

© CC © Коллектив авторов, 2019
УДК 616.14-005.755-06 (019.941)
DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-77-81

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Г. Г. Хубулава, Е. К. Гаврилов*, Х. Л. Болотоков, С. В. Садовой

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 10.12.18 г.; принята к печати 26.12.18 г.

Освещены современные вопросы диагностики тромбоза глубоких вен нижних конечностей, приведены обновленные рекомендации по выбору лекарственных средств в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей при различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: венозная тромбоземболия, доказательная медицина, антикоагулянтная терапия, новые пероральные антикоагулянты

Хубулава Г. Г., Гаврилов Е. К., Болотоков Х. Л., Садовой С. В. Венозные тромбоземболические осложнения. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2019;178(1):77–81. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-77-81.

* **Автор для связи:** Евгений Константинович Гаврилов, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: gavrilov_evgeny@mail.ru.

Venous thromboembolic complications

Gennadii G. Khubulava, Evgenii K. Gavrilov*, Hazhmurat L. Bolotokov, Sergei V. Sadovoi

Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Russia, St. Petersburg.

Received 10.12.18; accepted 26.12.18

The article is devoted to the current issues of diagnosis of deep vein thrombosis of the lower extremities, provides updated recommendations on the choice of drugs in the treatment of deep vein thrombosis of the lower extremities in various clinical situations.

Keywords: venous thromboembolism, evidence-based medicine, anticoagulant therapy, new oral anticoagulants

Khubulava G. G., Gavrilov E. K., Bolotokov H. L., Sadovoi S. V. Venous thromboembolic complications. Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova. 2019;178(1):77–81. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-77-81.

* **Corresponding author:** Evgenii K. Gavrilov, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 6 Akademika Lebedeva street, St. Petersburg, Russia, 194044. E-mail: gavrilov_evgeny@mail.ru.

Венозные тромбоземболические осложнения (ВТЭО), или венозные тромбоземболии (ВТЭ), к которым относят тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, тромбоз подкожных вен и тромбоземболию легочных артерий (ТЭЛА), остаются важнейшей проблемой клинической медицины и затрагивают профессиональную сферу врачей всех без исключения специальностей [1].

Тромботическое поражение венозного русла представляет собой состояние, развивающееся в результате полной, либо частичной обструкции вены кровяным сгустком, который имеет тенденцию к аппозиционному росту и может вызывать эмболические осложнения. Данная патология чаще всего проявляется ТГВ нижних конечностей [2].

ТГВ нижних конечностей – относительно распространенное сосудистое заболевание с частотой 1 на 1000 человек в год. При отсутствии соответствующего лечения возможен отрыв тромба с развитием такого жизнеугрожающего осложнения, как ТЭЛА. Частота развития клинически выраженной ТЭЛА составляет приблизительно 3–4 на 10 000 человек в год. Другим осложнением ТГВ является посттромботический синдром (ПТС) нижних конечностей. Данное состояние, обусловленное уменьшением венозного возврата от нижних

конечностей к сердцу, характеризуется развитием болевого синдрома, появлением отеков, изменением цвета кожи и, в тяжелых случаях, развитием венозных трофических язв пораженной конечности. Частота развития ПТС после клинически выраженного тромбоза глубоких вен составляет 12–50 % [3]. Еще одним возможным осложнением является хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХПЭЛГ), развивающаяся в исходе распространенной обструкции легочного артериального русла. Тяжелая ХПЭЛГ в течение 5 лет приводит к смерти 10–15 % больных, перенесших массивную ТЭЛА [1].

Летальность в 1-е сутки после ТГВ нижних конечностей, обусловленная главным образом наличием такого грозного осложнения, как массивная ТЭЛА, варьируется от 1 % у молодых до 10 % и более у пациентов старшего возраста и особенно высока у лиц со злокачественным новообразованием. Показатели 30-дневной летальности после первого эпизода венозного тромбоза составляют 6,4 %, одногодичной летальности – 21,6 %. Высокая летальность при венозных тромбозах во многом определяется ее взаимосвязью со злокачественным заболеванием. Однако даже после исключения данной категории больных показатели риска смерти остаются все еще на

высоком уровне, составляя 3,6 % после одного месяца и 12,6 % после одного года с момента развития заболевания [4].

В соответствии с рекомендациями Американской коллегии торакальных хирургов (American College of Chest Physicians, ACCP), факторы риска развития ТГВ подразделяются на спровоцированные и неспровоцированные. Спровоцированный ТГВ может возникать после хирургических вмешательств, либо после воздействия нехирургических транзиторных факторов риска, таких как наличие в анамнезе венозной тромбоэмболии, хронической венозной недостаточности, хронической сердечной недостаточности, тромбофилии, ожирения, иммобилизации (в результате, например, длительных перелетов, острых заболеваний или госпитализации), онкологического заболевания, повышенного уровня эстрогенов в организме (например, при беременности, применении оральных контрацептивов или в результате гормональной заместительной терапии) и травмы. При неспровоцированном (идиопатическом) ТГВ, как правило, не удается выявить наличие какого-либо фактора риска [5].

Диагностика ТГВ осуществляется путем общей оценки жалоб больного, анамнеза заболевания и физикального обследования. Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (UK National Institute for Health and Care Excellence, NICE) рекомендует проводить пациентам с подозрением на ТГВ оценку вероятности наличия ТГВ, используя 2-уровневую шкалу Wells (*таблица*).

Для оценки вероятности наличия ТГВ учитываются наличие соответствующих клинических признаков, таких как злокачественное новообразование, иммобилизация, пастозность и отек нижних конечностей, а также анамнестические данные о ранее перенесенном ТГВ. По сумме набранных баллов делается заключение о вероятности наличия данной патологии у пациента. При наличии подозрения, но маловероятном ТГВ по шкале Wells, NICE рекомендует проводить определение уровня D-димера либо выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ) проксимальных вен нижних конечностей в течение 4 ч с момента назначения исследования. При невозможности выполнения УЗИ в течение данного периода показано проведение 24-часовой парентеральной антикоагулянтной терапии с последующим выполнением УЗИ проксимальных вен нижних конечностей в течение 24 ч с момента назначения исследования. Нормальное содержание D-димера в крови при маловероятном ТГВ является основанием к прекращению дальнейших

диагностических поисков. Диагноз при маловероятном ТГВ опровергается также при отрицательных результатах ультразвукового сканирования проксимальных вен нижних конечностей и повышенном уровне содержания D-димера в крови. Пациенту с вероятным ТГВ по шкале Wells рекомендуется выполнить ультразвуковое сканирование проксимальных вен нижних конечностей в течение 4 ч с момента назначения исследования и при отрицательном результате – определение уровня D-димера. При отсутствии возможности выполнения УЗИ в течение 4 ч с момента назначения исследования рекомендуется определение уровня D-димера и проведение 24-часовой парентеральной антикоагулянтной терапии с последующим проведением ультразвукового сканирования проксимальных вен нижних конечностей в течение 24 ч с момента назначения исследования. NICE рекомендует также проводить повторное ультразвуковое сканирование проксимальных вен нижних конечностей через 6–8 дней всем пациентам с положительным результатом теста на D-димер и отрицательным результатом УЗИ. Диагноз при вероятном ТГВ снимается при отрицательных результатах ультразвукового сканирования проксимальных вен нижних конечностей и нормальном содержании D-димера, а также при отрицательных повторных результатах ультразвукового сканирования проксимальных вен нижних конечностей [6]. При распространении тромбоза на илиокавальный сегмент в случае невозможности определения его проксимальной границы и характера по данным ультразвукового дуплексного ангиосканирования показано выполнение рентгеноконтрастной ретроградной илиокавографии или спиральной компьютерной томографии. Во время ангиографии возможен ряд лечебных манипуляций: имплантация кава-фильтра, катетерная тромбэктомия и др. [1]. Следует отметить, что ультразвуковой метод остается основным методом исследования при подозрении на венозный тромбоз независимо от результатов определения уровня D-димера. Поэтому выявление признаков тромбоза проксимальных вен нижних конечностей в ходе проведения ультразвукового ангиосканирования безусловно подтверждает диагноз и необходимость начала активных лечебных мероприятий [2, 6].

Многочисленными клиническими исследованиями доказана необходимость адекватной антикоагулянтной терапии при ТГВ. Своевременно и правильно подобранная антикоагуляция значительно уменьшает риск развития ТЭЛА, рецидива ВТЭ и развития ПТС. И, наоборот, отсутствие антикоагулянтной

Двухуровневая шкала Wells

Two level Wells score

Признак		Баллы
Активное злокачественное новообразование (в настоящее время или в предшествующие 6 месяцев)		1
Паралич или недавняя иммобилизация нижней(их) конечности(ей) с помощью гипса		1
Постельный режим 3 и более суток или крупная операция до 3 месяцев		1
Болезненность при пальпации по ходу глубоких вен		1
Отек всей нижней конечности		1
Разница в отеке икр более 3 см на уровне 10 см ниже большеберцовой бугристости		1
Отек с ямкой на больной нижней конечности		1
Расширенные коллатеральные поверхностные вены (не варикоз)		1
Документированный ТГВ в анамнезе		1
Другой диагноз, как минимум, столь же вероятен		-2
Сумма баллов	Клиническая вероятность ТГВ	Распространенность ТГВ, %
<2	Маловероятно	5,5 (95 % ДИ 3,8–7,6 %)
≥2	Вероятно	27,9 (95 % ДИ 23,9–31,8 %)

терапии в течение 24 ч увеличивает риск развития осложнений [2]. При вероятном ТГВ парентеральную антикоагулянтную терапию следует начинать как можно раньше, не дожидаясь инструментальной верификации диагноза (уровень рекомендации по шкале GRADE – 2C). При маловероятном ТГВ рекомендуется начинать парентеральную антикоагулянтную терапию после получения результатов диагностических исследований, при условии, что результаты будут получены в течение 24 ч (2C). При изолированном дистальном ТГВ (тромбозе глубоких вен голени без вовлечения подколенной вены и выше), а также при отсутствии тяжелых симптомов ТГВ и факторов риска прогрессирования тромбоза АССР предлагает проводить повторные ультразвуковые исследования в течение 2 недель (2C). К факторам риска прогрессирования тромбоза глубоких вен относятся положительный D-димер-тест, протяженный тромб более 5 см, тромбоз с вовлечением нескольких вен, максимальный диаметр тромба более 7 мм, отсутствие обратимых спровоцированных факторов риска, наличие активного злокачественного заболевания, перенесенный ранее эпизод ВТЭ, стационарный больной. В случае отсутствия увеличения тромбообразования в течение 2 недель по результатам УЗИ последующее прогрессирование заболевания становится весьма маловероятным, и поэтому проведение антикоагулянтной терапии не рекомендуется (1B). Напротив, при выявлении прогрессирования тромбоза целесообразно начать антикоагулянтную терапию (1B, 2C) [5–7]. В дополнение к антикоагулянтной терапии не менее важным является проведение компрессионной терапии нижних конечностей, возвышенное положение ног [2].

Амбулаторное лечение возможно в случаях неэмбоопасного тромбоза с локализацией не выше паховой складки у пациентов без тяжелой сопутствующей патологии, социально благополучных, при условии проведения им адекватной антикоагулянтной терапии и наличия возможностей динамического врачебного, инструментального и лабораторного контроля [1, 5, 7, 8]. Всем больным при наличии показаний рекомендовано не менее 5 дней проведение начальной парентеральной антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами (2B), или Фондапаринуксом (2C), или нефракционированным гепарином с одновременным приемом пероральных антикоагулянтов [5, 6]. Условием для прекращения начальной парентеральной антикоагулянтной терапии при лечении ТГВ варфарином является достижение и поддержание целевого уровня МНО не ниже 2,0, по крайней мере, в течение 24 ч (1B) [5]. При лечении ТГВ Ривароксабаном и Аликсабаном начальная парентеральная антикоагулянтная терапия не требуется [2].

Антагонисты витамина К (ABK) (Варфарин, Кумадин), введенные в клиническую практику в 1954 г., более 50 лет оставались основой пероральной терапии тромботических заболеваний. Еще недавно, в 2012 г., АССР рекомендовала лечение острого венозного тромбоза ABK, признавая при этом значительные сдвиги, произошедшие в области лечения данного заболевания. Учитывая установленный безопасный профиль этих препаратов и доказанную эффективность в снижении риска развития фатальной ТЭЛА и рецидивирующего тромбоза, они считаются «золотым стандартом», с которым должны сравниваться любые новые препараты. В то же время существует несколько недостатков, связанных с лечением препаратами данного класса: они требуют регулярного контроля гемостаза, метаболизм этих лекарств зависит от диеты и других медикаментов, при приеме этих препаратов существует определенный риск кровотечения, от 5 до 6 % в год, которое невозможно уменьшить даже при целевом снижении МНО.

До недавнего времени существовало мало альтернатив антагонистам витамина К. Наиболее часто предписанными

антикоагулянтами до введения новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) были низкомолекулярные гепарины (НМГ). Несмотря на недостаток подкожного введения, требующего ежедневных инъекций, НМГ обладают рядом преимуществ над ABK: зависимость дозы вводимого препарата от массы тела и, соответственно, предсказуемость эффекта, отсутствие необходимости в рутинном лабораторном контроле показателей гемостаза и сопоставимая эффективность в сравнении с ABK. В объединенном анализе НМГ и ABK в лечении ВТЭ показатели фатальной легочной эмболии во время лечения ТГВ составили 0,4 % и легочной эмболии – 1,5 %. Данные показатели были такими же низкими и после прекращения антикоагулянтной терапии. У определенной группы людей НМГ оказались лучше, чем ABK [11].

Хотя ABK и НМГ остаются вариантами лечения ВТЭ, к моменту издания обновленных указаний по лечению венозной тромбоземболии в 2016 г. НОАК уже стали использоваться в рутинной практике лечения и профилактики ВТЭ, и за последние несколько лет накопилось значительное количество данных в поддержку использования этой группы препаратов. Существует два класса НОАК – это прямые ингибиторы Ха-фактора свертывания и прямые ингибиторы тромбина. На сегодняшний день среди прямых ингибиторов Ха-фактора свертывания одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) следующие препараты: Аликсабан, Ривароксабан, Эдоксабан. Среди прямых ингибиторов тромбина единственным одобренным препаратом является Дабигатран. НОАК привлекательны в силу того, что их принимают внутрь, имеют фиксированную дозу, не требующую корректировки на основании веса, а также нет необходимости в мониторинге. Ссылаясь на многочисленные доказательства эффективности и безопасности НОАК, в 2016 г. АССР рекомендовала НОАК как препараты первой линии в лечении острых ВТЭ над ABK у пациентов, заболевание которых не ассоциировано со злокачественным заболеванием (2B). У пациентов со злокачественным новообразованием НМГ остаются терапией первой линии в лечении острых ВТЭ. Несмотря на предпочтение НОАК над ABK в лечении острых ВТЭ у пациентов, у которых отсутствуют злокачественные заболевания, существуют несколько ситуаций, препятствующих применению данной группы препаратов. К примеру, это лица с механическими клапанами сердца, с нарушенной функцией почек и которые не могут себе их позволить в силу дороговизны.

Учитывая отсутствие преимуществ в сравнительных исследованиях, во многих ситуациях возможен выбор между НОАК и ABK. Однако недавняя работа A. Kataruka и et al. [9] показала, что некоторые группы пациентов подвергаются гораздо большему риску неудачного лечения ABK, чем остальные. Они применили систему оценки SAMe-TT₂R₂, которая ранее успешно использовалась при фибрилляции предсердий, и показали, что у пациентов с высокими баллами была большая вероятность неблагоприятных событий и рецидива ВТЭ при лечении ABK, чем у лиц с низкими баллами.

Данная система оценки включает следующие параметры: женский пол (S), возраст менее 60 лет (A), сопутствующие заболевания (Me), препараты, взаимодействующие с Варфарином (T), курение со стажем более 2 лет (T₂), неевропеоидная раса (R₂), которые оцениваются в 1 балл (S, A, Me, T) и 2 балла (T₂, R₂). При сумме баллов 0–2 приемлемо лечение ABK, более 2 – следует рассмотреть альтернативный антикоагулянт (НОАК, НМГ).

Сопутствующие заболевания (medical history) включают сахарный диабет, гипертоническую болезнь, болезни почек, печени, легких, застойную сердечную недостаточность, ишемическую

болезнь сердца, заболевания периферических сосудов и инсульт в анамнезе. Поскольку направления антикоагулянтной терапии постоянно расширяются с увеличением числа препаратов и изменением рекомендаций, очень важно сделать правильный выбор антикоагулянтной терапии для конкретного пациента [9, 10].

Рекомендованная (стандартная) длительность антикоагулянтной терапии спровоцированного проксимального и клинически выраженного дистального ТГВ составляет 3 месяца (1В). Расширенная антикоагулянтная терапия (свыше 3 месяцев до неопределенно долго) традиционно проводится пациентам с ТГВ в следующих ситуациях: неспровоцированный (идиопатический) тромбоз (2В), рецидивирующий тромбоз (1В, 2В), при тромбофилиях, ассоциированных с высоким риском рецидива; при сопутствующем злокачественном новообразовании [6, 10]. Данные рекомендации применимы к пациентам с низким или умеренным риском развития массивных кровотечений. К факторам риска развития кровотечений в период антикоагулянтной терапии относятся возраст более 65 лет, кровотечение в анамнезе, злокачественные заболевания, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, тромбоцитопения, инсульт в анамнезе, сахарный диабет, анемия, антиагрегантная терапия, плохой антикоагулянтный контроль, недавние хирургические вмешательства, частые падения и травмы, злоупотребление алкоголем, прием нестероидных противовоспалительных средств, наличие сопутствующих заболеваний и сниженные функциональные резервы. При отсутствии у больного вышеперечисленных факторов риск развития массивных кровотечений низкий (0,8–1,6 %); при наличии 1 фактора существует умеренный риск (1,6–3,2 %); 2 и более – высокий (6,5–12,8 %) [5].

Практически все ведущие специалисты согласны с тем, что в случаях рецидивирующего идиопатического ТГВ антикоагулянтную терапию следует проводить свыше 3 месяцев у лиц с низким и умеренным риском развития кровотечений (1В, 2В). Лица с врожденными тромбофилиями, такими как дефицит белка С или белка S, дефицит антитромбина, мутация фактора V Лейдена, мутация гена протромбина G20210A и множественные тромбофилии у одного лица, относятся к категории с более высоким риском рецидива ТГВ. В связи с этим данному контингенту рекомендуется проводить расширенную антикоагулянтную терапию. Среди приобретенных тромбофилий наличие антифосфолипидного синдрома и активного злокачественного процесса является показанием к расширенной антикоагулянтной терапии [5, 7, 9]. При ТГВ и сопутствующем злокачественном новообразовании антикоагулянтную терапию проводят НМГ в течение 6 месяцев, после которой оценивают риски и преимущества продолжения терапии [6].

Идиопатический первичный ТГВ остается сложным клиническим случаем, поскольку необходимо сбалансировать риски и последствия рецидива ТГВ и риск развития массивного кровотечения в процессе антикоагулянтной терапии. Определение уровня D-димера и повторное дуплексное ультразвуковое ангиосканирование нижних конечностей были рекомендованы в качестве вспомогательных методов оценки риска рецидива ТГВ. Уровень D-димера определяется через 1 месяц после прекращения антикоагулянтной терапии. При повышенном уровне D-димера, который может свидетельствовать о наличии тромбоза, частота рецидива ТГВ составляет 15 %. При нормальном уровне D-димера частота рецидива ТГВ составляет 6,2 %. Продолжение антикоагулянтной терапии снижает риск рецидива ВТЭ до 2,9 %.

В связи с этим нужно отметить разработанные за последние годы аспекты: это утверждение оценки HERDOO2 и терапия низкими дозами антикоагулянтов и антиагрегантов для профилактики и рецидива ВТЭ. Шкала HERDOO2 была разрабо-

тана для выявления женщин с низким риском рецидива после эпизода неспровоцированной (идиопатической) ВТЭ, которым возможна безопасная отмена антикоагулянтной терапии после проведения стандартного курса лечения. Женщине выставляется 1 балл при: а) гиперпигментации/hyperpigmentation, отеке/edema и/или гиперемии/redness в любой нижней конечности; б) уровне D-димера, равном или большем 250 мкг/л; в) ожирении/obesity (ИМТ ≥ 30); г) возрасте/older age старше 65 лет включительно. Пациенток, набравших 0–1 балл, относят к категории с низким риском рецидива ВТЭ, которым возможна безопасная отмена дальнейшей антикоагулянтной терапии. При этом риск рецидива ВТЭ у женщин с низким риском составляет 3,0 %, у женщин с высоким риском – 8,1 %. Данный алгоритм может быть легко применен в ежедневной клинической практике [11]. Появление НОАК возобновило возможность антикоагулянтной терапии низкими дозами препаратов для предупреждения рецидива тромбоза как способа улучшения профиля «риск – выгода» путем уменьшения риска кровотечения, связанного с антикоагулянтной терапией. Предыдущие исследования с низкими дозами АВК не продемонстрировали каких-либо преимуществ в показателях риска кровотечений и были оставлены в клинической практике. Относительно недавно был исследован аспирин как альтернатива антикоагулянтам для снижения риска кровотечения. В нескольких исследованиях было продемонстрировано уменьшение риска рецидива ВТЭ более чем на треть у пациентов, получавших аспирин, в сравнении с плацебо, в связи с чем АССР рекомендовала пациентам, прекратившим антикоагулянтную терапию и у которых отсутствовали противопоказания к приему аспирина, принимать данный препарат для предупреждения рецидива ВТЭ (2В) [7]. В последнее время было показано, что как лечение, так и профилактические дозы Ривароксабана и Аписабана более эффективны в профилактике рецидива ВТЭ без повышенного риска кровотечения по сравнению с плацебо или аспирином. Хотя и существуют доказательства, что низкие дозы антикоагулянтов эффективно уменьшают риск рецидива ВТЭ, вопрос наиболее эффективного и безопасного лечения при минимальных затратах все еще остается открытым [11].

Следует отметить, что в случаях развития флотирующего флелотромбоза хирургические способы лечения в большинстве случаев являются наиболее предпочтительными [12].

Таким образом, на современном этапе медицины существенно развитие по пути персонализации терапии, которая направлена не на болезнь, а на больного. Появляется множество систем оценок состояния здоровья пациента, различных шкал, помогающих врачу оценить состояние больного и выбрать наиболее эффективный препарат. Следуя принципам доказательной медицины и желая помочь врачам-специалистам выбрать правильную тактику в каждом конкретном случае, мы рассмотрели основные подходы в диагностике венозных тромбоэмболий и тактике антикоагулянтной терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов. / The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. 2015. Т. 9, № 4. С. 1–52. [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii (VTEO). *Flebologiya*. 2015. Vol. 9, № 4, pp. 1–52. (In Russ.)].
2. Gloviczki P. Handbook of venous and lymphatic disorders, 4th ed. Guidelines of the American Venous Forum. Boca Raton : Taylor & Francis Group, 2017. P. 838.
3. Robertson L., Kesteven P., McCaslin J. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis (Review) // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015, Is. 6. Art. No.: CD010956.
4. Van Beek E., Buller H., Oudkerk M. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Chichester : John Wiley & Sons, Ltd., 2009. P. 564.
5. Kearon C., Akl E., Comerota A. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. Vol. 141, № 2. Suppl. P. e419S–96S.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases : the management of thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing, 2012. URL: <http://nice.org.uk/guidance/cg144> (дата обращения 11.01.2019).
7. Kearon C., Akl E., Ornelas J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease : CHEST guideline and expert panel report // Chest. 2016. Vol. 149, № 2. P. 315–352.
8. Othieno R., Okpo E., Forster R. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis (Review) // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018. Is. 1. Art. No.: CD003076.
9. Kataruka A., Kong X., Haymart B. et al. SAME-TT₂R₂ predicts quality of anticoagulation in patients with acute venous thromboembolism : the MAQI2 experience // Vasc. Med. 2017. Vol. 22, № 3. P. 197–203.
10. Jacobs B., Henke P. Evidence-based therapies for pharmacologic prevention and treatment of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism // Surgical Clinics of North America. 2018. Vol. 98, № 2. P. 239–253. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29502769> (дата обращения 11.01.2019).
11. New trends in anticoagulation therapy / M. Smith, G. Wakam, T. Wakefield, A. Obi // Surg. Clin. N. Am. 2018. Vol. 98. P. 219–238.
12. Хубулава Г. Г., Гаврилов Е. К., Шишкевич А. Н. Флотирующие флеботромбозы нижних конечностей – современные подходы к хирургическому лечению // *Вестн. хир. им. И. И. Грекова*. 2015. Т. 173, № 4. С. 111–115. [Hubulava G. G., Gavrilov E. K., Shishkevich A. N. Flotiruyushchie flebotrombozy nizhnih konechnostej – sovremennye podhody k hirurgicheskomu lecheniyu. *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova*. 2015. Vol. 173, № 4, pp. 111–115. (In Russ.)]. Doi: doi.org/10.24884/0042-4625-2014-173-4-111-115.

Сведения об авторах:

Хубулава Геннадий Григорьевич (e-mail: ggkh@rambler.ru), д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий 1-й кафедрой (хирургии усовершенствования врачей); Гаврилов Евгений Константинович (e-mail: gavrilov_evgeny@mail.ru), канд. мед. наук, преподаватель 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей); Болотоков Хажмурат Луанович (e-mail: hazhmurat@gmail.com), ординатор 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей); Садовой Сергей Валерьевич (e-mail: s.v.sadovoy@mail.ru), аспирант 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей); Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.