

patients (172 boys and 77 girls) with intestinal intussusception at the age of 2 months - 13 years was analyzed. There were 265 cases of intestinal intussusception including 16 cases of the recurrence in 11 children. Conservative treatment was performed in 178 (71.5%) children, 71 (28.5%) children were operated on. To make the analysis, children were divided into 3 groups according to three ten-year periods.

**Results and discussion.** The statistical analysis demonstrated the decrease in the number of patients with the increase in the number of children over 1 year of age over the past decade. The 1<sup>st</sup> decade was characterized by the introduction and experimental substantiation of flow-through pneumatic insufflation developed by the author with following refusal of X-Ray control. The methods of objectification of the criteria for non-surgical reduction of intussusception using flow-through pneumatic insufflation were developed experimentally. In the 2<sup>nd</sup> decade the algorithm for treatment of intestinal intussusception was developed; the indications for non-surgical reduction of intussusception were extended. 5 (22.7%) children out of 22 with disease duration of more than 24 hours and 6 (46.2%) children out of 13 over 1 year of age underwent non-surgical reduction of intussusception. In the 3<sup>rd</sup> decade the indications for non-surgical reduction of intussusception were extended. 11 (57.9%) children out of 19 with disease duration of more

than 24 hours and 20 (74.1%) children out of 27 over 1 year of age underwent non-surgical reduction of intussusception. Only in 4 (28.5%) children out of 14 over 1 year of age who were operated on, we found out anatomical cause of the condition. We have analyzed the experience in treating 11 children with 16 recurrences of intestinal intussusception. In 7 cases non-surgical reduction was performed, 4 children were operated on. During surgeries there were observed no anatomical causes or predispositions to intussusception. Lethal outcomes were not registered.

**Conclusions.** Thus, flow-through pneumatic insufflation is an effective and objective technique of non-surgical reduction of intestinal intussusception in infants. Non-surgical reduction of intestinal intussusception can be performed in the majority of patients without the signs of peritonitis. The duration of the condition, age of patients and the presence of recurrence should not be considered as absolute criteria in choosing treatment tactics in intestinal intussusception.

**Keywords:** *intestinal intussusception; children; flow-through pneumatic insufflation; treatment*

Надійшла 06.07.2016 року.

УДК 616.131-005.6

Гудз І. М., Гудз О. І.

### Проблема рецидиву тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок у світлі доказової медицини

Кафедри загальної хірургії (зав. – проф. І.М.Гудз) та хірургії навчально-наукового інституту післядипломної освіти (зав. – проф. О.Л.Ткачук) Івано-Франківського національного медичного університету (Івано-Франківськ, Україна) prof\_gudz@ukr.net

**Резюме.** У роботі представлені дані доказової медицини щодо проблеми рецидиву тромбозу глибоких вен (ТГВ). Доказано, що після завершення антикоагулянтної терапії першого епізоду ТГВ протягом 5 років рецидив виникає у 30% пацієнтів. Прогнозувати розвиток рецидиву ТГВ після проведеної антикоагуляції можна за даними ультразвукового обстеження (редукція діаметра тромбованої вени), визначення вмісту D-димеру, а також врахування факторів ризику рецидиву. У рандомізованих дослідженнях було перевірено різні медикаменти, які можуть знизити ймовірність виникнення повторного епізоду ТГВ – найбільш ефективним виявилось 2-х річне застосування сулодексиду (зниження ризику рецидиву ТГВ на 54%). У разі розвитку рецидиву ТГВ на фоні антикоагулянтної терапії рекомендується тимчасовий перевід пацієнтів на низькомолекулярні гепарини.

**Ключові слова:** *тромбоз глибоких вен, рецидив, нижні кінцівки, доказова медицина.*

Статистичні дані останніх років свідчать, що смертність через тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) займає третє місце: щорічно у Європі дана недуга спричиняє 500 тис., в США – 300 тис., а в цілому по світу – 3 млн. летальних випадків [2]. Останнім десятиліттям введений термін «венозний тромбоемболізм» (ВТЕ), який включає тромбоз глибоких вен (ТГВ), тромбофлебіт поверхневих вен нижніх кінцівок, а також їх ускладнення – ТЕЛА. В переважній більшості випадків основною причиною виникнення останньої є ТГВ. Не дивлячись на розробку міжнародних рекомендацій на засадах доказової медицини (9 та 10 видання АССР – Американської асоціації грудних лікарів), проблема попередження та ефективного лікування ТГВ залишається далекою до вирішення [3]. Особливістю клінічного перебігу ТГВ є його здатність до рецидиву, прогнозувати який надзвичайно складно, а у разі його розвитку, особливо на фоні антикоагулянтної терапії, вироблення ефективного медикаментозного лікування складає значні труднощі.

**Метою** даної роботи було представити останні дані доказової медицини щодо запобігання та ефективного лікування рецидиву ТГВ. Для вирішення поставленої мети нами у відомих медичних пошукових системах було відібрано публікації за останні 10 років (системні огляди, мета-аналізи та рандомізовані багаточентрові дослідження), які стосуються проблеми рецидиву ТГВ.

У 9-му виданні АССР зазначено, що частка фатальних випадків ТЕЛА після завершення антикоагулянтної терапії з приводу ТГВ складає 0,3/100 пацієнтів у рік, а в цілому: протягом першого року – 10%, надалі по 5% за рік (30% за перші 5 років після першого епізоду ТГВ). В той же час існуючі рекомендації доказової медицини радять тривалість антикоагулянтної терапії 3 міс у випадку спровокованого ТГВ та 6 міс і більше – при ідіопатичному ТГВ. Чіткої визначеності щодо тривалої антикоагуляції при ТГВ немає. Причина такої невпевненості криється у ризику розвитку різного ступеня важкості кровотеч на фоні антикоагулянтної терапії. Факторами ризику щодо виникнення кровотеч у таких хворих вважають: вік старше 65 років, анамнестичні кровотечі, активна пухлина, печінкова та ниркова патологія, цукровий діабет, тромбоцитопенія, анемія, оперативні втручання, супутня медикація [7]. Мінімальним періодом антикоагуляції ТГВ є 3 міс – це ґрунтується на даних мета-аналізу щодо порівняння ефективності 1,5 міс та 3 міс призначення антикоагулянтів після епізоду ТГВ [13]. Було доказано, що у разі коротшого терміну лікування частота розвитку рецидиву ТГВ є значно вищою, ніж за 3 міс терапії. Мета-аналіз 4 рандомізованих досліджень щодо тривалості антикоагуляції в 3, 6 та 12 міс показав, що у follow-up протягом 1-2 років при індивідуальному аналізі пацієнтів (але без підгруп по факторах ризику) не було статистично достовірних даних щодо зменшення ризику рецидиву за умови більш тривалого лікування [4]. Таким чином, 3 міс

було визнано мінімальним обов'язковим періодом призначення антикоагулянтів при ТГВ. В той же час, на сьогодні відсутні чіткі рекомендації щодо тривалості прийому антикоагулянтів для пацієнтів, які перенесли неспровокований ТГВ. Одне із наглядних в цьому відношенні дослідження DACUS [12]: після 3 міс прийому антагоністів вітаміну К проводилось ультразвукове сканування вен кінцівки на предмет визначення залишкового тромбу у просвіті вени при її стисканні датчиком (тромб вважався відсутнім якщо при компресії залишалось менше 40% від діаметру вени без компресії). Пацієнтів обстежили знову через 2 роки і констатували: у разі відсутності залишкового тромбу частота рецидиву ТГВ склала 1,3%, а при його наявності – 27,2%, якщо пацієнт припиняв прийом антикоагулянтів, і 19,3% - якщо продовжував лікування до 1 року, а потім припиняв. Отже у пацієнтів із залишковим тромбом навіть після річного лікування непрямыми антикоагулянтами ризик виникнення рецидиву ТГВ залишається високим. Дані УЗД щодо залишкового тромбу (вираженість процесів реканалізації) можуть слугувати прогностичним критерієм щодо небезпеки повторного ТГВ.

Іншим критерієм, який може дати додаткову інформацію щодо можливого повторення ТГВ, є визначення вмісту D-димеру (продукт розпаду волокон фібрину). Для визначення інформативності даного маркера було проведено багатоцентрове рандомізоване дослідження PROLONG [5]. У ньому через 1 міс після завершення лікування антикоагулянтами (воно тривало від 6 до 12 міс) у пацієнтів визначали вміст D-димеру: якщо його показник був у межах норми, то антикоагуляцію припиняли (1 група), якщо підвищений – антикоагуляцію також припиняли (2 група) або продовжували (3 група). Через 1,5 року частота рецидиву ТГВ у 1 групі склала 6,2%, 2 – 15%, 3 – 2,9%. Таким чином, вміст D-димеру після завершення антитромботичної терапії ТГВ може слугувати додатковим критерієм прогнозування небезпеки виникнення рецидиву недуги.

Для усунення небезпеки розвитку кровотеч при тривалому прийомі антагоністів вітаміну К досліджувалась можливість замінити їх менш небезпечними у цьому відношенні препаратами. Для прикладу, у дослідженнях WARFASA та ASPIRE вивчалась закономірність розвитку рецидиву ТГВ у залежності від того приймав пацієнт чи ні препарати ацетилсаліцилової кислоти (100 мг один раз на добу протягом мінімум 2 років) [8]. Було констатовано, що тривалий прийом даного дезагреганта знижує ризик розвитку ТГВ на 32%, окрім цього ймовірність розвитку інфаркту міокарда чи ішемічного інсульту знижувалась на 34%, а ризик кровотеч статистично достовірно не зростав.

З появою на ринку нових оральних антикоагулянтів (НОАК - рівароксабан, дабігартран, апіксабан) провели й дослідження щодо доцільності тривалого їх прийому з метою редукції рецидиву ТГВ. У дослідженнях RE-MEDY та RE-SONATE вивчались переваги пролонгованого застосування дабігартрану з метою профілактики рецидиву ВТЕ [6]. Було констатовано, що у групі тривалого прийому дабігартрану частота ТГВ склала 1,8%, в той час як подовження прийому варфарину дало лише 1,2%; також дабігартран мав переваги у 5,8% стосовно частоти кровотеч. Таким чином, показано відсутність переваг від тривалого прийому дабігартрану щодо профілактики рецидиву як ВТЕ так і ТГВ. У дослідженні EINSTEIN-EXT було продемонстровано, що тривалий прийом рівароксабану після завершення стандартної антикоагуляції ТГВ призводив до зниження рецидиву ТГВ (порівняно із групою плацебо) на 82%, в той же час ризик виникнення кровотеч зростав більше ніж в 4 рази [10]. Інший НОАК – апіксабан був досліджений у проекті AMPLIFY-EXT стосовно частоти ТГВ після завершення стандартної антикоагуляції і продовження терапії до 12 міс [1]. Під впливом тривалого прийому апіксабану у різних дозах (2,5 мг та 5мг) частота рецидиву

ВТЕ та інших станів, які призвели до смерті, склала 3,8% та 4,2%, в той час як у групі плацебо – 11,6%. Як і в попередніх дослідженнях, було також констатовано основний побічний ефект препарату – збільшення ризику кровотеч майже у 2 рази. В цілому ж постмаркетингові дослідження щодо тривалого прийому нових оральних антикоагулянтів засвідчили про відносно високі ризики побічних ефектів: варфарин – 4%, дабігартран – 19%, рівароксабан – 8% [9]. Окрім цього слід враховувати можливу взаємодію цих препаратів із іншими медикаментами, відсутність антидотів при виникненні кровотеч, порушення функції нирок може вести до акумуляції препарату тощо.

Більш перспективним у плані профілактики ризику розвитку рецидиву ТГВ у віддаленому періоді є застосування препарату сулодексид (в Україні зареєстрований як «Вессел Две Ф»), компанія «Альфа Вассерман С.п.А.», Італія). На останньому флебологічному форумі (Рим, квітень 2016 року) було представлено результати багатоцентрового рандомізованого дослідження SURVET: у дослідження було включено 615 пацієнтів, які після завершення антикоагулянтної терапії ще протягом 2 років приймали сулодексид (307 хворих) або плацебо (308 хворих) [14]. У групі сулодексида частота рецидиву ТГВ була на 54% нижчою ніж в групі плацебо, але найбільший інтерес представляє той факт, що частота кровотеч в обох групах була однаковою. Багато дослідників прийшли до висновку, що сулодексид на сьогоднішній день є препаратом вибору для профілактики ВТЕ у хворих, які мають фактори ризику щодо його виникнення після завершення курсу традиційної антикоагулянтної терапії.

Підсумовуючи наслідки призначення різних антитромботичних препаратів з метою профілактики рецидиву ТГВ, сформовано 3 ступені ризику після першого епізоду ТГВ: високий – неспровоковані 2 випадки ТГВ, клубово-стегновий ТГВ, залишковий тромб більше 40%, активний рак, виражена тромбофілія, рівень D-димеру більше 500 (1-3 міс після завершення антикоагуляції), тривале лікування ТЕЛА, супутні запальні хронічні процеси; *середній* – неспровокований дистальний ТГВ, чоловіча стать, ожиріння; *низький* – ТГВ після оперативних втручань або іммобілізації більше 4 днів, ТГВ після імплантації кульшового суглобу або великої травми, ТГВ при естрогенній терапії або вагітності [11]. Враховуючи наведену класифікацію та відповідну 3-х ступеневі ризики кровотеч і, виходячи із позицій доказової медицини, пропонується вибір препарату (табл.) для профілактики рецидиву ТГВ [9].

Важливою залишається й проблема лікування рецидиву ТГВ, особливо, якщо він стався на фоні застосування антитромботичних препаратів. На сьогодні в цьому відношенні немає проведених рандомізованих досліджень. У таких пацієнтів слід виділити 2 причини рецидиву ТГВ: проблемне лікування та властиві даному пацієнту фактори ризику. Тому останнє видання АССР (2016) дає наступні рекомендації щодо тактики при виникненні рецидиву ТГВ:

1. Якщо рецидив наступив на фоні лікування антагоністами вітаміну К (МНВ в було терапевтичних межах), дабігартрану, рівароксабану, апіксабану чи едоксабану, то пацієнту слід, як мінімум, на один місяць тимчасово призначити низькомолекулярні гепарини (НМГ).
2. Якщо ж у пацієнта, який отримував НМГ, наступив рецидив ТГВ, то дозу НМГ слід збільшити на четвертину або третину. Також наголошується на потребі дообстеження хворого, оскільки найчастішою причиною рецидиву ТГВ є злоякісна пухлина.

## Висновки

Проблема попередження виникнення рецидиву ТГВ після завершення антикоагулянтної терапії на сьогодні не вирішена. Як прогностичні чинники можна розглядати дані ультразвукового обстеження та визначення вмісту D-димеру.

**Таблиця. Вибір препарату для профілактики рецидиву ТГВ із врахуванням ймовірності його виникнення та ризику розвитку кровотеч у процесі лікування**

Ризик рецидиву	Ризик кровотеч			Відмова або протипоказ до НОАК
	низький	середній	високий	
Високий (>20% протягом 2 років)	рivarоксабан або апіксабан	апіксабан	сулодексид	сулодексид
Середній (5-20% протягом 2 років)	рivarоксабан або апіксабан	сулодексид	сулодексид	сулодексид
Низький (>5% протягом 2 років)	сулодексид або аспірин	сулодексид	сулодексид	сулодексид

Серед медикаментів, які доказали свою ефективність щодо профілактики рецидиву ТГВ, рекомендовано 2-х річне застосування сулодексида (зниження ризику рецидиву ТГВ на 54%). У разі розвитку рецидиву ТГВ на фоні антикоагулянтної терапії рекомендується тимчасовий перевід пацієнтів на низькомолекулярні гепарини.

**Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку.** Перспективним залишається вивчення ролі додаткових високоінформативних факторів у прогнозуванні рецидиву ТГВ як в процесі антикоагулянтної терапії, так і після її завершення.

### Література

1. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism / G.Agnelli, H.R.Buller, A.Cohen [et al] // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol.368(8). – P.699-708.
2. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / G.H.Guyatt, A.Elle, M.Crowther [et al] // *CHEST.* – 2012. – Vol.141(2). – P.48S-52S.
3. Antithrombotic Therapy vor VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report / C.Kearon, A.Elle, J.Ornelas [et al] // *CHEST.* – 2012. – Vol.149(2). – P.315-352.
4. Assessing the risk of recurrent venous thromboembolism – a practical approach / J.Fahmi, M.Husmann, S.B.Gretener [et al] // *Vascular Health and Risk Management.* – 2015. Vol.11. – P.451-459.
5. D-Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy / G.Palareti, B.Cosmi, C.Legnani [et al] // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol.355(1). – P.780-789.
6. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism / S.Schulman, C.Kearon, A.K.Kakkar [et al] // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol.368(8). – P.709-718.
7. Kearon C., Elle A.A. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism / C.Kearon, A.A.Elle // *Blood.* – 2014. – 123(12). – P.1794-1801.
8. Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism / T.A.Brighton, J.W.Eikelboom, M.B., K.Mann [et al] // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol.367(21). – P.1977-1987.
9. Nikolaidis A. The problem of recurrent DVT: can we prevent the latter? / A.Nikolaidis // *Int Angiol.* – 2016. – Vol.35(2). – P.10.
10. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism / R.Bauersachs, S.D.Berkowitz, B.Brenner [et al] // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol.363(26). – P.2499-2510.
11. Prevention and treatment of venous thromboembolism / A.Nikolaidis, J.Fareed, A.K.Kakkar [et al] // *Int Angiol.* – 2013. – Vol.32(2). – P.111-260.
12. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation

after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression Ultra-Sonography (DACUS) study / S.Siragusa, A.Malato, R.Anastasio [et al] // *Blood.* – 2008. – 112(3). – P.511-515.

13. Shorter or longer anticoagulation to prevent recurrent venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis / L.C.Lopes, J.Eikelboom, F.A.Spencer [et al] // *BMJ Open* 2014;4:e005674. doi:10.1136/bmjopen-2014-005674.

14. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SUR-VET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / G.M.Andreozzi, A.A.Bignamini, G.Davi [et al] // *Circulation.* – 2015. – Vol.132. – P.1891-1897.

*Гудз І.М., Гудз А.І.*

### Проблема рецидива тромбоза глибоких вен нижніх кінцівок в світ доказательної медицини

Кафедра общей хирургии (заведующий - проф. И.М.Гудз) и хирургии учебно-научного института последипломного образования (заведующий - проф. О. Л.Ткачук) Ивано-Франковского национального медицинского университета

**Резюме.** В работе представлены данные доказательной медицины по проблеме рецидива тромбоза глибоких вен (ТГВ). Доказано, что после завершения антикоагулянтной терапии первого эпизода ТГВ в течение 5 лет рецидив возникает у 30% пациентов. Прогнозировать развитие рецидива ТГВ после проведенной антикоагуляции можно по данным ультразвукового обследования (редукция диаметра тромбированной вены), определение содержания D-димера, а также учета факторов риска рецидива. В рандомизированных исследованиях было проверено различные медикаменты, которые могут снизить вероятность возникновения повторного эпизода ТГВ - наиболее эффективным оказалось 2-х летнее применение сулодексида (снижение риска рецидива ТГВ на 54%). В случае рецидива ТГВ на фоне антикоагулянтной терапии рекомендуется временный перевод пациентов на низькомолекулярные гепарини.

**Ключевые слова:** тромбоз глибоких вен, рецидив, нижние конечности, доказательная медицина.

*I.M. Gudz, O.I. Gudz*

### Problem of Recurrent Lower-Extremity Deep Vein Thrombosis in Terms of Evidence-Based Medicine

Department of General Surgery, Department of Surgery of Institute of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine, E-mail: [prof\\_gudz@ukr.net](mailto:prof_gudz@ukr.net)

**Abstract.** The paper presents the problem of recurrent deep vein thrombosis in terms of evidence-based medicine. It was proven that within 5 years after anticoagulation therapy of the first episode of deep vein thrombosis recurrence occurred in 30% of patients. The development of recurrent deep vein thrombosis after anticoagulation can be predicted according to the data of ultrasound examination (reduction in vein diameter), determination of D-dimer and consideration of risk factors for recurrence. In randomized studies, various drugs reducing the likelihood of recurrent deep vein thrombosis were tested. The most effective one was sulodexide (within 2 years risk of recurrent deep vein thrombosis reduced by 54%). In case of recurrent deep vein thrombosis on the background of anticoagulation therapy it is recommended to administer low-molecular-weight heparins.

**Keywords:** deep vein thrombosis; recurrence; lower limbs; evidence-based medicine.

Надійшла 27.07.2016 року.