоагулянтную терапию по тем или иным причинам [51]. И несмотря на то, что нет рандомизированных исследований по поводу имплантации кава-фильтров в профилактических целях у любой группы пациентов [53], на сегодняшний день количество имплантаций КФ по профилактическим показаниям остаётся достаточно высоким, так, в частности в США, более половины всех КФ устанавливается по профилактическим показаниям [54].

В рекомендациях к имплантации кава-фильтров от Американской Коллегии Радиологов (ACR), подготовленных совместно с Обществом Интервенционной Радиологии (SIR), Американской Кардиальной Ассоциацией (AHA), Американской Коллегией Торакальных врачей (ACCP), Британским Комитетом по Стандартам в Области Гематологии (BCSH) и Европейским Обществом Кардиологии (ESC) поддерживается имплантация кава-фильтра у пациентов с ТГВ при противопоказаниях к антикоагулянтной терапии. И хотя существует общее соглашение на счет классических показаний, в плане рекомендаций по расширенным и профилактическим показаниям нет четкого согласия из-за отсутствия проспективных данных [50].

В России придерживаются клинических рекомендаций Ассоциации флебологов России по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО, где показаниями к имплантации кава-фильтров названы [9]:

- невозможность проведения надлежащей антикоагулянтной терапии;
- неэффективность адекватной антикоагулянтной терапии, на фоне которой происходит нарастание тромбоза с формированием эмболоопасного тромба;

- распространенный эмболоопасный тромбоз (расположение тромбов в бедренных, подвздошных и нижней полой вене, длина подвижной части не менее 7 см);

- рецидивирующая ТЭЛА с высокой (>50 мм рт.ст.) легочной гипертензией.

У пациентов молодого возраста при устранимых факторах риска и причинах ТГВ необходимо имплантировать только съемные модели, которые следует удалять при устранении угрозы ТЭЛА [9].

Несмотря на то, что кава-фильтры используются активно в клинической практике, показания к их имплантации не были получены и разработаны с такой же методологической тщательностью, с которой разрабатывались рекомендации к антикоагулянтной терапии [54]. Различия между классическими, расширенными и профилактическими показаниями, описанными ранее, основаны на мнении экспертов и анализах серий случаев [50]. Подтверждения эффективности и безопасности тех или иных рекомендаций различных экспертных групп данными реальной клинической практики на сегодняшний день отсутствуют, что требует от профессионального сообщества проведения соответствующего дизайна исследований с оценкой положительных и отрицательных сторон имплантации кава-фильтров у пациентов с ВТЭО.

1.5. Нерешенные вопросы

Большинство исследований, в том числе и такие крупные и авторитетные, как исследования PREPIC [49] и PREPIC 2 [28], изучавших эффективность кава-фильтров, как правило, опирались только на сравнение показателей смертности и рецидива тромбоза легочной артерии у пациентов с фильтрами и без них. Однако, смертность и рецидив ТЭЛА не могут являться единственными критериями оценки эффективности кава-фильтров в профилактике ТЭЛА. Поскольку имплантация КФ в первую очередь направлена на предотвращение фатальной тромбоза легочных артерий, наличие эмболической окклюзии КФ стоит расценивать как положительный исход, ведь в таком случае КФ выполнил свою задачу и остановил распространение эмболии в легочные артерии. Тем не менее, наличие окклюзии КФ тромботического генеза стоит расценивать

как отрицательный исход в равной степени, как и наличие интактного фильтра, поскольку в первом случае это прямое осложнение после оперативного вмешательства, тогда как во втором случае, возможно, не было необходимости в имплантации КФ. Анализ пациентов, которым КФ «помог» и которым «навредил» позволит нам более эффективно оценивать показания к использованию КФ у данной когорты больных.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

При подготовке данной главы использована и процитирована статья: Золотухин И.А., Арсланбеков М.М., Ефремова О.И., Лебедев И.С., Леонтьев С.Г., Кириенко А.И. Оценка обоснованности показаний к имплантации кава-фильтров при венозных тромбоэмболических осложнениях. Флебология. 2021;15(2):80-86. <https://doi.org/10.17116/flebo20211502180>

Права на использование текста статьи принадлежат автору диссертации в равных с остальными авторами статьи соотношениях.

Основой настоящей работы стал анализ данных историй болезней пациентов с ВТЭО, которые перенесли имплантацию КФ по различным показаниям в 2016 г. и 2017 г. в Университетской хирургической клинике им. В.С. Савельева Городской клинической больницы №1 №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы.

Наше исследование носило ретроспективный характер и было посвящено анализу эффективности и безопасности расширенных показаний к имплантации КФ у пациентов с ВТЭО. Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 180 от 17.12.2018г.). Протокол исследования был зарегистрирован на сайте clinicaltrials.gov (NCT04330170).

2.1. Общая характеристика клинического материала

В исследование были включены все без исключения пациенты с венозными тромбоэмболическими осложнениями, которые перенесли имплантацию КФ по различным показаниям в 2016 г. и 2017 г. Вся медицинская документация сохраняется в неизменном виде в электронной базе клиники, в связи с чем у нас

был доступ к полной информации о ходе лечения и клинических исходах у всех пациентов.

Из архива электронной медицинской информационной системы ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова «Интерин» были извлечены следующие данные о пациентах:

- пол
- возраст
- дата госпитализации
- дата выписки
- количество проведенных койко-дней в стационаре.

Тщательному анализу подвергали следующие разделы электронной истории болезни:

- первичный осмотр
- дневники наблюдений
- предоперационные эпикризы
- протоколы вмешательств
- выписные и этапные эпикризы
- протоколы ультразвукового сканирования вен нижних конечностей
- протоколы мультиспиральной компьютерной томографии
- протоколы ретроградной илиокаваграфии.

Из протоколов первичных осмотров и инструментальных исследований при поступлении составляли картину происходившего с пациентом, определяли характер тромбоза, наличие состоявшейся ТЭЛА и фиксировали предпринятую лечебную тактику. Из предоперационных эпикризов извлекали сведения о показаниях к имплантации КФ у пациента.

Из протоколов операций получали информацию о модели имплантированного фильтра и произошедших во время вмешательства осложнениях. Затем проводили анализ дневников наблюдений и контрольных инструментальных исследований после оперативного вмешательства с целью определения характера исхода у данного пациента.

Из выписных (либо посмертных – в случаях смерти пациента в стационаре) эпикризов составляли заключительные клинические диагнозы и формулировали клинические исходы после проведенного стационарного лечения.

В отношении каждого пациента проводили поиск по базе данных клиники с тем, чтобы установить, был ли он/она повторно госпитализирован (-а) с целью удаления КФ. У повторно госпитализированных пациентов подвергали анализу протоколы удаления КФ, данные контрольных инструментальных исследований до- и после оперативного вмешательства (УЗАС вен нижних конечностей, УЗИ органов брюшной полости, ретроградная илиокаваграфия и т.д.)

2.2. Разработка критериев эмболической окклюзии кава-фильтра

Для определения характера окклюзии КФ (эмболия или тромбоз) были разработаны критерии эмболии в КФ с помощью метода Delphi (Дельфийский консенсус). Группа модераторов консенсуса состояла из сотрудников Университетской хирургической клиники им. В.С. Савельева, специализирующихся на оказании помощи пациентам с ВТЭО. В качестве экспертов были приглашены 12 российских специалистов, на регулярной основе занимающихся лечением пациентов с ТГВ и определяющих тактику ведения в случаях, когда возникают показания к имплантации КФ, а также при развитии их окклюзии.

Дельфийский консенсус состоял из трех раундов. В первом раунде участникам было предложено самостоятельно предложить критерии, которые, как они полагают, свидетельствуют об эмболии в кава-фильтр. Предложенные экспертами критерии были проанализированы и отредактированы модераторами. Сформулированные по-разному, но описывающие одну и ту же ситуацию, критерии были объединены.

Во втором раунде экспертам были предложены для оценки результаты первого раунда для выражения согласия или несогласия с ними, с целью выделения наиболее важных критериев и исключения незначимых. Достигнутым уровнем согласия по тому или иному критерию мы считали совпадение мнений не

менее, чем 75% экспертов.

На третьем этапе Дельфийского консенсуса участникам было предложено определить, наличие одновременно какого количества критериев, отобранных по результатам голосования во втором раунде, необходимо для верификации диагноза эмболии в кава-фильтр.

2.3. Статистический анализ

Данные представлены в виде абсолютных и относительных значений с использованием элементов описательной статистики (числа, среднее значение, проценты, доверительные интервалы). Оценку эффективности и безопасности проводили путем расчета числа больных, которых необходимо лечить (NNT, number needed to treat), чтобы получить один дополнительный положительный результат. Для анализа базы данных использовали программу MS Excel и общедоступные статистические онлайн-калькуляторы.

ГЛАВА 3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАВА-ФИЛЬТРОВ ПРИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

При подготовке данной главы использована и процитирована статья: Arslanbekov, M. M., Efremova, O. I., Lebedev, I. S., Kirienko, A. I., & Zolotukhin, I. A. (2020). Inferior vena cava filters utilization in patients with venous thromboembolism: Analysis of a database of a tertiary hospital. Phlebology, 268355520975582. <https://doi.org/10.1177/0268355520975582>

Права на использование текста статьи принадлежат автору диссертации в равных с остальными авторами статьи соотношениях.

База данных, собранная нами для анализа, включала в себя записи о 2399 пациентах, которые в период с 1 января 2016 г. по 31 декабря 2017 г. включительно были либо госпитализированы в ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова по поводу ВТЭО, либо уже находились на стационарном лечении в клинике, когда у них было обнаружено ВТЭО и его наличие было зафиксировано в истории болезни.

Мужчин в группе было 1173 (48,9%), женщин – 1226 (51,1%). Средний возраст больных составил $62,4 \pm 15,2$ года (минимальный – 16 лет, максимальный – 96 лет). Основные характеристики выборки представлены в таблице 1.

В 1796 (74,9%) случаях был выявлен изолированный ТГВ, без сопутствующей легочной эмболии. У 602 пациентов (25,1%) верифицировали ТГВ и ТЭЛА одновременно. В одном случае (0,04%) имела место изолированная ТЭЛА, т.е., при обследовании венозной системы обнаружить ее источник не удалось.

Всего было имплантировано 442 кава-филтра (239 в 2016 г. и 203 в 2017 г.). Т.о., хирургическая профилактика ТЭЛА была предпринята у 18,4% пациентов с ВТЭО. В 76 (17,2%) случаях были имплантированы фильтры ALN, в 53 (12,0%)

- Зонтик, у 308 (69,7%) пациентов использовали модель OptEase, у 5 (1,1%) - TrapEase. Таким образом, съемные модели КФ были использованы у 437 (98,9%), перманентные модели КФ - у 5 (1,1%) больных.

Таблица 1 - Характеристики исследуемой группы

	2016	2017	Всего
Пациентов с ВТЭО	1251	1148	2399
Мужчин	607 (48,5%)	566 (49,3%)	1173 (48,9%)
Женщин	644 (51,5%)	582(50,7%)	1226 (51,1%)
Возраст (лет), среднее ± станд. отклон., мин – макс	61,8 ± 16,6 19 – 96	62,9 ± 13,4 16-91	62,3 ± 15,3 16 – 96
Только ТГВ	906 (72,4%)	890 (77,5%)	1796 (74,9%)
ТГВ + ТЭЛА	344 (27,5%)	258 (22,5%)	602 (25,1%)
Только ТЭЛА	1 (0,1%)	0	1 (0,04%)
ТГВ в анамнезе	91 (7,3%)	51 (4,4%)	142 (5,9%)
Сопутствующее онкологическое заболевание в момент развития ВТЭО	329 (26,2%)	317 (27,6%)	646 (26,9%)
Травма или хирургические вмешательства в анамнезе	54 (43,1%)	24 (20,9%)	78 (32,5%)
Имплантировано КФ	239 (19,1%)	203 (17,7%)	442 (18,4%)

Показания к имплантации КФ

Показания к имплантации КФ, как было указано выше, мы разделяли на абсолютные и расширенные. В качестве абсолютных показаний рассматривали показания, признанные всеми профессиональными сообществами как случаи, при которых ИКФ является критически необходимым вмешательством. К ним относят наличие у пациента с ВТЭО невозможности проведения АКГ, что в нашем исследовании было связано с продолжающимся кровотечением (чаще желудочно

– кишечным, а также при геморрагическом инсульте и т.д.), при манифестации геморрагических осложнений, развившихся во время АКТ, либо когда использование антикоагулянтов не принесло необходимого положительного эффекта (прогрессирование тромбоза, невозможность достичь необходимого уровня антикоагуляции при терапевтических дозах нефракционированного гепарина) [50].

Поскольку наличие у пациента высокого риска развития ТЭЛА (так называемый эмболоопасный проксимальный ТГВ) и наличие у пациента ТГВ с уже перенесенной ТЭЛА и высокой легочной гипертензией (>50 mm.Hg) признаются лишь некоторыми профессиональными сообществами как показания к ИКФ [50] (в том числе эти показания признаются и в российских клинических рекомендациях), такие показания мы рассматривали в качестве расширенных.

Абсолютные показания

В 119 (5,0%) случаях показанием к имплантации КФ послужила невозможность проведения антикоагулянтной терапии. При этом в 8 (0,3%) случаях имело место кровотечение. У 7 пациентов на момента верификации ВТЭО продолжалось желудочно-кишечное кровотечение, у одной пациентки была метроррагия. В 15 (0,6%) случаях имела место высокая степень угрозы развития внутричерепных и внутримозговых кровоизлияний (нарушения мозгового кровообращения, опухоли головного мозга и последствия травм). В 58 (2,4%) случаях КФ были имплантированы пациентам с ВТЭО, которые поступали для экстренного оперативного вмешательства непосредственно после травмы либо в связи с онкологическим заболеванием, осложнившимся кровотечением. У 31 (7,0%) пациента противопоказания к АКТ не были уточнены в историях болезней.

В 184 (7,7%) случаях показанием послужила неэффективность антикоагулянтной терапии. Это проявилось прогрессированием тромбоза при контрольном ультразвуковом исследовании, выполняемом обычно на 3-5 сутки после начала введения/приема антикоагулянтов. Данную ситуацию расценивали как абсолютное показание к имплантации КФ.

Расширенные показания

Эмболоопасный неокклюзивный (так называемый «флотирующий») проксимальный ТГВ с высоким риском развития легочной эмболии послужил показанием к хирургической профилактике ТЭЛА у 101 (4,2%) пациента, и еще у 38 (1,6%) больных пациентов причиной для имплантации КФ стало наличие высокой легочной гипертензии на фоне ТГВ и уже имеющейся ТЭЛА (таблица 2).

5 (0,2%) пациентов, перенесших имплантацию КФ скончались за период госпитализации. Вместе с тем, эти исходы не были связаны с ВТЭО, причиной смерти явилось прогрессирование основного заболевания. Эпизодов ТЭЛА или её рецидива у лиц с состоявшейся на момент имплантации КФ легочной эмболией, не было зарегистрировано за период госпитализации.

Таблица 2 - Показания для имплантации КФ

Показание	Количество пациентов	% от всех 2399 пациентов с ТГВ	% от всех 442 КФ
АКТ противопоказана	119	5,0%	26,9%
АКТ неэффективна	184	7,7%	41,6%
Высокий риск ТЭЛА (проксимальный флотирующий тромб)	101	4,2%	22,9%
ТГВ/ТЭЛА с высокой легочной гипертензией (≥ 50 мм.рт.ст.)	38	1,6%	8,6%

Всем пациентам выполняли ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) в промежутке от 2 до 5 дней после ИКФ. Оклюзию КФ, частичную или полную, определяли по клиническим данным (появление болей в поясничной области, увеличение отёка нижних конечностей, коллаптоидные состояния) и результатам

инструментальных исследований (наличие тромботических масс в проекции КФ при контрольном ультразвуковом исследовании, изменение уровня тромбоза) после имплантации КФ. Оклюзию КФ зарегистрировали у 116 (26,2%) из 442 пациентов.

За время первичной госпитализации не было удалено ни одного КФ. Только 29 (1,2%) пациентов были повторно госпитализированы с целью удаления КФ, из них 3 попытки были неудачными.

* * * * *

Получив данные о частоте окклюзий КФ в постимплантационном периоде у пациентов, имевших различные показания к хирургической профилактике ТЭЛА, мы планировали провести анализ данных, разделив окклюзии на эмболические и тромботические, поскольку, на наш взгляд, характер поражения имеет принципиальное значение в оценке эффективности и безопасности этой сложной и дорогостоящей манипуляции. Вместе с тем, это оказалось невозможным. Тщательный анализ литературных данных показал, что дифференциально-диагностические критерии этих двух принципиально различных ситуаций, ранее исследователями не были сформулированы. В связи с этим, было принято решение о разработке критериев для дифференциации эмболической и тромботической окклюзий КФ на основании экспертного мнения с использованием метода Дельфи.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА КРИТЕРИЕВ ОККЛЮЗИИ КАВА-ФИЛЬТРА ЭМБОЛИЧЕСКОГО И ТРОМБОТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

При подготовке данной главы использована и процитирована статья: Арсланбеков М.М., Ефремова О.И., Золотухин И.А. Эмболия в кави-фильтр: критерии, разработанные с использованием модифицированного метода Delphi. Флебология. 2020;14(3):184-188. <https://doi.org/10.17116/flebo202014031184>

Права на использование текста статьи принадлежат автору диссертации в равных с остальными авторами статьи соотношениях.

Окклюзия КФ, произошедшая у пациента с венозным тромбозом, независимо от ее генеза является, с прогностической точки зрения, очевидным неблагоприятным исходом, увеличивающим вероятность развития тяжелых форм посттромботической болезни в отдаленном (до 10-15 лет) периоде [32, 55]. И даже несмотря на то, что в настоящее время при ТГВ имплантируют, как правило, съемные устройства, доля пациентов, у которых КФ удаляют, остается крайне низкой – от 6,6% до 18,4% [56, 57]. Как правило, эти данные используются для аргументации отказа от широкого использования КФ.

Не подвергая сомнению необходимость ограничения применения фильтров в тех ситуациях, когда ожидаемая польза значительно ниже потенциального вреда от процедуры, мы, тем не менее, считаем, что ориентироваться только на такой показатель, как тяжесть ХЗВ спустя много лет, не вполне верно. Этот критерий не подходит для полноценного и корректного анализа баланса пользы/вреда, поскольку КФ имплантируют совсем не для того, чтобы предотвратить трофические венозные язвы через полтора десятка лет.

Предназначением КФ является предотвращение массивной легочной эмболии и снижение риска связанной с этим смертельного исхода [25, 58]. Соответственно, корректным будет использовать для сравнения именно этот показатель. Это очевидное умозаключение, увы, не могло бы нам помочь,

поскольку КФ имплантируют тем, у кого риски ТЭЛА высоки, и не имплантируют тем, у кого риски эмболии низки. Если мы будем сравнивать эти две группы, то получим сходные данные – частота легочной эмболии будет приблизительно одинаковой. Но, только у пациентов первой группы – потому, что фильтр прервал движение эмбола, а у вторых – потому, что риск ТЭЛА был невысок. В связи с этим, такое сравнение не будет корректным.

Следует отметить, что окклюзия КФ при ТГВ зачастую рассматривается исследователями, как неблагоприятный исход, т.е. считается осложнением имплантации [59, 60]. Вместе с тем, окклюзия КФ может иметь различный генез. Анализ эффективности и безопасности КФ будет логично провести, установив, у скольких пациентов случилась окклюзия КФ, связанная с эмболией в фильтр, а у скольких произошел тромбоз зоны фильтра или не произошло вообще ничего, фильтр остался интактным. Первый исход показывает, что если бы имплантация КФ не была бы выполнена, то произошла бы не эмболическая окклюзия фильтра, а легочная эмболия с непредсказуемым исходом для жизни пациента. Последние два исхода, на наш взгляд, указывают на недостаточную обоснованность имплантации КФ – эмболии не произошло, но, у пациента развился тромбоз фильтра и НПВ с потенциально тяжелыми последствиями в отдаленном периоде, либо КФ остался в качестве инородного тела, требующего АКТ, и сопровождающегося риском фрагментации и миграции [60, 61].

К сожалению, на сегодняшний день в доступной нам литературе мы не обнаружили исследований, обсуждающих эту проблему. В литературных источниках обсуждается только окклюзия КФ в качестве одного из осложнений после его имплантации, без обсуждения ее генеза. Отсутствие критериев для дифференциации эмболии/тромбоза КФ побудило нас провести их разработку.

4.1. Выбор метода разработки критериев

В ситуациях, когда отсутствуют данные клинических исследований, возможна разработка критериев с помощью метода Delphi. Этот способ позволяет получить согласованное мнение экспертов по тому или иному вопросу. Дельфийский консенсус обычно используется в том случае, если исследований по

проблеме не было и данные просто отсутствуют, либо их недостаточно для того, чтобы сформулировать какое-либо заключение или рекомендацию [62, 63].

Метод Delphi заключается в проведении многоэтапного анонимного опроса группы экспертов, которые, независимо друг от друга, отвечают на поставленные вопросы. Проведение консенсуса подразумевает, что информация о том, кто именно участвует в опросе и какие они дают ответы на вопросы, известно только модераторам группы, но не самим экспертам. Это исключает возможность прямого столкновения различных позиций и возможного влияния мнения одних экспертов на мнение других. Модераторы анализируют и суммируют результаты ответов экспертов в предыдущем раунде, и выносят их на обсуждение и голосование в следующий раунд [64]. Количество экспертов, как правило, составляет 10-15 человек [65].

Принятием консенсуса считается процентное соотношение согласия экспертов 75% и более, для достижения которого необходимо минимум два раунда, однако количество голосований может быть не ограничено [66]. Методика проведения Дельфийского консенсуса более подробно описана в главе 2.

Модератором опроса стали автор диссертации и двое сотрудников кафедры, на которой работа была выполнена. Для проведения консенсусного опроса модераторами были предварительно отобраны кандидатуры 15 потенциальных участников. В качестве критериев отбора, которые мы использовали, приглашая экспертов, служила работа специалиста в клинике, в которую регулярно происходит госпитализация пациентов с ВТЭО, в том числе для имплантации КФ, а также обязательное участие приглашенного коллеги в принятии клинического заключения о том, что произошло с пациентом при получении клинических и инструментальных данных об окклюзии КФ и определении дальнейшей тактики лечения такого пациента.

Трое специалистов от участия в консенсусе отказались, мотивировав это тем, что на момент приглашения они не соответствовали второму критерию отбора. Таким образом, в работе экспертной группы приняли участие 12 специалистов.

4.2. Результаты экспертного консенсуса

Все 12 экспертов приняли участие в каждом из этапов Дельфийского опроса. В первом раунде эксперты предложили в общей сложности 45 возможных критериев эмболической/тромботической окклюзии КФ. После анализа ответов, и объединения модераторами вариантов, сформулированных по-разному, но имевших один и тот же смысл, было выделено 14 критериев, которые по мнению экспертов, могли свидетельствовать об эмболии в кава-фильтр.

Для проведения второго раунда формулировки всех 14 критериев были разосланы экспертам с предложением высказать свое согласие или несогласие по каждому из них. Результаты второго раунда консенсуса представлены в таблице 3.

Т.о., по завершении второго раунда для 10 критериев не было получено достаточного уровня согласия экспертов. С двумя критериями согласились только 58%, с семью – только половина экспертов.

Таблица 3 - Критерии эмболии в КФ, предложенные в первом раунде и уровни согласия экспертов во втором раунде

Критерии эмболии в кава-фильтр	Уровень согласия
Достижение требуемого уровня согласия	
Обнаружение тромботических масс в ранее установленном кава-фильтре, омываемых кровью со всех сторон при цветовом кодировании	83%
Изменение первичной картины тромбоза при контрольном ультразвуковом ангиосканировании (УЗАС): отсутствие нефиксированной верхушки тромба, дистализация верхней границы, «укорочение» флотирующего тромба	83%
У пациентов с сегментарным тромбозом - проходимое венозное русло, ранее содержавшее тромботические массы, при наличии дефекта контрастирования в КФ по данным УЗАС/ангиографии	83%
Острое возникновение синдрома малого сердечного выброса – обморок, тахикардия, коллапс (артериальная гипотензия), олигурия	75%
Не достигшие требуемого уровня согласия	
Внезапное развитие массивного отека (или флегмазии)	

обеих нижних конечностей	58%
Отсутствие изменений окраски кожного покрова нижних конечностей при установленном факте окклюзии КФ	58%
Обнаружение дефекта контрастирования в КФ в срок менее 3-х месяцев после эмболии (если дефект обнаружен позднее – тромбоз).	58%
Развитие окклюзии КФ на фоне адекватной антикоагулянтной терапии, назначенной и проводимой после имплантации (при неадекватной терапии можно предполагать нарастание тромбоза или тромбоз фильтра in situ)	50%
Появление признаков ТЭЛА мелких ветвей после имплантации КФ (при установленном факте окклюзии КФ)	50%
Незначительное усиление отека или отсутствие его изменений при установленном факте окклюзии КФ (синдром НПВ минимален при эмболии, при тромбозе КФ – наоборот, ярко выражен)	42%
При УЗАС/флебографии, выполненных до имплантации КФ, было выявлено сохранение кровотока в проксимальном направлении через флотирующую верхушку	42%
Нисходящий характер прогрессирующего тромбоза и/или сегментарная окклюзия НПВ ниже фильтра (при установленном факте окклюзии КФ)	42%
Отсутствие коллатералей по данным КТ, выполненном после развития окклюзии КФ	33%
Наличие у пациента флотирующего тромба с верхушкой не менее 5 см, с узким основанием в период, предшествующий имплантации	33%

Три критерия достигли согласия на уровне 83% и один – на уровне 75%. Т.о., признаками окклюзии КФ эмболического генеза, согласно результатам Дельфийского консенсуса, служат:

1) обнаружение тромботических масс в ранее установленном кава-филт্রে, омываемых кровью со всех сторон при цветовом кодировании во время проведения эхо-сканирования;

2) изменение первичной картины тромбоза при контрольном ультразвуковом ангиосканировании: отсутствие нефиксированной верхушки тромба, дистализация верхней границы, «укорочение» флотирующего тромба;

3) у пациентов с сегментарным тромбозом - проходимое венозное русло,

ранее содержащее тромботические массы, при наличии дефекта контрастирования в зоне фильтра по данным ультразвукового исследования и/или флебографии;

4) острое возникновение синдрома малого сердечного выброса – обморок, тахикардия, коллапс (артериальная гипотензия), олигурия (таблица 4)

После получения результатов голосования экспертов во втором раунде модераторы приняли решение о проведении еще одного раунда. Было очевидно, что в реальной практике сочетание одновременно всех четырех признаков если и будет встречаться, то лишь в очень редких случаях. В связи с этим, экспертной группе было предложено сформулировать, какой именно набор критериев или какое количество их одновременно у одного пациента будут свидетельствовать о состоявшейся эмболической окклюзии зоны фильтра.

Таблица 4 - Итоговые критерии окклюзии КФ эмболического генеза по результатам Дельфийского консенсуса

Критерии эмболии в фильтр, достигшие требуемого уровня согласия	Уровень согласия
Тромботические массы в ранее установленном КФ, омываемые кровью со всех сторон при цветовом кодировании	83%
Изменение первичной картины тромбоза при контрольном УЗАС: отсутствие нефиксированной верхушки, дистализация верхней границы, «укорочение» флотирующего тромба	83%
При сегментарном тромбозе - проходимое венозное русло, ранее содержащее тромботические массы, при наличии дефекта контрастирования в КФ по данным УЗАС/ангиографии	83%
Острый синдром малого сердечного выброса – обморок, тахикардия, коллапс (артериальная гипотензия), олигурия	75%

В третьем раунде наибольшее количество голосов набрал вариант наличия у пациента одновременно 2-х и более любых признаков эмболии в кава-фильтр из 4-х согласованных для верификации диагноза (таблица 5).

Мы хотим представить на клинических примерах использование разработанных критериев для оценки ситуации при развитии в постимплантационном периоде окклюзии зоны КФ.

Таблица 5 - Результаты третьего раунда Дельфийского консенсуса

Необходимое для заключения об эмболическом характере окклюзии количество критериев у одного пациента	Количество проголосовавших (%)
1 из 4-х	0 (0%)
2 из 4-х	7 (58,33%)
3 из 4-х	5 (41,67%)
4 из 4-х	0 (%)

4.2.1. Клинический пример №1

Пациентка С., 86 лет, госпитализирована в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова в экстренном порядке.

Жалобы при поступлении: на умеренный отек правой голени и бедра.

Анамнез заболевания: считает себя больной в течение 10 дней, когда появились указанные жалобы. Самостоятельно использовала гепаринсодержащие мази в местах наибольшей болезненности, к врачу за помощью не обращалась. Обратилась к хирургу в поликлинику по месту жительства, откуда бригадой СМП была доставлена в приемное отделение ГКБ №1, госпитализирована в хирургическое отделение. За период заболевания эпизодов одышки, кровохарканья, потери сознания, болей в грудной клетке не отмечала.

Состояние на момент поступления оценивалось как средней степени тяжести. Общий соматический статус без особенностей. Из анамнеза известно, что пациентка страдает сахарным диабетом 2 типа, из операций переносила оперативное вмешательство по поводу камней левого мочеточника в 1960 г.

Объективный статус. Рост 162 см, масса тела 65 кг. Правая нижняя конечность обычной формы, кожный покров теплый, обычного оттенка. Отмечается умеренный отек голени и бедра. Чувствительность и движения

сохранены в полном объеме. Артериальная пульсация определяется на всем протяжении. Симптомы Хоманса и Мозеса отрицательные. Левая нижняя конечность обычной формы, кожный покров теплый, обычного оттенка. Чувствительность и движения сохранены в полном объеме. Артериальная пульсация определяется на всем протяжении. Симптомы Хоманса и Мозеса отрицательные.

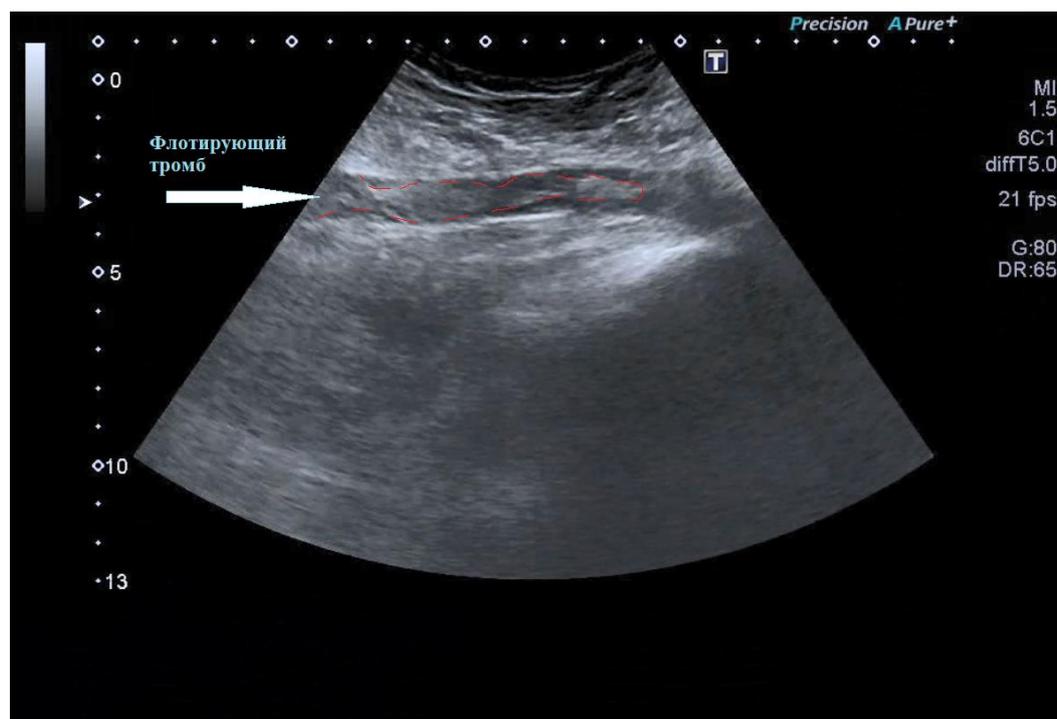


Рисунок 1 - Ультразвуковая сканограмма пациентки С. В правой наружной подвздошной вене определяется проксимальная часть тромба с признаками эмболоопасности

Данные ультразвукового исследования при поступлении: в суральных и мышечных венах левой голени отмечаются посттромботические изменения, остальные глубокие и поверхностные вены левой нижней конечности проходимы, без признаков перенесенного тромбоза. Глубокие вены правой голени и бедра до общей бедренной вены включительно реканализованы. Общая бедренная вена тромбирована неокклюзивно. Проксимальная часть тромба определяется в наружной подвздошной вене, имеет неокклюзивный характер с «флотирующей» верхушкой длиной примерно 8,5 см, в поперечнике до 0,7 см (рисунок 1).

Клинический диагноз:

Илиофemorальный флеботромбоз справа, флотирующий тромб правой наружной подвздошной вены (длина флотации 8,7 см).

Тактика лечения: Учитывая наличие распространённого проксимального эмбологенного тромба с целью профилактики ТЭЛА больной была предложена и после получения согласия выполнена имплантация кава-фильтра.

Ход операции: под местной анестезией раствором новокаина 0,25% - 20 мл пунктирована левая общая бедренная вена, проводник проведен в НПВ. На проводнике введен диагностический катетер, проведен в НПВ. При нижней каваграфии: НПВ проходима, правая и левая почечные вены впадают на уровне верхней пластины L2 позвонка. В НПВ проведена имплантационная канюля, по ней введен кава - фильтр «OptEase», который установлен в инфраренальном отделе НПВ под почечными венами. При контрольной каваграфии: положение фильтра корректное, фильтр раскрыт полностью. Длительность операции составила 24 мин.

В ближайшем послеоперационном периоде осложнений у пациентки выявлено не было. С момента поступления до имплантации кава-фильтра антикоагулянтную терапию не проводили, поскольку решение об имплантации было принято сразу после поступления в стационар. После имплантации КФ через 12 часов начата антикоагулянтная терапия в терапевтических дозах. На 3 сутки после оперативного вмешательства было выполнено контрольное ультразвуковое исследование, при котором характер тромбоза не отличался от исходной картины, имел место флотирующий тромб наружной подвздошной вены справа, длина флотации составляла 8,5 см, однако проксимальнее выявили неокклюзивный тромбоз нижней полой вены в инфраренальном отделе. КФ был неокклюзивно тромбирован, причем верхушка тромба распространялась на 2,2 см выше фильтра и носила неокклюзивный характер.

Выполнили мультиспиральную компьютерную томографию органов брюшной полости. В просвете нижней полой вены обнаружили тромботические массы. В зоне расположения КФ, распространяясь краниальнее его, до уровня

устья правой почечной вены, обнаружили неокклюзивный дефект контрастирования длиной до 24 мм (рисунок 2).

Анализ данного случая с использованием разработанных критериев эмболии в КФ позволяет говорить о *тромботической* природе его окклюзии у пациентки С.. Из перечисленных ранее четырех критериев эмболической окклюзии мы не выявили ни одного. Тромботические массы в зоне фильтра присутствовали, но не омывались кровью со всех сторон. Не было изменения первичной картины тромбоза при контрольном УЗАС (отсутствие нефиксированной верхушки, дистализация верхней границы, «укорочение» флотирующего тромба), равно как и острого синдрома малого сердечного выброса (обморок, тахикардия, артериальная гипотензия, олигурия).

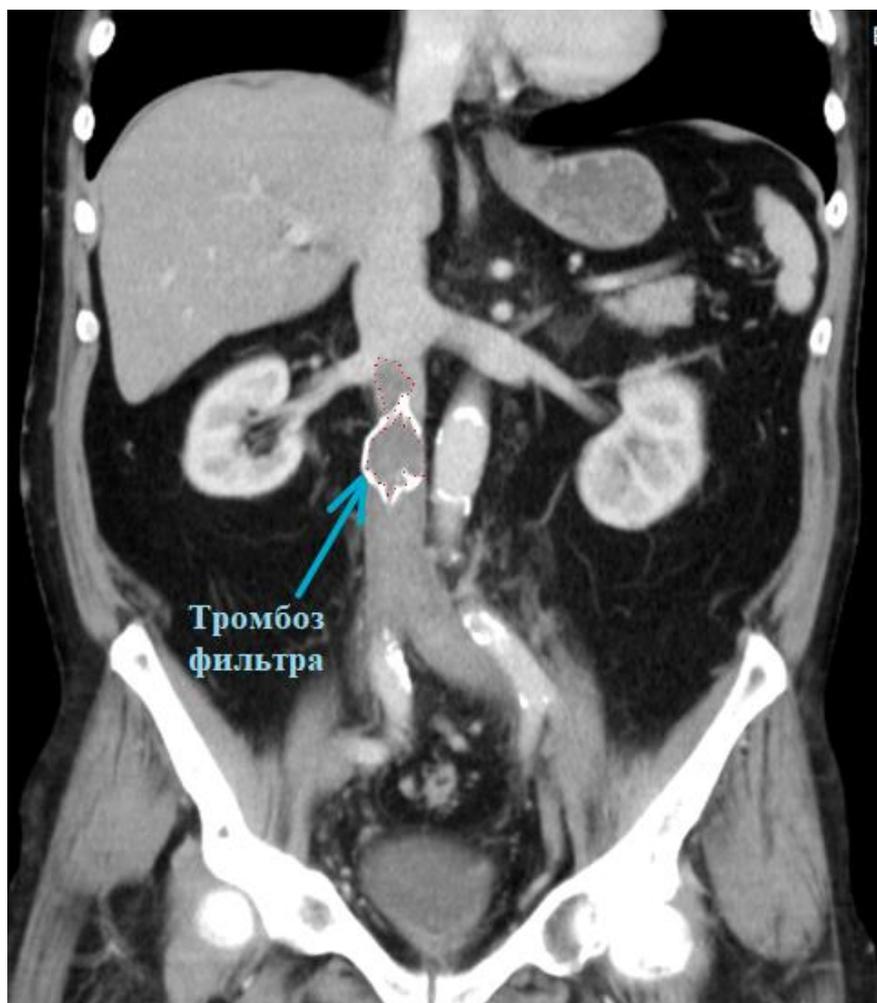


Рисунок 2 - МСКТ-ангиограмма пациентки С. Тромбоз НПВ и зоны расположения КФ

4.2.2. Клинический пример №2

Пациентка К., 70 лет, госпитализирована в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова в экстренном порядке.

Жалобы при поступлении: на отек и боли распирающего характера на левой нижней конечности.

Анамнез заболевания: с 13.07.2017 по 20.07.2017 находилась в ГКБ №1 в отделении ЛОР с диагнозом «отечно-инфильтративный ларингит, абсцесс боковой поверхности гортаноглотки слева, лимфаденит передне-боковой поверхности шеи слева». 14.07.2017 была выполнена операция: вскрытие абсцесса боковой поверхности гортаноглотки слева. 25.07.2017 поступила в ГКБ №1, считает себя больной в течение 2-х суток, когда отметила появление болей и отека левой нижней конечности. Самостоятельно не лечилась. Обратилась за медицинской помощью, бригадой СМП была доставлена в ГКБ № 1. За период заболевания эпизодов одышки, кровохарканья, потери сознания, болей в грудной клетке не отмечала. Состояние на момент поступления оценивалось как средней степени тяжести.

Общий соматический статус без особенностей. Рост 166 см, масса тела 93 кг. Местный статус: Правая нижняя конечность обычной формы, кожный покров теплый, обычного оттенка. Чувствительность и движения сохранены в полном объеме. Артериальная пульсация определяется на всем протяжении. Симптомы Хоманса и Мозеса отрицательные. Левая нижняя конечность обычной формы, кожный покров теплый, обычного оттенка, отмечается отечность, разница периметров: на голени в н/3 +1,0 см, в с/3 + 1,5 см, в в/3 + 1,0 см, на бедре в н/3 +1,5 см, в с/3 + 2,0 см, в в/3 + 2,0 см. Чувствительность и движения сохранены в полном объеме, артериальная пульсация определяется на всем протяжении, симптомы Хоманса и Мозеса положительные.

Данные ультразвукового исследования при поступлении: глубокие и поверхностные вены правой нижней конечности проходимы, глубокие вены левой голени и бедра окклюзивно тромбированы. Проксимальная часть тромба имеет неокклюзивный характер с флотирующей верхушкой, основание которой

расположено в общей бедренной вене, флотирующая часть - в левой наружной подвздошной вене с длиной флотации 8,7 см. (рисунок 3)

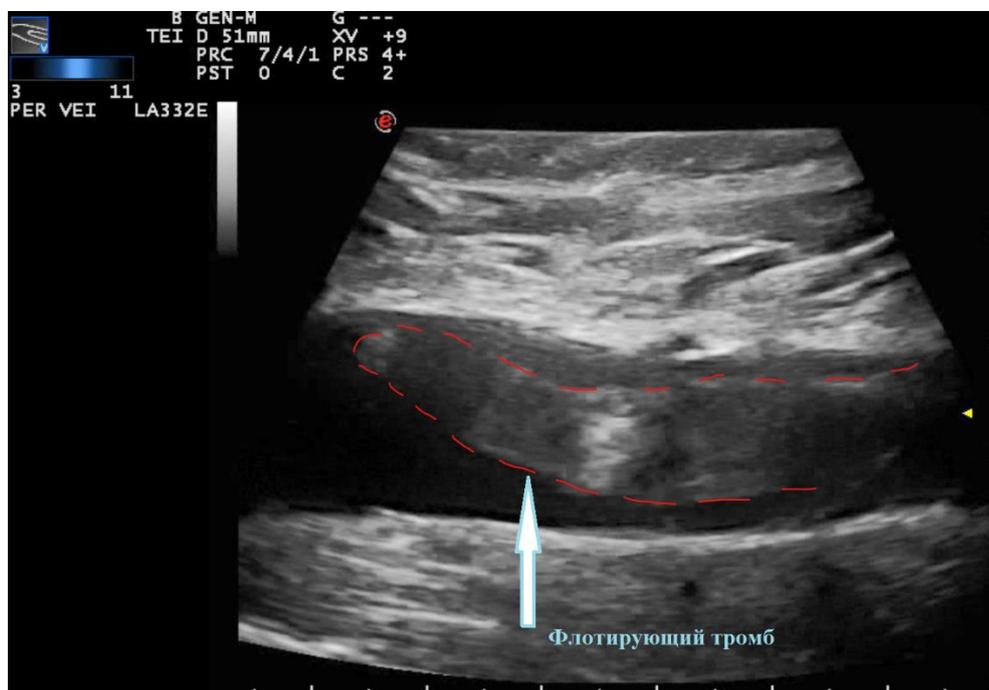


Рисунок 3 - Ультразвуковая сканограмма пациентки К. В левой наружной подвздошной вене определяется проксимальная флотирующая часть тромба 8,7 см

Клинический диагноз:

Илиофemorальный флеботромбоз слева, флотирующий тромб левой наружной подвздошной вены (длина флотации 8,7см).

Тактика лечения: учитывая наличие распространённого проксимального эмбологенного тромба с целью профилактики ТЭЛА больной была предложена и после получения согласия выполнена имплантация КФ.

Ход операции: под местной анестезией раствором новокаина 0,25% - 20 мл пунктирована правая общая бедренная вена, проводник проведен в НПВ. На проводнике введен диагностический катетер, проведен в НПВ. При нижней каваграфии: НПВ проходима, правая и левая почечные вены впадают на уровне верхней пластины L2 позвонка. В НПВ проведена имплантационная канюля, по ней введен кава - фильтр «OptEase», который установлен в инфраренальном отделе НПВ под почечными венами. При контрольной каваграфии: положение

фильтра корректное, фильтр раскрыт полностью. Длительность операции составила 20 мин.



Рисунок 4 - Контрольная ультразвуковая сканограмма пациентки К. Зона КФ при ультразвуковом исследовании в раннем послеоперационном периоде проходима

В ближайшем послеоперационном периоде осложнений у пациентки выявлено не было. На 3-и сутки после оперативного вмешательства было выполнено контрольное ультразвуковое исследование, при котором характер тромбоза не отличался от исходной картины, каво-фильтр был проходим (рисунок 4). Планировалась выписка пациентки, однако на 5-е сутки после оперативного вмешательства пациентка стала жаловаться на общую слабость, недомогание, головокружение, возникшие накануне, боли в пояснице. Выполнено контрольное ультразвуковое исследование – в левой общей бедренной вене обнаружена площадка отрыва тромба (рисунок 5), тромб носит неокклюзивный характер, в

кава-фильтре определяются тромботические массы, омываемые кровью (рис. 6), нижняя полая вена проходима.

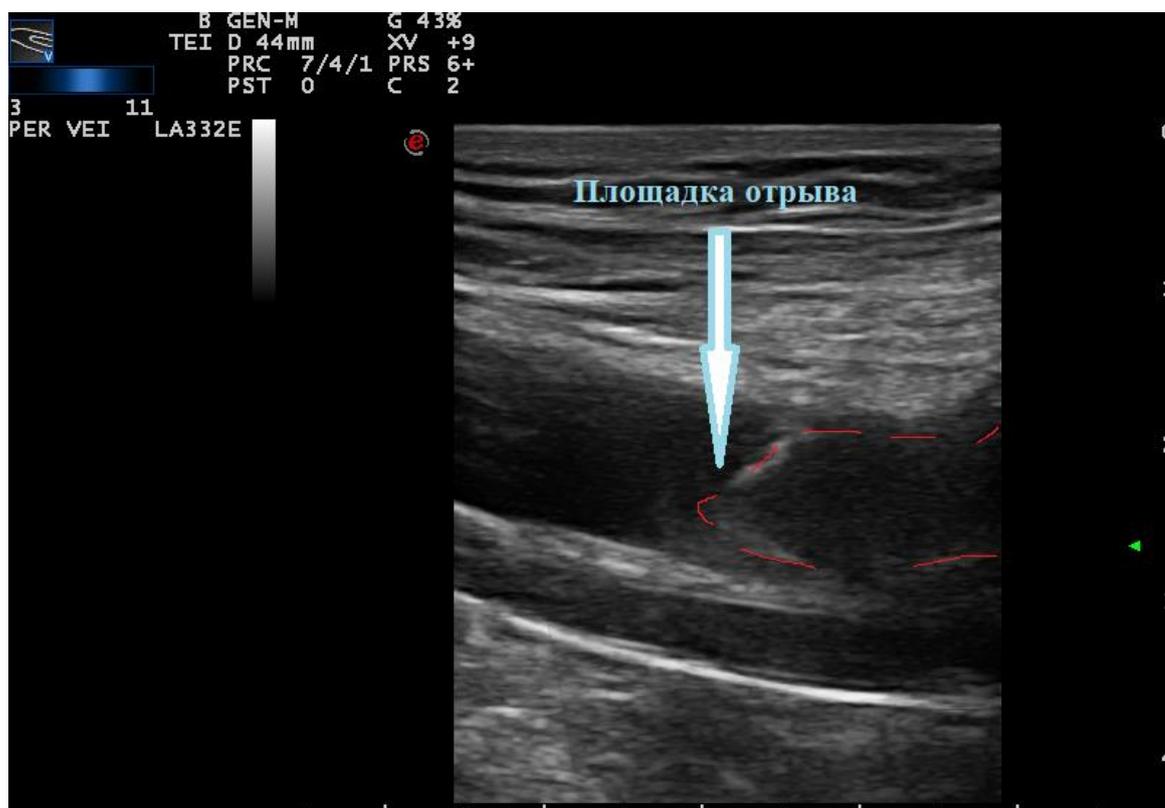


Рисунок 5 - Ультразвуковая сканограмма пациентки К. Площадка отрыва тромба в левой общей бедренной вене на 5-е сутки после оперативного вмешательства

В данном случае мы пришли к выводу, что имела место *эмболическая* окклюзия в кава-фильтр. К такому заключению мы пришли постольку, поскольку у пациентки К. имели место одновременно три из четырёх критериев эмболической окклюзии в КФ, разработанных во время Дельфийского консенсуса, а именно:

- 1) изменение первичной картины тромбоза при контрольном УЗАС (отсутствие нефиксированной верхушки, дистализация верхней границы – верхняя граница тромба дислоцировалась из наружной подвздошной вены в общую бедренную вену, «укорочение» флотирующего тромба);
- 2) наличие тромботических масс в кава-фильтре, омываемых кровью со всех сторон при цветовом кодировании;

3) острый синдром малого сердечного выброса – обморок, тахикардия, коллапс (артериальная гипотензия), олигурия.

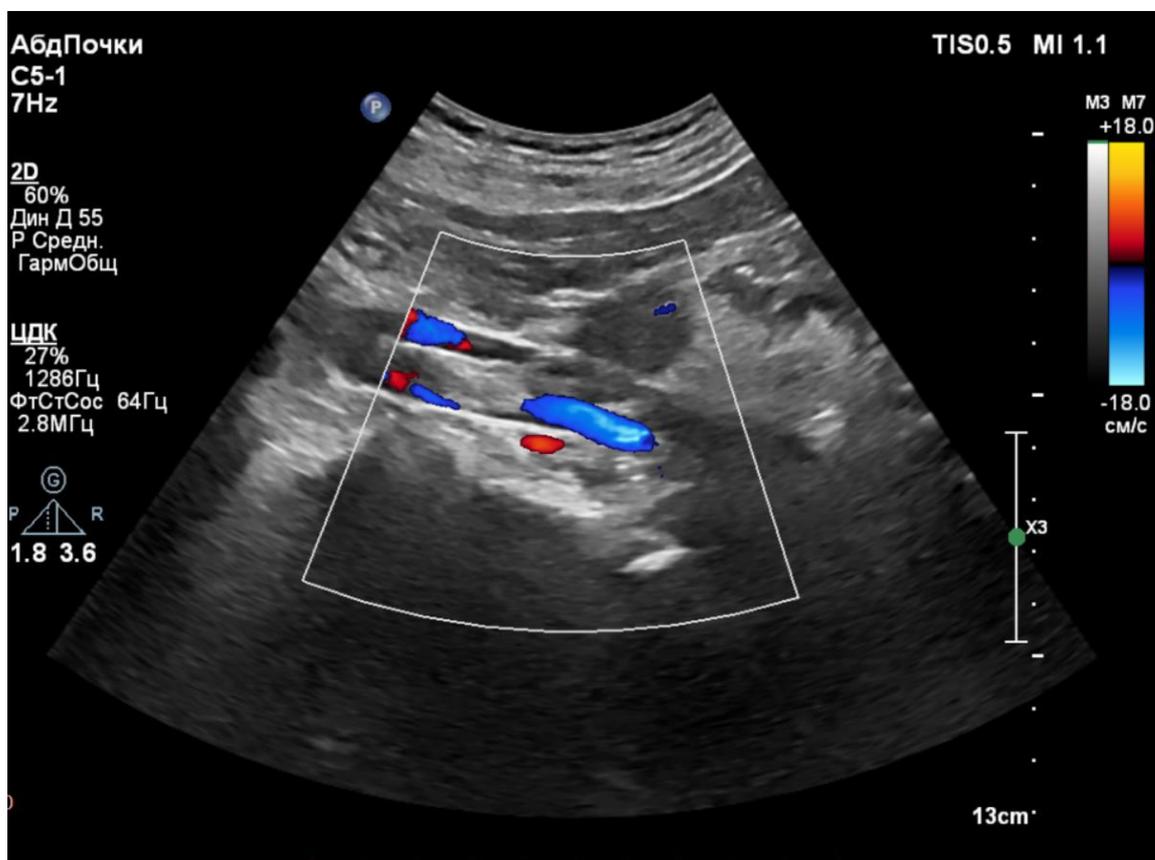


Рисунок 6 - Ультразвуковая сканограмма пациентки К. Тромбоэмболические массы в кава-фильтре омываются кровью со всех сторон

Результатом данного этапа нашей работы стала разработка дифференциально-диагностических критериев окклюзии кава-фильтра эмболического и тромботического происхождения. Несмотря на то, что полученные формулировки отражают лишь мнение нескольких экспертов, которое может быть и ошибочным, или не коррелировать с клиническими и инструментальными находками, в отсутствие других данных, основанных на результатах клинических исследований, мы посчитали корректным использовать

полученные критерии для ретроспективной оценки имеющейся базы данных пациентов нашей клиники, которые перенесли имплантацию КФ по различным показаниям. Механизм Дельфийского консенсуса хорошо зарекомендовал себя в различных областях медицины, и полученные нами критерии, как показал следующий этап исследования, оказались корректными.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ОБОСНОВАННОСТИ РАСШИРЕННЫХ ПОКАЗАНИЙ К ИМПЛАНТАЦИИ КАВА-ФИЛЬТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

При подготовке данной главы использована и процитирована статья: Золотухин И.А., Арсланбеков М.М., Ефремова О.И., Лебедев И.С., Леонтьев С.Г., Кириенко А.И. Оценка обоснованности показаний к имплантации кава-фильтров при венозных тромбоэмболических осложнениях. Флебология. 2021;15(2):80-86. <https://doi.org/10.17116/flebo20211502180>

Права на использование текста статьи принадлежат автору диссертации в равных с остальными авторами статьи соотношениях.

На сегодняшний день всеми специалистами оптимальными признаются показания к имплантации КФ, сформулированные в рекомендациях American College of Chest Physicians (ACCP) [7, 8]. К ним относят противопоказания к антикоагулянтной терапии, её неэффективность и связанные с ней осложнения, то есть наличие только абсолютных показаний к ИКФ. Вместе с тем, есть и иные версии набора ситуаций, в которых применение КФ признается оправданным.

Одна из них содержится в рекомендациях Society of Interventional Radiology (SIR) (последняя редакция в 2019 г.) [67]. Это профессиональное сообщество помимо вышеперечисленных показаний к имплантации КФ дополнительно указывает на ситуации, когда у пациентов, которым планируется оперативное лечение, имеется анамнез ВТЭО и когда необходима отмена антикоагулянтной терапии/профилактики перед вмешательством, а также когда у пациентов с ТГВ имеются сопутствующие тяжелые сердечно-легочные заболевания [67].

В нашей стране широко используют рекомендации Ассоциации флебологов России (АФР) в редакции 2015 г. [9]. Они близки к рекомендациям SIR. Использование КФ в России рекомендуется также в ситуациях, когда у пациента отмечается наличие распространенного эмболоопасного тромба и при наличии

риска рецидива ТЭЛА у пациентов с высокой легочной гипертензией (> 50 мм рт.ст.) [9].

Получив, благодаря проведенной разработке критериев эмболической и тромботической окклюзии КФ, инструмент для проведения анализа базы данных, мы выполнили оценку обоснованности принятых в нашей стране расширенных показаний к имплантации КФ.

5.1. Анализ базы данных с использованием критериев, разработанных с использованием модифицированного консенсуса Delphi

Всего в базе данных, которая имела в нашем распоряжении, были сведения о 442 пациентах, которым по поводу ВТЭО были установлены КФ. Мы провели анализ записей в историях болезни, и у 125 пациентов (28,3%) не обнаружили часть информации, необходимой для достоверной идентификации клинических исходов (эмболия или тромбоз). В основном, причиной для исключения из анализа служило отсутствие контрольного ультразвукового исследования в постимплантационном периоде. В связи с этим расчет показателей провели в группе из 317 пациентов.

Таблица 6 - Ситуации, послужившие поводом для имплантации КФ, в подгруппе, где был проведен анализ обоснованности расширенных показаний

Показание	Число пациентов	Доля в % от 317 КФ
АКТ противопоказана	41	12,9%
АКТ неэффективна	110	34,7%
Высокий риск ТЭЛА (эмболоопасный проксимальный ТГВ)	141	44,5%
ТГВ/ТЭЛА с высокой легочной гипертензией(>50 mm.Hg)	25	7,9%

У 41 (12,9%) из них показанием к имплантации КФ послужила невозможность проведения АКТ. У 110 (34,7%) больных КФ установили из-за прогрессирования венозного тромбоза на фоне антикоагулянтной терапии, что было расценено, как ее неэффективность. В 25 (7,9%) случаях у пациентов с венозным тромбозом и развившейся ТЭЛА имелась легочная гипертензия 2-3 степени, что стало поводом к имплантации КФ. У 141 из 317 (44,5%) пациентов КФ использовали в связи с высоким риском развития ТЭЛА, т.е. при неокклюзивном проксимальном (эмболоопасном) тромбозе (таблица 6).

Таблица 7 - Число пациентов с различными критериями эмболической окклюзии в КФ и их сочетаниями (n=110)

Критерий	Число
Тромботические массы в ранее установленном КФ, омываемые кровью со всех сторон при цветовом кодировании	50 (45,5%)
Изменение первичной картины тромбоза при контрольном УЗАС: отсутствие нефиксированной верхушки, дистализация верхней границы, «укорочение» флотирующего тромба	47 (42,7%)
При сегментарном тромбозе - проходимое венозное русло, ранее содержавшее тромботические массы, при наличии дефекта контрастирования в КФ по данным УЗАС/ангиографии	18 (16,4%)
Острый синдром малого сердечного выброса – обморок, тахикардия, коллапс (артериальная гипотензия), олигурия	10 (9,1%)
Сочетание 2-х критериев	40 (36,4%)
3-х критериев	15 (13,6%)
4-х критериев	0

При оценке соответствия документам профессиональных сообществ мы установили, что в 151 (47,6%) случае показания соответствовали документу АССР, еще в 166 (48,9%) – дополнительным расширенным рекомендациям АФР.

Во время нахождения в стационаре в постимплантационном периоде эпизодов ТЭЛА или ее рецидива не было зарегистрировано. Среднее количество койко-дней, проведенных пациентами в стационаре, составило $11,5 \pm 15,7$, контрольное УЗАС выполняли в среднем на 2-3 сутки после имплантации КФ. Всего у 110 из 317 (34,7%) пациентов была верифицирована окклюзия нижней поллой вены и КФ.

Полученные данные были проанализированы с использованием критериев эмболии в КФ (таблица 8).

Таблица 8 - Частота окклюзий КФ различного генеза

	АССР (n = 151)	АФР_{доп} (n = 166)
Эмболия КФ	28 (18,5%)	27 (16,3%)
Тромбоз КФ	20 (13,3%)	35 (21,1%)
Всего окклюзий КФ	48 (31,8%)	62 (37,4%)
Интактный КФ	103 (68,2%)	104 (62,6%)
Исходы		
«Положительный» эмболия в КФ	28 (18,5%)	27 (16,3%)
Неблагоприятный тромбоз КФ/интактный КФ	123 (81,5%)	139 (83,7%)

5.2. Анализ полученных данных с использованием критериев NNT и NNH

Выбор данной методики наиболее актуален в случаях, когда имеется необходимость оценки эффективности дополнительного метода лечения в сравнении со стандартным подходом, что в нашем случае относится к оценке расширенных показаний к имплантации КФ в сравнении с абсолютными. Оценку соотношения эффективности и безопасности имплантации фильтров проводили путем расчета числа больных, которых необходимо лечить, чтобы получить положительный результат дополнительно у одного пациента (NNT, number needed

to treat). Если в результате изменения в лечении (лечебной тактике) получен не дополнительный положительный, а, напротив, неблагоприятный исход, то в таком случае при расчете показатель приобретает вид числа больных, которых пролечат, но получат отрицательный результат дополнительно у одного пациента (NNH, number needed to harm). В качестве контрольной группы (стандартная тактика) рассматривали пациентов, которым КФ имплантировали согласно рекомендациям АССР. В исследуемые группы (изменения в сравнении со стандартной тактикой) вошли больные, которым имплантировали КФ согласно расширенным показаниям АФР.

Результаты расчета NNT/NNH представлены в таблице 9.

Таблица 9 - NNT/NNH для пациентов с фильтрами, имплантированными по дополнительным показаниям АФР

Рекомендации	Положительных исходов	NNT/NNH
АССР (n = 151)	28 (18,5%)	-
доп. АФР (n = 166)	27 (16,3%)	NNH 44

Также нами был проведен анализ NNT/NNH отдельно для каждого из дополнительных показаний АФР, таких, как распространённый эмболоопасный тромб (n=141) и наличие высокой легочной гипертензии (n=25) (табл. 10 и табл.11). При этом мы выделили подгруппы с различной протяженностью нефиксированной к стенкам вены проксимальной части тромба (до 7 см, 7-10 см, более 10 см).

Кроме того, пациентов с легочной гипертензией также разделили на подгруппы, в зависимости уровня повышения давления. Следует отметить, что у всех 25 пациентов с высоким давлением в легочной артерии при обследовании периферического венозного русла был выявлен эмболоопасный тромбоз.

Таблица 10 - NNT/NNH для эмболоопасного тромбоза

Длина эмболоопасного сегмента	Число наблюдений	Положительный исход	NNT/NNH
До 7 см	30	2	NNH 9
7,0-10 см	83	12	NNH 25
>10 см	28	4	NNH 24
Всего			
	141	18	NNH 18

Таблица 11 - NNT/NNH для высокой легочной гипертензии

Легочная гипертензия	Пациенты	Положительный исход	NNT/NNH
50-59 мм рт. ст.	9	5	NNT 3
60-69 мм рт. ст.	7	2	NNT 10
>70 мм рт. ст.	9	2	NNT 28
Всего			
	25	9	NNT 6

5.3. Результаты анализа

На основании проведенного нами ретроспективного анализа базы данных крупной многопрофильной больницы мы смогли выявить 442 случая имплантации КФ за период с 2016 по 2017 гг., а также смогли провести оценку расширенных показаний к этой манипуляции, которые сформулированы в клинических рекомендациях, составленных экспертами Ассоциации флебологов России (2015 г.) [9]. В качестве базовых показаний для сравнения были использованы ситуации, обозначенные в согласительном документе АССР [7, 8].

Было установлено, что для такого показания, как эмболоопасный тромбоз, NNH составил 18. Это означает, что при имплантации КФ 18 пациентам с эмболоопасным тромбозом один из них получит не пользу от этого (предотвращение эмболии), а вред, т.е., произойдет один дополнительный случай тромбоза зоны КФ или же он останется интактным, т.е. установленным без достаточных оснований. Этот вред будет дополнителен по отношению к тем осложнениям, которые и так бы произошли у части из остальных 17 пациентов.

Мы также провели оценку показателя NNT/NNH, разделив пациентов на подгруппы в зависимости от длины эмболоопасной верхушки тромба. Мы предполагали, что у пациентов с протяженной верхушкой, от 7 см и больше, показатель может оказаться другим. Обычно клиницисты связывают более высокий риск ТЭЛА именно с метрическими характеристиками эмболоопасного тромба. Тем не менее, субанализ указал на повышение риска неблагоприятных исходов при любой длине верхушки.

При расчете NNT/NNH для другого дополнительного показания к имплантации КФ, рекомендуемого экспертами АФР, т.е., для высокой легочной гипертензии, NNT составил 6. Повышение давления в легочной артерии у пациентов с ВТЭО служит свидетельством уже состоявшейся эмболизации легочного артериального русла. Т.о., имплантация КФ у таких пациентов направлена, прежде всего, на предотвращение рецидива ТЭЛА при уже сниженном кардиопульмональном резерве. Использование в клинической практике этого показания позволяет предотвратить дополнительно одну легочную эмболию при имплантации КФ 6 пациентам. Субанализ, проведенный нами в подгруппах пациентов с разной величиной давления в легочной артерии, показал, что польза от имплантации КФ сохраняется вне зависимости от цифр давления выше 50 мм рт. ст.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическая профилактика ТЭЛА у пациентов с ВТЭО служит одним из наиболее дискуссионных вопросов в профессиональной среде. Не вызывает сомнений ее использование при невозможности назначения антикоагулянтов. Тем не менее, рекомендации некоторых профессиональных сообществ, в том числе Ассоциации флебологов России, рассматривают использование хирургических методов профилактики ТЭЛА не только при наличии абсолютных показаний, но и при ряде других ситуаций (расширенные показания).

Все исследования, посвященные оценке эффективности и безопасности кава-фильтров, как в зарубежной, так и в отечественной литературе ранее были посвящены оценке таких показателей, как смертность и частота развития осложнений. Мы использовали оригинальный подход, позволивший взглянуть на проблему имплантации КФ у пациентов с ВТЭО с другой стороны, ранее не рассматривавшейся ни отечественными, ни зарубежными специалистами.

Основной вопрос, который мы ставили перед собой касался обоснованности, так называемых, расширенных показаний к имплантации КФ, которые изложены в рекомендациях Ассоциации флебологов России. Наше исследование было проведено на базе клиники, где в силу большого потока пациентов с ВТЭО и сложившихся подходов КФ использовали широко, что позволило накопить и проанализировать достаточно большой объем данных. Был проведен ретроспективный анализ базы данных, включившей 2399 пациентов, прошедших через стационар в 2016-2017 гг. Из них 442 перенесли имплантацию КФ по тем или иным показаниям. Нами были проанализированы протоколы первичных осмотров и инструментальных исследований при поступлении для определения характера тромбоза, наличия состоявшейся ТЭЛА и оценки лечебной тактики. Из предоперационных эпикризов извлекали сведения о показаниях к имплантации КФ у пациента. Проводили анализ дневников наблюдений и контрольных инструментальных исследований после оперативного вмешательства с целью определения характера исхода у данного пациента. Из выписных (либо посмертных – в случаях смерти пациента в стационаре)

эпикризов составляли заключительные клинические диагнозы и формулировали клинические исходы после проведенного стационарного лечения.

Односторонний подход к анализу известных на сегодняшний день данных, многие из которых получены с использованием стандартных систем оценки эффективности и безопасности исследуемого метода лечения, не позволяет в полной мере сделать выводы о балансе пользы/вреда использования кава-фильтров у пациентов с ВТЭО. Частота использования КФ в клинической практике снижается на протяжении долгого времени, что связано, прежде всего с довольно высокой частотой осложнений, связанных как непосредственно с самой манипуляцией, так и с отдаленными неблагоприятными явлениями. Кроме того, наличие КФ требует постоянного приема антикоагулянтов, что повышает расходы на лечение и связано с риском кровотечений.

В процессе обработки данных мы столкнулись с отсутствием критериев, по которым мы могли бы оценить обоснованность имплантации КФ. Посчитать таким критерием ТЭЛА мы не могли, поскольку фильтр устанавливают именно для ее предотвращения, а, значит, вероятность ее регистрации при имплантированном устройстве стремится к нулю (что и подтвердили, в том числе, наши данные). Смертность от ТЭЛА в качестве критерия не подходила по той же самой причине. Изучить клинические исходы у тех пациентов, кому при наличии расширенных показаний КФ не имплантировали также было невозможно, поскольку таких наблюдений у нас не могло быть, ведь этим пациентам фильтр не устанавливали. В связи с этим мы решили использовать в качестве основного критерия факт состоявшейся/несостоявшейся эмболии в КФ или факт его тромбоза.

Сложно назвать эмболию в КФ положительным исходом лечения. Тем не менее, произошедшая эмболическая окклюзия может служить критерием, позволяющим определить, насколько была оправданной имплантация КФ, и выполнил ли он свою основную задачу. Поскольку любой тромбоэмбол, движущийся в направлении легочных артерий, по умолчанию угрожает жизни

пациента, мы посчитали, что эмболия в КФ (т.е., предотвращение эмболии легочной артерии) в контексте поставленной цели – положительный исход.

В связи с тем, что в литературных данных мы не сумели обнаружить критериев, позволяющих дифференцировать эмболическую и тромботическую окклюзию КФ, мы провели их разработку, используя метод Delphi (Дельфийский консенсус). В качестве экспертов были приглашены 12 российских специалистов, на регулярной основе занимающихся лечением пациентов с ТГВ и определяющих тактику ведения в случаях, когда возникают показания к имплантации КФ, а также при развитии их окклюзии.

Дельфийский консенсус состоял из трех раундов. В первом раунде участникам было предложено самостоятельно предложить критерии, которые, как они полагают, свидетельствуют об эмболии в кава-фильтр. Предложенные экспертами критерии были проанализированы и отредактированы модераторами. Сформулированные по-разному, но описывающие одну и ту же ситуацию, критерии были объединены.

Во втором раунде экспертам были предложены для оценки результаты первого раунда для выражения согласия или несогласия с ними, с целью выделения наиболее важных критериев и исключения незначимых. Достигнутым уровнем согласия по тому или иному критерию мы считали совпадение мнений не менее, чем 75% экспертов.

На третьем этапе Дельфийского консенсуса участникам было предложено определить, наличие одновременно какого количества критериев, отобранных по результатам голосования во втором раунде, необходимо для верификации диагноза эмболии в кава-фильтр.

Три критерия достигли согласия на уровне 83% и один – на уровне 75%. Т.о., признаками окклюзии КФ эмболического генеза, согласно результатам Дельфийского консенсуса, служат:

- 1) обнаружение тромботических масс в ранее установленном кава-фильтре, омываемых кровью со всех сторон при цветовом кодировании во время проведения эхо-сканирования;

2) изменение первичной картины тромбоза при контрольном ультразвуковом ангиосканировании: отсутствие нефиксированной верхушки тромба, дистализация верхней границы, «укорочение» флотирующего тромба;

3) у пациентов с сегментарным тромбозом - проходимое венозное русло, ранее содержавшее тромботические массы, при наличии дефекта контрастирования в зоне фильтра по данным ультразвукового исследования и/или флебографии;

4) острое возникновение синдрома малого сердечного выброса – обморок, тахикардия, коллапс (артериальная гипотензия), олигурия.

Полученные критерии позволили нам провести оценку эффективности и безопасности использования КФ у пациентов с ВТЭО. Мы проанализировали записи в истории болезней 442 пациентов, которым имплантировали КФ в 2016—2017 гг.. У 125 (28,3%) пациентов мы не обнаружили часть информации, необходимой для достоверной идентификации клинических исходов (эмболия или тромбоз). В связи с этим анализ провели в группе из 317 пациентов, у которых выполнили оценку расширенных показаний к имплантации кава-фильтров, которые сформулированы в клинических рекомендациях, составленных экспертами АФР (2015 г.). В качестве базовых показаний для сравнения использовали ситуации, обозначенные в согласительном документе АССР. При оценке соответствия показаний, использованных в анализируемой когорте, документам профессиональных сообществ установили, что в 151 (47,6%) случае показания соответствовали документу АССР, еще в 166 (48,9%) — дополнительным расширенным рекомендациям АФР.

Используя разработанные критерии, мы установили, что у пациентов, которым имплантировали КФ по абсолютным показаниям АССР произошло 28 (18,5%) эмболий, 20 (13,3%) тромбозов, а (68,2%) фильтра остались интактными. У тех, кому фильтр имплантировали по расширенным показаниям АФР эмболических окклюзий было 27 (16,3%), тромбозов - 35 (21,1%), интактны остались 104 (62,6%) устройства.

Для оценки полученных результатов нами было принято решение использовать критерии NNT и NNH. Number needed to treat – число пациентов, которых необходимо пролечить исследуемым видом лечения, чтобы получить один дополнительный положительный результат. Number needed to harm – число пациентов, к которым необходимо применить исследуемый вид лечения, чтобы нанести вред одному дополнительному пациенту.

Мы выполнили анализ NNT/NNH отдельно для каждого из дополнительных показаний АФР, таких как распространенный эмболоопасный тромб (141 случай) и наличие высокой легочной гипертензии (25 случаев). Следует отметить, что у всех 25 пациентов с повышенным давлением в легочной артерии при обследовании периферического венозного русла был выявлен эмболоопасный тромбоз.

Было установлено, что для такого показания, как эмболоопасный тромбоз, NNH составил 18. Это означает, что при имплантации КФ среди 18 пациентов с эмболоопасным тромбозом один больной не получит пользу от вмешательства (предотвращение эмболии), т.е. произойдет один дополнительный случай тромбоза зоны КФ или КФ останется интактным, т.е., установленным без достаточных оснований. Этот вред будет дополнителен по отношению к тем осложнениям, которые и так бы произошли у части из остальных 17 пациентов.

Также мы провели оценку показателя NNT/NNH, разделив пациентов на подгруппы в зависимости от длины эмболоопасной верхушки тромба. Предполагалось, что у пациентов с протяженной верхушкой (от 7 см и больше) показатель может оказаться другим. Обычно клиницисты связывают более высокий риск ТЭЛА именно с метрическими характеристиками эмболоопасного тромба. Субанализ указал на повышение риска неблагоприятных исходов при любой длине верхушки, тем не менее наименьшая вероятность неблагоприятного исхода была отмечена у пациентов с протяженным эмболоопасным (длиной более 7 см) тромбозом.

При расчете NNT/NNH для другого дополнительного показания к имплантации КФ, рекомендуемого экспертами АФР, т.е. для высокой легочной

гипертензии, NNT составил 6. Повышение давления в легочной артерии у пациентов с ВТЭО служит свидетельством уже состоявшейся эмболизации легочного артериального русла. Таким образом, имплантация КФ у таких пациентов направлена, прежде всего, на предотвращение рецидива ТЭЛА при уже сниженном кардиопульмональном резерве. Использование в клинической практике этого показания позволяет предотвратить дополнительно одну легочную эмболию при имплантации КФ 6 пациентам. Субанализ, проведенный в подгруппах пациентов с разной величиной давления в легочной артерии, показал, что польза от имплантации КФ сохраняется вне зависимости от цифр давления выше 50 мм рт.ст.

Т.о., результаты анализа, основанного на такой оценке постимплантационного периода, показали, что имплантация КФ у пациентов с так называемым эмболоопасным тромбозом, вероятно, не имеет достаточных обоснований. Напротив, в дополнение к базовым показаниям, таким, как невозможность или неэффективность АКТ, высокая легочная гипертензия у пациента с венозным тромбозом представляется обоснованным показанием для имплантации КФ.

ВЫВОДЫ

1. В повседневной практике стационара, специализирующегося на оказании помощи пациентам с ВТЭО, частота имплантации КФ достигает 18,4%, при этом абсолютное большинство имплантируемых устройств съёмные. Вместе с тем, частота извлечения КФ крайне низка, и составляет около 6%.

2. Частота окклюзий нижней полой вены в зоне установленного кава-фильтров высока и составляет 34,7%

3. Критериями эмболической окклюзии КФ служат обнаружение тромботических масс в КФ, омываемых кровью со всех сторон при цветовом кодировании; изменение первичной картины тромбоза при УЗАС с отсутствием нефиксированной верхушки тромба, дистализация верхней границы, «укорочение» флотирующего тромба; при сегментарном ТГВ - проходимое венозное русло, ранее тромбированное, при наличии дефекта контрастирования в КФ при УЗАС/ангиографии; острый синдром малого сердечного выброса – обморок, тахикардия, коллапс (артериальная гипотензия), олигурия. Об эмболии говорит наличие одновременно любых двух из критериев.

4. У пациентов с неокклюзивным эмболоопасным проксимальным тромбозом без высокой лёгочной гипертензии (в том числе эмболического генеза), получающих антикоагулянтную терапию, имплантация КФ приводит к увеличению риска неблагоприятных клинических исходов.

5. У пациентов с венозным тромбозом, осложнившимся ТЭЛА с развитием высокой лёгочной гипертензии, получающих антикоагулянтную терапию, имплантация КФ позволяет предотвратить дополнительные случаи лёгочной эмболии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом высокой частоты окклюзии нижней полой вены в зоне имплантированного кава-филтра, в ближайшем постимплантационном периоде необходимо тщательно следить за клиническим статусом пациента, а также проводить ультразвуковое исследование зоны устройства за несколько суток до выписки из стационара.

2. Для определения характера окклюзии в зоне кава-филтра целесообразно руководствоваться критериями, разработанными группой экспертов с помощью метода Дельфи.

3. При наличии у пациента с проксимальным тромбозом глубоких вен так называемой эмболоопасной (флотирующей) проксимальной части при отсутствии явных клинических признаков ТЭЛА целесообразно провести диагностику на предмет перенесенной бессимптомной лёгочной эмболии с целью решения вопроса о необходимости хирургической профилактики ТЭЛА.

4. При наличии у пациента высокой лёгочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии более 50 мм рт.ст.), в том числе эмболического генеза, а также при наличии неокклюзивного проксимального тромбоза уместно выполнить имплантацию кава-филтра.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий

ТГВ – тромбоз глубоких вен

АКТ – антикоагулянтная терапия

КФ – кава-фильтр

ИКФ – имплантация кава-фильтра

НПВ – нижняя полая вена

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

NNT – number needed to treat

NNH – number needed to harm

ДИ – доверительный интервал

УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Статистический сборник для 2017 г. // Rosminzdrav.ru. – URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>_____(дата обращения: 20.11.2021).
2. Turetz, M. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism / M. Turetz, A. T. Sideris, O. A. Friedman [et al.]. – DOI 10.1055/s-0038-1642036 // *Seminars in interventional radiology*. – 2018. – № 35 (2). – P. 92–98.
3. Giordano, N. J. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism / N. J. Giordano, P. S. Jansson, M. N. Young [et al.] – DOI 10.1053/j.tvir.2017.07.002 // *Techniques in vascular and interventional radiology*. – 2017. – Vol. 20 (3). – P. 135–140.
4. Lavorini, F. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism: a multidisciplinary approach / F. Lavorini, V. Di Bello, M. L. De Rimini [et al.] – DOI 10.1186/2049-6958-8-75 // *Multidisciplinary respiratory medicine*. – 2013. – Vol. 8 (1). – P. 75.
5. Rivera-Lebron, B. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium / B. Rivera-Lebron, M. McDaniel, K. Ahrar [et al.] ; PERT Consortium. – DOI 10.1177/1076029619853037 // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2019. – Vol. 25. – Article ID 1076029619853037.
6. Kempczinski, R. F. Surgical Prophylaxis of Pulmonary Embolism / R. F. Kempczinski. – DOI 10.1378/chest.89.5_supplement.384s // *Chest*. – 1986. – Vol. 89 (5). – P. 384S–388S.
7. Kearon, C. Antithrombotic Therapy for VTE Disease / C. Kearon, E. A. Akl, J. Ornelas [et al.]. – DOI 10.1016/j.chest.2015.11.026 // *Chest*. – 2016. – Vol. 149 (2). – P. 315–352.

8. Stevens, S. M. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report / S. M. Stevens, S. C. Woller, L. B. Kreuziger [et al.]. – DOI 10.1016/j.chest.2021.07.055// Chest. – 2021. – S0012-3692(21)01506-3.
9. Бокерия, Л. А.; Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) / Л. А. Бокерия, И. И. Затевахин, А. И. Кириенко // Флебология. – 2015. – № 9 (2)-4. – С. 11–12. = Bokeriya, L. A. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboehmbolicheskikh oslozhnenij (VTEHO) / L. A. Bokeriya, I. I. Zatevakhin, A. I. Kirienko // Flebologiya. – 2015. – № 9 (2)-4. – P. 11–12 (In Russ.).
10. Silverstein, M. D. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism A 25-Year Population-Based Study / M. D. Silverstein, J. A. Heit, D. N. Mohr [et al.] – DOI 10.1001/archinte.158.6.585 // Arch. Intern. Med. – 1998. – № 158 (6). – P. 585–593.
11. Kearon, C. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / C. Kearon, S. R. Kahn, G. Agnelli [et al.]. – DOI 10.1378/chest.08-0658 // Chest. – 2008. – № 133. – P. 454S–545S.
12. Berry, R. Free-floating Deep Venous Thrombosis / R. Berry, J. George, W. Shaver. – DOI 10.1097/0000658-199006000-00010 // Ann. Surg. – 1990. – № 211 (6). – P. 719–723.
13. Geerts, W. Inferior vena cava filter use and patient safety: legacy or science? / W. Geerts, R. Selby. – DOI 10.1182/asheducation-2017.1.686 // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2017. – Vol. 2017 (1). – P. 686–692.
14. Partsch, H. Therapy of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin, leg compression and immediate ambulation / H. Partsch. – DOI 10.1024/0301-1526.30.3.195 // Vasa. – 2001. – Vol. 30 (3). – P. 195–204.
15. Pacouret, G. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. A prospective study / G.

Pacouret, D. Alison, J. M. Pottier [et al.]. – DOI 10.1001/archinte.1997.00440240067010 // Arch. Intern. Med. – 1997. – Vol. 157 (3). – P. 305–308.

16. Tapson, V. F. Advances in the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism / V. F. Tapson. – DOI 10.3410/M4-9 // F1000 Med. Rep. – 2012. – № 4. – P. 9.

17. Galanaud, J.-P. The history and historical treatments of deep vein thrombosis / J.-P. Galanaud, J.-P. Laroche, M. Righini. – DOI 10.1111/jth.12127 // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2013. – Vol. 11 (3). – P. 402–411.

18. McFadden, P. M. A history of the diagnosis and treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism / P. M. McFadden, J. L. Ochsner // Ochsner. J. – 2002. – № 4 (1). – P. 9–13.

19. Adams, J. T. Experimental and clinical evaluation of partial vein interruption in the prevention of pulmonary emboli / J. T. Adams, J. A. Deweese // Surgery. – 1965 Jan. – № 57. – P. 82–102.

20. Mobin-Uddin, K. Caval interruption for prevention of pulmonary embolism. Long-term results of a new method / K. Mobin-Uddin, R. McLean, H. Bolooki, J. R. Jude // Arch. Surg. – 1969 Dec. – № 99 (6). – P. 711–715.

21. Greenfield, L. J. Clinical experience with the Kim-Ray Greenfield vena caval filter / L. J. Greenfield, J. Zocco, J. Wilk [et al.] // Ann. Surg. – 1977 Jun. – № 185 (6). – P. 692–698.

22. Roehm, J. O. Percutaneous transcatheter filter for the inferior vena cava. A new device for treatment of patients with pulmonary embolism / J. O. Roehm, C. Gianturco, M. H. Barth, K. C. Wright. – DOI 10.1148/radiology.150.1.6689769 // Radiology. – 1984. – Vol. 150 (1). – P. 255–257.

23. Савельев, В. С. Массивная эмболия легочных артерий / В. С. Савельев, Е. Г. Яблоков, А. И. Кириенко. – М. : Медицина, 1990. = Savel'ev, V. S. Massivnaya ehmboliya legochnykh arterij / V. S. Savel'ev, E. G. Yablokov, A. I. Kirienko. – М. : Meditsina, 1990. (In Russ.).

24. Lee, S.-H. Efficacy of Retrievable Inferior Vena Cava Filter Placement in the Prevention of Pulmonary Embolism during Catheter-Directed Thrombectomy for Proximal Lower-Extremity Deep Vein Thrombosis / S.-H. Lee, H. Kim, J. Hwang [et al.]. – DOI 10.1016/j.avsg.2015.10.034 // *Annals of Vascular Surgery*. – 2016. – Vol. 33. – P. 181–186.
25. Chung, J. Using inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism / J. Chung, R. J. Owen // *Can. Fam. Physician*. – 2008. – № 54 (1). – P. 49–55.
26. Johnson, M. S. The Safety and Effectiveness of the Retrievable Option Inferior Vena Cava Filter: A United States Prospective Multicenter Clinical Study / M. S. Johnson, A. A. Nemcek, J. F. Benenati [et al.] – DOI 10.1016/j.jvir.2010.04.004 // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2010. – Vol. 21 (8). – P. 1173–1184.
27. Meyer, G. Medical literature, vena cava filters and evidence of efficacy / G. Meyer, F. Parent, P. Mismetti, P. Girard. – DOI 10.1160/th13-07-0601 // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 111 (04). – P. 761–769.
28. Eight-Year Follow-Up of Patients With Permanent Vena Cava Filters in the Prevention of Pulmonary Embolism: The PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study / PREPIC Study Group. – DOI 10.1161/circulationaha.104.512834 // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112 (3). – P. 416–422.
29. Mismetti, P. Effect of a Retrievable Inferior Vena Cava Filter Plus Anticoagulation vs Anticoagulation Alone on Risk of Recurrent Pulmonary Embolism: A Randomized Clinical Trial / P. Mismetti, S. Laporte, O. Pellerin [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2015.3780 // *JAMA*. – 2015. – № 313 (16). – P. 1627–1635.
30. Prasad, V. The Inferior Vena Cava Filter / V. Prasad, J. Rho, A. Cifu. – DOI 10.1001/jamainternmed.2013.2725 // *JAMA Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 173 (7). – P. 493–495.
31. Byrne, M. Inferior vena cava filter thrombosis / M. Byrne, G. N. Mannis, J. Nair, C. Andreadis. – DOI 10.1002/ccr3.418 // *Clin. Case Rep*. – 2015. – № 4 (2). – P. 162–164.

32. Sarosiek, S. Indications, Complications, and Management of Inferior Vena Cava Filters / S. Sarosiek, M. Crowther, J. M. Sloan. – DOI 10.1001/jamainternmed.2013.343 // JAMA Internal Medicine. – 2013. – Vol. 173 (7). – P. 513.

33. Prandoni, P. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients / P. Prandoni, F. Noventa, A. Ghirarduzzi [et al.]. – DOI 10.3324/haematol.10516 // Haematologica. – 2007. – Vol. 92 (2). – P. 199–205.

34. Золотухин, И. А. Амбулаторное лечение пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен: как выполняются врачебные рекомендации? / И. А. Золотухин, С. М. Юмин, С. Г. Леонтьев [и др.] // Флебология. – 2010. – № 4 (2). – P. 24–28. = Zolotukhin, I. A. Ambulatornoe lechenie patsientov, perenesshikh tromboz glubokikh ven: kak vopolnyayutsya vrachebnye rekomendatsii? / I. A. Zolotukhin, S. M. YUmin, S. G. Leont'ev [et al.] // Flebologiya. – 2010. – № 4(2). – P. 24–28 (In Russ.).

35. Золотухин, И. А. Отдаленные результаты лечения пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен нижних конечностей / И. А. Золотухин, С. М. Юмин, С. Г. Леонтьев [и др.] // Флебология. – 2011. – № 5 (1). – P. 27–33. = Zolotukhin, I. A. Otdalennyye rezul'taty lecheniya patsientov, perenesshikh tromboz glubokikh ven nizhnikh konechnostej / I. A. Zolotukhin, S. M. YUmin, S. G. Leont'ev [et al.] // Flebologiya. – 2011. – № 5(1). – P. 27–33 (In Russ.).

36. Molvar, C. Inferior Vena Cava Filtration in the Management of Venous Thromboembolism: Filtering the Data / C. Molvar. – DOI 10.1055/s-0032-1326931 // Seminars in Interventional Radiology. – 2012. – Vol. 29 (03). – P. 204–217.

37. Van Ha, T. Complications of Inferior Vena Caval Filters / T., Van Ha. – DOI 10.1055/s-2006-941445 // Seminars in Interventional Radiology. – 2006. – Vol. 23 (2). – P. 150–155.

38. Athanasoulis, C. A. Inferior Vena Caval Filters: Review of a 26-year Single-Center Clinical Experience / C. A. Athanasoulis, J. A. Kaufman, E. F. Halpern

[et al.]. – DOI 10.1148/radiology.216.1.r00j11254 // Radiology. – 2000. – Vol. 216 (1). – P. 54–66.

39. Matchett, W. J. Suprarenal vena caval filter placement: follow-up of four filter types in 22 patients / W. J. Matchett, M. P. Jones, D. R. McFarland, E. J. Ferris // J. Vasc. Interv. Radiol. – 1998. – № 9. – P. 588–593.

40. Grassi, C. J. Vena caval occlusion after Simon nitinol filter placement: identification with MR imaging in patients with malignancy / C. J. Grassi, A. H. Matsumoto, G. P. Teitelbaum // J. Vasc. Interv. Radiol. – 1992 Aug. – № 3 (3). – P. 535–539.

41. Wojtowycz, M. M. The Bird's Nest inferior vena caval filter: review of a single-center experience / M. M. Wojtowycz, T. Stoehr, A. B. Crummy [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol. – 1997 Mar-Apr. – № 8 (2). – P. 171–179.

42. Asch, M. R. Initial Experience in Humans with a New Retrievable Inferior Vena Cava Filter / M. R. Asch. – DOI 10.1148/radiol.2252011825 // Radiology. – 2002. – Vol. 225 (3). – P. 835–844.

43. Grande, W. J. Experience with the Recovery Filter as a Retrievable Inferior Vena Cava Filter / W. J. Grande, S. O. Trerotola, P. M. Reilly [et al.]. – DOI 10.1097/01.rvi.0000171689.52536.fd // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2005. – Vol. 16 (9). – P. 1189–1193.

44. Andreoli, J. M. Comparison of Complication Rates Associated with Permanent and Retrievable Inferior Vena Cava Filters: A Review of the MAUDE Database / J. M. Andreoli, R. J. Lewandowski, R. L. Vogelzang, R. K. Ryu. – DOI 10.1016/j.jvir.2014.04.016 // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2014. – Vol. 25 (8). – P. 1181–1185.

45. Grewal, S. Inferior Vena Cava Filter Retrieval: Patient Selection, Procedural Planning, and Postprocedural Complications / S. Grewal, R. J. Lewandowski, R. Ryu, K. R. Desai. – DOI 10.2214/AJR.19.22387 // AJR. American journal of roentgenology. – 2020. – Vol. 215 (4). – 790–794.

46. Milovanovic, L. Procedural and Indwelling Complications with Inferior Vena Cava Filters: Frequency, Etiology, and Management / L. Milovanovic, S.

Kennedy, M. Midia. – DOI 10.1055/s-0034-1396962 // *Seminars in Interventional Radiology*. – 2015. – Vol. 32 (01). – P. 034–041.

47. Geerts, W. H. Prevention of Venous Thromboembolism / W. H. Geerts, D. Bergqvist, G. F. Pineo [et al.]. – DOI 10.1378/chest.08-0656 // *Chest*. – 2008. – Vol. 133 (6). – P. 381S–453S.

48. Kearon, C. Antithrombotic Therapy for VTE Disease / C. Kearon, E. A. Akl, A. J. Comerota, [et al.] – DOI 10.1378/chest.11-2301 // *Chest*. – 2012. – Vol. 141 (2). – P. e419S–e496S.

49. Decousus, H. Clinical Trial of Vena Caval Filters in the Prevention of Pulmonary Embolism in Patients with Proximal Deep-Vein Thrombosis / H. Decousus, A. Leizorovicz, F. Parent [et al.]. – DOI 10.1056/nejm199802123380701 // *New England Journal of Medicine*. – 1998. – Vol. 338 (7). – P. 409–416.

50. DeYoung, E. Inferior Vena Cava Filters: Guidelines, Best Practice, and Expanding Indications / E. DeYoung, J. Minocha. – DOI 10.1055/s-0036-1581088 // *Seminars in Interventional Radiology*. – 2016. – Vol. 33 (02). – P. 065–070.

51. Kaufman, J. A. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference / J. A. Kaufman, T. B. Kinney, M. B. Streiff [et al.]. – DOI 10.1097/01.rvi.0000203418.39769.0d // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2006. – № 17 (3). – P. 449–459.

52. Levine, M. N. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment / M. N. Levine, G. Raskob, S. Landefeld, C. Kearon // *Chest*. – 2001 Jan. – № 119 (1 suppl.). – P. 108S–121S.

53. Girard, T. D. Prophylactic vena cava filters for trauma patients: a systematic review of the literature / T. D. Girard, J. T. Philbrick, J. Fritz Angle, D. M. Becker. – DOI 10.1016/j.thromres.2003.12.004 // *Thromb. Res.* – 2003. – № 112 (5–6). – P. 261–267.

54. Kaufman, J. A. Development of a research agenda for inferior vena cava filters: proceedings from a multidisciplinary research consensus panel / J. A. Kaufman,

J. H. Rundback, S. T. Kee [et al.]. – DOI 10.1016/j.jvir.2009.03.007 // *Vasc. Interv. Radiol.* – 2009 Jun. – № 20 (6). – P. 697–707.

55. Wassef, A. Indications, complications and outcomes of inferior vena cava filters: A retrospective study / A. Wassef, W. Lim, C. Wu. – DOI 10.1016/j.thromres.2017.02.013 // *Thromb. Res.* – 2017 May. – № 153. – P. 123–128.

56. Mohapatra, A. Persistently low inferior vena cava filter retrieval rates in a population-based cohort / A. Mohapatra, N. L. Liang, R. A. Chaer, E. Tzeng. – DOI 10.1016/j.jvsv.2018.08.006 // *J. Vasc. Surg. Venous. Lymphat. Disord.* – 2019 Jan. – № 7 (1). – P. 38–44.

57. Brown, J. Vena Cava Filter Retrieval Rates and Factors Associated With Retrieval in a Large US Cohort / J. Brown, D. Raissi, Q. Han [et al.]. – DOI 10.1016/j.jvsv.2017.10.009 // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.* – 2018. – Vol. 6. – P. 135–136.

58. Bikdeli, B. Inferior Vena Cava Filters to Prevent Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-Analysis / B. Bikdeli, S. Chatterjee, N. R. Desai [et al.] – DOI 10.1016/j.jacc.2017.07.775 // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017 Sep 26. – № 70 (13). – P. 1587–1597.

59. Van Ha, T. G. Complications of inferior vena caval filters / T. G. Van Ha. – DOI 10.1055/s-2006-941445 // *Semin. Intervent. Radiol.* – 2006. – № 23 (2). – P. 150–155.

60. Grewal, S. Complications of inferior vena cava filters / S. Grewal, M. R. Chamrthy, S. P. Kalva – DOI 10.21037/cdt.2016.09.08 // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2016. – № 6 (6). – P. 632–641.

61. Кириенко, А. И. Повреждения стенки нижней полой вены и окружающих органов элементами конструкции кава-фильтров в позднем постимплантационном периоде / И. Кириенко, В. В. Андрияшкин, В. В. Иванов. – DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-42-48 // *Медицинский вестник Юга России.* – 2018. – № 4. – С. 42–48. = Kirienko, A. I. The vascular wall injures of vena cava inferior and surrounding organs by structural elements of vena cava filters in the late post-implantation period / A. I. Kirienko, V. V. Andriyashkin, V. V. Ivanov. – DOI

10.21886/2219-8075-2018-9-4-42-48 // Medicinskij vestnik Ūga Rossii, – 2018. – № 4. – 42–48 (In Russ.).

62. Chauleur, C. Use of the Delphi method to facilitate antithrombotics prescription during pregnancy / C. Chauleur, J. C. Gris, S. Laporte [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2010.01.012 // Thrombosis Research. – 2010. – Vol. 126 (2). – P. 88–92.

63. Agzarian, J. International Delphi survey of the ESTS/AATS/ISTH task force on venous thromboembolism prophylaxis in thoracic surgery: the role of extended post-discharge prophylaxis / J. Agzarian, V. Litle, L.-A. Linkins [et al.]. – DOI 10.1093/ejcts/ezz319 // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2019.

64. Hasson, F. Research guidelines for the Delphi survey technique / F. Hasson, S. Keeney, H. McKenna. – DOI 10.1046/j.1365-2648.2000.t01-1-01567.x // Journal of Advanced Nursing. – 2000. – Vol. 32 (4). – P. 1008–1015.

65. Hsu, C.-C. The Delphi Technique: Making Sense of Consensus / C.-C. Hsu, B. A. Sandford. – DOI 10.7275/pdz9-th90 // Practical Assessment, Research and Evaluation. – 2007. – Vol. 12. – Article 10. – URL: <https://scholarworks.umass.edu/pare/vol12/iss1/10>.

66. Diamond, I. R. Defining consensus: A systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies / I. R. Diamond, R. C. Grant, B. M. Feldman [et al.]. – DOI 10.1016/j.jclinepi.2013.12.002 // Journal of Clinical Epidemiology. – 2014. – Vol. 67 (4). – P. 401–409.

67. ACR-SIR-SPR practice parameter for the performance of inferior vena cava (IVC) filter placement for the prevention of pulmonary embolism. Revised 2016 (Resolution 18). – URL: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/IVC-FliterPlacement.pdf> (дата обращения: 11.10.2020).

68. Hylek, E. M. Complications of oral anticoagulant therapy: bleeding and nonbleeding, rates and risk factors / E. M. Hylek. – DOI 10.1055/s-2003-44463 // Seminars in vascular medicine. – 2003. – Vol. 3 (3). – P. 271–278.

69. Ellis, M. H. Hemorrhagic complications in patients treated with anticoagulant doses of a low molecular weight heparin (enoxaparin) in routine hospital

practice / M. H. Ellis, R. Hadari, N. Tchuvrero [et al.] – DOI 10.1177/107602960601200208 // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2006. – Vol. 12 (2). – P. 199–204.

70. Warkentin, T. E. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / T. E. Warkentin, A. Greinacher. – DOI 10.1378/chest.126.3_suppl.311S // *Chest*. – 2004. – Vol. 126 (3 suppl.). – P. 311S–337S.

71. Brown, J. D. Vena Cava Filter Retrieval Rates and Factors Associated With Retrieval in a Large US Cohort / J. D. Brown, D. Raissi, Q. Han [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.117.006708 // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6 (9). – P. e006708.