

Динамика резидуальной венозной обструкции на фоне электрической стимуляции мышц голени после завершения стандартного курса антикоагулянтной терапии у пациентов с посттромботической болезнью: результаты сравнительного нерандомизированного исследования

В.В. РЫЖКИН, асп. А.В. ВОРОНЦОВА, к.м.н., доц. К.В. ЛОБАСТОВ*, к.м.н., доц. И.В. СЧАСТЛИВЦЕВ, д.м.н., зав. отд. В.Е. БАРИНОВ, к.м.н., доц. Е.К. НАУМОВ, д.м.н., проф. Л.А. ЛАБЕРКО

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования — оценить влияние электрической стимуляции мышц или электромышечной стимуляции (ЭМС) голени на динамику резидуальной венозной обструкции (РВО) у пациентов с посттромботической болезнью (ПТБ) после завершения стандартного курса антикоагулянтной терапии.

Материал и методы. Проведено проспективное сравнительное клиническое исследование с участием 60 пациентов (38 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 40 до 86 лет (средний возраст 58,5 года), перенесших первый эпизод клинически неспровоцированного бедренно-подколенного венозного тромбоза, завершивших стандартный курс антикоагулянтной терапии, имеющих ультразвуковые признаки РВО, а также 5 баллов и более по шкале Villalta. Участники были разделены на две группы: основную и контрольную, по 30 человек в каждой. В обеих группах назначали ношение компрессионного гольфа (23—32 мм рт.ст.), курсовой прием флеботропных препаратов и дозированную ходьбу (не менее 5 тыс. шагов в сутки). В основной группе также использовали ежедневную ЭМС голени аппаратом. Срок наблюдения составил 12 мес с ежемесячной клинической и ультразвуковой оценкой. Оценивали частоту рецидива венозных тромбозов, осложнения, уменьшение степени РВО, уменьшение выраженности признаков ПТБ.

Результаты. РВО была представлена стенозом общей бедренной вены в среднем на 48% у 12 пациентов, стенозом поверхностной бедренной вены в среднем на 53% у 16 больных и стенозом подколенной вены в среднем на 55% — у всех испытуемых. За период наблюдения эпизодов легочной эмболии не наблюдали. Рецидив венозного тромбоза был зарегистрирован у 7 пациентов контрольной группы и ни у одного из больных, применявших ЭМС: 23,3% против 0% ($p=0,011$). Уменьшение степени РВО было зарегистрировано в обеих группах. Разницу между группами наблюдали лишь в динамике РВО в подколенной вене: 60,8—55,1—28,8% в основной группе и 50,9—30,1—27,3% в контрольной группе ($p<0,0001$). Тяжесть ПТБ уменьшилась в обеих группах. Более выраженное снижение показателей наблюдали на фоне применения ЭМС ($p<0,0001$).

Заключение. При наличии РВО после завершения стандартного курса антикоагулянтной терапии процесс реканализации пораженных вен не прекращается, а продолжается активным образом. Включение ЭМС в состав комплексной терапии ПТБ позволяет ускорить процесс реканализации и снизить частоту возникновения рецидива венозного тромбоза.

Ключевые слова: венозный тромбоз, легочная эмболия, рецидив, посттромботическая болезнь, электромышечная стимуляция.

Dynamics of Residual Venous Obstruction after Electrical Stimulation of Crural Muscles following the Completion of the Standard Course of Anticoagulation Therapy in Patients with Postthrombotic Syndrome: the Results of the Comparative Non-Randomized Study

V.V. RYZHKIN, A.V. VORONTSOVA, K.V. LOBASTOV, I.V. SCHASTLIVTSEV, V.E. BARINOV, E.K. NAUMOV, L.A. LABERKO

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Aim — the objective of the present study was to evaluate the influence of electrical stimulation of the crural muscles on dynamics of residual venous obstruction (RVO) in the patients presenting with the postthrombotic syndrome (PTS).

Material and methods. The present prospective comparative clinical study included 60 patients (38 men and 22 women) at the age from 40 to 86 (mean 58.5) years who had experienced the first episode of clinically unprovoked femoral-popliteal venous thrombosis and completed the standard course of anticoagulation therapy. The patients had the signs of RVO revealed during the ultrasound examination, the severity of their the post-thrombotic disease was estimated at score 5 or higher based on the Villalta scale. The participants of the study were divided into two groups consisting of 30 subjects each. All of them were asked to wear compression knee-high stockings (23—32 mm Hg), had to pass through a course of therapy with phlebotropic medications and

dosed walking exercises (at least 5,000 steps every day). Moreover, the patients of the main study group underwent daily electrical stimulation of the crural muscles. The duration of the follow-up period was 12 months with the regular clinical and ultrasound examination on a monthly basis. During this period, the frequency of relapses of venous thromboembolism, the degree of reduction of RVO and severity of PTS were evaluated.

Results. RVO was manifested as a 48% (on the average) narrowing of the common femoral vein in 12 patients, 53% narrowing of the superficial femoral vein in 16 patients, and 55% narrowing of the popliteal vein in all the participants of the study. No episodes of pulmonary embolism were observed throughout the study period. Recurrent venous thrombosis was documented in 7 patients of the control group in contrast to the patients treated by the electrical stimulation of the crural muscles none of whom experienced the relapse of venous thrombosis. The difference was statistically significant (23.3% versus 0%; $p=0,011$). However, the reduction in the degree of RVO was recorded in the patients of both groups. The difference between the groups was apparent only in the dynamics of RVO in the popliteal veins: 60,8—55,1—28,8% in the main group in comparison with 50,9—30,1—27,3% among the control patients ($p < 0,0001$). The severity of PTD decreased in both groups, but the reduction was more pronounced in the patients undergoing electrical stimulation of the crural muscles ($p < 0,0001$).

Conclusion. The process of active recanalization of the affected vessels in the patients suffering from RVO continued even after the completion of the standard course of anticoagulation therapy. The inclusion of the electrical stimulation of the crural muscles in the combined treatment of PTS allowed to accelerate the process of recanalization and decrease the frequency of recurrent venous thrombosis.

Keywords: deep vein thrombosis, pulmonary embolism, post-thrombotic syndrome, residual vein obstruction, electrical muscle stimulation.

Острый венозный тромбоз (ОВТ) — хорошо известная сосудистая патология, которая ассоциируется с высокими показателями заболеваемости и смертности во всем мире. Согласно официальной статистике, на протяжении 2012—2014 гг. на территории Российской Федерации ежегодная заболеваемость нозологической формой «флебит и тромбоз-флебит» составила 1,5—1,6 на 1000 населения [1, 2], что превышает международные эпидемиологические данные — 0,9—1,2 на 1000 населения в год [3—5]. Среди осложнений венозного тромбоза большое внимание уделяется опасности возникновения легочной эмболии и повторного тромбообразования и меньше — вопросам диагностики, лечения и профилактики посттромботической болезни (ПТБ). В то же время, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, признаки ПТБ возникают у 20—50% пациентов на протяжении 2 лет после первичного тромботического эпизода, при этом максимальный прирост заболеваемости наблюдается по истечении первых 6 мес [6, 7]. Основным инструментом для оценки выраженности ПТБ на сегодняшний день является шкала Villalta, в которой учитываются субъективные симптомы и объективные признаки хронических заболеваний вен (ХЗВ). Оценка 5 баллов по названной шкале подтверждает факт наличия ПТБ, а 15 баллов и более свидетельствует о развитии тяжелой формы заболевания [6, 8, 9].

Считается, что в основе развития ПТБ лежит амбулаторная венозная гипертензия, заключающаяся в недостаточном снижении (или повышении при наличии тяжелой обструкции) венозного давления во время активации мышечно-венозной помпы, что обуславливает перегрузку микроциркуляторного русла и появление симптомов [10, 11]. Причиной возникновения амбулаторной венозной гипертен-

зии могут служить резидуальная венозная обструкция (РВО) или клапанная недостаточность пораженных вен, а также комбинация двух механизмов [12]. Показано, что наличие РВО через 6 мес после первичного тромботического эпизода является более сильным предиктором возникновения ПТБ, чем присутствие изолированного рефлюкса по глубоким венам [13, 14]. Более того, РВО является важным фактором риска рецидива ОВТ, увеличивая опасность возникновения повторного тромботического события в 2—25 раз [15—19].

Адекватная антикоагулянтная терапия первичного эпизода ОВТ позволяет предотвратить прогрессирование тромботического процесса и снизить угрозу возникновения потенциально фатальной легочной эмболии, но никак не влияет на процесс реканализации пораженных венозных сегментов. Показано, что по завершении стандартного 3—6-месячного курса лечения проксимального ОВТ с помощью антагонистов витамина К (АВК) признаки РВО могут быть выявлены у 38—61% пациентов [17, 18]. В то же время процесс реканализации не прекращается после отмены антикоагулянтов и может продолжаться до 36 мес [18].

Таким образом, вопрос интенсификации эндогенного процесса по освобождению вены от остаточных тромботических масс и ассоциированного с ним уменьшения выраженности клинических проявлений ПТБ остается актуальным. Ранее было показано позитивное влияние двигательной активности на течение ОВТ и ПТБ, что наталкивает на мысль о важной роли гемодинамических параметров венозного оттока [20]. Известно, что мышечное сокращение способно активировать систему фибринолиза [21], а высокие значения напряжения сдвига при ускорении кровотока ассоциируются с усиле-

нием ангиопротективных, противовоспалительных, антикоагулянтных и антисклеротических свойств эндотелия [22]. С этой точки зрения определенный интерес представляют методы активного ускорения венозного оттока, среди которых особыми перспективами обладают портативные устройства для электрической стимуляции мышц голени или электромышечной стимуляции (ЭМС). В ранее проведенных исследованиях было показано, что современные аппараты для ЭМС позволяют значительно ускорять венозный отток из нижних конечностей, купировать субъективные и объективные проявления хронических заболеваний вен, а также уменьшать частоту возникновения послеоперационных венозных тромбозов в составе комплексной профилактики [23–29].

Цель настоящего исследования — оценка влияния ежедневного использования ЭМС голени на динамику РВО у пациентов с признаками посттромботического синдрома после завершения стандартного курса антикоагулянтной терапии.

Материал и методы

В 2013–2016 гг. на базах ГБУЗ МО «Ивантеевская ЦГБ», ГБУЗ ГКБ №24 ДЗМ и ФГБУ «Клиническая больница №1» УДП РФ проведено проспективное сравнительное нерандомизированное клиническое исследование. Критериями включения пациентов в исследование служили: возраст старше 18 лет; впервые выявленный эпизод клинически неспровоцированного венозного тромбоза проксимальной локализации, подтвержденный при ультразвуковом ангиосканировании (УЗАС); завершённый стандартный (6 мес) курс антикоагулянтной терапии; наличие РВО в подколенно-бедренном сегменте; наличие клинических признаков ПТБ (5 баллов и более по шкале Villalta); подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения служили: первичное поражение и остаточная обструкция подвздошных вен; изолированное поражение вен голени; имплантированный кава-фильтр; необходимость продленного использования оральных антикоагулянтов; необходимость длительного (более 1 мес) использования парентеральных антикоагулянтов; необходимость одновременного приема двух и более дезагрегантов; наличие хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей с лодыжечно-плечевым индексом менее 0,5; наличие тяжелых трофических нарушений кожи и мягких тканей нижних конечностей (С5–С6 по СЕАР); инфекция мягких тканей нижних конечностей; имплантированный кардиостимулятор; невозможность пройти 5000 шагов в сутки; травма, возникшая в течение периода наблюдения и сопровождавшаяся иммобилизацией нижних конечностей; большое оперативное

вмешательство или любое оперативное вмешательство на венах нижних конечностей, выполненное в период наблюдения; стационарное лечение с постельным режимом более 3 сут, проведенное в период наблюдения; онкологическое заболевание, выявленное в период наблюдения; низкая приверженность назначениям. В рамках исследования допущено длительное использование не более чем одного антитромбоцитарного препарата (ацетилсалициловая кислота в дозе до 100 мг/сут, тиклопидин в дозе 75 мг/сут).

Перед включением в исследование проводили комплексную клинико-ультразвуковую оценку, которая включала сбор демографических данных, жалоб, анамнеза, общеклиническое физикальное обследование, определение класса ХЗВ по СЕАР, оценку тяжести ХЗВ по шкале VCSS (ревизия от 2010 г.) [30], тяжести ПТБ по шкале Villalta [8], а также верификацию наличия и степени остаточной венозной обструкции путем выполнения билатерального УЗАС в В-режиме. Под РВО понимали наличие остаточных тромботических масс, занимающих 20% и более от просвета вены. Для ее определения выполняли компрессионное ультразвуковое исследование в горизонтальном положении тела пациента. Сжимаемость общей бедренной вены (ОБВ) и поверхностной бедренной вены (ПБВ) оценивали в положении пациента лежа на спине, а сжимаемость подколенной вены (ПкВ) — лежа на животе. Оценку РВО проводили в самом узком доступном для исследования месте, а ее степень рассчитывали как отношение диаметра вены в поперечном сечении при максимальной компрессии к диаметру вены без компрессии: $(d_{\text{компрессия}}/d_{\text{без компрессии}}) \cdot 100\%$ (рис. 1). Каждое измерение повторяли 3 раза и в последующих расчетах использовали среднее арифметическое значение, округленное до целого числа. В связи с невозможностью применения предложенного метода оценки степени РВО на подвздошных венах пациентов с поражением названных сосудов в исследование не включали.

После подписания информированного согласия участники были разделены на две группы (основная и контрольная) в зависимости от характера мероприятий, используемых для лечения ПТБ. Всем больным рекомендовали дозированную ходьбу с целевым количеством шагов не менее 5 тыс. в сутки, для контроля за которыми выдавался индивидуальный электромеханический шагомер. Также пациентам предписывали ежедневное ношение компрессионных гольфов с давлением 23–32 мм рт.ст. и курсовой прием флеботропных препаратов (микронизированная очищенная флавоноидная фракция 500 мг 2 раза в день курсами 2 мес 2 раза в год).

В основной группе также использовали ежедневную ЭМС обеих голени с помощью аппарата, запрограммированного на проведение 30-минутно-

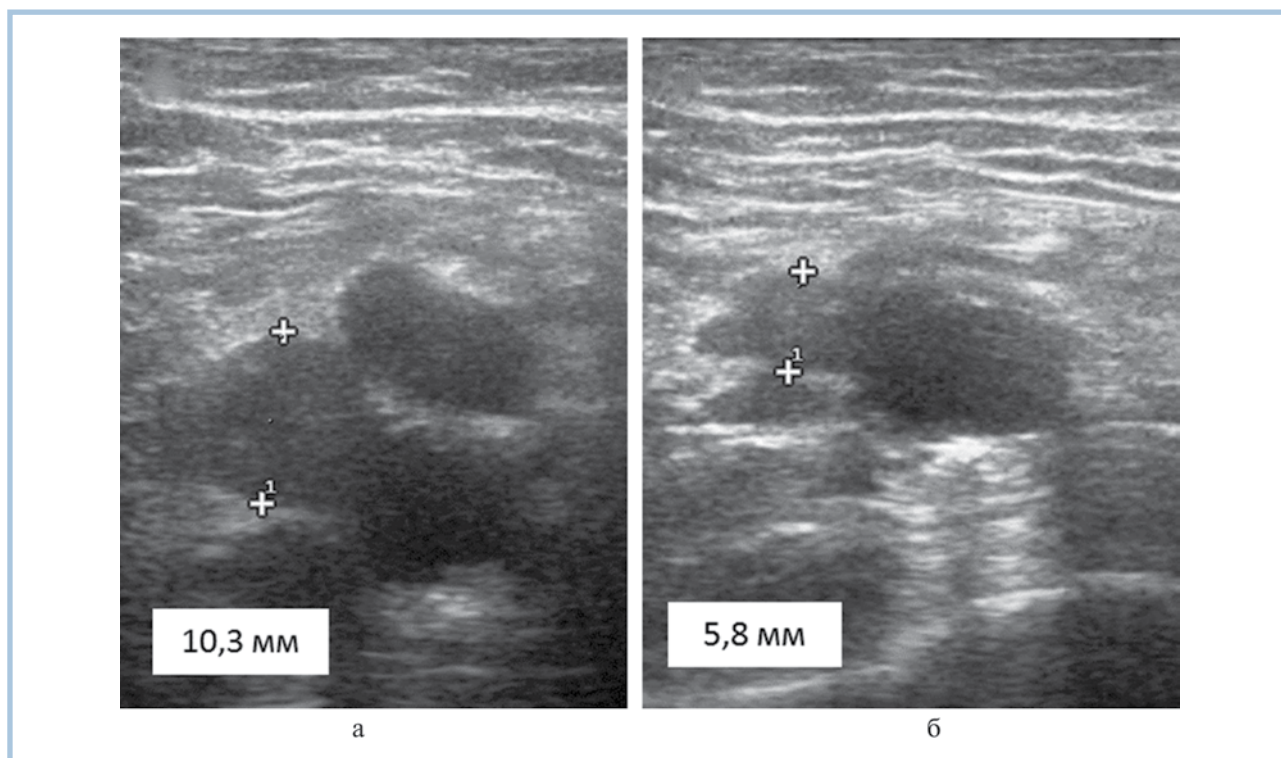


Рис. 1. Методика определение РВО на примере ПТВ.

а — диаметр вены в поперечном сечении без компрессии; б — диаметр вены в поперечном сечении при максимальной компрессии.
 $RVO = 5,8/10,3 \cdot 100\% = 56\%$.

го сеанса, в течение которого запатентованным образом изменяются сила и частота мышечных сокращений в пределах от 60 до 100 мин⁻¹. В рамках исследования пациентам рекомендовали использовать аппарат 3 раза в сутки (утром, днем и вечером) с установлением максимально переносимой мощности и обязательным достижением эффективного подошвенного сгибания стопы. На первом визите участников обучали проведению ЭМС и определяли предпочтительную мощность стимуляции. В дальнейшем факт проведения процедуры, а также выставляемую мощность регистрировали в специально разработанном дневнике, который участник исследования вел самостоятельно. Помимо учета процедур ЭМС в нем также фиксировали количество пройденных за день шагов, факт использования компрессионного трикотажа и прием флеботропных препаратов. На каждом контрольном визите исследователи изучали личный дневник пациента, сверяли количество зарегистрированных процедур ЭМС с показателями устройства, которое имеет интегрированный счетчик выполненных сеансов, а также оценивали правильность применения аппарата и адекватность мощности стимуляции, использованной для проведения крайней процедуры. Пациенты контрольной группы вели аналогичный дневник, в котором регистрировали все показатели, за исключением использования ЭМС.

С целью объективного контроля за приверженностью участников исследования предписанному лечению проводили расчет на основании анализа записей в индивидуальных дневниках. Приверженность при использовании компрессии рассчитывали как отношение количества дней, в течение которых пациент использовал трикотаж, к общему количеству дней наблюдения (365 дней при завершении 12-месячного периода). Приверженность при использовании ЭМС определяли как отношение количества проведенных к количеству предписанных процедур из расчета 3 сеанса в день ежедневно на протяжении всего периода наблюдения (1095 сеансов в год). Приверженность при использовании фармакотерапии оценивали как отношение дней приема препарата к рекомендуемому сроку (2 курса по 60 дней в год).

Всех пациентов наблюдали на протяжении одного года с регулярными осмотрами один раз в месяц. На каждом ежемесячном визите осуществляли клиническую оценку состояния больного, изучали анамнез за прошедший период на предмет появления симптомов рецидива венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), возможных острых заболеваний, операций, травм, госпитализации в стационар, оценивали записи в индивидуальном дневнике, а также выполняли билатеральное компрессионное УЗАС на предмет выявления признаков реци-

дива венозного тромбоза. Ультразвуковое исследование осуществлял один специалист, который не имел информации о принадлежности пациента к основной или контрольной группе («ослепленная» оценка). Каждые полгода определяли степень РВО на пораженных венозных сегментах и дополнительно оценивали динамику показателей тяжести заболевания по шкалам VCSS и Villalta. В процессе повторной оценки РВО специалист не имел документальных сведений о результатах предыдущего исследования.

Основными критериями эффективности проводимой терапии служили: отсутствие симптоматического или бессимптомного рецидива ОВТ, симптоматической легочной эмболии. Дополнительными критериями эффективности являлись: уменьшение степени РВО, степени тяжести заболевания, отраженного в баллах VCSS и Villalta. Клиническими признаками рецидива венозного тромбоза считали возникновение или усиление болевого синдрома, отека, гиперемии пораженной нижней конечности или появление типичных признаков ОВТ на интактной конечности. К ультразвуковым критериям рецидива тромбоза относили появление тромботической окклюзии ранее не пораженных венозных сегментов, а также повторную окклюзию ранее rekanализированных вен. С учетом «ослепления» эксперта по ультразвуковой диагностике окончательную регистрацию факта рецидива ОВТ проводил основной исследователь.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Статистический анализ проведен в программном пакете IBM SPSS Statistics v.19. Предварительный расчет объема выборки был невозможен, так как на сегодняшний день отсутствуют достоверные сведения о величине возможного эффекта ЭМС, в частности неизвестна скорость rekanализации пораженных венозных сегментов, а также влияние ЭМС на риск рецидива ВТЭО. В связи с этим планировалась предварительная оценка результатов исследования в группах не менее 30 человек. По результатам проведенного анализа были получены значимые различия, что позволило завершить исследование и сформулировать выводы. Проверку распределения данных осуществляли с помощью теста Колмогорова—Смирнова. Все числовые величины представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$). Сравнение средних величин осуществляли с помощью *t*-критерия для независимых выборок, относительных величин — с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Сравнение динамики средних величин проводили на основании оценки внутри- и межгрупповых эффектов и их взаимодействия с помощью общей линейной модели для повторных изме-

рений (ОЛМ-повторные измерения). При этом внутригрупповым фактором служило «время», соответствующее сроку контрольного осмотра пациента (0, 6, 12 мес), а основным межгрупповым фактором — принадлежность пациента к основной или контрольной группе («группа»). С помощью многомерного подхода оценивали достоверность взаимодействия внутри- и межгрупповых факторов и при обнаружении статистической значимости проводили детальную интерпретацию результатов с помощью одномерного подхода. При проверке внутригрупповых эффектов определяли достоверность изменения показателя во времени (эффект «время»), а также достоверность взаимосвязи времени и групповой принадлежности пациента (эффект взаимодействия «время · группа»). При проверке межгрупповых эффектов определяли достоверность влияния групповой принадлежности пациента на величину показателя вне зависимости от времени. Доверительный интервал для относительных величин рассчитывали методом Вильсона. Для сравнения конечной точки использовали статистику Каплана—Майера и лог-ранговый тест. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Всего в исследование были включены 70 пациентов. В окончательный анализ вошли данные о 60 больных, разделенных на две группы численностью по 30 человек. Десять пациентов выбыли из исследования в соответствии с критериями исключения: 2 пациента демонстрировали низкую приверженность при использовании ЭМС, 3 пациента не смогли проходить более 3 тыс. шагов в сутки, у 1 пациента в период наблюдения было проведено стентирование коронарных артерий, что потребовало применения двойной антитромботической терапии, у 1 больного было выявлено злокачественное новообразование через 2 мес после включения в исследование, 1 пациент перенес большую абдоминальную операцию, еще 1 больной перенес перелом нижней конечности с гипсовой иммобилизацией и 1 пациент выбыл из исследования в связи с неявкой на контрольные осмотры.

Характеристика включенных в анализ пациентов представлена в **табл. 1**. Все больные завершили стандартный шестимесячный курс антикоагулянтной терапии оральными препаратами. В большинстве случаев использовали ингибитор Ха-фактора ривароксабан (63,3%), в остальных 36,7% — варфарин. В связи с тем что пациентов включали в исследование в различных клинических центрах, практикующих неодинаковые подходы к лечению ОВТ, в основной группе преобладали больные, завершившие прием варфарина (63,3%), в то время как в контрольной 90% больных принимали риварокса-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов основной и контрольной групп ($M \pm \sigma$)

Характеристика	Основная группа ($n=30$)	Контрольная группа ($n=30$)	p
Средний возраст, годы	61,0±9,1	55,9±12,9	0,080
Число мужчин, %	60,0	66,7	0,395
Распределение ХЗВ по классам СЕАР, %:			
С2	0,0	3,3	
С3	60,0	73,4	0,257
С4	40,0	23,3	
Баллы VCSS	9,9±1,6	8,3±2,7	0,007
Баллы Villalta	18,9±3,9	12,0±6,2	<0,0001
Доля новых оральных антикоагуляторов в лечении первичного эпизода ОБТ, %:	36,7	90,0	<0,0001
Частота поражения левой нижней конечности, %	46,7	50,0	0,5
Частота выявления РВО в различных венозных сегментах, %:			
ОБВ	13,3	26,7	0,333
ПБВ	13,3	40,0	0,039
ПкВ	100,0	100,0	-
Средняя степень РВО в различных венозных сегментах, %:			
ОБВ	47,2±14,3	48,3±14,9	0,903
ПБВ	54,8±23,6	52,5±21,5	0,862
ПкВ	60,8±17,5	49,6±21,4	0,030
Частота приема ацетилсалициловой кислоты, %	36,7	30,0	0,392
Среднее количество шагов в сутки	6598,5±558,2	6783,9±1094,9	0,413
Приверженность использованию компрессионной терапии	91,9±5,9	93,4±6,2	0,351
Приверженность использованию фармакотерапии	98,3±9,1	96,7±12,7	0,561
Приверженность использованию ЭМС	—	91,2±5,3	—

бан. После прекращения приема антикоагулянта пациенты были осмотрены, включены в исследование и начали применять рекомендуемое лечение в течение 1 нед. Приверженность пациентов предписанной терапии превышала 90% в обеих группах (см. табл. 1).

Основная и контрольная группы оказались сопоставимы по возрастному-половому составу, распределению по классам ХЗВ, локализации первичного тромботического процесса, расположению и степени РВО. Между тем пациенты основной группы характеризовались более тяжелыми формами ХЗВ и ПТВ, выраженными в баллах VCSS и Villalta. Также у больных основной группы реже наблюдалась остаточная обструкция на уровне ПБВ. Наличие РВО в подколенной вене наблюдали у всех участников исследования, обструкция была более выраженной в основной группе (см. табл. 1).

Все включенные в анализ пациенты были отслежены на протяжении 12 мес. Эпизодов симптоматической легочной эмболии за период наблюдения не выявили. Рецидив венозного тромбоза был зарегистрирован у 7 пациентов контрольной группы и ни у одного из больных, применявших ЭМС: 23,3% (95% ДИ 11,8–40,9%) против 0% (95% ДИ 0–11,4%; $p=0,011$). При этом рецидив ОБТ был представлен симптоматическими формами в 2 случаях: тромбофлебит большой подкожной вены на бедре с переходом на ОБВ и тромбоз медиальных подошвенных вен с переходом на задние большеберцовые вены. Бессимптомные рецидивы были выявлены у 5 паци-

ентов при выполнении рутинного УЗАС и представляли собой повторный тромбоз ПкВ в 3 случаях, задних большеберцовых вен в одном случае и тромбоз ранее интактной вены икроножной мышцы в последнем случае. Во всех наблюдениях повторный тромботический процесс локализовался на ипсилатеральной конечности. Рецидив ОБТ был обнаружен в течение 1-го месяца наблюдения у 3 больных, на протяжении 2-го месяца — в 2 случаях, а также на 5-м и 7-м месяцах после завершения антикоагулянтной терапии. Таким образом, подавляющее число повторных тромботических событий было зарегистрировано в течение первого полугодия после прекращения приема антикоагулянтов (рис. 2).

При анализе динамики РВО первично интактные и реокклюзированные сегменты были исключены из расчетов. По результатам анализа выявлено значимое уменьшение степени РВО на всех изученных венозных сегментах в течение периода наблюдения, что соответствует активно продолжающемуся процессу реканализации пораженных вен после завершения стандартного курса антикоагулянтной терапии (табл. 2). При этом для ОБВ и ПБВ различий между группами обнаружено не было, в то время как для ПкВ применение миостимуляции позволило интенсифицировать процесс высвобождения сосудов от остаточных тромботических масс (рис. 3). Средняя величина исходного стеноза ПкВ в основной группе оказалась выше, чем в контрольной, что, однако, не помешало им сравняться через 12 мес наблюдения. Таким образом, в основной группе сред-

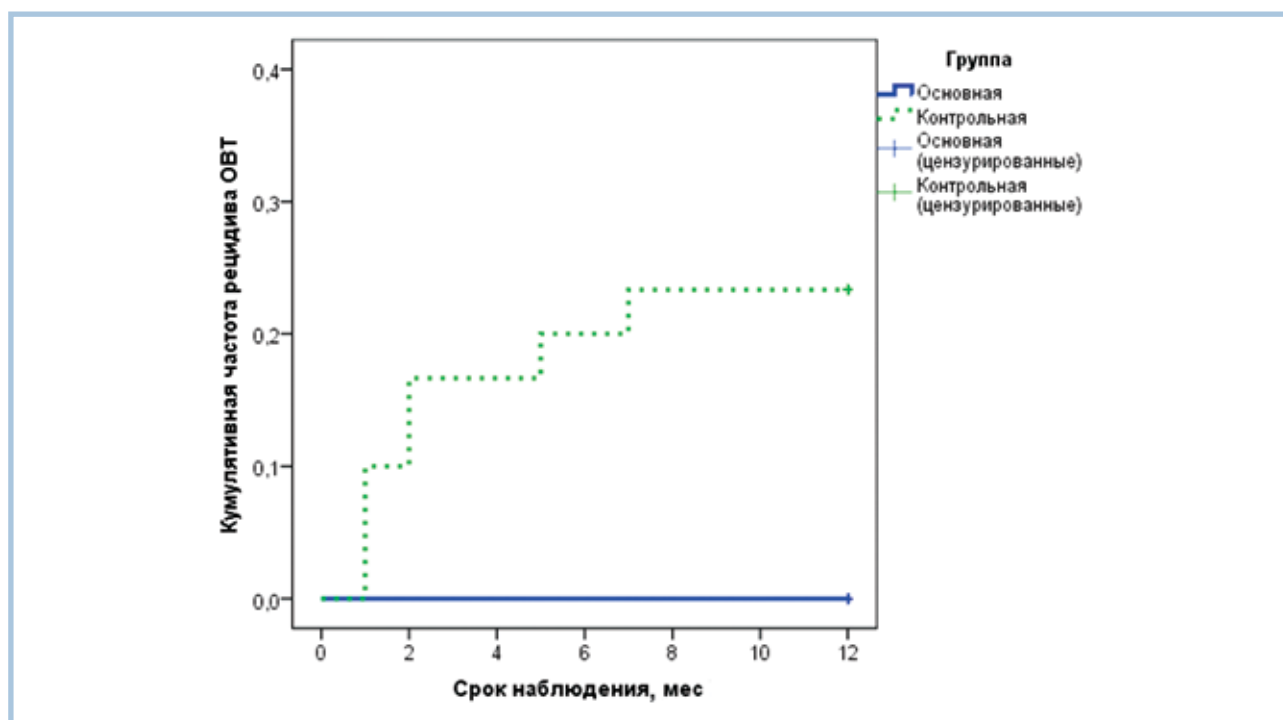


Рис. 2. Кумулятивная частота возникновения рецидива ОВТ у пациентов основной и контрольной групп ($p=0,005$, статистика Каплана—Майера, лог-ранговый тест).

Таблица 2. Динамика средней степени РВО в пораженных венозных сегментах без учета реокклюзий ($M \pm \sigma$), %

Показатель	Число обследованных	Срок наблюдения			p_1	p_2	p_3
		исходно	6 мес	12 мес			
ОБВ:							
всего	11	47,8±14,8	36,4±16,3	22,2±19,7	0,0001	0,113	0,409
основная группа	4	47,2±14,3	40,5±16,1	34,0±9,7			
контрольная группа	7	48,1±16,1	34,0±19,0	15,4±21,3			
ПБВ:							
всего	14	55,6±23,6	45,1±15,4	30,4±17,9	0,003	0,562	0,773
основная	4	54,7±23,6	44,5±13,9	37,5±3,5			
контрольная группа	10	56,0±20,8	45,4±16,6	27,6±20,7			
ПкВ:							
всего	53	56,5±14,6	44,2±21,6	28,1±18,8	0,0001	0,0001	0,004
основная группа	30	60,8±16,5	55,1±14,6	28,8±19,0			
контрольная группа	23	50,9±20,1	30,1±21,3	27,3±18,9			

Примечание. p — вычислено на основании ОЛМ-повторные измерения: p_1 — внутригрупповой эффект «время»; p_2 — внутригрупповой эффект взаимодействия «время · группа»; p_3 — межгрупповой эффект.

няя степень РВО уменьшилась за год в 2,1 раза, а в контрольной — только в 1,8 раза.

Среди допустимых протоколом исследования дезагрегантов 36,7% пациентов из основной группы и 30% пациентов из контрольной группы на протяжении периода наблюдения принимали ацетилсалициловую кислоту в дозе до 100 мг. Прием названного препарата не оказал влияния на результаты лечения: рецидив ОВТ наблюдался у 10% (95% ДИ 2,8—30,1%) пациентов, принимавших ацетилсалициловую кислоту, и у 12,5% (95% ДИ 5,5—26,1%)

больных, не использовавших препарат ($p=1,0$). Статистика Каплана—Майера показала, что применение ЭМС с одинаковой достоверностью уменьшало частоту рецидива ОВТ как у пациентов, использовавших, так и не использовавших дезагреганты ($p=0,006$). Аналогичным образом, факт использования антитромбоцитарных препаратов при включении в ОЛМ не оказал влияния на динамику уменьшения степени РВО на ПкВ ($p=0,962$).

Изменение тяжести ХЗВ и ПТБ оценивали у 53 пациентов, не имевших рецидива ОВТ. На фоне

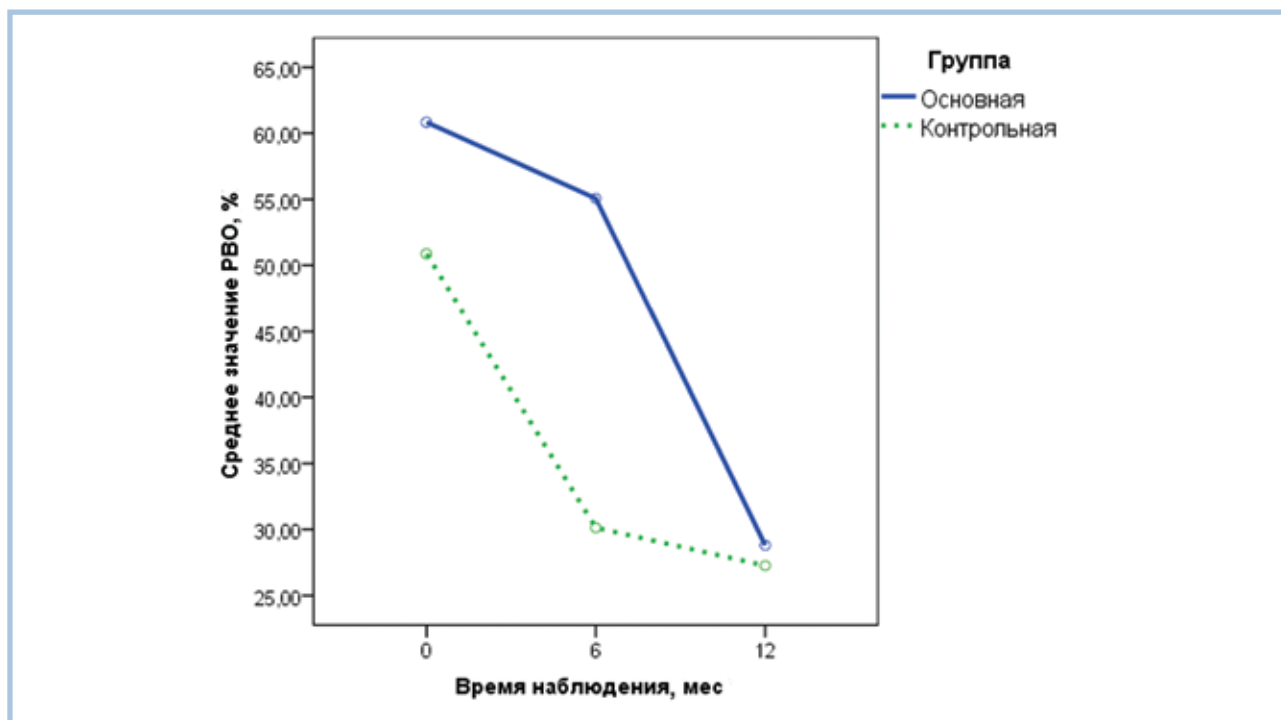


Рис. 3. Динамика среднего значения РВО на ПкВ в основной и контрольной группах за период наблюдения.

ОЛМ-повторные измерения: для внутригрупповых изменений — $p < 0,0001$, для межгрупповых различий — $p = 0,004$.

проведения терапевтических мероприятий наблюдали уменьшение величины VCSS в основной и контрольной группах с наличием значимых различий между ними: $9,8 \pm 1,6 - 7,8 \pm 1,6 - 6,1 \pm 1,5$ для основной группы и $8,1 \pm 2,8 - 7,3 \pm 2,1 - 7,1 \pm 2,0$ для контрольной группы ($p < 0,0001$ для внутригруппового эффекта и эффекта взаимодействия «время · группа»). Аналогичная тенденция была выявлена для суммы баллов Villalta: $18,9 \pm 3,9 - 12,8 \pm 4,0 - 8,2 \pm 2,7$ для основной группы и $12,7 \pm 6,7 - 10,9 \pm 5,6 - 10,2 \pm 5,4$ для контрольной группы ($p < 0,0001$ для внутригруппового эффекта и эффекта взаимодействия «время · группа»). Динамика показателей была более выраженной на фоне применения ЭМС по сравнению с контрольной группой: снижение величины VCSS в 1,6 раза против 1,1 раза; снижение балла Villalta в 2,3 раза против 1,2 раза.

Обсуждение

На сегодняшний день отсутствует однозначное определение резидуальной венозной обструкции. P. Prandoni и соавт. [13, 18, 19] в серии работ определили РВО как диаметр вены в поперечном сечении на фоне максимальной компрессии, превышающий 2 мм при однократном исследовании или 3 мм в двух последовательных измерениях. F. Piovella и S. Siragusa [15, 17] посчитали значимым сохранение остаточных масс, занимающих 40% и более от диаметра вены в поперечном сечении. Приведенная не-

однозначность свидетельствует об отсутствии единого понимания клинко-гемодинамической значимости подобных стенозов и может оказывать существенное влияние на частоту выявления РВО и оценку риска рецидива ОВТ и/или шанса развития ПТБ. В нашем исследовании был использован средний по отношению к двум вышеуказанным критериям РВО — 20% от диаметра вены в поперечном сечении. Эта цифра приблизительно соответствовала диаметру ОБВ и ПБВ при максимальной компрессии на уровне 2 мм и ПкВ — на уровне 1 мм. В то же время авторы всех исследований по изучению РВО сходятся во мнении, что стенозированная через 3–6 мес после первичного эпизода ОВТ вена не восстановит свои прежние характеристики и может являться субстратом для повторного тромбообразования и/или развития ПТБ. Таким образом, на сегодняшний день существует потребность в определении оптимальной тактики ведения таких пациентов.

Предшествующие работы продемонстрировали, что продленное применение АВК позволяет снизить, но не полностью устранить угрозу повторного тромбообразования у пациентов с РВО [15, 19]. В то же время при пролонгированном использовании АВК за пятикратным снижением риска рецидива венозного тромбоза кроется увеличение в 2,5 раза опасности больших кровотечений, в том числе фатальных [31]. Новые оральные антикоагулянты в рамках выполненных исследований продемонстрировали улучшенный профиль безопасности по срав-

нению с АВК, однако к сегодняшнему дню отсутствует информация о возможности их непрерывного использования в срок более 36 мес [32, 33]. Альтернативным фармакологическим средством для продленного лечения ОВТ, характеризующимся максимальной безопасностью, является сулодексид, однако приемлемость его длительного использования требует оценки с фармако-экономической точки зрения [34]. Таким образом, средства для активного ускорения венозного оттока, использование которых не ассоциируется с опасностью возникновения кровотечения или каких-либо серьезных осложнений, а также с другими издержками, могут стать хорошей альтернативой для вторичной профилактики ОВТ у пациентов с РВО. Ранее были проведены исследования, продемонстрировавшие положительное влияние интермиттирующей пневматической компрессии на клинические проявления ПТБ, но не учитывавшие РВО и риск рецидива ОВТ [35, 36].

Представленная работа является первым опытом применения ЭМС для лечения ПТБ и профилактики рецидива венозного тромбоза, которая наглядно продемонстрировала возможность ускорения процесса реканализации венозных сегментов и снижения частоты рецидива ОВТ. Между тем работа имеет ряд ограничений (лимитированный объем выборки, отсутствие рандомизации, что определяет недостаточную однородность групп по тяжести заболевания и степени РВО в отдельных венозных сегментах, отсутствие стратификации пациентов по риску возникновения рецидива ВТЭО и опасности

развития кровотечения), которые определяют необходимость проведения дальнейших клинических исследований в данном направлении с целью окончательного определения роли ЭМС в рамках лечения ПТБ и вторичной профилактики ОВТ.

Заключение

При наличии РВО после завершения стандартного курса антикоагулянтной терапии процесс реканализации пораженных вен не прекращается, а продолжается активным образом. Включение ЭМС в состав комплексной терапии ПТБ позволяет ускорить процесс реканализации и снизить частоту возникновения рецидива венозного тромбоза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование проведено при технической поддержке компании ООО «Вено+». Компанией были предоставлены аппараты для ЭМС и индивидуальные портативные шагомеры. Компания не оказывала влияния на определение структуры исследования, сбор, анализ и интерпретацию данных, а также на принятие решения опубликовать полученные результаты.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Л.Л., К.Л.
Сбор и обработка материала — В.Р., А.В., И.С., К.Л.

Статистическая обработка — К.Л.

Написание текста — В.Р., К.Л.

Редактирование — В.Б., Е.Н., Л.Л.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Общая заболеваемость всего населения России в 2012 г. Статистические материалы. Ч. II. Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8029-statisticheskaya-informatsiya-2012> Ссылка активна 04.02.17 [Obshchaya zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2012 godu. Statisticheskie materialy, Chast' II. Available at: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8029-statisticheskaya-informatsiya-2012> Accessed 04.02.2017 (In Russ.)].
- Заболееваемость всего населения России в 2014 г. Статистические материалы. Ч. II. Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014> Ссылка активна 04.02.2017 [Zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2014 godu. Statisticheskie materialy, Chast' II. (In Russ.)]. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014> Accessed 04.02.2017
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombosis) to estimate future risk of venous/venous thromboembolism: prospective cohort study. *BMJ*. 2011 Aug 16;343:d4656. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4656>
- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*. 2000;83:657-660.
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerström J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007 Apr;5(4):692-699. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x>
- Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996 Jul 1;125(1):1-7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001>
- Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, Roussin A, Desmarais S, Joyal F, Kassis J, Solymoss S, Desjardins L, Lamping DL, Johri M, Ginsberg JS. Determinants and time course of the post-thrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2008;149:698-707. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00004>
- Villalta S, Bagatella P, Piccioli A, Lensing A, Prins M, Prandoni P. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the post-thrombotic syndrome [abstract]. *Haemostasis*. 1994;24:suppl 1:158a.
- Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost*. 2009;7:879-883. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03294.x>
- Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol*. 2009;145:286-295. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07601.x>
- Vedantham S. Valvular dysfunction and venous obstruction in the post-thrombotic syndrome. *Thromb Res*. 2009;123:Suppl 4:S62-S65. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(09\)70146-x](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(09)70146-x)
- Kahn SR. How I treat postthrombotic syndrome. *Blood*. 2009 Nov 19;114(21):4624-4631. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-199174>

13. Prandoni P, Frulla M, Sartor D, Concolato A, Girolami A. Venous abnormalities and the postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2005;3(2):401-402. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.01106.x>
14. Roumen-Klappe EM, den Heijer M, Janssen MC, van der Vleuten C, Thien T, Wollersheim H. The post-thrombotic syndrome: incidence and prognostic value of non-invasive venous examinations in a six-year follow-up study. *Thromb Haemost.* 2005;94(4):825-830. <https://doi.org/10.1160/th05-03-0146>
15. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, Bellisi M, Attanzio MT, Cormaci O, Pellegrino M, Dolce A, Casuccio A, Bajardi G, Mariani G. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood.* 2008 Aug 1;112(3):511-515. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-131656>
16. Young L, Ockelford P, Milne D, Rolfe-Vyson V, Mckelvie S, Harper P. Post-treatment residual thrombus increases the risk of recurrent deep vein thrombosis and mortality. *J Thromb Haemost.* 2006 Sep;4(9):1919-1924. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02120.x>
17. Piovella F, Crippa L, Barone M, Viganò D'Angelo S, Serafini S, Galli L, Beltrametti C, D'Angelo A. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. *Haematologica.* 2002 May;87(5):515-522.
18. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, Frulla M, Mosena L, Tormene D, Piccioli A, Simioni P, Girolami A. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2002 Dec 17;137(12):955-960. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00008>
19. Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D, Scannapieco G, Ambrosio GB, Pesavento R, Cuppini S, Quintavalla R, Agnelli G; AESOPUS Investigators. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):577-585. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00003>
20. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Цуканова Н.И. Эффективность дозированной ходьбы в реабилитации пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен нижних конечностей. *Флебология.* 2011;5(2):27-30. [Tsukanov YuT, Tsukanov AyU, Tsukanova NI. The efficacy of dosed walking in the rehabilitation of patients after deep vein thrombosis in the lower extremities. *Flebologiya.* 2011;5(2):27-30. (In Russ.)].
21. Nicolaidis AN, Kakkar VV, Field ES, Fish P. Optimal electrical stimulus for prevention of deep vein thrombosis. *Br Med J.* 1972 Sep 23;3(5829):756-758. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5829.756>
22. Лобастов К.В., Баринов В.Е., Бояринцев В.В., Лаберко Л.А., Родоман Г.В. Профилактика послеоперационных венозных тромбозмобических осложнений в группе высокого риска (неортопедический хирургический профиль). М.: Триумф; 2016;27-34. [Lobastov KV, Barinov VE, Boyarintsev VV, Laberko LA, Rodoman GV. *Profilaktika posleoperatsionnykh venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii v grupe vysokogo riska (neortopedicheskii khirurgicheskii profil)*. М.: Triumf; 2016;27-34. (In Russ.)].
23. Griffin M, Nicolaidis AN, Bond D, Geroulakas G, Kalodiki E. The efficacy of a new stimulation technology to increase venous flow and prevent venous stasis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010 Dec;40(6):766-771. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.10.046>
24. Лаберко Л.А., Баринов В.Е., Лобастов К.В., Бармотин Н.А. Гемодинамическая эффективность электрической стимуляции мышц голени. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2012;6:12-15. [Laberko LA, Barinov VE, Lobastov KV, Barmotin NA. Hemodynamic efficacy of electrical stimulation of crural muscles. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya.* 2012;6:12-15. (In Russ.)].
25. Bogachev VYu, Golovanova OV, Kuznetsov AN, Shekoyan AO, Bogacheva NV. Electromuscular stimulation with VEINOPUS for the treatment of chronic venous edema. *Int Angiol.* 2011 Dec;30(6):567-590.
26. Bogachev VYu, Lobanov VN, Golovanova OV, Kuznetsov AN, Yerшов PV. Electrical muscle stimulation with Veinoplus device in the treatment of venous ulcers. *Int Angiol.* 2015 Jun;34(3):257-262.
27. Ле Тоик А., Бастьян Э., Пюжо М., Бесло П., Моллар П., Мадлена П. Влияние электростимуляции на венозный отток из нижних конечностей у беременных. Предварительное исследование. *Флебология.* 2009;3(2):18-26. [Le Tohic A, Bastian H, Pujo M, Beslot P, Mollard R, Madelenat P. Effects of electrostimulation (Veinoplus) on lower limbs venous insufficiency-related symptoms during pregnancy. Preliminary study. *Flebologiya.* 2009; 3(2):18-26. (In Russ.)].
28. Lobastov K, Barinov V, Laberko L, Obolensky V, Boyarintsev V, Rodoman G. Electrical calf muscle stimulation with Veinoplus device in postoperative venous thromboembolism prevention. *International Angiology.* 2014 February;33(1):42-49.
29. Obolenskiy VN, Karpenko AV. Efficacy of electrical muscle stimulation in the treatment of patients with shin bone fractures. *Wound Medicine.* 2014;5:25-28. <https://doi.org/10.1016/j.wndm.2014.04.006>
30. Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB, Shortell CK, Marston WA, Gillespie D, Meissner MH, Rutherford RB; American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. *J Vasc Surg.* 2010 Nov;52(5):1387-1396. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.06.161>
31. Middeldorp S, Prins MH, Hutten BA. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug 5;8:CD001367. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001367>
32. Sardar P, Chatterjee S, Lavie CJ, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D, Lip GY: Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials. *Int J Cardiol.* 2015;179:279-287. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.101>
33. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Feb 21;368(8):709-718. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113697>
34. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, Palareti G, Matuška J, Holý M, Pawlaczyk-Gabriel K, Džupina A, Sokurenko GY, Didenko YP, Andrei LD, Lessiani G, Visonà A; SURVET Study Investigators. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the sulodexide in secondary prevention of recurrent deep vein thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2015 Nov 17;132(20):1891-1897. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.016930>
35. Ginsberg JS, Magier D, MacKinnon B, Gent M, Hirsh J. Intermittent compression units for severe post-phlebotic syndrome: a randomized crossover study. *CMAJ.* 1999;160(9):1303-1306.
36. O'Donnell MJ, McRae S, Kahn SR, Julian JA, Kearon C, Mackinnon B, Magier D, Strulovich C, Lyons T, Robinson S, Hirsh J, Ginsberg JS. Evaluation of a venous-return assist device to treat severe post-thrombotic syndrome (VENOPTS) — a randomized controlled trial. *Thromb Haemost.* 2008;99(3):623-629. <https://doi.org/10.1160/th07-09-0546>

Поступила 10.02.17

ВЕНАРУС®

ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР В ЛЕЧЕНИИ ВАРИКОЗА



- венотонизирующий и ангиопротекторный эффекты¹
- способствует снятию основных симптомов варикоза: тяжести в ногах, отёков, боли²

Рис. № ЛП-000301

на всех стадиях венозной недостаточности

1. Инструкция по медицинскому применению препарата «Венарус»
2. Зуден А.М. и соавт. Журнал «Ангиология и сосудистая хирургия»; 2014(2) том 20

www.venarus.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ GMP

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

obu pharma