

ТРОМБОЗ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТА

Е. В. Орлова [✉], А. Б. Бердалин, В. Г. Лелюк

Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Тромбоз вен нижних конечностей, развивающийся после перенесенного инсульта, может быть причиной эмболических осложнений и летального исхода. Целью исследования было изучить влияние провоцирующих факторов, частоту и локализацию острого тромбоза и посттромботических изменений вен нижних конечностей в восстановительном периоде инсульта. У 1315 пациентов в раннем и позднем восстановительном периоде инсульта проведено дуплексное сканирование вен нижних конечностей, их которых 885 (67,3%) мужчин и 430 (32,7%) женщин в возрасте 18–94 года, средний возраст $59,23 \pm 13,7$ года. Показано, что выявление признаков тромбоза и/или его последствий не взаимосвязано с патогенетическим вариантом ишемического инсульта. Достоверно чаще ($p < 0,05$) острый тромбоз глубоких вен отмечен в раннем восстановительном периоде инсульта. Частота острых тромбозов вен нижних конечностей составила 7,8%, посттромботических изменений — 5,6%. Наиболее часто (49,6%) среди поражений глубоких вен наблюдали изолированное поражение вен голени. Обнаружена достоверная взаимосвязь между стороной пареза (плегии) нижней конечности и стороной тромбоза глубоких вен ($p < 0,001$). Взаимосвязи между тромбозом поверхностных и глубоких вен нижних конечностей и приемом антикоагулянтов и дезагрегантов выявлено не было ($p > 0,05$). Избыточная масса тела была ассоциирована с поражением проксимальных отделов вен нижних конечностей ($p < 0,05$). У женщин тромбоз вен нижних конечностей наблюдали достоверно чаще ($p < 0,05$). Результаты повторного дуплексного сканирования вен нижних конечностей при поступлении в реабилитационный стационар позволили снизить риск венозных тромбоемболических осложнений у пациентов в восстановительном периоде инсульта.

Ключевые слова: инсульт, реабилитация, венозные тромбоемболические осложнения, тромбоз вен нижних конечностей, восстановительный период, инсульт, иммобилизация

Финансирование: исследование выполнено в рамках Государственного задания №388-00083-22-00 от 30.12.2021, регистрационный номер НИР 122022100113-7 от 21 февраля 2022 г.

Вклад авторов: Е. В. Орлова — обзор литературы, работа с базой данных, написание статьи; А. Б. Бердалин — работа с базой данных, статистическая обработка данных, написание статьи; В. Г. Лелюк — планирование и руководство исследованием, поиск финансовых источников для проекта, редактирование и согласование финального варианта рукописи.

Соблюдение этических стандартов: проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России (протокол заседания № 01/19-09-22 от 19 сентября 2022 г.); все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Екатерина Владимировна Орлова
ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, 117513, г. Москва, Россия; ekaterina.shlyk@gmail.com

Статья получена: 29.09.2022 **Статья принята к печати:** 14.10.2022 **Опубликована онлайн:** 27.10.2022

DOI: 10.24075/vrgmu.2022.053

LOWER EXTREMITY VEIN THROMBOSIS AND ITS CONSEQUENCES IN STROKE RECOVERY PERIOD

Orlova EV [✉], Berdalin AB, Lelyuk VG

Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Post-stroke lower extremity vein thrombosis can be the reason behind complications of embolic nature and death. This study aimed to investigate the influence of provoking factors, frequency and localization of acute thrombosis, post-thrombotic changes in the lower extremity veins during stroke recovery period. The study involved 1315 patients, 885 (67.3%) male and 430 (32.7%) female, ages 18–94 years, mean age 59.23 ± 13.7 years. All participants underwent lower extremity venous duplex scanning in the early and late stages of stroke recovery period. We found no evidence of interconnections between presence of signs of thrombosis and/or its consequences and the pathogenetic variant of stroke the patient had. Acute deep vein thrombosis was diagnosed significantly more often ($p < 0.05$) in the early stage of stroke recovery period. The frequency of acute lower extremity vein thrombosis was 7.8%, post-thrombotic changes — 5.6%. Isolated lesion of the lower leg veins was the most common complication associated with deep veins (49.6%). We have discovered a significant relationship between the side of lower extremity paresis (plegia) of and the side of deep vein thrombosis ($p < 0.001$). No relationship was found between lower extremity superficial and deep vein thrombosis and use of anticoagulants and antiplatelet agents ($p > 0.05$). Excess body weight was associated with damage to the lower extremity proximal veins ($p < 0.05$). Women had lower extremity vein thrombosis significantly more often ($p < 0.05$). Repeated lower extremity venous duplex scanning upon admission to the rehabilitation hospital allowed reducing the risk of venous thromboembolic complications that may develop during the stroke recovery period.

Keywords: stroke, rehabilitation, venous thromboembolic complications, vein thrombosis of lower extremities, stroke recovery period, immobilization.

Funding: the study was conducted under the State Order #388-00083-22-00 of December 30, 2021, NIR (research effort) registration number 122022100113-7 of February 21, 2022.

Author contribution: Orlova EV — literature review, work with the database, article authoring; Berdalin AB — work with the database, statistical data processing, article authoring; Lelyuk VG — research planning and management, search for project funding, editing and approval of the final version of the manuscript.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia (Minutes of the Meeting #01/19-09-22 of September 19, 2022); All participants of the study signed a voluntary informed consent form.

✉ **Correspondence should be addressed:** Ekaterina V. Orlova
Ostrovityanova, 1, str. 10, 117513, Moscow, Russia; ekaterina.shlyk@gmail.com

Received: 29.09.2022 **Accepted:** 14.10.2022 **Published online:** 27.10.2022

DOI: 10.24075/brsmu.2022.053

Венозные тромбозы (ВТЭО), развивающиеся в остром периоде инсульта, ухудшают его течение и могут стать причиной летального исхода. Риск ВТЭО у пациентов с инсультом признан одним из самых высоких среди лиц с соматической патологией [1–4].

В восстановительном периоде инсульта ВТЭО не менее значимы, но изучены в меньшей степени, несмотря на то что проведение активных реабилитационных мероприятий в случаях с недиагностированными тромбозами, прежде всего, глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, может быть небезопасным [5].

Одной из важных причин замедления тока крови в венах у перенесших инсульт служит иммобилизация, приводящая к нарушению функции мышечно-венозной помпы голени. Ограничение подвижности в таких случаях обусловлены тяжестью состояния и (или) постинсультными параличами и парезами, обуславливающими ТГВ нижних конечностей [2, 6, 7]. Установлено также, что риск ВТЭО повышается в первые три месяца после развития инсульта, а основным предрасполагающим фактором признается иммобилизация [8, 9]. Необходимо также учитывать, что в период пандемии SARS-CoV-2, который частично совпал с периодом включения пациентов в исследование, наблюдается общее увеличение частоты тромбозов, в том числе в венах нижних конечностей [10, 11], но если заболевание было перенесено без проведения ПЦР-тестирования, факт заражения не может быть установлен. К настоящему времени имеются ограниченные сведения, касающиеся эпидемиологии, особенностей локализации и факторов, влияющих на развитие тромбозов в восстановительном периоде инсульта [12, 13].

Несмотря на то что клинические данные подтверждают связь между фактом перенесенного инсульта и ВТЭО, силу и зависимость ее от времени еще предстоит уточнить [8, 14].

В целом, дальнейшее изучение взаимосвязи анамнестических, конституциональных и клинико-диагностических показателей с тромбозом вен нижних конечностей (и ВТЭО), а также его распространенности и особенностей локализации у перенесших инсульт лиц продолжает оставаться актуальной задачей.

Целью настоящего исследования было изучить влияние провоцирующих факторов, частоту и локализацию острого тромбоза и посттромботических изменений вен нижних конечностей в восстановительном периоде инсульта.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены сведения о 1315 пациентах в раннем и позднем восстановительном периоде инсульта, которые проходили стационарное обследование и лечение в отделениях медицинской реабилитации ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, из них 885 (67,3%) мужчин и 430 (32,7%) женщин в возрасте 18–94 года, средний

возраст $59,23 \pm 13,7$ года. Критерии включения в исследование: перенесенный инсульт давностью до года; выраженность неврологического дефицита — 3 балла по шкале Рэнкин; предоставление результатов дуплексного сканирования, выполненного в сторонних медицинских учреждениях, и заключения, подтверждающего отсутствие нарушения проходимости вен нижних конечностей для исключения рисков ВТЭО при проведении активных реабилитационных мероприятий. Включение пациентов в исследование проводили в период с 2019 по 2021 г. Критерии исключения: отсутствие подтвержденного выписным эпикризом диагноза «инсульт»; наличие признаков острого тромбоза вен нижних конечностей, выявленных до госпитализации в отделения реабилитации; выраженность неврологического дефицита более 3 баллов по шкале Рэнкин.

В первые дни госпитализации в отделения медицинской реабилитации всем пациентам проводили дуплексное сканирование вен нижних конечностей на сканерах Epiq 5 и Epiq 7 (Philips; США) широкополосным мультисекторным линейным датчиком с частотой 3–12 МГц. Ввиду иммобилизации части пациентов, связанной с перенесенным инсультом, все исследования проводили в горизонтальном положении. Для выявления тромбоза или посттромботических изменений в просветах вен осуществляли компрессионные тесты с шагом 1–2 см во всех доступных сегментах поверхностных и глубоких вен обеих нижних конечностей. При выявлении признаков тромбоза и (или) посттромботических изменений вен нижних конечностей учитывали сторону поражения, в поверхностных венах — локализацию поражения (большая/малая подкожные вены и их притоки), в глубоких венах — локализацию поражения по следующему сегментам: наружная подвздошная вена (НПВ) и/или общая бедренная вена (ОБВ), подколенная (ПКЛВ) и/или бедренная вена (БВ), глубокие вены голени. При выявлении признаков острого тромбоза также анализировали наличие флотации и при наличии — длину флотирующей верхушки тромба.

Всем включенным в исследование лицам проводили трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) на сканере Epiq 7 (Philips; США) широкополосным мультисекторным датчиком с частотой 1–5 МГц.

Помимо обозначенных выше в программу исследования были также включены комплекс нейровизуализирующих методов, ультразвуковых исследований сосудов мозга, функциональных диагностических обследований, результаты которых в настоящей работе не описаны.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программных пакетов SPSS Statistics версии 26.0 (IBM; США) и R software версии 4.0.2. (R Core Team; Австрия). Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p \leq 0,05$. Для описания качественных и количественных переменных

Таблица 1. Частота типов ОНМК и патогенетических вариантов ишемического инсульта (по классификации TOAST [15]) у включенных в исследование лиц

Тип инсульта		Частота, человек	Доля, %
Геморрагический инсульт		8	0,6
Ишемический инсульт (ИИ)	атеротромботический	465	35,4
	кардиоэмболический	171	13
	лакунарный	33	2,5
	криптогенный	623	47,4
	другой установленной этиологии	15	1,1
Всего		1315	100

Таблица 2. Частота острого тромбоза и посттромботических изменений глубоких и поверхностных вен нижних конечностей

Характер изменения вен нижних конечностей		Частота, человек	Доля, %
Острый тромбоз поверхностных вен	Нет	1293	98,3
	Есть	22	1,7
Острый тромбоз глубоких вен	Нет	1234	93,8
	Есть	81	6,2
Посттромботические изменения глубоких вен	Нет	1279	97,3
	Есть	36	2,7
Посттромботические изменения поверхностных вен	Нет	1278	97,2
	Есть	37	2,8
Общее число пациентов	Всего	1315	100

использовали частоту и долю (в процентах). Для сравнения частот качественных зависимых переменных между категориями независимых (группирующих) переменных применяли критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Для количественных зависимых переменных сравнение осуществляли при помощи критерия Манна–Уитни. Совместный анализ влияния пола и индекса массы тела (ИМТ) на признаки острого тромбоза глубоких и поверхностных вен проводили при помощи смешанной линейной модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты, включенные в исследование, перенесли инсульт, в 193 (13,8%) случаях — повторный. В зависимости от времени, прошедшего от момента развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), распределение анализируемых случаев было следующим: в раннем восстановительном периоде инсульта (до 6 месяцев) — 882 человека (67%), в позднем восстановительном периоде (до 2 лет) — 433 человека (33%). Характеристика типов инсульта представлена в табл. 1.

По результатам дуплексного сканирования вен нижних конечностей у 176 (13,4%) пациентов были выявлены эхографические признаки тромбозов глубоких и поверхностных вен нижних конечностей и их последствий (табл. 2).

Достоверной взаимосвязи патогенетического варианта ИИ и частоты диагностированного поражения вен нижних конечностей выявлено не было ($p > 0,05$).

Частота выявления острого тромбоза глубоких и поверхностных вен нижних конечностей постепенно убывала по мере увеличения срока от момента развития инсульта (рис. 1 и 2).

При проведении теста Манна–Уитни различия в группах с наличием и отсутствием острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей в зависимости от сроков от начала инсульта оказались достоверными ($p < 0,05$) (рис. 3), для острого тромбоза поверхностных вен достоверных различий выявлено не было.

Для анализа локализации поражений глубоких и поверхностных вен нижних конечностей, а также взаимосвязи локализации поражения с различными факторами, острые и посттромботические изменения рассматривали в совокупности.

Всего было выявлено 117 (8,9%) случаев поражения глубоких вен нижних конечностей (острых тромбозов и посттромботических изменений).

Наиболее часто (49,6%) среди поражений глубоких вен нижних конечностей встречалось изолированное

поражение глубоких вен голени (задних большеберцовых, малоберцовых, суральных вен) (табл. 3). Поражения передних большеберцовых вен в нашей выборке отсутствовали.

С флотацией верхушки тромба было выявлено 7 (6,8%) из 103 случаев острого тромбоза, длина флотирующей головки — 7–45 мм, среднее значение — 29 мм.

С помощью критерия χ^2 была выявлена достоверная взаимосвязь между стороной пареза (плегии) нижней конечности и стороной возникновения тромбоза глубоких вен ($p < 0,001$), для поверхностных вен такая взаимосвязь не выявлена ($p > 0,05$).

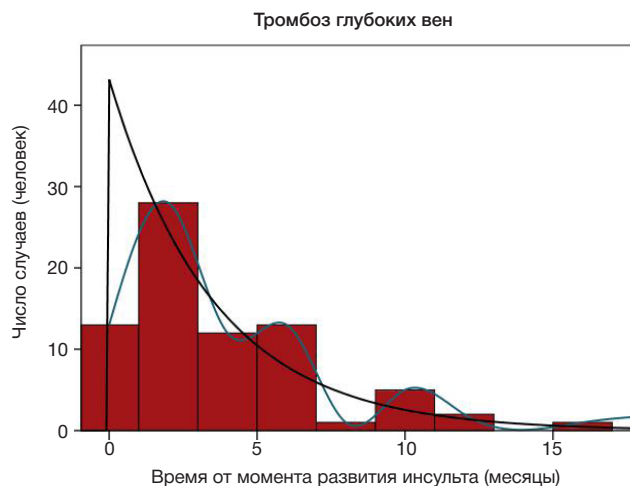


Рис. 1. Время от момента развития ОНМК до регистрации признаков острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей

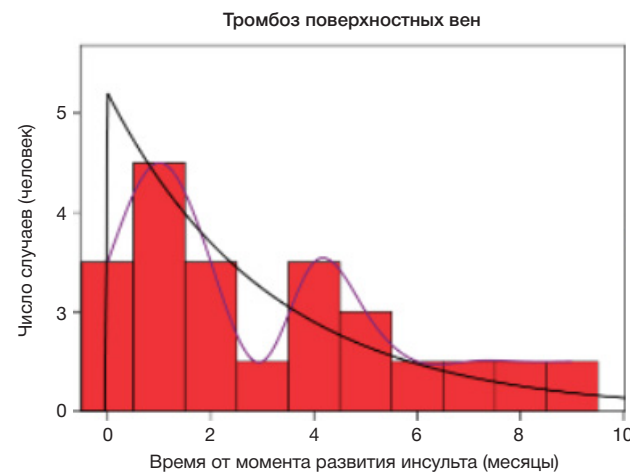


Рис. 2. Время от момента развития ОНМК до регистрации признаков острого тромбоза поверхностных вен нижних конечностей

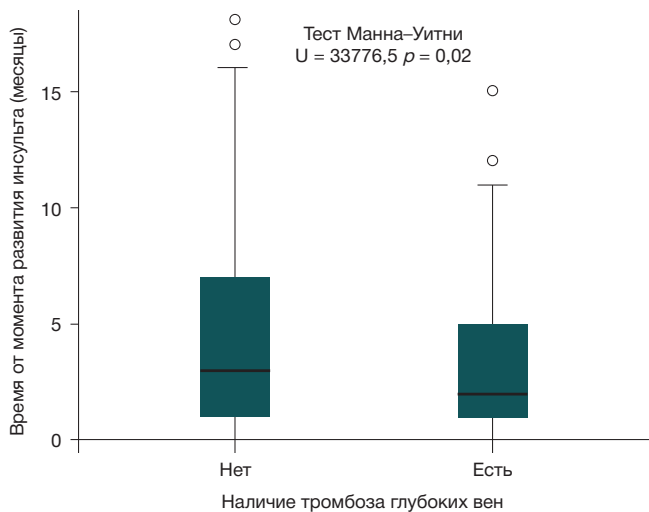


Рис. 3. Наличие признаков тромбоза глубоких вен нижних конечностей в зависимости от времени, прошедшего от момента развития инсульта

При разделении пациентов на группы с дистальным и проксимальным поражением глубоких вен с помощью точного Т-критерия были выявлены достоверные различия по массе тела. Достоверно чаще ($p < 0,05$) поражение проксимальных сегментов вен отмечено у лиц с большей массой тела (рис. 4).

Всего было выявлено 59 (4,5%) случаев поражения магистральных поверхностных вен (острого тромбоза и посттромботических изменений). Распределение частоты поражения отдельных магистральных поверхностных вен представлено в табл. 4.

При использовании корреляционного анализа не было выявлено достоверной взаимосвязи тромбоза поверхностных и глубоких вен нижних конечностей и приема антикоагулянтов ($r_s = 0,045$ при $p = 0,103$; $r_s = 0,154$ при $p = 0,113$) и дезагрегантов ($r_s = -0,036$ при $p = 0,195$; $r_s = -0,058$ при $p = 0,067$).

При сравнении групп без эхографических признаков поражения вен нижних конечностей и с признаками острых тромбозов или посттромботических изменений в поверхностных и глубоких венах в зависимости от пола, с использованием критерия χ^2 было выявлено достоверно более частое ($p < 0,05$) поражение вен нижних конечностей у женщин (рис. 5 и 6).

Среднее значение ИМТ при регистрации признаков тромбоза глубоких вен составило 25,68 у мужчин и 28,44 у женщин, при выявлении тромбоза поверхностных вен — 27,01 и 29,08 соответственно, при этом различия между ИМТ мужчин и женщин были недостоверными ($p > 0,05$). При проведении двухфакторного анализа, учитывающего пол и ИМТ в зависимости от наличия

признаков острого тромбоза глубоких и поверхностных вен, достоверных различий также выявлено не было ($p > 0,05$), однако на уровне тенденции ($p = 0,095$) установлено, что с увеличением ИМТ у женщин частота тромбоза как глубоких, так и поверхностных вен нижних конечностей увеличивается, а у мужчин прослеживается обратная зависимость.

По данным ЭхоКГ (и КТ) в исследуемой когорте был выявлен случай ТГВ с признаками субклинической ТЭЛА без летального исхода.

После выявления признаков острого тромбоза вен нижних конечностей пациентам была назначена или скорректирована антикоагулянтная терапия, ограничены активные реабилитационные мероприятия, связанные с движениями нижних конечностей, отменена (в случае ее проведения до получения результатов исследования) перемежающаяся пневматическая компрессия, которая могла способствовать миграции тромба.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование содержит сведения об искусственной выборке лиц, госпитализированных в специализированные реабилитационные отделения для осуществления восстановительного лечения. Подавляющее число пациентов при отборе на реабилитацию должны были отвечать ряду требований (см. критерии включения в исследование). Таким образом, исследуемая когорта, несмотря на свою многочисленность, не отражает всю постинсультную популяцию и популяционно ограниченно репрезентативна.

Наличие острого тромбоза глубоких и поверхностных вен нижних конечностей при этом являлось одним из противопоказаний к госпитализации. Тем не менее, по результатам проведенного после госпитализации в условиях отдела ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ ФЦМН ФМБА России дуплексного сканирования вен нижних конечностей, число случаев с зарегистрированными признаками острых тромбозов оказалось значительным, что обосновывает необходимость ультразвукового исследования (УЗИ) вен нижних конечностей в восстановительном периоде инсульта, особенно при госпитализации с целью проведения активных реабилитационных процедур, что может вызвать возражения в связи с их экономической «неэффективностью».

При анализе экономической эффективности рутинного УЗИ вен нижних конечностей для диагностики тромбоза [5] при поступлении на стационарную реабилитацию ВТЭО были диагностированы у 6,6% больных, при этом бессимптомные пациенты с диагностированным

Таблица 3. Локализация поражения глубоких вен нижних конечностей

Локализация	Частота, человек	Доля, %
ОБВ/НПВ/НПВ	1	0,8
Сочетание поражения ОБВ/ПВ/НПВ с подколенной и бедренной веной	2	1,7
Подколенная и бедренная вена	17	14,5
Сочетание поражения подколенной и бедренной вены с венами голени	16	13,7
Изолированное поражение вен голени (задние большеберцовые, малоберцовые и суральные вены)	58	49,6
Сочетание поражения ОБВ/ПВ/НПВ с подколенной и бедренной венами, а также венами голени	9	7,7
Локализация поражения не уточнена	14	12
Всего	117	100

Примечание: ОБВ — общая бедренная вена; ПВ — подвздошные вены; НПВ — нижняя подвздошная вена; НПВ — нижняя полая вена.

ТГВ при скрининговом УЗИ имели более короткую продолжительность стационарной реабилитации ($p = 0,045$), более низкую частоту ТЭЛА ($p < 0,001$) и неотложной госпитализации ($p = 0,002$), чем лица, у которых тромбоз был диагностирован после развития клинических симптомов. Авторами был сделан вывод, что проведение рутинного УЗИ вен нижних конечностей при поступлении в реабилитационное стационарное отделение способствует улучшению результатов лечения без дополнительных затрат на госпитализацию и, таким образом, обоснованно.

Опубликованные сведения, касающиеся частоты ТГВ у лиц с острым инсультом, а также в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта, вариабельны. Так, клинические признаки ТГВ имели место в среднем у 12–15% больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения [2, 16]. Имеются сведения о том, что ТГВ возникал у менее 10% пациентов с острым инсультом и не оказывал значительного влияния на исход через три месяца [7]. В другом исследовании ТГВ был частым осложнением острого инсульта, а геморрагический инсульт был связан с более высокой частотой поражения глубоких вен (ТГВ выявлен в 21,1% случаев среди лиц с ишемическим инсультом и в 28,5% случаев — с геморрагическим) [12]. Частота ТГВ нижних конечностей у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием, хотя и достоверно, была выше, чем при ишемическом инсульте [6].

При анализе результатов настоящего исследования частота поражения глубоких вен (как острых, так и хронических) составила 8,9%, поверхностных вен — 4,5% (в совокупности — 13,4%), для острых тромбозов вен нижних конечностей частота составила 7,8% (103 случая), что в целом ниже опубликованных ранее данных [2, 7, 12, 16], однако совместимо с данными по исследованию частоты ТГВ у больных с острым инсультом [7], согласно которым у 8,7% пациентов с ишемическим инсультом наблюдали ТГВ. Выявление острых тромбозов вен нижних конечностей при проведении повторного дуплексного сканирования может быть связано с длительной транспортировкой и с вынужденной иммобилизацией больных на догоспитальном этапе; не исключается также влияние на распространенность венозных тромбозов в системе нижней полой вены в период пандемии SARS-CoV-2, в том числе внезапность характера их возникновения [10, 11]. Кроме того, нельзя отрицать вероятность диагностических ошибок при первичном исследовании в сторонних медицинских учреждениях. Во всех случаях выявленного в нашем исследовании острого тромбоза могли возрастать риски возникновения ВТЭО, однако после изменения тактики реабилитационных мероприятий и корректировки схем лечения из 103 случаев острого тромбоза признаки

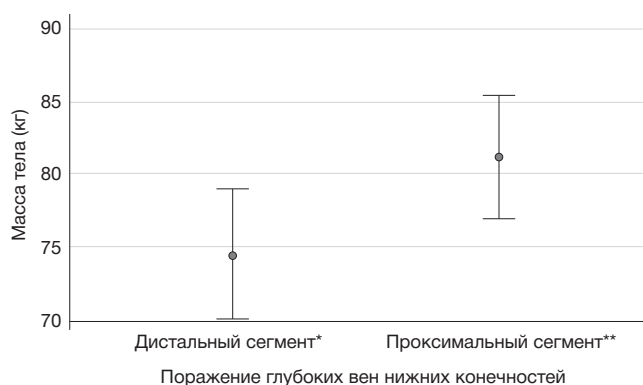


Рис. 4. Масса тела пациентов в зависимости от поражения проксимального и дистального сегментов глубоких вен нижних конечностей. Дистальный сегмент* — поражение глубоких вен голени, проксимальный сегмент** — поражение подколенной, бедренных и (или) подвздошных вен с поражением (без поражения) вен голени

субклинической ТЭЛА по данным ЭхоКГ (и КТ) имели место лишь в одном случае, летальных исходов не было.

Известно, что пациенты с более длительным пребыванием в стационаре и более тяжелым инсультом, имеют больший риск возникновения ТГВ [9, 17]. Это особенно актуально в связи с особенностями нашей выборки — степень выраженности неврологического дефицита по шкале Рэнкин составляла 3 балла, что тоже могло оказывать влияние на частоту возникновения тромбоза вен нижних конечностей.

По данным литературы, бессимптомный ТГВ был обнаружен у 11,5% пациентов с инсультом и 85,9% тромбов были выявлены в дистальных сегментах вен нижних конечностей [9, 12, 13]. У подавляющего большинства пациентов (81%) тромбоз локализовался изолированно в венах голени [6]. Полученные в нашем исследовании данные тоже свидетельствуют об относительно более высокой частоте изолированного поражения глубоких вен голени (49,6%) (дополнительно в сочетании с поражениями других сегментов — 7,7%) по сравнению с ТГВ другой локализации (0,8–14,5%).

У больных с ишемическим инсультом ТГВ чаще развивается и преобладает в парализованной ноге, однако при длительной иммобилизации возникает риск двустороннего поражения [2, 4]. По некоторым данным, восходящий тромбоз и наличие флотации представлены в основном в паретичных конечностях [6]. По результатам нашего исследования, также выявлена достоверная взаимосвязь между стороной пареза нижней конечности и стороной тромбоза глубоких вен.

Достоверной взаимосвязи патогенетического варианта инсульта и частоты поражения вен нижних конечностей

Таблица 4. Частота острых тромбозов и посттромботических изменений магистральных поверхностных вен нижних конечностей различной локализации

Локализация	Частота, человек	Доля, %
Большая подкожная вена (одностороннее поражение)	19	32,2
Малая подкожная вена (одностороннее поражение)	18	30,5
Большая подкожная вена (двустороннее поражение)	3	5
Малая подкожная вена (двустороннее поражение)	8	13,6
Большая и малая подкожная вена	2	3,4
Большая подкожная вена (двустороннее поражение) и малая подкожная вена	1	1,7
Поражение поверхностных вен (неуточненной локализации) в сочетании с глубокими венами	8	13,6
Всего	59	100

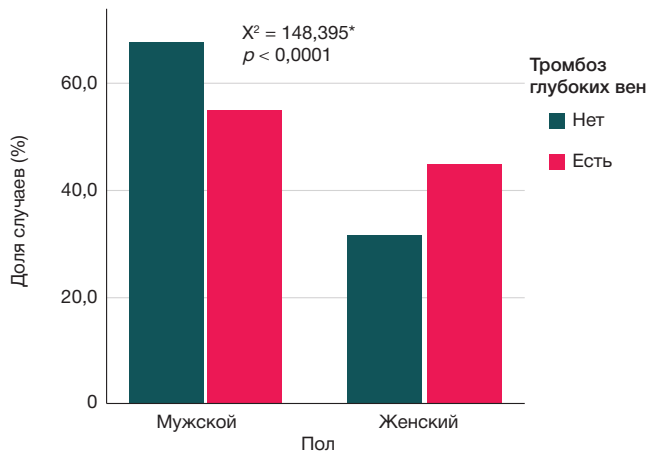


Рис. 5. Частота острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей в зависимости от пола

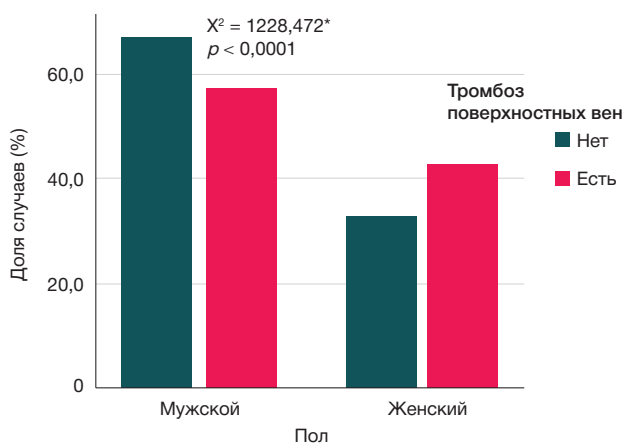


Рис. 6. Частота острого тромбоза поверхностных вен нижних конечностей в зависимости от пола

выявлено не было, что согласуется с полученными ранее данными [6].

По мере увеличения времени от момента развития инсульта частота тромбоза глубоких и поверхностных вен в исследуемой когорте снижалась, что, вероятно, связано с особенностями распределения случаев в выборке с преобладанием лиц в раннем восстановительном периоде инсульта. На выявленную особенность могла также повлиять большая обездвиженность пациентов в первые недели и месяцы после ОНМК до начала проведения активных реабилитационных мероприятий.

По данным ряда исследований последних лет было установлено, что длительный профилактический прием прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) не приводил к развитию рецидивов ВТЭО и декомпенсированных форм венозной недостаточности по сравнению с комбинированным низкомолекулярным гепарином и пероральным антагонистом витамина К [18–20]. Однако описаны единичные случаи неэффективности лечения ПОАК, в основном из-за индивидуальных различий концентрации препарата в плазме крови [21]. Результаты настоящего исследования показывают отсутствие взаимосвязи развития тромбоза вен нижних конечностей и приема антикоагулянтов и дезагрегантов. Вероятнее всего, это связано с тем, что большинство включенных в исследование после перенесенного ОНМК в рамках вторичной профилактики инсульта уже принимали дезагреганты, а также в рамках стандартной терапии ишемического инсульта им проводили антикоагулянтную

терапию низкомолекулярными гепаринами, т. е. пациенты находились в относительно равных условиях, либо начинали лечение антикоагулянтами, в том числе ПОАК, уже после возникновения признаков тромбоза вен нижних конечностей.

Доказанными факторами риска венозного тромбоза при инсульте являются иммобилизация, пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет, ТГВ в анамнезе, наследственные коагулопатии [9, 22, 23]. В рамках настоящего исследования было выявлено, что у пациентов с большей массой тела достоверно чаще вовлекались проксимальные сегменты вен. Вероятно, в механизм тромбообразования в таких случаях дополнительно включаются факторы, связанные с повышением внутрибрюшного давления, обусловленного гипертрофией висцерального жира. Эти факторы могут приводить к компрессии илеофemorального сегмента с развитием гипертензии в бедренных венах и нарушению оттока венозной крови от нижней конечности [22, 23].

Имеются противоречивые сведения о частоте тромбоза вен нижних конечностей у мужчин и женщин. Так, в 2020 г. было показано, что, если не принимать во внимание факторы, связанные с репродуктивной функцией женщин, риск первого венозного тромбоза был в два раза выше у мужчин, чем у женщин [24]. Несмотря на изучение различных факторов, объяснения парадокса половых различий в риске как впервые возникшего, так и повторного венозного тромбоза найти не удалось. По данным другого исследования, мужчины также имели более высокий риск первого и повторных венозных тромбозов, чем женщины [25]. Было предложено несколько объяснений половых различий. Основным фактором, объясняющим около 20% различий в популяционно-приписываемой доле, был рост. Кроме того, были выдвинуты гипотезы альтернативных объяснений половых различий, включая наличие X- или Y-сцепленных мутаций или мутацию гена с специфичным для пола эффектом [25]. Однако в исследовании, включавшем 323 пациента с острым инсультом, проведенном в 2012 г., ТГВ достоверно чаще выявляли у женщин (71,4% против 49,5%) [7]. Согласно результатам исследования 2021 г., женский пол и высокий уровень D-димера у пациентов с ОНМК были независимыми значимыми факторами, обуславливающими различия частоты ТГВ [26].

В нашей когорте было выявлено достоверно более частое поражение вен нижних конечностей у лиц женского пола, при этом, учитывая средний возраст пациентов ($59,23 \pm 13,7$ лет), можно не принимать во внимание факторы, связанные с репродуктивной системой. Вероятно, одно из объяснений данного факта в том, что ИМТ у женщин по результатам двухфакторного анализа на уровне тенденции оказался выше среди тех, у кого выявлены признаки тромбоза вен нижних конечностей. Можно предположить, что повышенная масса тела могла сыграть определенную роль в половом распределении. Нельзя исключить, что более высокая частота тромбоза у женщин может быть ассоциирована с повышением уровня эстрогенов, особенно у тех, кто имеет избыточную массу тела, что снижает тонус вен, а также может повышать объем циркулирующей крови [27]. Кроме того, более частое поражение вен нижних конечностей у лиц женского пола может быть связано с синдромом Мэя–Турнера (синдром сдавливания общей подвздошной вены (чаще левой) общей подвздошной артерией). Данный синдром в популяции встречается с частотой до 20%, причем чаще у женщин [28].

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование позволяет констатировать следующее. Частота острых тромбозов вен нижних конечностей в исследуемой когорте составила 7,8%, посттромботических изменений — 5,6%. Выявление признаков тромбоза и (или) его последствий не было взаимосвязано с патогенетическим вариантом ишемического инсульта, а частота острых тромбозов снижалась с увеличением времени от момента развития инсульта. Изолированные поражения глубоких вен голени

были обнаружены чаще в сравнении с таковыми другой локализации. Достоверно чаще тромбоз вен нижних конечностей выявлен у женщин. Избыточная масса тела ассоциирована с поражением проксимальных отделов вен нижних конечностей. Благодаря повторному дуплексному сканированию вен нижних конечностей при поступлении в реабилитационный стационар получены результаты, которые повлияли на тактику лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий, в том числе для снижения вероятности ВТЭО в восстановительном периоде инсульта.

Литература

1. Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Скворцова В. И., редакторы. Неврология. Национальное руководство. Том 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 880 с.
2. Фонякин А. В., Гераскина Л. А. Факторы риска, диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоемболий при остром инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013; 5(4): 4–9.
3. Константинова Г. Д., Зубарев А. Р., Градусов Е. Г. Флебология. М.: Изд. дом Видар-М, 2000; 160 с.
4. Парфенов В. А. Венозные тромбозомболические осложнения при ишемическом инсульте и их профилактика. Неврологический журнал. 2012; 17 (5): 4–9.
5. Pinto SM, Yassin M, Galang G. Cost-Effectiveness Analysis of Routine Venous Doppler Ultrasound for Diagnosis of Deep Venous Thrombosis at Admission to Inpatient Rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2018; 97 (10): 747–53. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000961.
6. Кунцевич Г. И., Максимов М. Ю., Попова Л. А., Рябинкина Ю. В., Гнедовская Е. В., Пирадов М. А. Тромбоз вен нижних конечностей в динамике острых нарушений мозгового кровообращения. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2012; 18 (2): 77–81.
7. Bembek JP, Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A. Deep venous thrombosis in acute stroke patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012; 18(3):258–64. DOI: 10.1177/1076029611424575. Epub 2011 Nov 8.
8. Rinde LB, Småbrekke B, Mathiesen EB, et al. Ischemic stroke and risk of venous thromboembolism in the general population: the tromsø study. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5 (11): e004311. DOI: 10.1161/JAHA.116.004311
9. Wang Y, Shi Y, Dong Y, Dong Q, Ye T, Fang K. Clinical Risk Factors of Asymptomatic Deep Venous Thrombosis in Patients With Acute Stroke. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019; 25: 1–7. DOI: 10.1177/1076029619868534. PMID: 31434499.
10. Obi AT, Barnes GD, Napolitano LM, et al. Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021; 9 (1): 23–35. DOI: 10.1016/j.jvsv.2020.08.030. Epub 2020 Sep 8.
11. Zdanyte M, Rath D, Gawaz M, et al. Venous Thrombosis and SARS-CoV-2. *Hamostaseologie.* 2021. DOI: 10.1055/a-1661-0283. Epub ahead of print.
12. Liu XC, Chen XW, Li ZL, Wang SC, Chen C. Anatomical distribution of lower-extremity deep venous thrombosis in patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29 (7): 1–5. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104866. Epub 2020 May 11.
13. Valentin ML, Clemens R, Thalhammer C. Duplexsonografie der tiefen Beinvenenthrombose [Duplex ultrasound of deep vein thrombosis of the leg]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2016; 141 (13): 946–9. DOI: 10.1055/s-0042-108930. Epub 2016 Jun 30. German.
14. Kearon C, Salzman EW, Hirsh J. Epidemiology, pathogenesis, and natural history of venous thrombosis. In: George JN, editor. *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice.* 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p. 1153–77.
15. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993; 24 (1): 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
16. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, et al. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke a prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke.* 2004; 35: 2320–6.
17. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* *Chest.* 2008; 133: 454–545.
18. Полянцев А. А., Фролов Д. В., Линченко Д. В., Щелокова И. В., Литвинова Т. А., Дьячкова Ю. А. Результаты лечения пероральными антикоагулянтами пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2020; 26 (2): 42–51. DOI: 10.33529/ANGI02020208.
19. Hekman KE, Chao CL, Morgan CE, Helenowski IB, Eskandari MK. Direct oral anticoagulants decrease treatment failure for acute lower extremity deep venous thrombosis [published online ahead of print, 2021 Sep 26]. *Vascular.* 2021; OnlineFirst. DOI: 10.1177/170853812111042231.
20. Sharifi M, Freeman W, Bay C, Sharifi M, Schwartz F. Low incidence of post-thrombotic syndrome in patients treated with new oral anticoagulants and percutaneous endovenous intervention for lower extremity deep venous thrombosis. *Vasc Med.* 2015; 20 (2): 112–6. DOI: 10.1177/1358863X14553882
21. Sharma M, Ramanathan S, Khalighi K. Development of new deep venous thrombosis while on apixaban. *Case Rep Cardiol.* 2017; 2017: 1–3. DOI: 10.1155/2017/2842935.
22. Шевела А. И., Усов С. А., Маркина В.А. Ожирение и хроническая венозная недостаточность: от факторов риска к патогенезу. *Флебология.* 2019; 13 (3): 220–6.
23. Seidel AC, Belczak CEQ, Campos MB, Campos RB, Harada DS. The impact of obesity on venous insufficiency *Phlebology.* 2015; 30: 475–80.
24. Eichinger S, Kyrle PA. Sex, age and venous thrombosis-Are men and women indeed from different planets? *Eur J Intern Med.* 2021; 84: 16–17. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.12.022.
25. Roach RE, Cannegieter SC, Lijfering WM. Differential risks in men and women for first and recurrent venous thrombosis: the role of genes and environment. *J Thromb Haemost.* 2014; 12 (10): 1593–600. DOI: 10.1111/jth.12678.
26. Mori T, Yoshioka K, Tanno Y. Frequency of deep vein thrombosis at admission for acute stroke and associated factors: a cross-sectional study. *Thromb J.* 2021; 19 (1): 62. DOI: 10.1186/s12959-021-00315-5.
27. Hunt BJ. The effect of BMI on haemostasis: Implications for thrombosis in women's health. *Thromb Res.* 2017; 151 Suppl 1: 53–55. DOI: 10.1016/S0049-3848(17)30068-3.
28. Kiernan TJ, Yan BP, Cubeddu RJ, Rengifo-Moreno P, Gupta V, Inglessis I, et al. May-Thurner syndrome in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an important clinical association. *Stroke.* 2009; 40 (4): 1502–4. PMID: 19182088. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.527366>.

References

- Gusev EI, Konovalov AN, Skvorcova VI, redaktory. *Nevrologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Tom 1. M.: GEHOTAR-Media, 2018; 880 s. Russian.*
- Fonyakin AV, Geraskina LA. Faktory riska, diagnostika, lechenie i profilaktika venoznyx trombozov i tromboembolij pri ostrom insul'te. *Nevrologiya, nejropsixiatriya, psixosomatika. 2013; 5 (4): 4–9. Russian.*
- Konstantinova GD, Zubarev AR, Gradusov EG. *Flebologiya. M.: Izd. dom Vidar-M, 2000; 160 s. Russian.*
- Parfenov VA. Venoznye tromboembolicheskie oslozhneniya pri ishemičeskom insul'te i ix profilaktika. *Nevrologičeskij zhurnal. 2012; 17 (5): 4–9. Russian.*
- Pinto SM, Yassin M, Galang G. Cost-Effectiveness Analysis of Routine Venous Doppler Ultrasound for Diagnosis of Deep Venous Thrombosis at Admission to Inpatient Rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil. 2018; 97 (10): 747–53. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000961.*
- Kuncevich GI, Maksimova MYu, Popova LA, Ryabinkina YuV, Gnedovskaya EV, Piradov MA. Tromboz ven nizhnix konechnostej v dinamike ostryx narushenij mozgovogo krovoobrashheniya. *Angiologiya i sosudistaya xirurgiya. 2012; 18 (2): 77–81. Russian.*
- Bembenek JP, Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A. Deep venous thrombosis in acute stroke patients. *Clin Appl Thromb Hemost. 2012; 18(3): 258–64. DOI: 10.1177/1076029611424575. Epub 2011 Nov 8.*
- Rinde LB, Småbrekke B, Mathiesen EB, et al. Ischemic stroke and risk of venous thromboembolism in the general population: the tromsø study. *J Am Heart Assoc. 2016; 5 (11): e004311. DOI: 10.1161/JAHA.116.004311*
- Wang Y, Shi Y, Dong Y, Dong Q, Ye T, Fang K. Clinical Risk Factors of Asymptomatic Deep Venous Thrombosis in Patients With Acute Stroke. *Clin Appl Thromb Hemost. 2019; 25: 1–7. DOI: 10.1177/1076029619868534. PMID: 31434499.*
- Obi AT, Barnes GD, Napolitano LM, et al. Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2021; 9 (1): 23–35. DOI: 10.1016/j.jvsv.2020.08.030. Epub 2020 Sep 8.*
- Zdanyte M, Rath D, Gawaz M, et al. Venous Thrombosis and SARS-CoV-2. *Hamostaseologie. 2021. DOI: 10.1055/a-1661-0283. Epub ahead of print.*
- Liu XC, Chen XW, Li ZL, Wang SC, Chen C. Anatomical distribution of lower-extremity deep venous thrombosis in patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020; 29 (7): 1–5. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104866. Epub 2020 May 11.*
- Valentin ML, Clemens R, Thalhammer C. Duplexsonografie der tiefen Beinvenenthrombose [Duplex ultrasound of deep vein thrombosis of the leg]. *Dtsch Med Wochenschr. 2016; 141 (13): 946–9. DOI: 10.1055/s-0042-108930. Epub 2016 Jun 30. German.*
- Kearon C, Salzman EW, Hirsh J. Epidemiology, pathogenesis, and natural history of venous thrombosis. In: George JN, editor. *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p. 1153–77.*
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke. 1993; 24 (1): 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.*
- Kelly J, Rudd A, Lewis RR, et al. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke a prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke. 2004; 35: 2320–6.*
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest. 2008; 133: 454–545.*
- Polyancev AA, Frolov DV, Linchenko DV, Shhelokova IV, Litvinova TA, Dyachkova YuA. Rezul'taty lecheniya peroral'nymi antikoagulyantami pacientov s trombozami glubokix ven nizhnix konechnostej. *Angiologiya i sosudistaya xirurgiya. 2020; 26 (2): 42–51. DOI: 10.33529/ANGIO2020208. Russian.*
- Hekman KE, Chao CL, Morgan CE, Helenowski IB, Eskandari MK. Direct oral anticoagulants decrease treatment failure for acute lower extremity deep venous thrombosis [published online ahead of print, 2021 Sep 26]. *Vascular. 2021; OnlineFirst. DOI: 10.1177/17085381211042231.*
- Sharifi M, Freeman W, Bay C, Sharifi M, Schwartz F. Low incidence of post-thrombotic syndrome in patients treated with new oral anticoagulants and percutaneous endovenous intervention for lower extremity deep venous thrombosis. *Vasc Med. 2015; 20 (2): 112–6. DOI: 10.1177/1358863X14553882*
- Sharma M, Ramanathan S, Khalighi K. Development of new deep venous thrombosis while on apixaban. *Case Rep Cardiol. 2017; 2017: 1–3. DOI: 10.1155/2017/2842935.*
- Shevela AI, Usov SA, Markina VA. Ozhirenie i xroničeskaya venoznaya nedostatočnost': ot faktorov riska k patogenezu. *Flebologiya. 2019; 13 (3): 220–6. Russian.*
- Seidel AC, Belczak CEQ, Campos MB, Campos RB, Harada DS. The impact of obesity on venous insufficiency *Phlebology. 2015; 30: 475–80.*
- Eichinger S, Kyrle PA. Sex, age and venous thrombosis—Are men and women indeed from different planets? *Eur J Intern Med. 2021; 84: 16–17. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.12.022.*
- Roach RE, Cannegieter SC, Lijfering WM. Differential risks in men and women for first and recurrent venous thrombosis: the role of genes and environment. *J Thromb Haemost. 2014; 12 (10): 1593–600. DOI: 10.1111/jth.12678.*
- Mori T, Yoshioka K, Tanno Y. Frequency of deep vein thrombosis at admission for acute stroke and associated factors: a cross-sectional study. *Thromb J. 2021; 19 (1): 62. DOI: 10.1186/s12959-021-00315-5.*
- Hunt BJ. The effect of BMI on haemostasis: Implications for thrombosis in women's health. *Thromb Res. 2017; 151 Suppl 1: 53–55. DOI: 10.1016/S0049-3848(17)30068-3.*
- Kiernan TJ, Yan BP, Cubeddu RJ, Rengifo-Moreno P, Gupta V, Inglessis I, et al. May-Thurner syndrome in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an important clinical association. *Stroke. 2009; 40 (4): 1502–4. PMID: 19182088. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.527366>.*