

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Рязанский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Упоров Михаил Михайлович

**СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ  
МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОФЛЕБИТОМ  
ПОВЕРХНОСТНЫХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Сучков Игорь Александрович

Рязань – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>12</b>
1.1 Значение проблемы тромбоза поверхностных вен нижних конечностей.....	12
1.2 Эволюция вариантов лечения тромбоза поверхностных вен нижних конечностей.....	13
1.3 Результаты различных вариантов лечения пациентов с тромбозом поверхностных вен нижних конечностей.....	16
1.4 Динамика качества жизни пациентов при различных вариантах лечения тромбоза поверхностных вен нижних конечностей.....	34
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>38</b>
2.1 Характеристика групп исследования.....	38
2.2 Методы оценки клинической эффективности различных тактик лечения пациентов с ТФПВ.....	44
2.3 Фармакоэкономический анализ («затраты-эффективность») различных вариантов лечения тромбоза поверхностных вен нижних конечностей..	49
2.4 Анализ чувствительности. Статистическая обработка данных.....	51
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>54</b>
3.1 Результаты ретроспективной части исследования эффективности и безопасности кроссэктомии при лечении тромбоза поверхностных вен нижних конечностей.....	54
3.2 Результаты проспективной части исследования. Сравнение эффективности и частоты осложнений при различных вариантах лечения тромбоза поверхностных вен нижних конечностей.....	59
3.3 Сравнение динамики показателей качества жизни при различных вариантах лечения ТФПВ.....	64
3.4 Математическое моделирование эффективности методов лечения пациентов с тромбозом поверхностных вен нижних конечностей.....	73

3.5 Фармакоэкономический анализ результатов различных вариантов лечения пациентов с тромбозом поверхностных вен нижних конечностей.....	82
3.6 Анализ «затраты-эффективность» для групп исследования в проспективном наблюдении.....	85
Клинические примеры.....	91
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>103</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>112</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>114</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>115</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>116</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Тромбофлебит поверхностных вен (ТФПВ) – патологическое состояние, при котором происходит формирование тромботических масс в поверхностных венах с развитием сопутствующей воспалительной реакции кожи и подкожной клетчатки. Одним из основных факторов риска возникновения тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей служит наличие варикознорасширенных вен. Трансформацию поверхностных вен у пациентов с ТФПВ выявляют с частотой до 80%. ТФПВ развивается у 4–59% пациентов с варикозной болезнью [5,26,37,63,101]. ТФПВ в общей популяции регистрируют с частотой 0,3–0,6 случая на 1000 человеко-лет. У лиц более старшего возраста, а также имеющих лишний вес и наличие тромбофилий, встречаемость данной патологии возрастает, достигая 0,7–1,5 случая на 1000 человеко-лет [41,57,73,95,100,103]. Тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей ежегодно диагностируется у мужчин до 30 лет в 0,05 случаях на 1000 пациентов ежегодно. У женщин показатели значительно выше: до 30 лет данное заболевание встречается у 0,31 на 1000 женщин. С возрастом увеличивается и частота выявления тромбофлебита поверхностных вен – 2,2 случая на 1000 женщин [48,79,91,114,134]. По данным исследования «СПЕКТР», ТФПВ развивается у 7% пациентов с хроническим заболеванием вен (ХЗВ) [21]. На фоне варикозной болезни вен нижних конечностей, частота возникновения тромбофлебита составляет от 70 (0,07%) до 160 (0,16%) на 100 000 жителей в год [1,24,56,89].

В настоящее время проблема лечения пациентов с тромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей остается не менее актуальной. Несвоевременное обращение к врачу зачастую приводит к распространению тромботических масс на систему глубоких вен или развитию такому жизни угрожающему осложнению как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Частота развития симптоматической ТЭЛА при ТФПВ, по данным различных источников литературы, как отечественных, так и зарубежных колеблется в

пределах 1,9-13,3% [6,31,57,65,71,88,92,116]. Риск распространения ТФПВ нижних конечностей на глубокие вены составляет по разным данным от 7% до 44% [7,57,58,68,76,90,119].

Основными целями при лечении тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей являются: профилактика распространения тромботического процесса на глубокие вены и развитие возможной ТЭЛА; купирование острой воспалительной реакции вены и паравазальных тканей, купирование симптомов и проявлений ТФПВ; предотвращение рецидива тромбофлебита; профилактика вовлечения в процесс новых сегментов поверхностных вен. Выделяют несколько методов оперативного вмешательства, целью которых является профилактики тромбоэмболических осложнений: резекция большой подкожной вены (БПВ), ЭВЛК с минифлебэктомией, тромбэктомия с последующей резекцией БПВ, флебоцентез [2,26,30,97]. Проанализировав подходы к ведению пациентов с ТФПВ, мы видим эволюцию методов лечения: от активной хирургической тактики лечения к консервативным методам лечения [35,112,123,128].

Количество исследований, направленных на изучение эффективности и безопасности консервативной терапии, говорит о том, что хирургическая профилактика ВТЭО становится не таким актуальным методом. Помимо хирургической тактики лечения, может быть использована консервативная терапия, применяемая как локально, так и системно, в сочетании с компрессионной терапией, а также хирургические методы лечения в совокупности с консервативной терапией. Эффективность и безопасность всех методов изучалась на протяжении длительного периода времени, как в качестве монотерапии, так и в сочетании друг с другом [8,33,42,51,60-62,86,87,108,125,127]. Помимо вышеперечисленных целей лечения, следует выделить такие критерии оценки его эффективности как: качество жизни пациентов и сроки нетрудоспособности при различных тактиках лечения. Согласно данным клинических рекомендаций по лечению ТФПВ нижних конечностей, хирургическая тактика лечения применима в редких случаях, основным методом лечения пациентов является комплексная консервативная

терапия, которая проводится амбулаторно, под постоянным наблюдением у сосудистого хирурга. Актуальным на данный момент остается вопрос изучения эффективности и безопасности выполнения флебэктомии с целью удаления патологического рефлюкса на разных стадиях возникновения тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей. Подходы к ведению пациентов с тромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей менялись на протяжении длительного периода времени от активной хирургической тактики к крупным исследованиям, посвященным изучению эффективности и безопасности лекарственных препаратов в лечении данной патологии. Особенности выбора тактики лечения пациентов с тромбофлебитом поверхностных вен были отражены в клинических рекомендациях, как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Но, несмотря на многочисленные исследования и мнения авторитетных специалистов в области сосудистой хирургии, некоторые проблемы в выборе наиболее безопасного и эффективного метода лечения, остаются дискуссионными в настоящее время [11,39,54,82,83,72].

### **Степень разработанности темы**

Поиск наиболее эффективного и безопасного метода лечения пациентов с ТФПВ – один из актуальных вопросов сосудистой хирургии. На протяжении длительного периода времени данная тема изучалась многими ведущими специалистами. Проводилось сравнение различных объемов хирургических вмешательств, а также эффективность и безопасность консервативной тактики ведения пациентов с представленной патологией, как исключительно консервативного варианта лечения, так и в сочетании с оперативным вмешательством [43,85,111].

В исследовании Lozano F.S., Almazan A et al. было установлено, что изученные методы лечения (консервативная терапия и оперативное вмешательство) имели схожую частоту осложнений, при этом выполнение операции ассоциировалось с недостоверным снижением риска рецидива ТФПВ. Результаты свидетельствуют об отсутствии статистически значимых отличий

между полученными результатами [89].

В Европейском консенсусе по лечению тромбоза поверхностных вен, медикаментозная терапия с применением низкомолекулярных гепаринов или прямых оральных антикоагулянтов является более предпочтительной, чем хирургическое вмешательство. О необходимости разобщения соустьев глубоких и поверхностных вен упоминается лишь в случае, когда тромбоз имеет прогрессирующий восходящий характер [67].

А.В. Шабунин и соавт. в своем исследовании пришли к выводу о том, что риск развития ТГВ и ТЭЛА при использовании антикоагулянтов в качестве основного метода не превышает такового при использовании стандартного хирургического подхода, а частота осложнений у пациентов, перенесших оперативное вмешательство, существенно выше [27].

Изучению результатов консервативной терапии тромбоза поверхностных вен нижних конечностей посвящено большое количество исследований. Анализируя различные источники литературы, можно сделать вывод о том, что хирургические методы лечения в последние годы стали применяться реже. Данные Кокрановского обзора, содержащего 33 рандомизированных клинических исследования (7296 пациентов) говорят о том, что основным препаратом для лечения тромбоза поверхностных вен является фондапаринукс. С точки зрения профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), низкомолекулярные гепарины и ривароксабан требуют дальнейшего изучения с целью поиска доказательств эффективности и безопасности [64].

В том случае, если варикозная болезнь вен нижних конечностей осложняется возникновением тромбоза поверхностных вен, возникает вопрос о сроках проведения флебэктомии с целью профилактики тяжелых форм ХЗВ и возникновения рецидива тромбоза. Данная тема является крайне актуальной и единого мнения о том, в какую стадию заболевания проводить оперативное вмешательство нет [9,10,21,24,25,69].

### **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения пациентов с тромбозом поверхностных вен нижних конечностей.

### **Задачи исследования**

1. Оценить эффективность и безопасность кроссэктомии при лечении тромбоза поверхностных вен нижних конечностей.
2. Сравнить эффективность и оценить частоту осложнений (нагноение послеоперационных ран, лимфорея, летальность, частота рецидива ВТЭО, кровотечения) при различных вариантах лечения тромбоза поверхностных вен нижних конечностей.
3. Оценить динамику качества жизни пациентов по результатам опроса по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и опроснику CIVIQ-20 при различных вариантах лечения тромбоза поверхностных вен нижних конечностей.
4. Оценить сроки нетрудоспособности при различных вариантах лечения тромбоза поверхностных вен нижних конечностей.
5. Провести фармакоэкономический анализ различных методов лечения пациентов с ТФПВ.

### **Научная новизна**

Выполнено сравнение эффективности и безопасности различных вариантов лечения пациентов с тромбозом поверхностных вен нижних конечностей, учитывая современные подходы к ведению данных пациентов.

Проведена оценка и сравнение фармакоэкономических характеристик различных тактик лечения тромбоза поверхностных вен нижних конечностей.

Проведена оценка динамики качества жизни пациентов на протяжении всего периода наблюдения при помощи опросника CIVIQ 2 и ВАШ.

Выполнен анализ «затраты-эффективность» исследуемых методов лечения и оценка сравнительной эффективности фармакотерапии, кроссэктомии в сочетании с фармакотерапией и флебэктомии в сочетании с фармакотерапией у



пациентов с ТФПВ нижних конечностей на основе математического моделирования.

### **Теоретическая значимость работы**

Изучение возможности построения предиктивных моделей, позволяющих по исходным характеристикам пациента определить для него тактику терапии, способную обеспечить максимальную эффективность и безопасность, а также обеспечить нормализацию значений болевого фактора, психологического фактора, физического фактора, социального фактора и показателя ВАШ на протяжении лечения.

### **Практическая значимость работы**

Изучение результатов различных методов лечения пациентов с ТФПВ нижних конечностей позволило выбрать наиболее эффективный, безопасный и фармакоэкономически выгодный подход к ведению пациентов с данным заболеванием.

Доказано, что регулярный ультразвуковой контроль позволяет отказаться от хирургической профилактики тромбоза глубоких вен и ТЭЛА, способствует своевременному выявлению рецидива ВТЭО или прогрессирование заболевания и коррекции терапии.

Выявлено, что выполнение флебэктомии в срочном порядке после короткого курса консервативной терапии и стихания воспалительного процесса, является эффективным и безопасным методом профилактики рецидива, прогрессирования заболевания и радикального лечения варикозного расширения вен нижних конечностей.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Курс консервативной антикоагулянтной терапии является наиболее эффективным, безопасным и экономически выгодным методом лечения тромбоза поверхностных вен нижних конечностей при достаточной

комплаентности пациента и возможности динамического ультразвукового контроля.

2. При отсутствии возможности регулярного наблюдения, выполнения УЗИ контроля и проведения антикоагулянтной терапии в полном объеме, следует выполнить кроссэктомию.

3. В случае возникновения тромбофлебита поверхностных вен на фоне варикозной болезни, следует рассмотреть выполнение флебэктомии в срочном порядке после короткого курса консервативной терапии и стихания воспалительного процесса.

### **Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс**

Основные положения диссертации внедрены в клиническую практику отделений сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница», Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер», а также в учебный процесс студентов, ординаторов и аспирантов кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов обеспечена достаточным объемом проведенного исследования с использованием современных методов математического анализа и моделирования.

Результаты диссертации были доложены и обсуждены на VII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2021), XII съезде Российского общества хирургов (Москва, 2021), «Междисциплинарной школе по тромбозу и гемостазу «Уральский

гемостазиологический клуб» (Челябинск, 2023), конференции Ассоциации флебологов России «Южный венозный форум» (Ростов-на-Дону, 2023).

### **Личный вклад автора**

Вклад автора состоит в непосредственном участии и является определяющим на всех этапах исследования: от постановки целей и задач, до обсуждения результатов в научных публикациях. Автор исследования самостоятельно выполнил сбор всех материалов, осуществлял оценку результатов исследования, сформировал базу данных и проводил дальнейший анализ ее результатов.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, 3 из которых индексируются в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 132 страницах и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список используемой литературы, включающий 134 источника (34 отечественных и 100 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 48 рисунками, 18 таблицами и 3 клиническими примерами.

### **Благодарности**

Автор выражает благодарность заведующему кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, к.б.н. Титову Дмитрию Сергеевичу и сотрудникам кафедры за совместную работу по выполнению фармакоэкономического анализа.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Значение проблемы тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей

Тромбофлебит поверхностных вен – патологическое состояние, при котором происходит формирование тромботических масс в поверхностных венах с развитием сопутствующей воспалительной реакции кожи и подкожной клетчатки [5]. Согласно классификации F.Verrel, et. al. (1998) [44], выделяют несколько типов распространения тромбоза на систему глубоких вен: I тип – тромботический процесс не достигает сафено-фemorального или сафено-поплитеального соустья; II тип – проксимальная граница тромба достигает места впадения магистральной подкожной вены в систему глубоких вен; III тип – тромб распространяется на глубокую венозную систему через устье поверхностной вены; IV тип – тромб распространяется на глубокую систему через несостоятельные перфоранты; V тип – любой из вариантов тромбофлебита сочетается с изолированным симультантным ТГВ как пораженной, так и контралатеральной конечности. ТФПВ в общей популяции регистрируют с частотой 0,3–0,6 случая на 1000 человеко-лет. У лиц старшего возраста встречаемость данной патологии возрастает, достигая 0,7–1,5 случая на 1000 человеко-лет [40,41,45,46,49,50,57,95]. Тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей ежегодно диагностируется у мужчин до 30 лет в 0,05 случаях на 1000 пациентов ежегодно. У женщин показатели значительно выше, до 30 лет данное заболевание встречается у 0,31 на 1000 женщин. С возрастом увеличивается и частота выявления тромбофлебита поверхностных вен – 2,2 случая на 1000 женщин [12,84,114]. По данным исследования «СПЕКТР», ТФПВ развивается у 7% пациентов с хроническим заболеванием вен (ХЗВ) [21].

На фоне варикозной болезни вен нижних конечностей, частота возникновения тромбофлебита составляет от 70 (0,07%) до 160 (0,16%) на 100 000

жителей РФ в год [1]. По данным зарубежной литературы ТФПВ при варикозной болезни встречается у 4-59% пациентов [70,75,89,117,118,129].

## **1.2 Эволюция вариантов лечения тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей**

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации флебологов России (АФР), основными задачами лечения тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей являются: 1. профилактика распространения тромботического процесса на систему глубоких вен и развития тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА); 2. предотвращение рецидива ТФПВ; 3. купирование острой воспалительной реакции вены и паравазальных тканей; 4. профилактика вовлечения в процесс новых сегментов поверхностных вен [5]. Не менее важными задачами является уменьшение частоты осложнений, характерных как для хирургических методов лечения, так и для консервативной терапии (кровотечение, нагноение послеоперационных ран, тромбоз глубоких вен, ТЭЛА, летальный исход). Улучшение качества жизни пациентов также можно отнести к одной из целей лечебного процесса [45].

В течение длительного периода времени показанием к хирургической тактике лечения тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей являлось наличие тромботических масс в просвете большой подкожной вены выше щели коленного сустава или в верхней трети голени, при тромбозе малой подкожной вены. При наличии показаний, выполнялась кроссэктомия – приустьевая перевязка и пересечение большой подкожной вены с выделением и перевязкой всех приустьевых притоков. Выполнение операции чаще всего не представляет больших трудностей, её возможно выполнить под местной анестезией. Затруднения могут вызвать те случаи, когда тромб распространяется на систему глубоких вен через сафено-фemorальное соустье. В случаях ограниченного распространения, возможно выполнение тромбэктомии из бедренной вены. Извлечение тромботических масс происходит с помощью

зажима на высоте пробы Вальсальвы [22,24,94]. В ряде исследований изучались результаты оперативного вмешательства при расположении проксимальной границы тромботических масс в пределах более чем в 3 см от СФС [38,96,102].

За последние несколько лет произошли кардинальные изменения в подходах к лечению ТФПВ. Так, 6 лет назад наличие тромботических масс в большой подкожной вене на бедре или в верхней трети голени при поражении малой подкожной вены, являлось показанием для госпитализации. В настоящий момент, пациенты с данной локализацией поражения поверхностных вен, могут проходить лечение амбулаторно, при регулярном выполнении ультразвукового исследования вен нижних конечностей.

Изучив различные источники литературы, как Российские, так и зарубежные, мы можем проследить эволюцию основных тенденций в подходах к лечению тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей за последние 10 лет.

В Российских клинических рекомендациях по лечению хронических заболеваний вен, вышедших в 2013 году, в разделе, посвященном ТФПВ, указано, что необходимо придерживаться активной хирургической тактики. В зависимости от распространения тромботических масс, объем оперативного вмешательства может включать в себя кроссэктомиию в сочетании с тромбэктомией и флебэктомией [24].

В Европейском консенсусе по лечению тромбофлебита поверхностных вен, медикаментозная терапия с применением низкомолекулярных гепаринов или прямых оральных антикоагулянтов является более предпочтительной, чем хирургическое вмешательство. О необходимости разобщения соустьей глубоких и поверхностных вен упоминается лишь в случае, когда тромбофлебит имеет прогрессирующий восходящий характер [67].

Клинические рекомендации Ассоциации флебологов России по диагностике и лечению хронических заболеваний вен (2018), также содержат раздел, посвященный ТФПВ, где указано, что предпочтительнее активная хирургическая

тактика при наличии тромбоза поверхностных вен нижних конечностей [25].

Вышедший в 2018 Кокрановский обзор, содержащий данные 33 рандомизированных клинических исследований по лечению пациентов с ТФПВ (7296 пациентов) говорит о том, что, основным препаратом для лечения данной патологии является фондапаринукс. С точки зрения профилактики венозных тромбозных осложнений, низкомолекулярные гепарины и ривароксабан требуют дальнейшего изучения с целью поиска доказательств эффективности и безопасности [64].

В настоящий момент, актуальными являются клинические рекомендации по лечению тромбоза поверхностных вен АФР [26]. Для определения правильного метода лечения необходимо выполнить УЗИ вен нижних конечностей и оценку уровня расположения проксимальной границы тромботических масс и проходимости глубоких вен. Выделяют три степени риска перехода тромба в систему глубоких вен: низкий риск, умеренный риск и высокий риск. В зависимости от результатов УЗИ, имеется несколько вариантов лечения данных пациентов. При низком риске перехода тромба на систему глубоких вен, лечение с применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), эластической компрессии и топических средств. В ситуации, когда отмечается умеренный риск перехода тромба на систему глубоких вен, необходимо добавить антикоагулянтную терапию к вышеперечисленной схеме лечения. Рекомендованным препаратом для лечения тромбоза поверхностных вен является фондапаринукс в дозировке 2,5 мг 1 р/д в течение 45 дней. Альтернативой инъекционным лекарственным средствам, выступают пероральные антикоагулянты. Назначение ривароксабана при ТФПВ является «off-label», но, есть данные крупного рандомизированного клинического исследования J. Beyer-Westendorf, S.M. Schellong, H. Gerlach et.al. (2017) [98] были набраны пациенты с симптоматическим тромбозом поверхностных вен (протяженность тромбированного сегмента не менее 5 см в поверхностных вен выше щели коленного сустава) и, по крайней мере один дополнительный фактор

риска (возраст старше 65 лет, мужской пол, предшествующий эпизод венозных тромбоэмболических осложнений, онкология, аутоиммунное заболевание, тромбоз не варикознорасширенных вен). Основными критериями исключения были: симптомы в течение более 3 недель, тромб в пределах 3 см от сафено-фemorального соустья. Первичные конечные точки оценки эффективности представляли собой комбинацию симптоматического тромбоза глубоких вен или легочной эмболии, прогрессирования или рецидива тромбоз. Основным критерием оценки безопасности лечения было отсутствие больших кровотечений. В исследование было включено 485 пациентов, 472 из которых были рандомизированы в группу ривароксабана (n=236) или фондапаринукса (n=236). Из 435 пациентов, включенных в исследование, первичные конечные точки оценки эффективности наблюдались у 7 (3%) из 211 пациентов в группе ривароксабана и у 4 (2%) из 224 пациентов в группе фондапаринукса. На 45-й день в обеих группах не наблюдалось больших кровотечений. В группе пациентов, принимавших ривароксабан выявлен один летальный исход; пациент умер от кардиогенного шока на 50-е сутки после расслоения аорты типа А, не связанного с лечением [98]. Данное исследование показало, что применение ривароксабана является не менее эффективным и безопасным методом лечения ТФПВ в сравнении с фондапаринуксом.

### **1.3 Результаты различных вариантов лечения пациентов с тромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей**

В современной литературе не так много крупных исследований, посвященных изучению результатов лечения ТФПВ нижних конечностей. Публикации, вышедшие за последние несколько лет, говорят об актуальности данной проблемы и о стремлении авторов найти наиболее безопасную и эффективную тактику лечения пациентов с данной патологией [47,52,66,81,93,99,105,109,110,121,122,130,131].



А.А. Супильников, Д.Л. Прибытков, А.А. Старостина (2017) приводят результаты лечения 43 пациентов с восходящим тромбофлебитом БПВ [28]. В ходе исследования все пациенты были разделены на две группы: в 1 группе – 21 человек, выполнялась операция Троянова-Тренделенбурга. Во второй группе – 22 пациента, им выполнялась операция Троянова-Тренделенбурга с удалением тромбированного ствола БПВ, тромбированных притоков и обработка перфорантных вен. Оперативное вмешательство в обеих группах выполнялось в экстренном порядке, до 2 часов с момента госпитализации [28]. Проанализировав полученные результаты, авторы пришли к выводу о том, что всем больным поступающим в экстренном порядке с восходящим тромбофлебитом БПВ предпочтительно выполнение операции Троянова-Тренделенбурга с удалением тромбированного ствола БПВ, тромбированных притоков и обработкой перфорантных вен, так как, в данной группе пациентов отмечался более короткий срок сохранения болевых ощущений, субфебрильной температуры, отека оперированной нижней конечности и меньшее количество койко-дней [28]. Но в данном исследовании отсутствует информация о любых осложнениях в послеоперационном периоде и о проводимой консервативной терапии до и после оперативного вмешательства. При оценке качества жизни не применялись опросники или визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Оценка качества жизни проводилась по следующим, не всегда объективным, критериям: сохранение участков гиперемии кожных покровов в проекции тромбированных вен, временной промежутков наличия болевого синдрома, повышение температуры тела, период, в течение которого сохранялся отек оперированной нижней конечности и продолжительность госпитализации.

В ретроспективном, исследовании Е.П. Бурлева, А.Ю. Лещинская, О.М. Кременевский (2020), приведены результаты лечения 82 пациентов с поверхностным варикотромбофлебитом вен нижних конечностей [32]. Консервативная тактика лечения была применена у 20 пациентов (22,5%), с расположением тромботических масс в притоках и стволе БПВ на голени или в стволе БПВ до средней трети бедра, а также в средней трети голени при

поражении малой подкожной вены (МПВ). Терапия включала в себя нефракционированный гепарин 10-15 ед/сут. или низкомолекулярный гепарин (эноксапарин натрия – 20 мг/сут.). У остальных 62 (77,5%) пациентов применена хирургическая тактика лечения при высоком риске распространения тромбоза на глубокие вены (20-80 мм от СФС) или уже случившемся переходе тромботического процесса на систему глубоких вен. В послеоперационном периоде назначались антикоагулянты в профилактических дозировках. Наблюдался один летальный исход (1,2%), причиной стала массивная ТЭЛА после выполнения экстренной тромбэктомии из бедренной вены и кроссэктомии [32].

Профилактика распространения тромботических масс на систему глубоких вен через СФС у пациентов с тромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей возможна с помощью современных технологий, таких как эндовенозная лазерная облитерация (ЭВЛО). В исследовании Х.М. Кургинян, В.В. Раскин (2019) были изучены результаты лечения 57 пациентов с острым восходящим тромбофлебитом [13]. Всем пациентам была выполнена ЭВЛК в бассейне БПВ – 48 вмешательств и МПВ – 9 вмешательств. Оперативное вмешательство проводили в сроки от 2 до 14 дней после начала острого варикотромбофлебита и в течении 2 суток от момента постановки диагноза. У 31 (54%) пациента одномоментно выполняли минифлебэктомию варикозноизмененных притоков. У 22 (39%) пациентов проведена ЭВЛО несостоятельных перфорантов диаметром более 3,5 мм. В послеоперационном периоде применялась эластическая компрессия II класса в течение 3 недель, профилактические дозы эноксапарина натрия в течение 7 дней. В раннем послеоперационном периоде ТГВ, симптоматической ТЭЛА отмечено не было. Раневых осложнений, лимфореи, потери кожной чувствительности, не выявлено. За весь отдаленный период наблюдения (1 год), не отмечалось случаев рецидива тромбофлебита, эпизодов ТГВ и ТЭЛА. Реканализация облитерированного участка вены в отдаленном периоде не отмечалась [13]. Данное исследование имеет ряд ограничений: тромбофлебит III, IV и V типов, спровоцированный

интактными венами и отсутствие рефлюкса в системе БПВ и МПВ. В исследование не включали пациентов с расстоянием менее 7 см от проксимальной границы тромботических масс до соустьей с глубокой венозной системой. Наличие данных критериев исключения затрудняет оценку эффективности и безопасности применения ЭВЛО при ТФПВ для группы пациентов, не включенных в исследование.

Автор из США W.S. Gradman (2015) в своей работе описал результаты лечения пациентов с ТФПВ, используя различные тактики ведения [78]. В общей сложности было проанализировано 72 клинических случая. В первой группе (n=41) было выполнено оперативное лечение: ЭВЛО или радиочастотная абляция (РЧА), с дополнительной флебэктомией или без нее. В послеоперационном периоде АКТ не назначалась. Во второй группе (n=31) проводилось консервативное лечение: эластическая компрессия, НПВС при необходимости. Антикоагулянт (варфарин) применялся только в том случае, если проксимальная граница тромба распространялась на бедро (в 7 случаях). Отложенное оперативное лечение было выполнено у 12 пациентов, 17 больным проводилась только консервативная терапия. С 2 пациентами из данной группы в дальнейшем была потеряна связь. Получены следующие результаты: в группе № 1 наблюдался один эпизод ТГВ (2,4%). Как предположили авторы, данное осложнение возникло из-за чрезмерного усилия, приложенного при выполнении флебоцентеза. Летальных исходов, ТЭЛА, больших кровотечений, не наблюдалось. В группе № 2 никаких осложнений выявлено не было [78].

Полученные данные позволили авторам сделать вывод о том, что ЭВЛК является безопасной и эффективной альтернативой традиционным хирургическим методам профилактики развития осложнений тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей.

Об актуальности изучения результатов применения ЭВЛК при лечении ТФПВ нижних конечностей говорят еще несколько новых публикаций.

В.А. Мирошник, А.Е. Соломахин, К.В. Лобастов (2022) [29] представили результаты лечения 30 пациентов с острым тромбофлебитом. 15 пациентов,

которым оперативное вмешательство выполнялось в течение первых 7 суток – период острого тромбоза и 15 пациентов, прооперированных в период стихающего тромбоза в течение 8-20 суток с момента начала заболевания. В послеоперационном периоде назначался НМГ в профилактической дозировке до 14 суток при низком риске перехода тромба в систему глубоких вен, с применением эластической компрессии II класса и НМГ до 45 дней в промежуточных дозах при умеренном риске. За время наблюдения не было выявлено эпизодов ТГВ, ТЭЛА, рецидива ТФПВ или кровотечений. По объективным оценкам у всех пациентов отмечался регресс явлений воспаления в течение 7 суток после ЭВЛК [29].

В исследовании Р.Н. Лаврова, А.М. Сухорукова, М.Г. Мальцева и др. (2022) [29] приведены результаты ЭВЛК, дополненной тромбэксцизией, при тромбозе притоков магистральных поверхностных вен у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей С4 по СЕАР. Оперативное лечение выполнено у 31 пациента. Степень выраженности болевого синдрома оценивали по шкале ВАШ на 1, 2, 3 и 14 сутки. На 3 сутки отмечался регресс воспалительного процесса и улучшение показателей по ВАШ. На 14 сутки отсутствовали признаки перифлебита, болевой синдром по ВАШ составлял 0 баллов. Авторы пришли к заключению о том, что применение ЭВЛК с дополнительной тромбэксцизией при тромбозе притоков магистральных поверхностных вен, улучшает качество жизни пациентов [29].

В данном исследовании не изучались клинические ситуации, когда были поражены магистральные поверхностные вены, что является значимым ограничением данной работы. В результатах исследования отсутствует информация об осложнениях в послеоперационном периоде и о проведении АКТ до и после вмешательства. Кроме того, оценка качества жизни была произведена не полноценно, так как использовалась только ВАШ.

К.А. Капериз, И.С. Явелов (2022) [29] опубликовали результаты продолжающегося проспективного исследования. На данный момент известно о 24 пациентах с варикотромбозом ствола БПВ. Применялась различная

тактика лечения: фондапаринукс натрия 2,5 1 р/д в течение 45 дней (n=8). ЭВЛК ствола БПВ после 7-дневной консервативной терапии как в предыдущих случаях (n=18). У 8 пациентах ЭВЛК выполнена без применения АКТ. Осложнений и случаев прогрессирования тромбоза отмечено не было.

Данное исследование является достаточно интересным и перспективным, так как в нем изучаются актуальные на данный момент вопросы: длительность и необходимость АКТ при хирургическом лечении ТФПВ с применением современных, эндовенозных технологий, способных стать альтернативой классической хирургии при тромбофлебите поверхностных вен нижних конечностей.

К сожалению, проведение ЭВЛК требует специального оборудования, навыков владения УЗИ и большого опыта выполнения эндоваскулярных вмешательств при патологиях вен нижних конечностей. Также ограничено число круглосуточных стационаров, в которых возможно проведение данной операции и количество хирургов, имеющих достаточно навыков, для выполнения вмешательства. Кроме того, выполнение ЭВЛК при ТФПВ требует наличие свободного от тромботических масс участка магистральной подкожной вены, что ограничивает применение данного метода оперативного вмешательства при расположении тромба в непосредственной близости от СФС (высокий риск перехода тромбоза на систему глубоких вен). Требуются дополнительные исследования, подтверждающие эффективность и безопасность применения ЭВЛК при тромбофлебите поверхностных вен нижних конечностей.

А.Д. Гаибов, Э.С. Джуракулов, Д.Д. Султанов и соавт. (2017) сравнивают результаты одно- и двухэтапного лечения пациентов с острым варикотромбофлебитом [23]. В исследование включено 185 больных. По локализации тромботических масс пациенты распределены на две группы: 1 группа – ТФПВ I типа, 2 группа – ТФПВ II типа по классификации F. Verrel [44]. Далее составлены две группы в зависимости от тактики лечения. В первую группу, состоящую из 123 пациентов (66,5%), вошли те, кому выполнялось двухэтапное хирургическое вмешательство: в первую очередь выполняли

кроссэктомии, затем консервативная терапия, на протяжении 8-10 недель, до регресса воспалительного процесса. На втором этапе- радикальная флебэктомия. В группу № 2 включено 62 (33,5%) пациента, кому была произведена одноэтапная, радикальная флебэктомия. В данном случае показанием являлись поздние сроки заболевания, частичное или полное стихание воспалительного процесса, локализация тромботического процесса ближе к сафено-фemorальному соустью. Оценка результатов лечения проводилась в послеоперационном периоде, во время выписки из стационара и далее, в течение 30 дней. К специфическим осложнениям отнесли: ТГВ, ТЭЛА, повреждение поверхностных нервов, кровотечение. К неспецифическим – лимфорею, инфильтрат и нагноение послеоперационных ран. В группе пациентов, где проводилось двухэтапное оперативное вмешательство, были выявлены следующие осложнения: ТГВ 1 (0,8%), кровотечение 1(0,8%), повреждение поверхностных нервов 16 (13%), нагноение и инфильтрат раны 5 (4,1%). В группе № 2: ТГВ 3 (4,8%), ТЭЛА 1(1,6%) с летальным исходом, кровотечение 3 (6,7%), повреждение поверхностных нервов 17 (27,4%), нагноение и инфильтрат раны 13 (20,9%) [23]. Полученные данные говорят о преимуществе двухэтапного оперативного вмешательства, по сравнению с одноэтапным.

В своей работе, И.А. Андросов (2012) приводит результаты ретроспективного анализа 70 клинических случаев пациентов с острым восходящим ТФПВ нижних конечностей [2]. Все пациенты прооперированы в экстренном порядке. Объем оперативного вмешательства: изолированная операция Троянова – у 55 (79%) больных, в комбинации с иссечением тромбированных поверхностных вен бедра – 4 (5,6%) пациента, бедра и голени – 3 (4,2%) пациента; тромбэктомия из БПВ – 3 (4,2%) пациента, из бедренной вены –1 (1,4%) пациент. Резекция двух тромбированных стволов БПВ – 1(1,4%) пациент; удаление тромбированной аневризмы – 1 (1,4%) пациент; пликация общей бедренной вены – 2 (2,8%) пациента. Послеоперационные осложнения зафиксированы в 4 (5,6%) случаях: инфильтрат в зоне оперативного вмешательства – 3 (4,2%) случая, лимфорея – 1 (1,4%) случай [2]. Данное

исследование показывает эффективность выполнения экстренного оперативного вмешательства у пациентов с острым восходящим тромбозом вен нижних конечностей. За время наблюдения, было получено незначительное количество осложнений, характерных для хирургического метода профилактики прогрессирования тромбоза: инфильтрат и лимфорей в области послеоперационных ран. Эпизодов ТЭЛА, ТГВ или летальных исходов выявлено не было.

В ретроспективном исследовании А.В. Посеряев с соавт. (2019) приводит результаты лечения 107 пациентов с острым варикотромбозом вен нижних конечностей [15]. Все пациенты получали консервативную терапию в следующем объеме: антикоагулянты (Гепарин 5000 ЕД п/к 4 р/д, Клексан 0,4-0,8 п/к 2 р/д), антиагреганты (Ацекардол 100 мг 1 р/д, Тромбо АСС 100 мг 1 р/д), антибиотиков и НПВС. Также применялись топические средства в виде мазей. 92 (86%) пациента были прооперированы в первые сутки с момента поступления. У 1 пациента (0,9%) оперативное вмешательство было выполнено на 13-е сутки с момента госпитализации, 9 (8,4%) пациентов были прооперированы в среднем через 7,6 суток с момента поступления. Всем пациентам была выполнена кроссэктомия, у соматически неотягощенных пациентов было выполнено радикальное хирургическое вмешательство - комбинированная флебэктомия по Троянову-Тренделенбургу, Нарату, Коккету. У 3 (2,8%) пациентов, после полной флебэктомии отмечался ТГВ (поражены суральные вены, флотации не отмечались), что потребовало назначения прямых пероральных антикоагулянтов на амбулаторном этапе лечения, на 3 месяца. Коллектив авторов приходит к мнению о том, что необходимо выполнение радикальной комбинированной флебэктомии у лиц молодого и среднего возраста без тяжелой сопутствующей патологии. Данный объем оперативного вмешательства позволяет снизить риск перехода тромбоза на систему глубоких вен как через СФС, так и через перфоранты, кроме того, снижается риск развития рецидива варикотромбоза [15]. Авторы не указали причину, по которой оперативное вмешательство было отсрочено у 10 пациентов, также, отсутствует информация о

длительности консервативной терапии в послеоперационном периоде и о том, какие именно препараты назначались в каждой группе.

Как показывает практика, вовремя выполненная кроссэктомия и проведение профилактики рецидива ВТЭО с применением антикоагулянтов в послеоперационном периоде, не всегда являются гарантией предотвращения развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии [19]. Сложно выявить причину возникших осложнений. В своей работе С.Г. Гаврилов и соавт. (2011) обращают внимание, на то, что необходимо пристальное наблюдение за пациентами и выполнение УЗИ контроля проходимости вен нижних конечностей в послеоперационном периоде с целью выявления осложнений на раннем этапе и предотвращения летального исхода [19].

После разобщения поверхностной и глубокой венозной системы остается необходимость в удалении варикозно расширенных вен, с целью профилактики рецидива ВТЭО. В литературе встречается несколько мнений о том, на каком этапе следует проводить флебэктомию. В.С. Савельев, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко и соавт. (2013) придерживаются мнения о том, что оперативное вмешательство, направленное на удаление варикозно расширенных вен, лучше выполнять в течение 14 дней с момента заболевания. В поздние сроки, флебэктомию будет более травматична из-за возникновения трудноразделимых сращений между тромбированной веной и окружающих ее тканей, вследствие развития перифлебита [22,24].

Зарубежные авторы в издании 2015 года рекомендуют выполнять флебэктомию после стихания воспалительного процесса [59]. В клинических рекомендациях АФР по диагностике и лечению ТФПВ, указан более конкретный временной промежуток для выполнения вмешательств, направленных на удаление варикозно расширенных вен – период стихшего тромбофлебита – (более 21 дня с момента возникновения тромбофлебита поверхностных вен) [5]. В руководствах Европейского общества сосудистых хирургов по лечению венозных тромбозов, выполнение флебэктомии рекомендуется выполнять не ранее чем через 3 месяца после крайнего эпизода тромбофлебита поверхностных вен [67]. Таким образом,



вопрос выбора наиболее оптимального периода заболевания, во время которого следует выполнить флебэктомию, остается дискуссионным.

В работе Р.Н. Комарова, Ю.Э. Восканяна, Р.А. Чемурзиева и соавт. (2021) представлены данные о комбинированном методе лечения тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей, как осложнения варикозной болезни [1]. Выполнялось сравнение результатов лечения 153 пациентов, разделенных на три различные по тактике ведения группы. В первой группе (n=46) проводилось хирургическое лечение в первые сутки рандомизации в объеме: пересечение и перевязка соустьев БПВ и/или МПВ, удаление тромбированных и интактных поверхностных вен, обработка перфорантных вен. Во второй группе (n=31) радикальная операция выполнялась на 14 сутки после предварительного курса консервативной терапии, включающего системные антикоагулянты, компрессионный трикотаж, НПВС в формах для местного и/или системного применения. При высоком риске ВТЭО, перед курсом консервативной терапии выполнялась хирургическая профилактика ВТЭО: кроссэктомия, лигирование и пересечение соустьев магистральных поверхностных вен, подверженных патологическому процессу, тромбэктомия из глубоких вен при распространении тромботических масс на последние. Пациентам из группы №3 (n=76) радикальная операция выполнялась после курса консервативной терапии, не ранее чем через 30 суток от начала лечения. При высоком риске ВТЭО, выполнялась такая же хирургическая профилактика, как и во второй группе. Летальных исходов, случаев ВТЭО не выявлено [1]. Наблюдения показали, что меньше всего осложнений отмечалось в группе № 3, где радикальная операция выполнялась после курса консервативной терапии не ранее чем через 30 суток: 1 (1,3%) случай возникновения лимфореи и образования серомы, 1 (1,3%) нейропатия. Данная тактика ведения пациентов, по мнению авторов, достоверно значительно снижает частоту рецидива варикозной болезни ( $p<0,05$ ).

Изучая результаты исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности консервативной тактики лечения пациентов с ТФПВ, можно встретить ряд публикаций [2,15,23,29,78,44]. Консервативная терапия

тромбофлебита поверхностных вен включает в себя: антикоагулянтную терапию, НПВС, эластическую компрессию и тепловые средства. Данные компоненты должны составлять комплексную терапию для более эффективного и безопасного лечения. Применение в качестве монотерапии препаратов группы НПВС является малоэффективным методом лечения.

В исследовании S.W. Rathbun, C.E. Aston, T.L. Whitsetetal (2012) авторы сравнивают результаты лечения 72 пациентов с ТФПВ верхних и нижних конечностей в острой стадии заболевания [100]. Пациенты разделены на две группы, различные по методам лечения. В первой группе – 37 пациентов, использовался НМГ (далтепарин), в терапевтической дозировке 1 сутки, затем, в профилактической дозировке на 13 суток. Во второй группе – 35 пациентов получали НПВС (ибупрофен) 800 мг 3 р/сутки. Контрольными точками исследования были: рост тромба или ТЭЛА на 14 сутки и через 3 месяца. На 14 сутки увеличение тромботических масс было отмечено у 11,1% пациентов во второй группе. В первой группе прогрессирования тромботического процесса не отмечалось. Через 3 месяца прогрессирования также не наблюдалось. Геморрагических и прочих осложнений, за время наблюдения, зафиксировано не было [100]. Полученные данные говорят о преимуществах препаратов НМГ над НПВС при лечении пациентов с ТФПВ, о чем свидетельствует количество наблюдаемых эпизодов прогрессирования тромбофлебита в группе пациентов, принимавших НПВС. По критериям безопасности, сравниваемые в процессе лечения группы препаратов не имели отличий.

Одним из первых исследований, в котором изучались результаты лечения пациентов ТФПВ с применением низкомолекулярных гепаринов (НМГ), было двойное, слепое, рандомизированное клиническое исследование «STENOX» (2003) [120]. В данное исследование было включено 427 пациентов. Критерием включения являлась протяженность тромботических масс, минимальная протяженность составила 5 см. В зависимости от методов лечения, пациентов разделили на 4 группы: 1 группа получала эноксапарин в профилактической дозировке (40 мг 1 р/сутки); 2 группа – эноксапарин в лечебной дозировке (1,5

мг/кг массы тела 1 р/сутки); 3 группа – НПВС (теносикам 20 мг/сутки); в 4 группе – плацебо. Консервативная терапия продолжалась в течение 8-12 суток. За время наблюдения, ТГВ был обнаружен у 3,6% пациентов из группы, получавших плацебо, у 0,9% пациентов и 1% пациентов получавших эноксапарин в профилактической и лечебной дозировках соответственно. У больных, получавших НПВС, данное осложнение встречалось в 2,1% случаев. Кровотечений выявлено не было [120]. Полученные данные говорят о том, что НМГ в профилактической и в лечебной дозировках являются эффективным средством лечения ТФПВ. Вопрос о продолжительности лечения, в данном исследовании, затронут не был. После симптоматического изолированного тромбоза поверхностных вен венозные тромботические осложнения относительно часты и чаще встречаются у мужчин, а также у пациентов с эпизодами ВТЭО в анамнезе или с тяжелой хронической венозной недостаточностью [74].

Данные другого крупного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования «CALISTO» (2010) [53], говорят о преимуществах в эффективности и безопасности применения фондапаринукса, как основного препарата при лечении пациентов с ТФПВ по сравнению с плацебо. В исследование было включено 2987 пациентов. 1499 (50,2%) больных в качестве лечения получали препарат фондапаринукс в дозировке 2,5 мг 1 р/д. 1488 (49,8%) пациентов получали плацебо. Первичным исходом эффективности была совокупность количества летальных исходов от любой причины, симптоматическая тромбоэмболия легочной артерии, симптоматический тромбоз глубоких вен или симптоматическое распространение на сафено-фemorальное соустье или симптоматический рецидив тромбоза поверхностных вен. Основной конечной точкой оценки безопасности было большое кровотечение. Другими показателями безопасности были клинически значимые небольшие, малые и большие (любые) кровотечения и артериальные тромбоэмболические осложнения. Через 77 дней наблюдений были получены следующие результаты: в группе пациентов получавших фондапаринукс, отмечено 2 (0,1%) летальных исхода, причиной стало онкологическое заболевание; эпизодов ТЭЛА не

выявлено; 4 (0,3%) случая ТГВ; 5 (0,3%) случаев распространения тромботических масс на сафено-фemorальное соустье; 8 (0,5%) случаев рецидива тромбофлебита поверхностных вен; 8 (0,5%) клинических случаев потребовали выполнения хирургического вмешательства (разобщение сафено-фemorального соустья) с целью профилактики распространения тромботических масс на систему глубоких вен. В группе пациентов принимавших плацебо, выявлен 1 (0,1%) летальный исход, причиной которого стала сердечная недостаточность; отмечено 6 (0,4%) эпизодов не фатальной ТЭЛА; 19 (1,3%) случаев ТГВ; в 54 (3,6%) случаях, отмечалось распространение тромботического процесса на сафено-фemorальное соустье; рецидив ТФПВ был выявлен в 26 (1,7%) случаях [53]. По результатам исследования, фондапаринукс показал свою эффективность и безопасность по сравнению с плацебо в лечении пациентов с ТФПВ нижних конечностей.

В проспективном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, много центровом исследовании «STEFLEX», сравнивали применение другого препарата для лечения тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей – парнапарина натрия в различных дозировках [63]. Было выполнено сравнение следующих схем лечения: 8500 ЕД в течении 10 дней, затем, прием плацебо в течении 20 дней – группа А; 8500 ЕД в течении 10 дней, затем 6400 в течении 20 дней – группа В; 4250 ЕД в течении 30 дней – группа С. В исследование включали пациентов с тромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей, подтвержденным по результатам УЗИ. Протяженность поражения БПВ, МПВ или их притоков не менее 4 см. Критерии исключения: расположение тромботических масс на расстоянии 3 или менее см от СФС или СПС; наличие ТГВ или ТЭЛА; ТФПВ вследствие склеротерапии. Наблюдение проводили в течение 93 дней. Проводили оценку снижения симптомов по ВАШ. Первичной конечной точкой оценки эффективности была комбинация симптоматического и бессимптомного ТГВ, рецидива и/или симптоматического или бессимптомного распространения тромбофлебита поверхностных вен и симптоматической ТЭЛА через 33 дня. Вторичными конечными точками оценки эффективности были

следующие показатели: уменьшение местных симптомов во время лечения и комбинированная конечная точка эффективности при последующем наблюдении в течение 93 дней после начала лечения. Первичной конечной точкой оценки безопасности было большое кровотечение. Вторичными конечными точками для оценки безопасности, была комбинация незначительных кровотечений, тромбоцитопении или любых других нежелательных явлений (например, местная аллергическая реакция) [104]. Полученные данные говорят о том, что наиболее эффективным методом лечения ТФПВ нижних конечностей является тактика ведения пациентов, представленная в группе В: 8500 ЕД в течение 10 дней, затем 6400 в течении 20 дней. Вторичный результат уменьшения симптомов, по ВАШ, был одинаковым в трех группах в начале лечения, с аналогичным значительным уменьшением на 10 сутки по сравнению с первыми сутками и почти полным исчезновением симптомов на 30 сутки, независимо от дозы препарата.

Целью исследования «STEFLUX» было определение оптимальной дозы и продолжительности приема парнапарина для лечения симптоматического тромбоза поверхностных вен нижних конечностей. Результаты показали, что ТФПВ необходимо лечить более высокими дозами НМГ в течение как минимум 30 дней. Исследование «STEFLUX» имеет некоторые отличия по сравнению с ранее опубликованным исследованием «CALISTO», как в отношении отбора пациентов, лечения, первичных исходов, так и продолжительности наблюдения.

В исследование «CALISTO» были включены как госпитализированные, так и не госпитализированные пациенты с объективно подтвержденным острым ТФПВ нижних конечностей с протяженностью не менее 5 см, за исключением пациентов с документально подтвержденным тромбозом в анамнезе, в течение предыдущих 3 месяцев или ТГВ или ТЭЛА в течение предыдущих 6 месяцев. Отсутствовала стратификация пациентов учитывая риски и не проводилось сравнение с другими антикоагулянтами или с другими методами лечения, например, применение хирургической тактики ведения пациентов. Так как, каждая группа пациентов имеет разные риски возникновения ВТЭО, выявление таких больных может принести большую пользу в подборе индивидуальной

программы лечения, чем стандартная схема лечения. В исследование «STEFLEX» были включены только амбулаторные пациенты с острым симптоматическим тромбозом поверхностных вен нижних конечностей и пациенты с предшествующим тромбозом той же локализации в течение 3 месяцев или ТГВ или ТЭЛА в течение предшествующих 6 месяцев. В исследовании «CALISTO» профилактические дозы фондапаринукса в течение 6 недель сравнивали с плацебо. В исследовании «STEFLEX» первичная конечная точка включала бессимптомные события (рецидив ТГВ и ТФПВ нижних конечностей или протяженность тромботических масс более чем 4 см). Бессимптомные конечные точки оценки результатов исследования были определены только при УЗИ на 30-й день. Объективно подтвержденное бессимптомное прогрессирование ТФПВ нижних конечностей или ТГВ может показаться клинически менее значимым, но оно указывает на неэффективность лечения и может предвосхищать симптомы, поэтому его можно считать клинически значимым. Прогрессирование ТФПВ и новые эпизоды тромбоза поверхностных вен составляли большинство зарегистрированных событий ( $76/98=77,5\%$ ), они были симптоматическими в 76% случаев. Разница при сравнении первичных конечных точек оставалась значимой среди трех групп после исключения бессимптомных событий. Продолжительность последующего наблюдения составляла до 77 дней в исследовании «CALISTO», тогда как в исследовании «STEFLEX» оно составляло до 93 дней, в котором, однако, продолжительность лечения составляла всего 30 дней по сравнению с 6 неделями в исследовании «CALISTO». После прерывания лечения частота событий в исследовании «STEFLEX» была одинаковой в трех группах, что указывает на наличие подгруппы пациентов с более высоким риском осложнений, которые, по-видимому, заслуживают длительного лечения [36,55].

Анализ эффективности затрат, проведенный M. Blondon, M. Righini, H. Bounameauxetal, убедительно показал, что применение фондапаринукса в течение 45 дней не является экономически эффективным, при использовании у всех пациентов с изолированным ТФПВ нижних конечностей, учитывая затраты в долларах США [76]. Следует принять во внимание некоторые ограничения

настоящего исследования. Преждевременное прекращение исследования, хотя и соответствовало predetermined правилам прекращения, не позволило проанализировать клинически значимые исходы, такие как симптоматические ТГВ и ТЭЛА. Это также означает, что оценка риска может быть слишком высокой, что является универсальным явлением в преждевременно прекращенных исследованиях, основанных на результатах эффективности. Эти результаты также указывают на то, что тромбоз поверхностных вен кажется безопасным в большинстве случаев после лечения НМГ. Если эффективность была ограничена клинически значимыми исходами, 30-дневный терапевтический режим НМГ (по сравнению с 42-дневным курсом фондапаринукса в исследовании «CALISTO») также может показаться неэффективным с точки зрения затрат, но для прояснения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования. Информация об общем количестве пациентов, прошедших скрининг для включения, была недоступна, но были зарегистрированы только значительные ТФПВ (длиной >4 м), в то время как пациенты с тромбозами с проксимальной границей близкой к сафено-фemorальному или сафено-поплитеальному соустью, были исключены из исследования. Размер выборки не позволял установить истинную частоту больших кровотечений; однако были зарегистрированы амбулаторные пациенты, у которых можно было ожидать низкий риск кровотечения.

Исследование «STEFLUX» показывает, что промежуточная доза НМГ в течение 30 дней для лечения тромбоза поверхностных вен нижних конечностей более эффективна для предотвращения осложнений, чем профилактическая дозировка или более короткий период лечения. Однако часть пациентов, по-видимому, заслуживает более длительного лечения. Первичной конечной точкой эффективности исследования «CALISTO» была совокупность смерти от любой причины и симптоматических событий: ТЭЛА/ТГВ или симптоматическое распространение на сафено-фemorальное соустье или рецидив ТФПВ. Что касается клинической ситуации, когда риск перехода тромба на систему глубоких вен определяется как высокий, перед врачом встает выбор: хирургическое вмешательство в объеме кроссэктомии с последующим

назначением антикоагулянтной терапии в течение 45 дней или назначение антикоагулянтной терапии (АКТ) в лечебной дозировке, как минимум, на тот же срок. При невозможности назначения АКТ, необходимо выполнить оперативное вмешательство – кроссэктомия. При высоком риске перехода тромба на систему глубоких вен, также необходимо назначение НПВС, эластической компрессии и топических средств.

В недавнем ретроспективном исследовании V. Barlogis, P. Mariela, Villarroe et.al. (2021) приведены результаты лечения 54 пациентов с ТФПВ нижних конечностей с применением ривароксабана в дозировке 10 мг 1 р/д в течение 6 недель [107]. Наблюдение проводилось в течение 90 дней. За этот период отмечалось одно распространение патологического процесса (1,9%) на систему глубоких вен с возникновением болей и припухлости в голени. Дополнительных эпизодов тромбоэмболических событий выявлено не было. Зафиксирован один эпизод клинически значимого небольшого кровотечения (1,9%) у пациента с язвой сигмовидной кишки. Данное исследование продемонстрировало эффективность и безопасность ривароксабана при лечении ТФПВ нижних конечностей в небольшой группе наблюдаемых пациентов.

В рандомизированном проспективном исследовании C. Kearon, M. Carrier, C.S. Guetal (2020) изучены результаты лечения ТФПВ нижних конечностей с применением ривароксабана в дозировке 10 мг 1 р/д или плацебо в течение 45 дней у 85 пациентов [106]. Наблюдение проводили в течение 90 дней. Тромбоэмболические осложнения были выявлены в группе пациентов, принимавших ривароксабан – 1 случай (2,3%), в группе, где лечение проводилось с использованием плацебо отмечено 5 (11,9%) случаев. Снижение болевых ощущений статистически не различалось между группами на 7 день ( $p=0,16$ ) и 45 день ( $p=0,89$ ). Значительное улучшение отмечалось в группе пациентов принимавших ривароксабан на 90 сутки наблюдения ( $p=0,011$ ). Не отмечалось статистически значимых различий при оценке качества жизни с использованием специфических для заболеваний вен критериев ( $p=0,99$ ), а также при оценке общего состояния здоровья ( $p=0,37$ ). Данные сравнения проводилась на 45 сутки



наблюдения. Больших кровотечений и летальных исходов в обеих группах не отмечалось [106].

В публикации Е.П. Кривошеков, А.В. Посеряев, Е.Б. Ельшин и соавт. (2020) приводят результаты лечения 38 пациентов с острым варикотромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей [18]. У 1 пациента (2,6%), в момент госпитализации выявлена ТЭЛА мелких ветвей, без значимого нарушения гемодинамики и без признаков легочной гипертензии. Пациентов разделили на две группы. Первая группа (n=21), вторая группа (n=17). В группе № 1 базисная терапия (венотоник, сулодексид, антибактериальная терапия, анальгетики при болях, антигистаминные средства, а также парентеральные антикоагулянты-эноксапарин 1 мг/кг п/к 2 р/д 5 суток) сочеталась с переводом пациентов на прямые пероральные антикоагулянты на 3 месяца. В группе № 2, лечение было схожим, с добавлением перорального фибринолитика – Тромбовазим. В первой группе, при наличии показаний: распространение тромботических масс I-III типа по классификации, предложенной F. Verrel [44], прооперировано 15 пациентов, из них у 12 выполнена кроссэктомия БПВ, 1 пациенту выполнена кроссэктомия МПВ и 2 пациентам выполнена комбинированная флебэктомия. Во второй группе было прооперировано 14 пациентов, из них 11 пациентам выполнена кроссэктомия БПВ, в 1 случае выполнена кроссэктомия МПВ и 2 пациентам выполнена комбинированная флебэктомия. У 4 пациентах со стихающим тромбофлебитом, кроссэктомия сочеталась с радикальным иссечением тромбированных вен. В раннем послеоперационном периоде осложнения, такие как: лимфоррея, нагноение, отмечались у 2 (5,9%) пациентов, 1 из первой группы и 1 пациент из второй группы. Летальных случаев, тромбоэмболических осложнений среди оперированных больных в раннем послеоперационном периоде выявлено не было. Отдаленные результаты были изучены у всех наблюдаемых пациентов. Субъективное улучшение состояния нижней конечности отмечалось у всех пациентов, участвующих в исследовании. Стоит отметить, что во второй группе полный регресс симптоматики наблюдался у 13 (86,7%) пациентов, по сравнению с 11 (61,1%) пациентами в первой группе [18]. Авторы данного

исследования пришли к выводу о том, что назначение перорального тромболитика улучшает результаты лечения ТФПВ нижних конечностей: отсутствие ТГВ за период наблюдения; по субъективным оценкам, во второй группе, где дополнительно назначался Тромбовазим, отмечен полный регресс симптоматики у большего количества пациентов, чем в первой группе пациентов, не получавших данный препарат.

Таким образом, вопрос выбора тактики лечения пациентов с ТФПВ является достаточно актуальным на данный момент. Об этом говорит перечень исследований, представленных в данном обзоре. На протяжении нескольких лет авторы изучали результаты лечения ТФПВ нижних конечностей, используя различные подходы к ведению данных пациентов: с применением консервативной терапии и хирургии, как два различных метода, а также, полученные результаты при использовании комбинации вышеперечисленных подходов. Каждое исследование имеет свои особенности, касающиеся условий включения пациентов, длительности и препаратов для консервативной терапии и объема хирургического вмешательства. Изучив полученные данные можно проследить эволюцию подходов к ведению пациентов с ТФПВ и оценить, какой из методов лечения является наиболее эффективным и безопасным на данный момент.

#### **1.4 Динамика качества жизни пациентов при различных вариантах лечения тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей**

При оценке и сравнении результатов различных методов лечения пациентов с ТФПВ нижних конечностей, не менее важными показателями кроме эффективности и безопасности является динамика качества жизни. В современной терминологии, предложенной А.А Новик, Т.И. Ионовой, Ю.Л. Шевченко (2007) «качество жизни» определяется как интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии [16]. Средствами для оценки качества жизни являются опросники. Существует несколько видов: дженерики –

не ориентированы на нозологическую единицу. К ним относятся такие опросники как: SF-36, Ноттингемский профиль здоровья, EQ-5D, domain-specific опросник. Другая группа опросников: предметно-ориентированные. К ним относятся: Chronic Venous Insufficiency Questionnaire (CIVIQ), Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study (VEINES), Aberdeen Varicose Vein Questionnaire (AVVQ), Charing Cross Venous Ulceration Questionnaire (CXVUQ), Freiburger Questionnaire of Quality of Life in Venous Diseases.

Для получения точных и достоверных результатов в исследованиях, направленных на поиск наиболее эффективного метода лечения ТФПВ, следует рассмотреть вопрос о создании предметно-ориентированных опросников для тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей. Ниже приведен ряд работ, в которых производилась оценка качества жизни пациентов с применением таких опросников как, CIVIQ 2, SF-36 и визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

В исследовании S. Savolyuk, V. Khodos, R. Gerashchenko et. al. (2020) выполнялось сравнение динамики качества жизни пациентов с ТФПВ после проведения ЭВЛК или стандартной флебэктомии в системе пораженной магистральной подкожной вены [45]. Для оценки качества жизни использовался опросник CIVIQ 2. В группе пациентов, где выполнялась ЭВЛК, на второй день, суммарный показатель качества жизни достоверно превышал значения, отмеченные до оперативного вмешательства ( $p < 0,05$ ). На протяжении всего срока наблюдения, показатели качества жизни продолжали улучшаться ( $p < 0,05$ ). Выполнение ЭВЛК способствовало улучшению качества жизни пациентов в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), по сравнению с контрольной группой – 1,2 раза [45]. Выявленные преимущества в результате данного исследования, авторы рекомендуют применение ЭВЛК вместо классической флебэктомии у пациентов с ТФПВ, как метод профилактики рецидива ВТЭО.

В другом проспективном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, много центровом исследовании, сравнивали применение парнапарина для лечения пациентов с ТФПВ в различных дозировках [36]. В исследование включали пациентов с тромбофлебитом поверхностных вен нижних

конечностей, с протяженностью поражения БПВ, МПВ или их притоков не менее 4 см. Критерии исключения: расположение тромботических масс на расстоянии 3 или менее см от сафено-фemorального или сафено-поплитеального соустья; наличие ТГВ или ТЭЛА; ТФПВ вследствие склеротерапии. Наблюдение проводили в течение 93 дней. Оценку динамики снижения симптомов выполняли по ВАШ [36]. Уменьшение симптомов, по ВАШ, было одинаковым в трех группах в начале лечения, с аналогичным значительным уменьшением на 10 сутки по сравнению с первыми сутками. Полное исчезновение симптомов на 30 сутки от начала лечения отмечалось у всех пациентов, независимо от дозы препарата. В данном исследовании не было получено различий между показателями качества жизни среди групп, исследуемых пациентов.

А.А. Пустовойт, С.Г. Гаврилов, И.А. Золотухины и соавт. (2017) сравнивали результаты одно- и двухэтапного лечения пациентов с острым варикотромбофлебитом. В исследование включено 185 больных [23]. В первую группу, состоящую из 123 пациентов (66,5%), вошли те, кому выполнялось двухэтапное хирургическое вмешательство: в первую очередь выполняли кроссэктомия, затем консервативная терапия, на протяжении 8-10 недель, до регресса воспалительного процесса. На втором этапе – радикальная флебэктомия. В группу №2 вошли 62 (33,5%) пациента, кому была произведена одноэтапная, радикальная флебэктомия. Результаты лечения оценивали на основании показателей болевого синдрома, неврологического дефицита, а также параметров качества жизни согласно опроснику CIVIQ-2 и SF-36. Оценка производилась в послеоперационном периоде, во время выписки из стационара в течение 30 дней. Сравнив показатели качества жизни после оперативного вмешательства, получены следующие данные: у 40,3% пациентов, которым выполнялось одноэтапное оперативное вмешательство отмечались умеренные нарушения качества жизни, у пациентов оперированных в два этапа, данный показатель был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) 25,2%. У 5 пациентов обеих групп наблюдались тяжелые нарушения качества жизни, без статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ). Кроме того, проводилась оценка площади нарушения чувствительности

кожных покровов после оперативного вмешательства через 3, 6, 12, 18 месяцев. При одноэтапном вмешательстве показатели были хуже на всех сроках наблюдения ( $p < 0,05$ ) [23]. Полученные данные говорят о преимуществе двухэтапного оперативного вмешательства, по сравнению с одноэтапным.

Таким образом, на данный момент имеется мало исследований, в которых проводилась оценка качества жизни пациентов с тромбофлебитом поверхностных вен при разных методах лечения. В настоящий момент не существует предметно-ориентированного опросника для оценки динамики качества жизни пациентов с тромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей. Во всех ранее опубликованных исследованиях, авторы использовали в своей работе дженерики или предметно-ориентированные опросники, но для пациентов с ХЗВ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика групп исследования

Работа выполнена на клинических базах кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России – в отделениях сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница», а также в отделении дневного стационара сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер».

По дизайну исследование организовано как проспективное с ретроспективным анализом отдаленных результатов хирургического лечения пациентов. В проспективном исследовании приняли участие 86 человек, которые были разделены на 3 группы. В ретроспективную часть исследования, группа 4, было включено 416 пациентов.

На основе данных УЗ-диагностики, физикального осмотра и собранного анамнеза, пациенты в проспективном исследовании пациенты были разделены на 3 группы. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

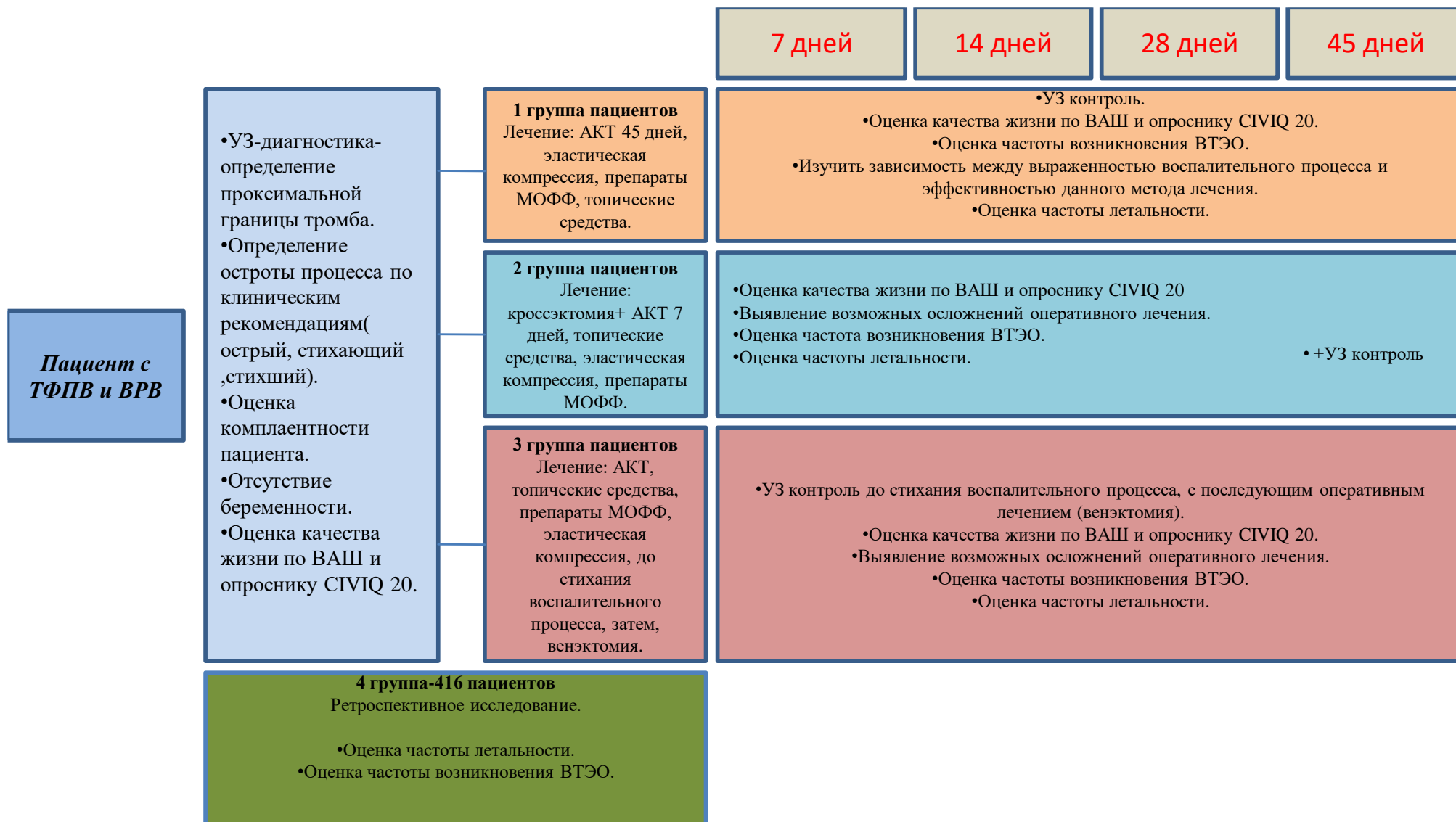


Рисунок 1 – Дизайн исследования

**1 группа (n=29)** – пациенты с тромбозом и варикозным расширением поверхностных вен нижних конечностей, получавшие консервативную терапию в течение 45 дней ривароксабаном, препараты МОФФ, с применением эластической компрессии и топических средств. Проводилась оценка качества жизни по ВАШ и опроснику CIVIQ 20, при поступлении, на 7, 14, 28 и 45 сутки с момента госпитализации. УЗ контроль выполняется на всех контрольных точках. В течение исследования, проводилось определение частоты рецидива ВТЭО и оценка частоты летальных исходов.

*Критерии включения пациентов в группу 1:* наличие тромбоза большой подкожной вены дистальнее 3 см от сафено-фemorального соустья; варикозное расширение вен нижних конечностей.

*Критерии не включения пациентов в группу 1:* беременность; наличие онкологического заболевания; тромбоз глубоких вен нижних конечностей; тромбоз поверхностных вен нижних конечностей низкого риска (тромбоз притоков магистральных поверхностных вен); прием антикоагулянтов до включения в исследование.

**2 группа (n=31)** – пациенты с тромбозом и варикозным расширением поверхностных вен нижних конечностей, которым выполнялось оперативное лечение (кроссэктомия), а в послеоперационном периоде проводилась АКТ в течение 7 дней, эластическая компрессия, топические средства, препараты МОФФ.

В данной группе проводилась оценка качества жизни при поступлении и на 7, 14, 28, 45 сутки с момента обращения; оценка возникновения возможных осложнений оперативного лечения на всем протяжении исследования; оценка частоты летальных исходов и возникновения рецидива ВТЭО.

*Критерии включения пациентов в группу 2:* тромбоз большой подкожной вены высокого риска перехода на глубокую венозную систему (менее 3 см до СБС); отсутствие возможности выполнения регулярного УЗИ контроля на протяжении всего наблюдения; отсутствие возможности проведения антикоагулянтной терапии; варикозная болезнь вен нижних конечностей.



*Критерии не включения пациентов в группу 2:* беременность; онкологическое заболевание; тромбоз поверхностных вен нижних конечностей низкого риска (тромбоз притоков магистральных поверхностных вен); тромбоз глубоких вен нижних конечностей; прием антикоагулянтов до включения в исследование.

**3 группа (n=26)** – пациенты с тромбозом и варикозным расширением поверхностных вен нижних конечностей, получавшие консервативную терапию ривароксабаном, препараты МОФФ, с применением эластической компрессии и топических средств, до стихания воспалительного процесса (5-7 дней), после: оперативное лечение (флебэктомия) на 5-7 сутки с момента начала лечения. Признаками стихания воспалительного процесса считались: снижение выраженности гиперемии над сегментом тромбированной подкожной вены, уменьшение боли по ходу тромбированной вены, субъективная оценка пациента состояния нижней конечности. Оценка качества жизни проводилась при поступлении и на 7, 14, 28, 45 сутки.

Оценка частоты летальных исходов, возникновения рецидива ВТЭО и осложнений, характерных для оперативного лечения (ТГВ, ТЭЛА, кровотечение, инфильтрация и лимфорей послеоперационных ран) проводилось согласно дизайну (Рисунок 1).

*Критерии включения пациентов в группу 3:* тромбоз большой подкожной вены; варикозная болезнь вен нижних конечностей, согласие пациента на выполнение флебэктомии после курса консервативной терапии.

*Критерии не включения пациентов в группу 3:* беременность; наличие онкологического заболевания; тромбоз поверхностных вен нижних конечностей низкого риска (тромбоз притоков магистральных поверхностных вен); тромбоз глубоких вен нижних конечностей; прием антикоагулянтов до включения в исследование.

**4 группа** – ретроспективное исследование. В данную группу были включены 416 пациентов с диагнозом «восходящий тромбоз поверхностных вен нижних конечностей» с локализацией тромботических масс выше щели

коленного сустава, госпитализированных в ГБУ РО ОККД в период с 2015 по 2019 г.

Пациентам в данной группе проводилось оперативное лечение в разных объемах. Сбор и обработка полученных данных выполнялась на основании историй болезней госпитализированных пациентов.

Всем участникам проспективной части исследования было выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей. Выполнялась оценка качества жизни по опроснику CIVIQ 2 и ВАШ в день обращения, на 7, 14, 28, 45 сутки наблюдения. В I группе выполнялось контрольное УЗИ на 7, 14, 28, 45 сутки с момента обращения. Во второй группе пациентам выполнялось УЗИ вен нижних конечностей во время консервативной терапии и на 45 день исследования. При наличии симптомов ТГВ, данное исследование производилось при возникновении характерных жалоб. Пациенты получали лечение согласно клиническим рекомендациям Ассоциации флебологов России по диагностике и лечению тромбоза поверхностных вен.

Средний возраст пациентов, участвующих в исследовании составил  $50,8 \pm 15,9$  лет в I группе и  $58,5 \pm 11,7$  лет во II группе,  $43,7 \pm 14,9$  в III группе (Рисунок 2).

Стадия заболевания оценивалась на основании полученного анамнеза в процессе обследования пациента (Таблица 1). В группе №1 – 16(55,2%) пациентов обратились в острой стадии заболевания. 8 пациентов (27,6%) находились в стихающей стадии заболевания. У 5 пациентов (17,2%) была стихшая стадия. В группе № 2 – 17 пациентов (54,9%) в острой стадии заболевания, 9 пациентов (29%) в стихающей стадии, 5 пациентов (16,1%) в стихшем периоде заболевания. В группе № 3–16 пациентов (61,5%) в остром периоде заболевания, 6 пациентов (19,3%) в стихающем периоде заболевания, 5 пациента (19,2%) в стихшем периоде заболевания. Характеристика сопутствующей патологии у пациентов, участвующих в проспективном исследовании представлена в Таблице 2.

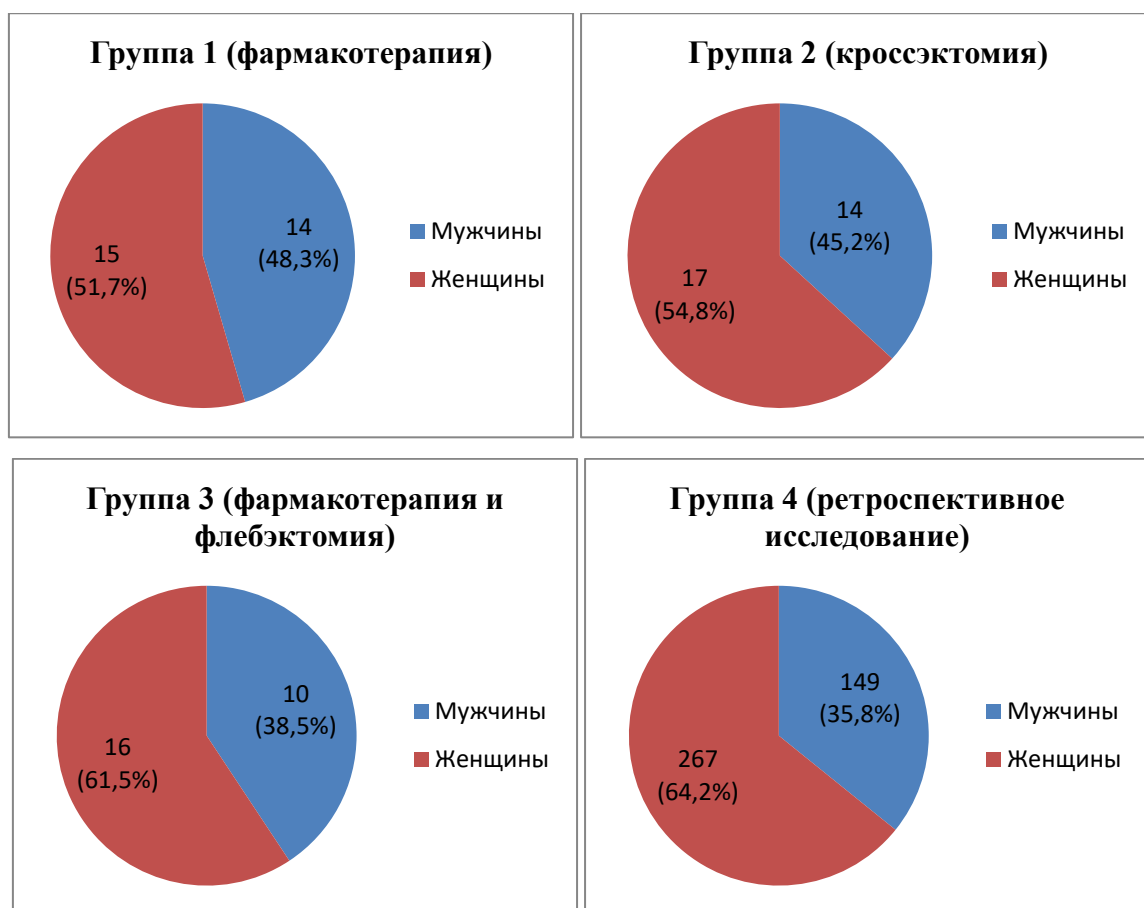


Рисунок 2 – Распределение пациентов по половому признаку в группах исследования

Таблица 1 – Распределение пациентов внутри групп проспективного исследования по стадиям заболевания

Стадия заболевания	Группа 1 (фармакотерапия)	Группа 2 (кроссэктомия)	Группа 3 (фармакотерапия и флебэктомия)
Острая	16 (55,2%)	17 (54,9%)	16 (61,5%)
Стихающая	8 (27,6%)	9 (29%)	6 (19,3%)
Стихшая	5 (17,2%)	5 (16,1%)	5 (19,2%)

Таблица 2 – Характеристика сопутствующей патологии у пациентов, участвующих в проспективном исследовании

Сопутствующая патология	Группа 1 (n=29)	Группа 2 (n=31)	Группа 3 (n=26)
ОААНК, n (%)	1 (3,4%)	1 (3,2%)	1 (3,8%)
ИБС, n (%)	2 (6,9%)	8 (25,8%)	3 (11,5%)
ПИКС в анамнезе, n (%)	2 (6,9%)	2 (6,5%)	0
Гипертоническая болезнь, n (%)	6 (20,7%)	14 (45,2%)	9 (34,6%)
ЦВБ, n (%)	1 (3,4%)	4 (12,9%)	1 (3,8%)
Сахарный диабет, n (%)	2 (6,9%)	5 (16,1%)	4 (15,4%)
Язвенная болезнь желудка, n (%)	8 (27,6%)	7 (22,6%)	10 (38,5%)

## **2.2 Методы оценки клинической эффективности различных тактик лечения пациентов с ТФПВ**

Оценка клинической эффективности лечения выполнялась по показателю наличия рецидива/прогрессирования заболевания на протяжении 3-х месяцев после окончания лечения, а также на основании опросника для оценки качества жизни пациентов с хронической венозной недостаточностью (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire (CIVIQ 20)) и визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). При помощи данной шкалы и опросника выполнялось определение значения болевого фактора, психологического фактора, физического фактора, социального фактора и показателя ВАШ на 0, 7, 14, 28 и 45 сутки (которые рассматривались в качестве контрольных дней) терапии.

**ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА С  
ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ  
(CIVIQ – Chronic Venous Insufficiency Questionnaire)**

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

1) В течение последних 4 недель Вы испытывали боль в области лодыжек и голеней, если да, то какой интенсивности?  
*Обведите соответствующую цифру.*

Нет боли	Легкая боль	Умеренная боль	Сильная боль	Очень сильная боль
1	2	3	4	5

2) Насколько Ваши проблемы с ногами беспокоили Вас на работе или повседневной жизни в течение последних 4 недель?  
*Обведите соответствующую цифру.*

Не беспокоили	Слегка беспокоили	Умеренно беспокоили	Сильно беспокоили	Очень сильно беспокоили
1	2	3	4	5

3) В течение последних 4 недель Вы спали плохо из-за проблем с ногами и как часто?  
*Обведите соответствующую цифру.*

Никогда	Редко	Довольно часто	Очень часто	Каждую ночь
1	2	3	4	5

**ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА С  
ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ  
(CIVIQ – Chronic Venous Insufficiency Questionnaire)**

В течение последних 4 недель в какой степени проблемы с ногами беспокоили Вас при выполнении действий, перечисленных ниже?  
*Для каждого определения в списке ниже укажите степень выраженности, отметив выбранное число.*

	Не беспокоили	Слегка беспокоили	Умеренно беспокоили	Сильно беспокоили	Было невозможно выполнить
4) Долго стоять	1	2	3	4	5
5) Подниматься на несколько лестничных пролетов	1	2	3	4	5
6) Низко нагнуться, становиться на колени	1	2	3	4	5
7) Быстро идти	1	2	3	4	5
8) Ехать в транспорте, автомобиле, летать на самолетах	1	2	3	4	5
9) Выполнять работу по дому (заниматься делами на кухне, держать ребенка на руках, гладить, мыть пол и тп.)	1	2	3	4	5
10) Ходить на прогулки, свадьбы, вечеринки, фуршеты	1	2	3	4	5
11) Заниматься спортом, делать физические упражнения	1	2	3	4	5

**ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА С  
ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ  
(CIVIQ – Chronic Venous Insufficiency Questionnaire)**

Проблемы с ногами могут также влиять на Ваше настроение. В какой степени приведенные ниже фразы соответствуют тому, как Вы себя чувствовали в течение последних 4 недель?  
*Для каждого определения в списке ниже укажите степень соответствия, отметив выбранное число.*

	Никогда	Очень редко	Иногда	Очень часто	Всегда
12) Я был (была) взвинчен (а)	1	2	3	4	5
13) Я быстро уставал (а)	1	2	3	4	5
14) Я чувствовал (а), что обременяю других	1	2	3	4	5
15) Я всегда должен был (должна была) предпринимать меры предосторожности	1	2	3	4	5
16) Я стеснялся (лась) показывать свои ноги	1	2	3	4	5
17) Я легко раздражался (лась)	1	2	3	4	5
18) Я чувствовал (а) себя нетрудоспособным (ой)	1	2	3	4	5
19) Мне было трудно начинать двигаться по утрам	1	2	3	4	5
20) У меня не было желания выходить на улицу	1	2	3	4	5

Рисунок 3 – Опросник CIVIQ для оценки качества жизни пациента с хроническим заболеванием вен [17]

### Шкала оценки интенсивности боли



Рисунок 4 – Визуально-аналоговая шкала

Визуально-аналоговая шкала оценки боли [3].

Многофакторный регрессионный анализ выполнялся с помощью пакета Python 3.6 statsmodels 0.12.2. Была использована линейная модель смешанных эффектов с поправками на пол и возраст пациентов:

$$\text{фактор} = \beta_0 + \beta_1 * \text{возраст} + \beta_2 * \text{пол} + \beta_3 * \text{группа} + u * \text{день} + \varepsilon,$$

где возраст, пол и группа рассматриваются как постоянный эффект, а день как переменный;  $\beta$ ,  $u$  – коэффициенты модели, полученные при оптимизации;  $\varepsilon$  – случайная ошибка модели. Значимость коэффициентов (связь с зависимой переменной) оценивается с помощью теста Вальда. Проводилась предварительная показательная (метод Йео-Джонсона) и квантильная трансформация данных для приведения их к нормальному виду.

Сравнение значений факторов между контрольными днями так же выполнялось с помощью пакета Python 3.6 statsmodels 0.12.2 методом линейной регрессии с оптимизацией методом наименьших квадратов с поправками на пол и возраст:

$$\text{день} = \beta_0 + \beta_1 * \text{возраст} + \beta_2 * \text{пол} + \beta_3 * \text{фактор}$$

Использовалась поправка Бонферрони на множественное тестирование.

Для моделирования 5 рассматриваемых факторов после начала лечения использовался метод случайный лес из библиотеки Python 3.6 scikit-learn 0.24.2. Выбор параметров модели проводился с помощью функции Randomized Search CV со 100 итерациями и кросс-валидацией с 8 частями. Рассматриваемые

значения параметров: количество деревьев от 10 до 1000 с шагом 20; максимальная глубина деревьев от 1 до 20 с шагом 1. Выбор предикторов проводился последовательным перебором всех известных признаков на нулевой день и уже предсказанных значений факторов на предыдущие дни. Например, сначала была построена модель предсказания болевого фактора на 7 день и получено смоделированное значение на 7 день, которое несколько отличается от экспериментального. Далее это значение было использовано для моделирования болевого фактора на более поздние точки. Данный подход дает значительный выигрыш в точности в моделях для 45 дня. Выбирались признаки, дающие наибольший выигрыш в коэффициенте детерминации R2. Перебор прекращался после того, как новые добавляемые переменные более не улучшали значение R2. Во все модели добавлялся идентификатор метода лечения – бинарные переменные для трех методов. Оценка точности модели проводилась на 20% выборки после обучения на других 80% с помощью среднего абсолютного отклонения MAE (Mean Absolute Error).

После получения случайного леса решений, для участников исследования выполнялось предсказание 5 факторов на 7, 14, 28 и 45 дни в случае лечения каждым из трех методов. Далее полученные показатели суммировались и выбирался метод лечения, дающий минимальное значение суммы. Производилась поправка на точность моделей и нормировка значений факторов.

$$\max_{\text{метод лечения}} \sum_{d \in \{7, 14, 28, 45\}} (R_{1,d} * \text{болевого фактор}_d + R_{2,d} * \text{психологический фактор}_d + R_{3,d} * \text{физический фактор}_d + R_{4,d} * \text{социальный фактор}_d + R_{5,d} * \text{ВАШ}_d),$$

где  $R_{i,d} = R2$  значения коэффициента детерминации для модели  $i$ -ого фактора на день  $d$ , факторы – это нормализованные значения, предсказанные моделью.

При выполнении статистической обработки для количественных данных оценивали характер распределения по критерию Шапиро-Уилка, гомогенность дисперсий оценивали по тесту Левена. Для оценки показателей, имеющих

нормальное распределение (параметрические данные) использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) затем, в качестве метода множественных сравнений использовали критерий Ньюмена-Кейлса. Для оценки количественных непараметрических данных двух независимых групп использовали критерий Манна-Уитни.

При анализе качественных данных независимых групп для выявления различий между всеми группами использовали критерий  $\chi^2$  (если все ожидаемые частоты были не меньше 1 и не более 20% ожидаемых частот были меньше 5). Для выявления между какими двумя группами были статистически достоверные различия, а между какими – нет, использовали несколько четырехпольных таблиц с оценкой каждой из них по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йейтса и поправкой Бонферрони если при выявлении различий между изучаемыми группами все ожидаемые частоты были больше 5) или двусторонний точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони (если при выявлении различий между изучаемыми группами были ожидаемые частоты меньше 5) (для дихотомических данных). В случае, когда более 20% ожидаемых частот были меньше 5 дихотомические данные анализировали путем попарного сложения результатов наблюдений двух групп с третьей группой при помощи двустороннего точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони.

Для анализа качественных порядковых данных независимых групп использовали Критерий Крускала-Уоллиса, для зависимых групп – Критерий Фридмана. В качестве метода множественных сравнений использовали критерий Данна. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Для данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее арифметическое значение (Mean) и стандартное отклонение (SD). Для данных, имеющих распределение отличное от нормального, для количественных дискретных данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывали медиану (Median), верхний и нижний квартили ( $lq$ ;  $uq$ ). Для качественных номинальных данных рассчитывали частоты (%). Для качественных порядковых данных рассчитывали частоты медиану (Median), верхний и нижний квартили ( $lq$ ;  $uq$ ) или



95% доверительный интервал (95% Confidence Interval (95% CI)) / или частоты (%).

### **2.3 Фармакоэкономический анализ («затраты-эффективность») различных вариантов лечения тромбоза поверхностных вен нижних конечностей**

Фармакоэкономическая оценка эффективности фармакотерапии, кроссэктомии (в сочетании с фармакотерапией) и флебэктомии (в сочетании с фармакотерапией) у пациентов с ТФПВ нижних конечностей.

Для целей фармакоэкономического анализа был выполнен анализ «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis – CEA), позволяющий определить насколько затраты на фармакотерапию, кроссэктомию (с фармакотерапией) и флебэктомию (с фармакотерапией) соответствуют их эффективности и выбрать наиболее экономически предпочтительный метод, при котором соотношение затраты/эффективность будет минимальным [33].

Расчет показателя «затраты-эффективность» производился по формуле:

$$CEA = (DC + IC) / Ef, \text{ где}$$

CEA – соотношение «затраты-эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности);

DC – прямые затраты;

IC – непрямые затраты;

Ef – эффективность лечения.

Чем меньше соотношение «затраты-эффективность», тем менее значимые затраты производятся на единицу эффективности, следовательно, применение рассматриваемого метода лечения экономически более выгодно.

Прямые затраты (Direct Costs) – затраты, напрямую связанные с заболеванием или медицинским вмешательством. Прямые затраты, в свою очередь, делятся на:

- медицинские (затраты непосредственно на лечение) и
- немедицинские (дополнительные расходы).

Непрямые затраты (Indirect Costs) – это затраты, связанные со снижением или утратой трудоспособности пациентом и/или лицами, осуществляющими уход за ним [14].

Средства и методы, используемые для лечения ТФПВ представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Средства и методы, используемые для лечения ТФПВ

Комбинация данных методов	ЛС, применяемые локально или системно	Ривароксабан
		НПВС
		Препараты гепарина
		Веноактивные препараты, такие как очищенная микронизированная флавоноидная фракция (диосмин+флавоноиды в пересчете на гесперидин) или диосмин
Хирургические вмешательства		Кроссэктомия (операция Троянова-Тренделенбурга) - высокая (сразу у глубокой магистральной) перевязка большой (или малой) подкожной вены с обязательным лигированием всех приустьевых притоков и иссечением ствола поверхностной вены в пределах операционной раны
		Флебэктомия – удаление патологически измененной подкожной вены с применением специальных флебэктомических крючков (веноэкстракторов)
Компрессионная терапия		Бинт эластичный или
		Компрессионные медицинские чулки

Примечание – ЛС – лекарственные средства.

#### *Источники информации для расчета стоимости терапии ТФПВ*

Хирургические вмешательства (кроссэктомии и флебэктомии) всем пациентам выполнялись в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС) без взимания с них оплаты (кроссэктомия – 58905 рублей, флебэктомия – 66132 рублей), как и их пребывание в условиях стационара. Однако, расчет стоимости издержек, ассоциированных с пребыванием в стационаре, проводился

на основании преискуранта на услуги, оказываемые ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (1500 рублей в день) [20].

Затраты, связанные с оплатой листков временной нетрудоспособности, рассчитывались исходя из минимального размера оплаты труда (МРОТ) (с 1.06.2022) из расчета, что у сотрудника имелся максимальный возможный для его возраста страховой стаж (при страховом стаже более 8 лет выплата - 100%; 80 % – при стаже от 5 до 8 лет; 60% – при стаже менее 5 лет), а в календарном месяце 30 дней.

Источники информации для расчета стоимости лекарственных средств и медицинских изделий, используемых для лечения ТФПВ представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Источники информации для расчета стоимости лекарственных средств и медицинских изделий, используемых для лечения ТФПВ

Источник информации о стоимости терапии	Статья расходов
Государственный реестр предельных отпускных цен [4]	Ривароксабан (таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 28 и № 30)
Усредненные отпускные цены субъектов розничной торговли в городе Рязань	Очищенная микронизированная флавоноидная фракция (диосмин+флавоноиды в пересчете на гесперидин) (таблетки, покрытые пленочной оболочкой 1000 мг № 60) или Диосмин (таблетки, покрытые пленочной оболочкой 600 мг № 60)
	Нимесулид (гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг)
	Гепарин натрия (гель для наружного применения, 100 г)
	Бинт эластичный

#### 2.4 Анализ чувствительности. Статистическая обработка данных

Для оценки достоверности полученных результатов был проведен детерминированный, многофакторный анализ чувствительности,

демонстрирующий, в какой степени будут меняться результаты исследования при изменении ряда исходных параметров [34].

В рамках данного фармакоэкономического исследования в качестве изменяемых параметров была принята стоимость:

- веноактивных препаратов (диосмин+флавоноиды в пересчете на гесперидин) или диосмина (таблетки);

- нимесулида (гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь и гель для наружного применения);

- гепарина натрия (гель для наружного применения);

- эластичного бинта,

так как их стоимость была представлена в виде меры центральной тенденции и меры ее изменчивости.

В ходе анализа чувствительности определили, как повлияет изменение стоимости указанных препаратов на значения коэффициентов «затраты-эффективности».

Математико-статистическую обработку данных выполняли с использованием программы «StatSoftStatistica 13.0» (США, номер лицензии AX003J115213FAACD-X), IBM SPSS Statistics 20, GraphPadPrism9.0, офисного пакета «MicrosoftOffice XP».

При выполнении статистической обработки для количественных данных оценивали характер распределения по критерию Шапиро-Уилка, гомогенность дисперсий оценивали по тесту Левена. Для оценки показателей, имеющих нормальное распределение (параметрические данные) использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) затем, в качестве метода множественных сравнений использовали критерий Ньюмена-Кейлса. Для оценки показателей, распределение которых отличалось от нормального (непараметрические данные), применяли критерий Крускала-Уоллиса. В качестве метода множественных сравнений использовали критерий Данна. Для оценки количественных непараметрических данных двух независимых групп использовали критерий Манна-Уитни.

При анализе качественных данных независимых групп для выявления различий между всеми группами использовали критерий  $\chi^2$  (если все ожидаемые частоты были не меньше 1 и не более 20% ожидаемых частот были меньше 5). Для выявления между какими двумя группами были статистически достоверные различия, а между какими – нет, использовали несколько четырехпольных таблиц с оценкой каждой из них по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йейтса и поправкой Бонферрони (если при выявлении различий между изучаемыми группами все ожидаемые частоты были не меньше 1 и не более 20% ожидаемых частот были меньше 5) или двусторонний точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони (если при выявлении различий между изучаемыми группами были ожидаемые частоты меньше 5). В случае, когда в группе более 20% ожидаемых частот были меньше 5 бинарные дихотомические данные анализировали путем попарного сложения результатов наблюдений двух групп с третьей группой при помощи двустороннего точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони.

Для анализа качественных порядковых данных независимых групп использовали критерий Крускала-Уоллиса, для зависимых групп – критерий Фридмана. В качестве метода множественных сравнений использовали критерий Данна.

Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Для данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее арифметическое значение (Mean) и стандартное отклонение (SD). Для данных, имеющих распределение отличное от нормального, для количественных дискретных данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывали медиану (Median), верхний и нижний квартили (lq; uq). Для качественных номинальных данных рассчитывали частоты (%). Для качественных порядковых данных рассчитывали медиану (Median), верхний и нижний квартили (lq; uq) или частоты (%).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1 Результаты ретроспективной части исследования эффективности и безопасности кроссэктомии при лечении тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей

В группу 4 были включены 416 пациентов с диагнозом «восходящий тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей», госпитализированных в ГБУ РО ОККД в период с 2015 по 2019 г. Пациентам в данной группе проводилось оперативное лечение в разных объемах. Сбор и обработка полученных данных выполнялась на основании историй болезней госпитализированных пациентов.

Среди пациентов, поступивших с ТФПВ, большую часть составили жители города – 308 (74%) человек и 108 (26%) пациентов из районов области. Количество мужчин составило 149 (35,8%) человек и 267 женщин (64,2%). Средний возраст мужчин  $51,9 \pm 14,3$  лет. Средний возраст женщин  $62,2 \pm 13,7$  лет. Давность заболевания составила  $8,6 \pm 3,4$  дней.

Согласно классификации остроты воспалительного процесса, предложенной в Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению тромбофлебита поверхностных вен [5], преимущественно, пациенты обращались за помощью в стихающем периоде (1-3 недели) заболевания – 279 случаев (67,1%), в остром периоде заболевания (0-7 суток) было отмечено 137 случаев (32,9%). С незначительным преимуществом, тромбофлебит БПВ, чаще всего диагностирован на правой нижней конечности 208 (50%) случаев, а на левой нижней конечности встречался у 206 (49,6%) пациентов, крайне редко, воспалительный процесс наблюдался на обеих нижних конечностях – 2 (0,5%) случая.

Ультразвуковое дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей перед операцией было выполнено в 310 (74,5%) случаях. 106 пациентов обращались в приемное отделение в вечернее или ночное время, на данный

момент отсутствовал врач, владеющий навыками УЗИ вен, из-за этого пациентам не было выполнено данное исследование и показанием для оперативного вмешательства послужило наличие восходящего тромбоза. Из-за отсутствия клинических рекомендаций по лечению и диагностике ТФПВ, на момент обращения пациентов, показанием для оперативного вмешательства послужила локализация тромботического и воспалительного процесса в БПВ выше щели коленного сустава. Следует отметить, что внешние клинические признаки, характеризующие локализацию верхней границы тромбоза и данные полученные в результате УЗИ, совпадали у большинства пациентов – 286 наблюдений (92,3%). Локализация верхней границы тромботического процесса преимущественно отмечалась в средней трети бедра: 184 случая (44,2%), в верхней трети бедра – 106 случаев (25,5%), в нижней трети бедра – 80 случаев (19,2%), в сафено-фemorальном соустье – 42 случая (10,1%) и в общей бедренной вене 4 случая (0,96%) (Рисунок 5).

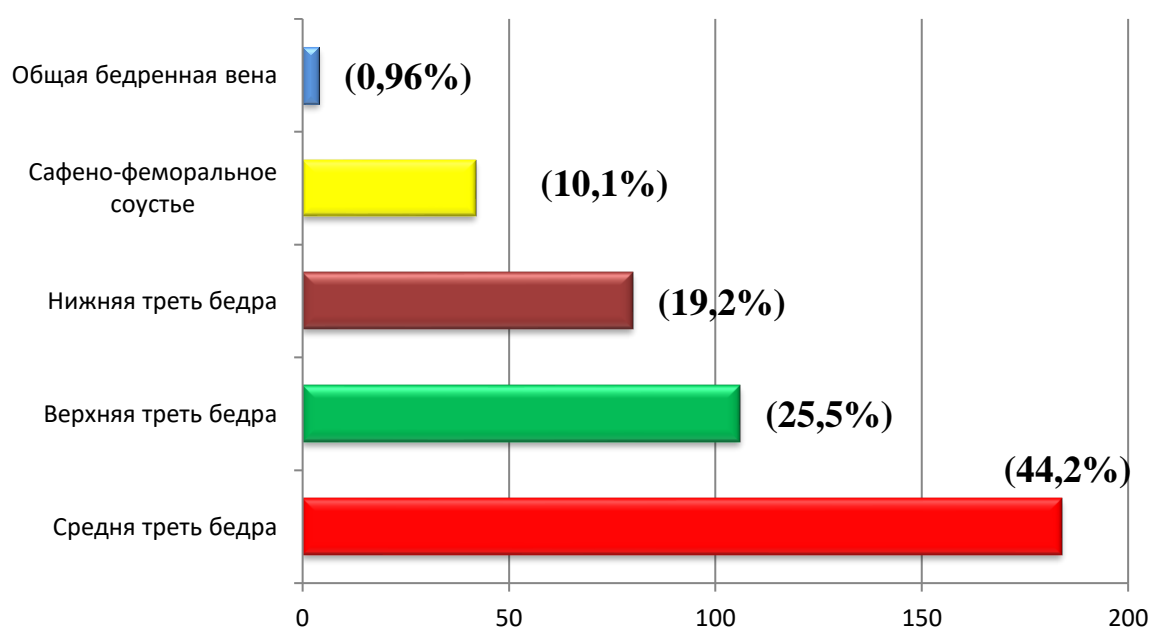


Рисунок 5 – Локализация проксимальной границы тромботических масс при ТФПВ нижних конечностей

Из сопутствующих заболеваний следует отметить наличие варикозной болезни вен нижних конечностей – 212 (51%) человек. Данная патология встречалась у 3-х пациентов на фоне ПТФС. Хронической сердечная недостаточности (ХСН) 131 (31,5%) пациент, ишемическая болезнь сердца (ИБС) 83 (20%) случаев. Характеристика пациентов с ТФПВ представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика пациентов с ТФПВ

Средний возраст, (общее количество)	
Мужчин (149)	51,9±14,3 лет
Женщин (267)	62,2±13,7 лет
Острота воспалительного процесса	279 пациентов (67,1%) – стихающий период 137 пациентов (32,9%) – острый период
Сторона поражения:	
правая нижняя конечность	208 (50%)
левая нижняя конечность	206 (49,6%)
обе нижних конечности	2 (0,5%)
Сопутствующие заболевания:	
Варикозная болезнь	212 (51%)
ХСН	131 (31,5%)
ИБС	83 (20%)
ПИКС	21 (5%)
Сахарный диабет	14 (3,4%)
ПТФС	8 (2%)
Онкология	3 (1,1%)

Примечание – ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ПТФС – посттромбофлебитический синдром.



Всем пациентам проводилось оперативное лечение в следующем объеме: кроссэктомия была выполнена у 224 пациентах (53,8%); тромбэктомия из сафено-фemorального соустья (СФС) и общей бедренной вены (ОБВ) с последующей кроссэктомией – 46 пациентов (11,1%); кроссэктомия и флебоцентез – 146 пациента (35,1%). При выполнении кроссэктомии, БПВ пересекалась непосредственно у СФС. Данные о частоте применения вариантов оперативного лечения представлены на Рисунке 6.

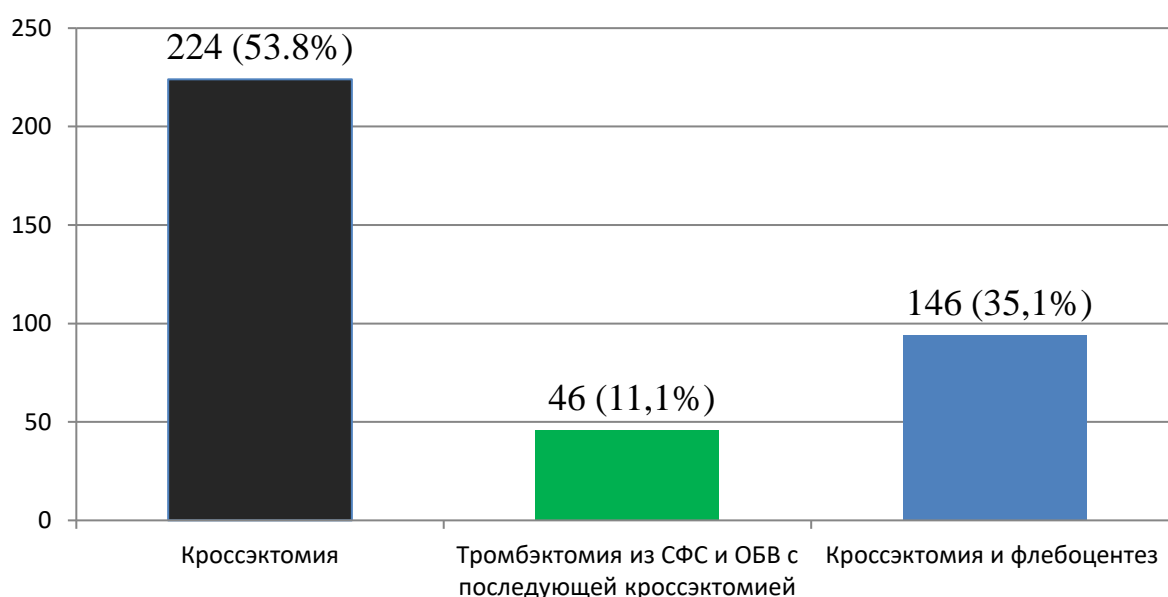


Рисунок 6 – Частота применения различных вариантов оперативного лечения

Тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей наблюдался у 3-х женщин в послеродовом периоде (0,72%). У 7 женщин (2,62%), тромбофлебит произошел на фоне беременности.

Варикозная болезнь была выявлена у 212 человек (50,96%), из которых 75 мужчины (35,38%), средний возраст  $51,22 \pm 13,44$  лет и 137 женщин (64,62%) средний возраст  $58,8 \pm 12,9$  лет. Средняя длительность госпитализации составила –  $7,9 \pm 2,9$  дней.

В послеоперационном периоде всем пациентам была назначена эластическая компрессия (бинт или чулок, в зависимости от выбора пациента) и антикоагулянтная терапия. За время госпитализации, срок которой составил в

среднем  $8 \pm 3$  суток, наблюдалось в общей сложности 6 осложнений, из них: 1 случай (0,24%) ТГВ контралатеральной нижней конечности. Мужчина - 46 лет, обратился в остром периоде заболевания. На УЗИ вен нижних конечностей, тромботические массы определялись в верхней трети бедра. Сопутствующие заболевания: варикозная болезнь вен нижних конечностей. Данному пациенту было выполнено оперативное вмешательство в объеме: кроссэктомия и флебоцентез. В послеоперационном периоде проводилась эластическая компрессия и антикоагулянтная терапия. На 2 сутки после оперативного вмешательства возникла клиника ТГВ контралатеральной нижней конечности. Диагноз подтвержден по результатам УЗИ. Была назначена терапия в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ВТЭО. Прогрессирования, рецидива заболевания или ТЭЛА, у данного пациента не отмечалось. У 5 человек (1,2%) отмечен инфильтрат и лимфоррея в области послеоперационных ран, троим выполнялась кроссэктомия. В двух случаях, кроссэктомия была дополнена флебоцентезом. Лимфоррея была купирована перевязками с антисептиками. Увеличения сроков госпитализации не потребовалось. Случаев геморрагических осложнений, летальных исходов от любых причин и эпизодов тромбоэмболии легочной артерии не наблюдалось. Частота осложнений в послеоперационном периоде представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Частота осложнений в послеоперационном периоде

Общее число пациентов	n=416
Осложнения:	
частота ТГВ	1 (0,24%)
частота ТЭЛА	0
геморрагические осложнения	0
инфильтрат и лимфоррея в области послеоперационных ран	5 (1,2%)
летальный исход	0

Анализ полученных данных показал, что в послеоперационном периоде и за время госпитализации не было выявлено летальных исходов. Наблюдался один случай ТГВ (0,24%) и незначительное количество образования инфильтратов и лимфореи в области послеоперационных ран (1,2%), что не послужило причиной увеличения сроков госпитализации. Были получены значения, подтверждающие имеющиеся данные об эпидемиологии, и рисках возникновения ТФПВ: среди общего числа госпитализированных, ТФПВ преимущественно возникал у женщин с варикозной болезнью вен нижних конечностей.

Таким образом, представленные данные позволяют сделать вывод, что в реальной клинической практике применение хирургических способов, направленных на предотвращение перехода тромбоза в глубокие вены у пациентов с тромбозом поверхностных вен нижних конечностей, позволяет добиться благоприятного течения заболевания и сопровождается низкой частотой послеоперационных осложнений.

К ограничениям данной части диссертационного исследования следует отнести ее ретроспективный характер, а также оценку данных исключительно реальной практики, в условиях которой возможны отступления от некоторых положений, считающихся в настоящее время наиболее оправданными. Поэтому учитывая появившиеся в последние годы новые варианты лечения пациентов с тромбозом поверхностных вен нижних конечностей нами проведено проспективное исследование по сравнению наиболее частых вариантов лечения пациентов с ТФПВ нижних конечностей.

### **3.2 Результаты проспективной части исследования. Сравнение эффективности и частоты осложнений при различных вариантах лечения тромбоза поверхностных вен нижних конечностей**

Статистически значимых отличий в распределении по полу между группами не обнаружено ( $\chi^2=0,228$ ;  $p=0,892$  (критерий  $\chi^2$ )) (Рисунок 7). В возрастной структуре изучаемых групп были выявлены статистически значимые отличия

(группа кроссэктомии была статистически значимо старше группы флебэктомии  $p=0,001$  (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), затем критерий Ньюмена-Кейлса)) (Рисунок 8).

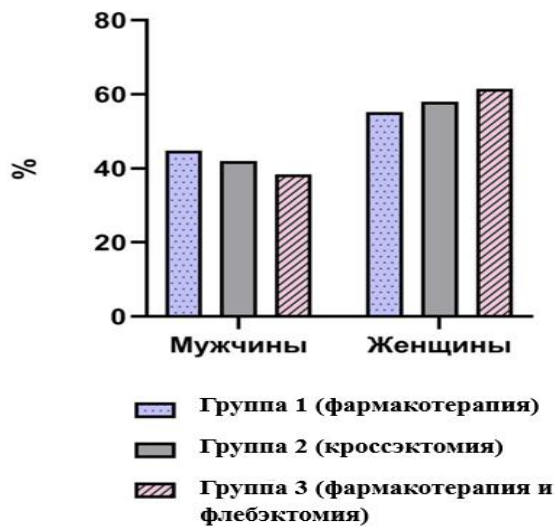


Рисунок 7 – Распределение по полу в изучаемых группах (%)

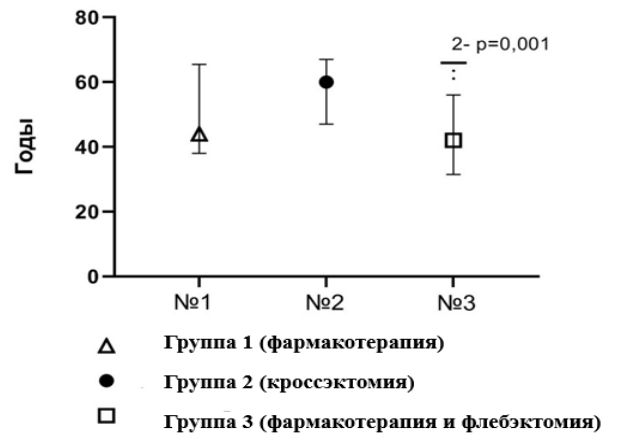


Рисунок 8 – Возрастная структура в изучаемых группах (Mean ± SD)

Примечание – нет статистически значимых отличий (уровень значимости  $>0,05$  ( $p > 0,05$ )).

Примечание – <sup>2</sup> – уровень значимости  $<0,05$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой кроссэктомии.

Нами не было обнаружено статистически значимых отличий между группами исследований при сравнении частоты встречаемости стадий заболевания ( $p=0,572$ ) (критерий Крускала-Уоллиса)) (Рисунок 9).

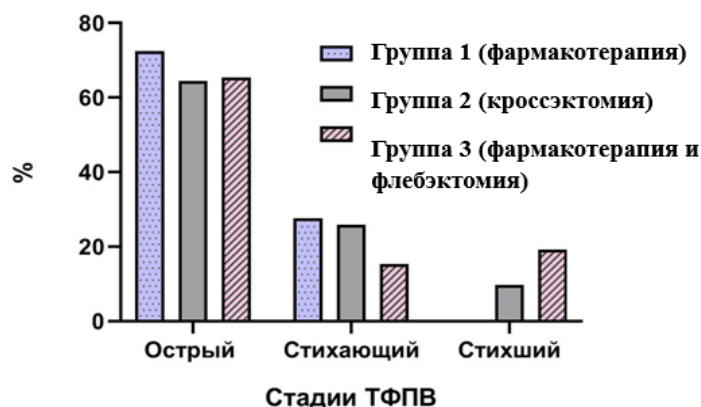


Рисунок 9 – Частота встречаемости стадий ТФПВ в изучаемых группах (%)

Примечание – нет статистически значимых отличий (уровень значимости  $>0,05$  ( $p > 0,05$ )).

Статистически значимых отличий в наличии сопутствующих заболеваний ( $\chi^2 = 1,801$   $p=0,406$ ) (критерий  $\chi^2$ ) и отличий в стадиях ТФПВ ( $p=0,572$ ) (критерий Крускала-Уоллиса)) у изучаемых групп также обнаружено не было (Таблица 7).

Таблица 7 – Сопутствующая патология в группах проспективного исследования

Сопутствующая патология	Группа 1 (фармакотерапия) (n=29)	Группа 2 (кроссэктомия) (n=31)	Группа 3 (фармакотерапия и флебэктомия) (n=26)
ОААНК, n (%)	1 (3,4%)	1 (3,2%)	1 (3,8%)
ИБС, n (%)	2 (6,9%)	8 (25,8%)	3 (11,5%)
ПИКС в анамнезе, n (%)	2 (6,9%)	2 (6,5%)	0
Гипертоническая болезнь, n (%)	6 (20,7%)	14 (45,2%)	9 (34,6%)
ЦВБ, n (%)	1 (3,4%)	4 (12,9%)	1 (3,8%)

Анализ структуры групп исследования показал, что по основной массе анализируемых показателей пациенты в данных группах были идентичны. Были выявлены статистически значимые отличия ( $p=0,001$ ) (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), затем критерий Ньюмена-Кейлса)) в возрастной структуре групп кроссэктомии и флебэктомии, усредненный возраст пациентов в последней был на 15 лет меньше, чем в группе кроссэктомии. По остальным показателям пациенты, формирующие группы фармакотерапии, кроссэктомии и флебэктомии были схожи.

Отдаленные результаты по критериям оценки эффективности и безопасности в сравниваемых группах представлены в таблице 8. Все пациенты наблюдались в течении 45 дней с начала лечения. В группе 1 был выявлен 1 случай (3,45%) рецидива и 2 случая (6,9%) прогрессирования тромбоза на фоне проводимой терапии в период наблюдения. В группах 2 и 3 случаев прогрессирования заболевания, рецидива заболевания не отмечено, но выявлено

по 1 случаю дистальных ТГВ, что составило 3,2% и 3,8% соответственно. Тромбозы глубоких вен наблюдались у пациентов через 1,5 и 2 месяца после начала наблюдения. Таким образом, если бы эти пациенты были в 1 группе исследования и получали антикоагулянтную терапию, то всё равно к моменту развития ТГВ они не получали бы антикоагулянты.

После выявления ТГВ пациентам была назначена антикоагулянтная терапия с последующим динамическим наблюдением для выполнения УЗ-контроля, согласно клиническим рекомендациям по ведению тромбоза глубоких вен. Отрицательной динамики по данным УЗИ не наблюдалось, рецидива или прогрессирования тромбоза не было.

Исходя из полученных результатов (Таблица 8) эффективность терапии по показателю наличия рецидива/прогрессирования заболевания на протяжении 3-х месяцев после окончания лечения между группами исследования статистически значимо не отличалась ( $p=1,0000$ ) (двухсторонний точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони)).

Случаев ТЭЛА, летальных исходов не выявлено ни в одной из групп исследования.

Таблица 8 – Отдаленные результаты по критериям оценки эффективности и безопасности в сравниваемых группах

Критерий оценки эффективности и безопасности	Группа 1 (фармакотерапия) (n=29)	Группа 2 (крессэктомия) (n=31)	Группа 3 (фармакотерапия и флебэктомия) (n=26)
Прогрессирование тромбофлебита n (%)	2 (6,9%)	0 (0)	0 (0)
Рецидив тромбофлебита n (%)	1 (3,45%)	0 (0)	0 (0)
ТГВ n (%)	0 (0)	1 (3,2%)	1 (3,8%)
		$p=1,0000$	
ТЭЛА n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Летальность n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

<i>Продолжение Таблицы 8</i>			
Лимфорея n (%)	-	1 (3,2%)	1 (3,8%)
		$p=1,0000$	
Нагноение послеоперационных ран n (%)	-	0 (0)	0 (0)
Парестезии в области послеоперационных ран n (%)	-	0 (0)	1 (3,8%)

Согласно данным Таблицы 8, в группах, в которых использовались хирургические методы выявлено по 1 случаю лимфореи, что составила 3,2% после кроссэктомии и 3,8% после венэктомии, и 1 случай (3,8%) парестезии по ходу удаленной большой подкожной вены.

Анализируя частоту встречаемости осложнений, характерных для оперативного вмешательства в виде лимфореи и парестезии, после выполнения кроссэктомии (группа 2) и флебэктомии (группа 3) статистически значимых различий в группах сравнения не выявлено ( $p=1,0000$ ) (двухсторонний точный критерий Фишера)). Случаев нагноения, а также других инфекционных осложнений в области послеоперационных ран не зарегистрировано.

Сравнивая полученные данные с результатами ретроспективной части диссертационного исследования необходимо отметить, что в абсолютных значениях частота осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, частота ТГВ встречались в единичных наблюдениях. Но в процентном исчислении в проспективном исследовании изучаемые параметры выше из-за малой выборки групп, что можно отнести к ограничениям этого исследования.

Но учитывая, что основной задачей данной части исследования было сравнить между собой различные варианты лечения пациентов с тромбофлебитом поверхностных вен, можно сделать вывод, что все рассматриваемые методы лечения сопоставимо между собой по эффективности и безопасности.

### 3.3 Сравнение динамики показателей качества жизни при различных вариантах лечения ТФПВ

Эффективность терапии по показателю динамики болевого ( $p=0,243$ ) (критерий Крускала-Уоллиса), психологического ( $p=0,760$ ) (критерий Крускала-Уоллиса)), физического ( $p=0,731$ ) (критерий Крускала-Уоллиса)), социального факторов ( $p=0,109$ ) (критерий Крускала-Уоллиса)), и значений ВАШ ( $p=0,648$ ) (критерий Крускала-Уоллиса)), (значение 0 день – значение на 45 день) статистически значимо не отличались (Рисунки 10, 11).

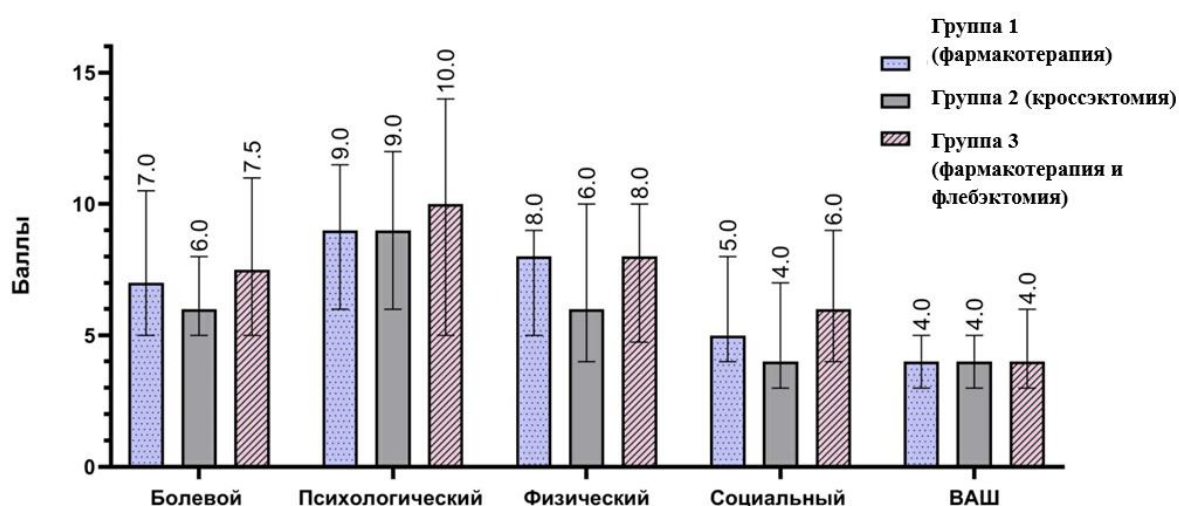


Рисунок 10 – Эффективность терапии по показателю динамики болевого, психологического, физического, социального факторов и значений ВАШ (разность значений на 0 день – значения на 45 день) (Media [lq; uq])

Примечание – нет статистически значимых отличий (уровень значимости  $>0,05$  ( $p > 0,05$ )).



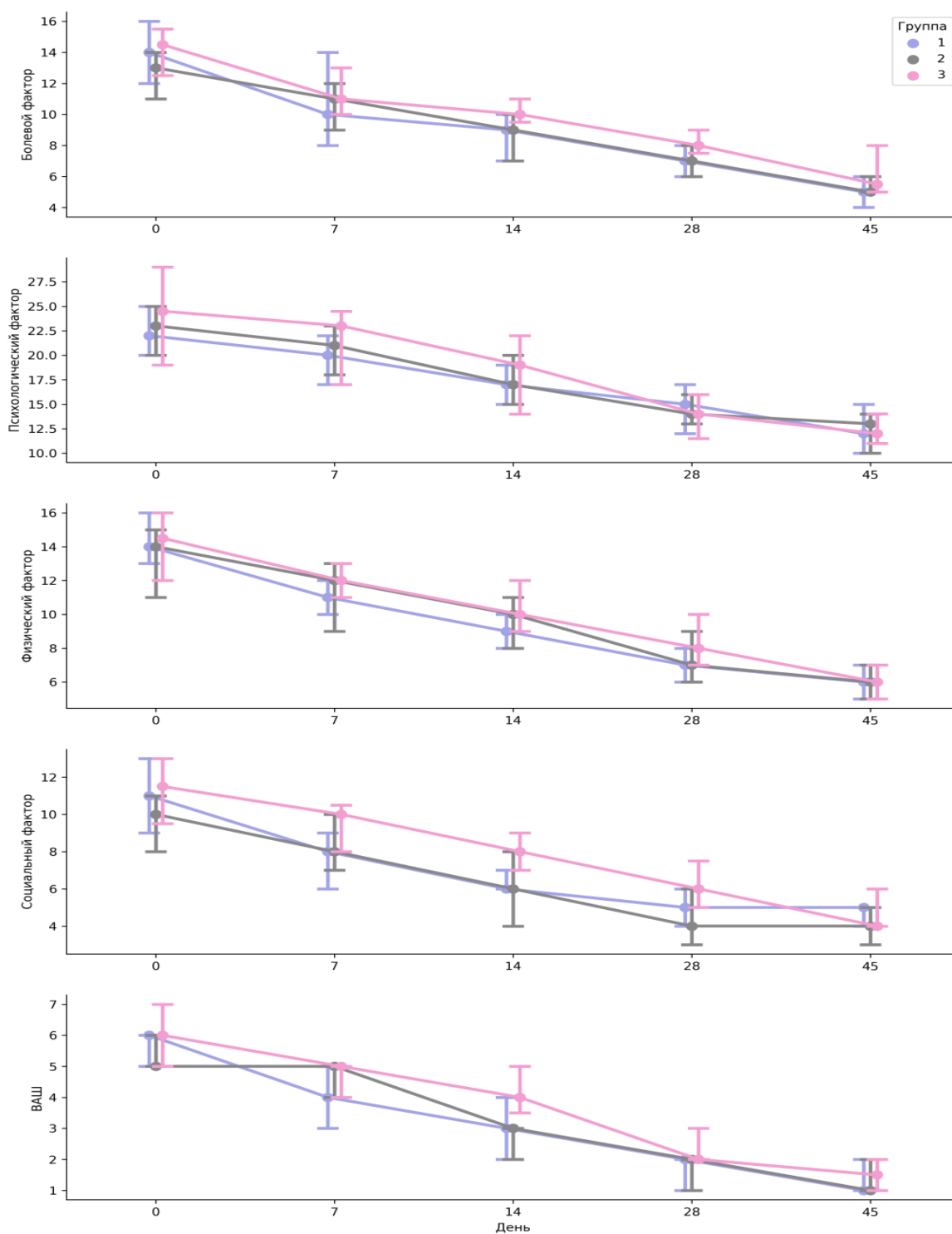


Рисунок 11 – Динамика болевого, психологического, физического, социального факторов и показателей ВАШ в течение исследования Media [lq; uq]

Анализ независимых групп не выявил статистически значимых отличий по показателю болевого, психологического, физического и социального факторов между изучаемыми группами (фармакотерапия– группа 1, кроссэктомия– группа 2, флэбэктомия – группа 3) в одноименные временные промежутки (Рисунки 12-16).

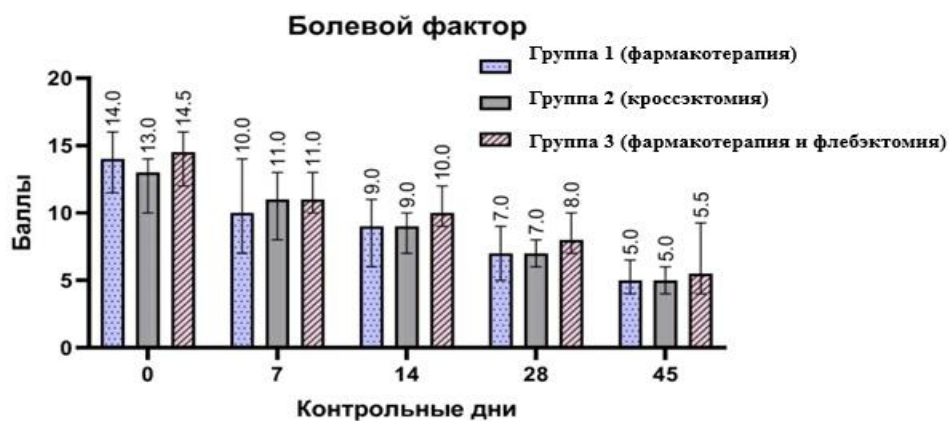


Рисунок 12 – Динамика болевого фактора в период наблюдения

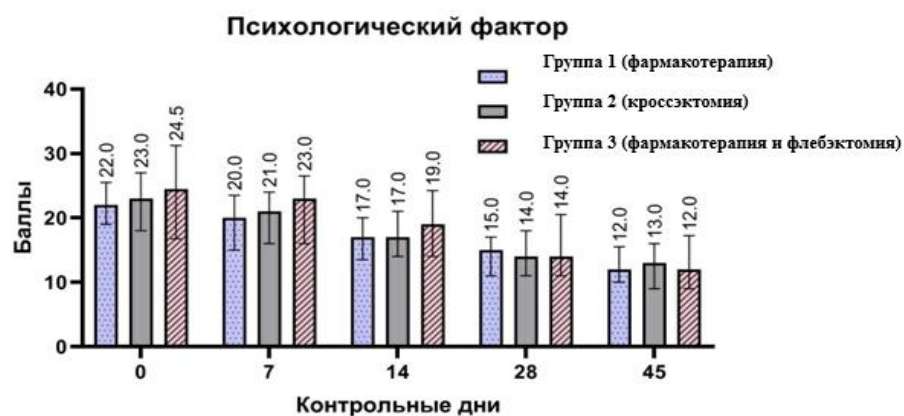


Рисунок 13 – Динамика психологического фактора в период наблюдения

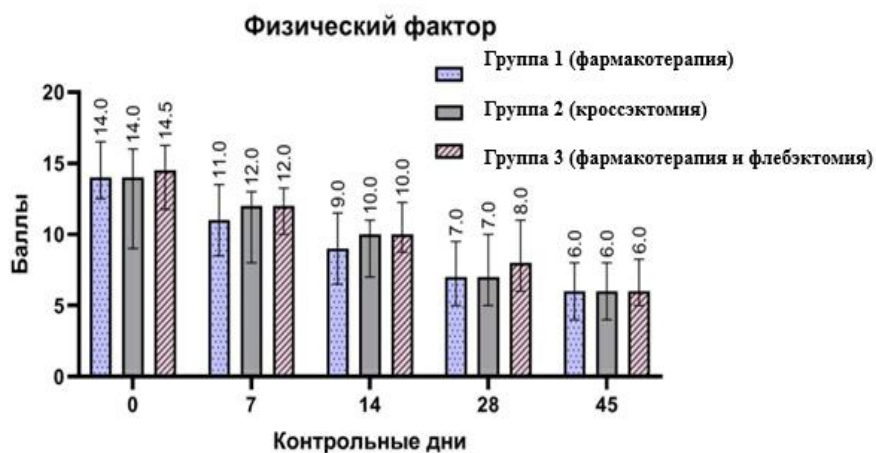


Рисунок 14 – Динамика физического фактора в период наблюдения

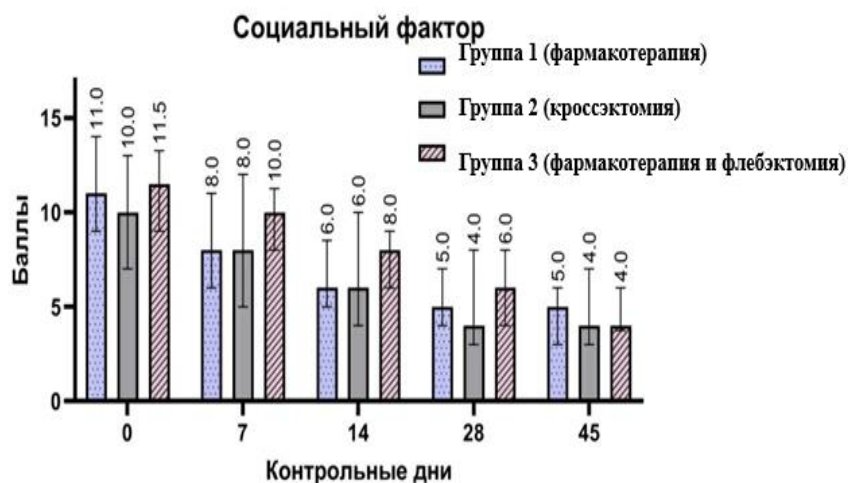


Рисунок 15 – Динамика социального фактора в период наблюдения

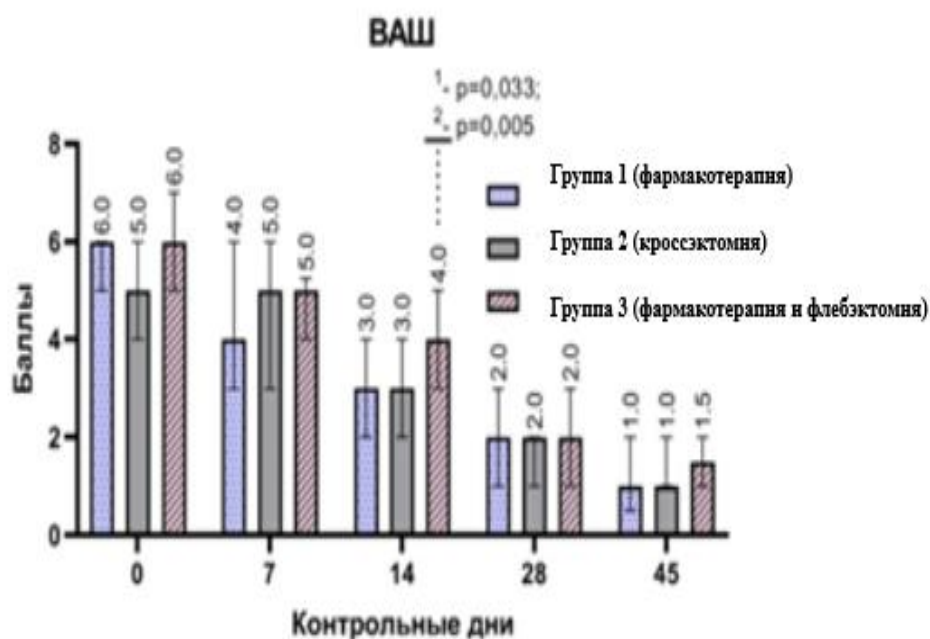


Рисунок 16 – Динамика показателей ВАШ в период наблюдения

Примечание – Media [Iq; uq]

1 – уровень значимости  $<0,05$  ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой фармакотерапии в данный контрольный день,

2 – уровень значимости  $<0,05$  ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой кроссэктомии в данный контрольный день.

Анализ зависимых групп (по болевому фактору в рамках одной группы (фармакотерапии/кроссэктомии/флебэктомии) в разные временные промежутки 0, 7, 14, 28 и 45 сутки терапии) выявил наличие статистически значимых отличий  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$  (критерий Фридмана, затем критерий Данна (значения критерия Данна (Рисунок 17)).

Анализ зависимых групп (по психологическому фактору в рамках одной группы (фармакотерапии/кроссэктомии/флебэктомии) в разные временные промежутки 0, 7, 14, 28 и 45 сутки терапии) выявил наличие статистически значимых отличий  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$  (критерий Фридмана, затем критерий Данна (значения критерия Данна (Рисунок 18).

Анализ зависимых групп (по физическому фактору в рамках одной группы (фармакотерапии/кроссэктомии/флебэктомии) в разные временные промежутки 0, 7, 14, 28 и 45 сутки терапии) выявил наличие статистически значимых отличий  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$  (критерий Фридмана, затем критерий Данна (значения критерия Данна (Рисунок 19).

Анализ зависимых групп (по социальному фактору в рамках одной группы (фармакотерапии/кроссэктомии/флебэктомии) в разные временные промежутки 0, 7, 14, 28 и 45 сутки терапии) выявил наличие статистически значимых отличий  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$  (критерий Фридмана, затем критерий Данна (значения критерия Данна (Рисунок 20).

Анализ зависимых групп (по ВАШ в рамках одной группы (фармакотерапии/кроссэктомии/флебэктомии) в разные временные промежутки 0, 7, 14, 28 и 45 сутки терапии) выявил наличие статистически значимых отличий  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$  (критерий Фридмана, затем критерий Данна (значения критерия Данна (Рисунок 21).

Результаты анализа динамики болевого, психологического, физического, социального факторов и показателей ВАШ отдельно в каждой группе в контрольные дни по сравнению с исходными значениями (с нулевым днём) с учетом поправок на пол и возраст представлены на Рисунке 22 (метод линейной регрессии с поправками на пол и возраст)).

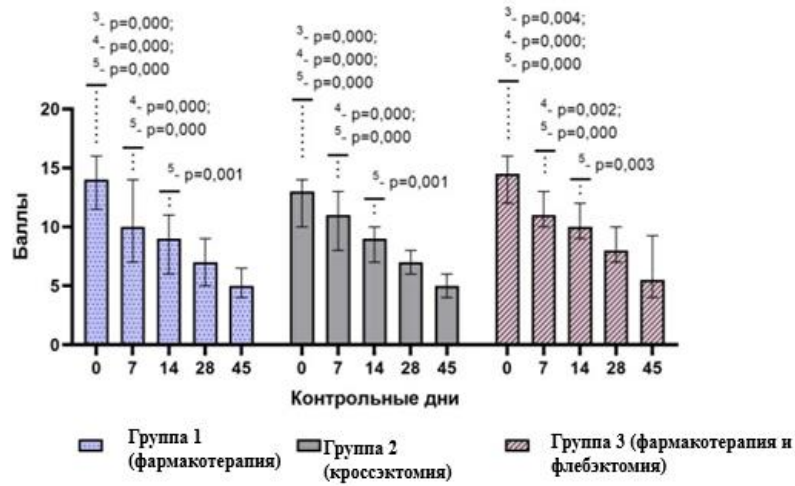


Рисунок 17 – Болевой фактор

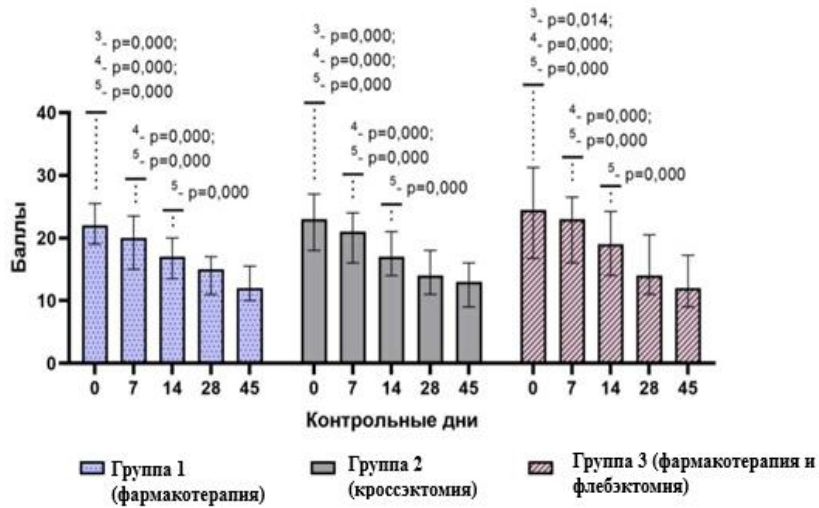


Рисунок 18 – Психологический фактор

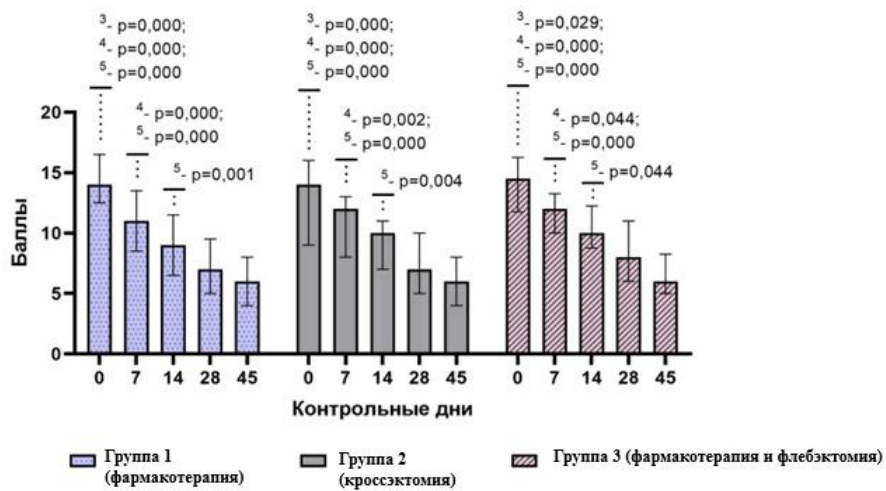


Рисунок 19 – Физический фактор

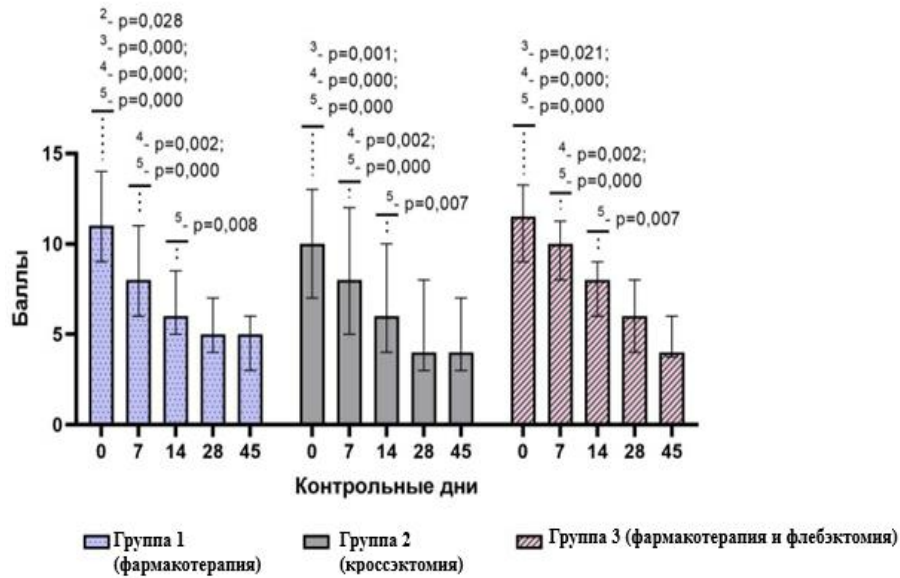


Рисунок 20 – Социальный фактор

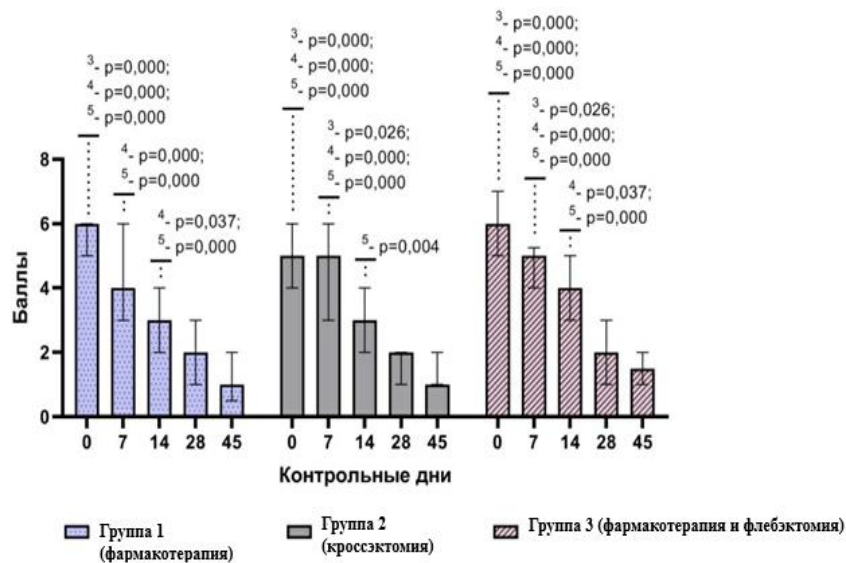


Рисунок 21 – ВАШ

Примечание – Media [Iq; uq]

<sup>2</sup>– уровень значимости <0,05 ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значениями на 7 сутки при этом же способе лечения (зависимые группы);

<sup>3</sup>– уровень значимости <0,05 ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значениями на 14 сутки при этом же способе лечения (зависимые группы);

<sup>4</sup>– уровень значимости <0,05 ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значениями на 28 сутки при этом же способе лечения (зависимые группы);

<sup>5</sup>– уровень значимости <0,05 ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значениями на 45 сутки при этом же способе лечения (зависимые группы).

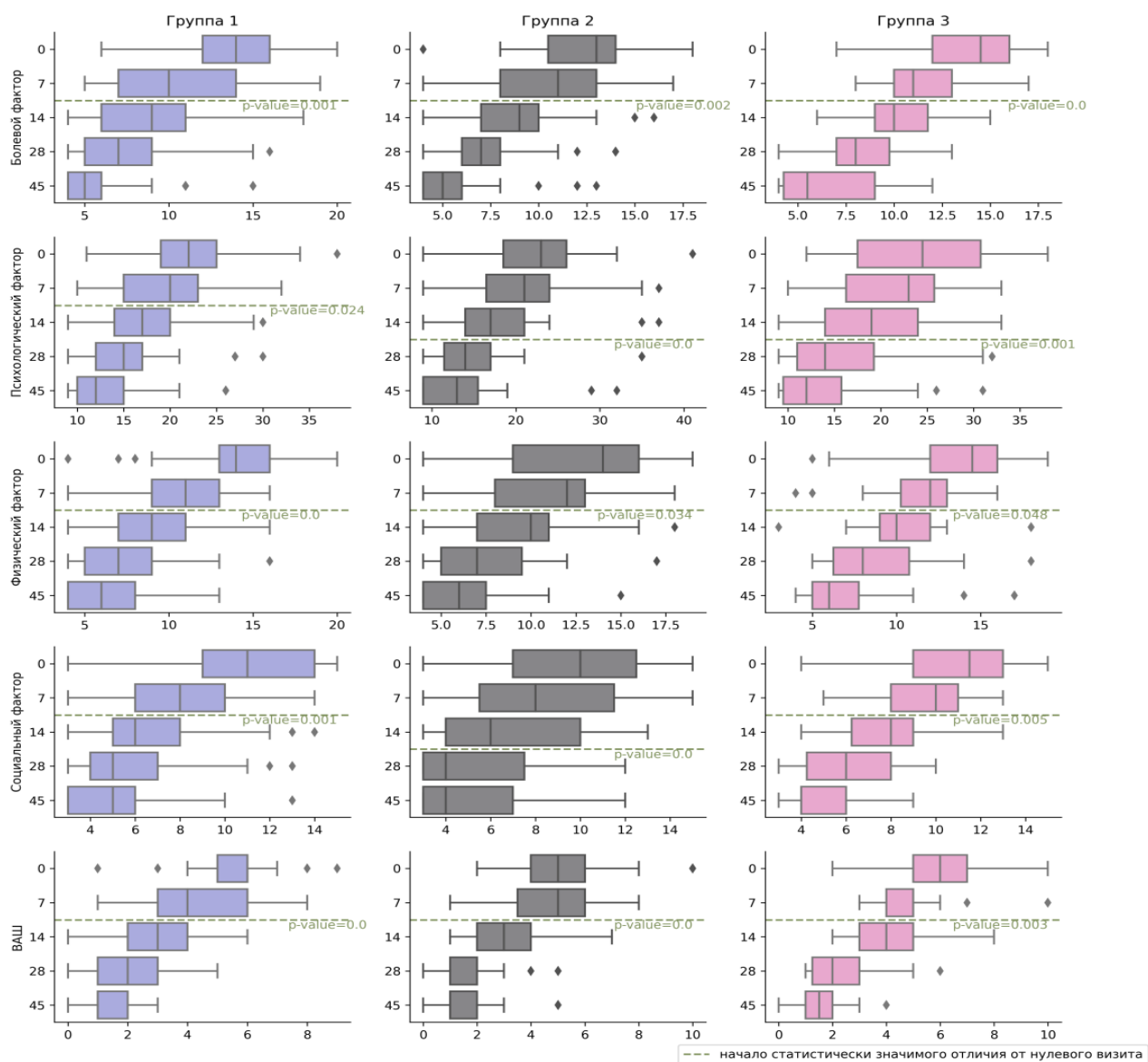


Рисунок 22 – Динамика болевого, психологического, физического, социального факторов и показателей ВАШ по сравнению с исходными показателями (с поправками на пол и возраст пациентов)

Примечание – Ящики с усами показывают динамику болевого, психологического, физического, социального факторов и показателей ВАШ для различных способов лечения по контрольным дням. Зелёная пунктирная линия отсекает контрольные дни с которых появились статистически значимые отличие от нулевого дня (от исходных значений).

Многофакторный анализ с поправками на пол и возраст не выявил статистически значимых различий между изучаемыми группами по болевому,

психологическому, физическому, социальному факторам и показателям ВАШ (линейная модель смешанных эффектов с поправками на пол и возраст) (Таблица 9).

Таблица 9 – Коэффициенты в многофакторном регрессионном анализе (величина и направление связи) и их статистическая значимость в скобках (p-value)

	Болевой фактор	Психологический фактор	Физический фактор	Социальный фактор	ВАШ
Возраст	-0,02 (0,455)	0,10 (<0,001)	0,01 (1,000)	-0,00 (1,000)	-0,02 (0,006)
Пол (0 - мужчины, 1 - женщины)	0,23 (1,000)	1,92 (0,008)	1,63 (<0,001)	1,26 (<0,001)	0,17 (1,000)
Фармакотерапия	0,07 (1,000)	-0,66 (1,000)	0,12 (1,000)	-0,12 (1,000)	-0,32 (0,829)
Кроссэктомия	-0,85 (0,409)	-1,97 (0,196)	-0,75 (0,727)	-0,76 (0,466)	-0,13 (1,000)
Флебэктомия	0,85 (0,485)	2,90 (0,018)	0,68 (1,000)	0,97 (0,206)	0,51 (0,193)
День наблюдения	0,00 (1,000)	0,00 (1,000)	0,00 (1,000)	0,00 (1,000)	0,00 (1,000)

Все исследуемые тактики лечения продемонстрировали сопоставимую клиническую эффективность в отношении нормализации болевого, психологического, физического, социального факторов и показателей ВАШ, по показателю наличия рецидива/прогрессирования заболевания на протяжении 3-х месяцев после окончания лечения у пациентов, для которых они были применены. Статистически значимые отличия в динамике нормализации данных показателей были выявлены в отношении значений ВАШ для группы флебэктомии на 14-й



контрольный день, когда значения ВАШ при применении данной тактики лечения уступали группам фармакотерапии и кроссэктомии в аналогичный временной промежуток. Анализ динамики (с поправками на пол и возраст пациентов методом линейной регрессии) болевого, психологического, физического, социального факторов и показателей ВАШ по сравнению с исходными показателями внутри каждой группы установил, что в группе фармакотерапии статистически значимые изменения психологического фактора наблюдались уже на 7-й контрольный день ( $p=0,024$ ), в то время как в группах кроссэктомии и флебэктомии только на 14-е сутки. В группах фармакотерапии ( $p=0,001$ ) и флебэктомии ( $p=0,005$ ) быстрее чем в группе кроссэктомии происходила нормализация по социальному фактору, так как статистически значимые отличия по сравнению с исходными значениями были выявлены уже на 7-й контрольный день и в то время, как в группе кроссэктомии на 14-е сутки.

### **3.4 Математическое моделирование эффективности методов лечения пациентов с тромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей**

На основании данных, полученных в ходе выполнения исследования, была предложена модификация алгоритма выбора метода лечения, обеспечивающая максимальную эффективность по изученным показателям (болевого, психологическому, физическому, социальному факторам и показателям ВАШ). Были построены деревья решений, предсказывающие показатели болевого, психологического, физического, социального факторов и значения ВАШ на каждый из контрольных дней (7, 14, 28 и 45) в зависимости от выбранного метода лечения. Точность разработанных моделей представлена в Таблице 10. Разработанные модели доступны по ссылке: <https://github.com/reiho/TTM> (29.12.2022).

Таблица 10 – Точность моделей предсказывающих значения факторов в контрольные дни после начала лечения

Фактор	7 день	14 день	28 день	45 день
Болевой фактор	R2=0,90; MAE=2,12	R2=0,94; MAE=1,45	R2=0,92; MAE=1,41	R2=0,93; MAE=1,55
Психологический фактор	R2=0,94; MAE=2,68	R2=0,95; MAE=2,79	R2=0,95; MAE=1,09	R2=0,97; MAE=1,86
Физический фактор	R2=0,94; MAE=1,43	R2=0,92; MAE=1,36	R2=0,93; MAE=1,32	R2=0,95; MAE=1,57
Социальный фактор	R2=0,97; MAE=1,39	R2=0,94; MAE=1,21	R2=0,96; MAE=0,80	R2=0,95; MAE=1,05
ВАШ	R2=0,94; MAE=0,99	R2=0,94; MAE=0,97	R2=0,92; MAE=0,76	R2=0,83; MAE=0,56

Примечание – В таблице указана средняя абсолютная ошибка на тестовой выборке и коэффициент детерминации

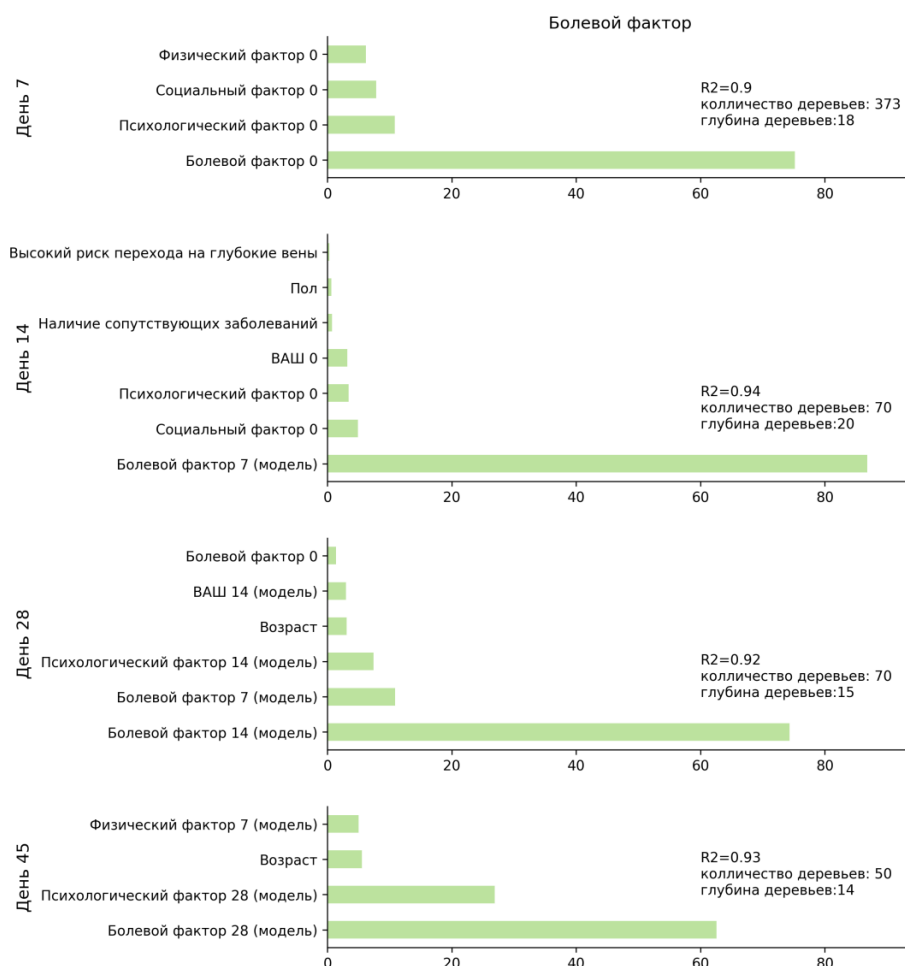


Рисунок 23 – Данные по болевому фактору, используемые для предсказания показателей изучаемых факторов и значений ВАШ, их важность и параметры результирующих моделей

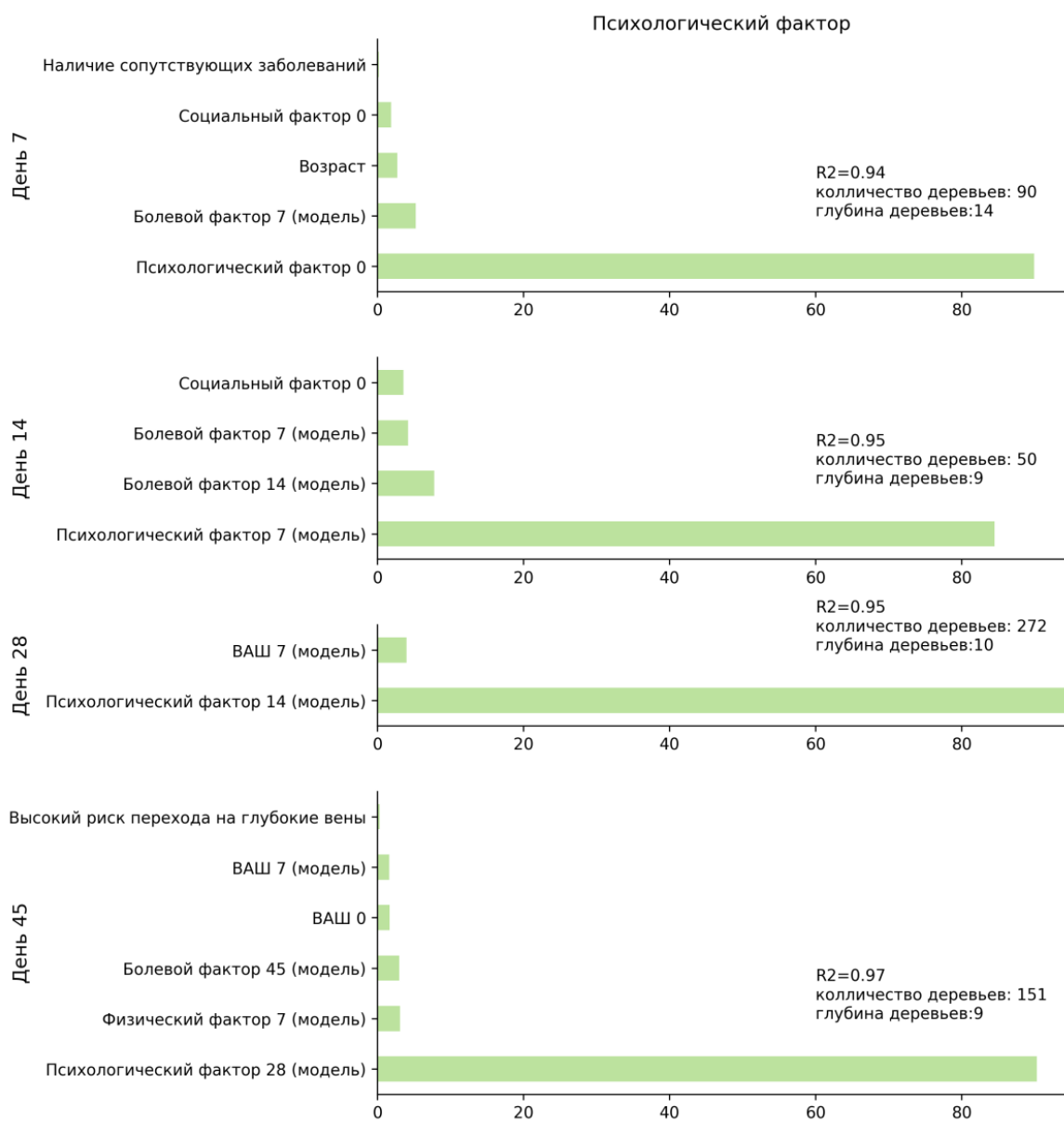


Рисунок 24 – Данные по психологическому фактору, используемые для предсказания показателей изучаемых факторов и значений ВАШ, их важность и параметры результирующих моделей

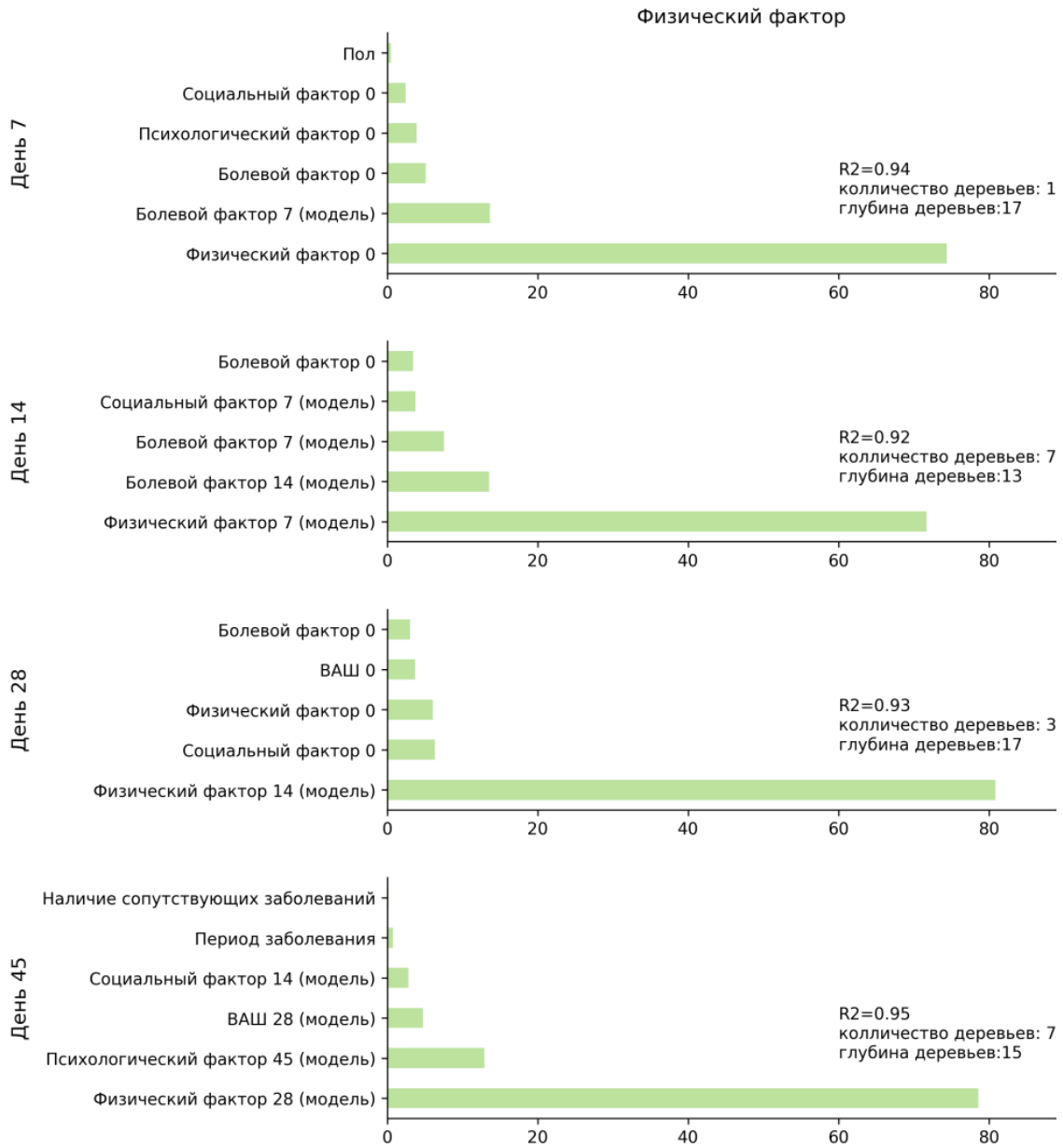


Рисунок 25 – Данные по физическому фактору, используемые для предсказания показателей изучаемых факторов и значений ВАШ, их важность и параметры результирующих моделей

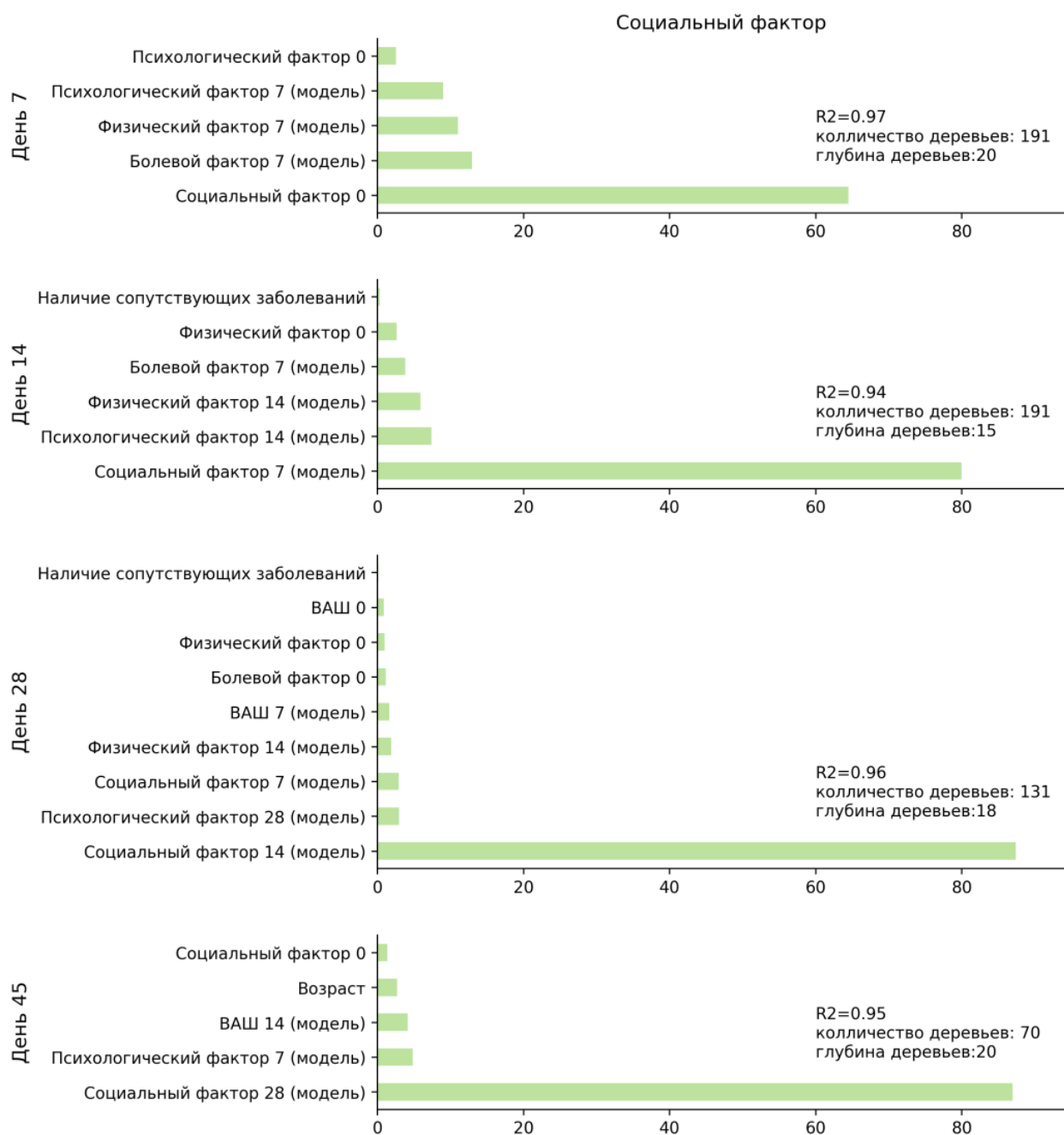


Рисунок 26 – Данные по социальному фактору, используемые для предсказания показателей изучаемых факторов и значений ВАШ, их важность и параметры результирующих моделей

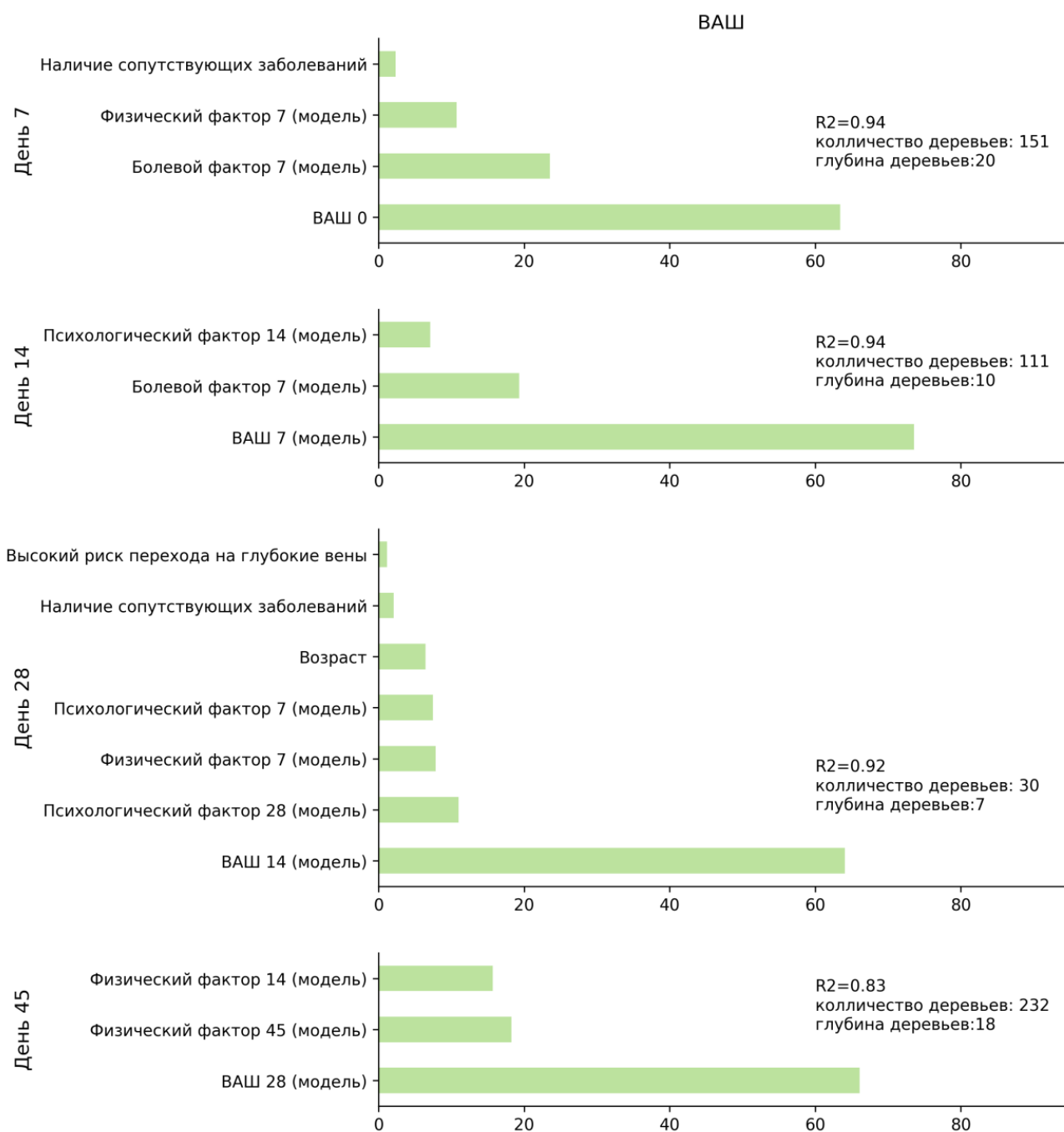


Рисунок 27 – Приоритетность параметров пациента в моделях, предсказывающих величины изучаемых факторов и значений ВАШ в контрольные дни после начала лечения, а также базовые характеристики

Примечание – Каждому графику соответствует одна модель; день, на который предсказываются измерения, указан слева по вертикали. По оси ординат указаны предикторы известные на нулевой день, по оси абсцисс – величина зависимости (%).

По предсказанным значениям, может быть выбран метод лечения, дающий наилучший результат по динамике болевого, психологического, физического, социального факторов и показателям ВАШ на 7, 14, 28 и 45 контрольные дни. Характеристики новых групп указаны в Таблице 11.

Таблица 11 – Характеристики предсказанных групп для тактик лечения (Media [95% CI] или %)

	Фармакотерапия	Кроссэктомия	Флебэктомия
	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Болевой фактор (день 0)	14,00 [11,00; 18,00]	11,00 [7,00; 18,00]	15,50 [12,00; 20,00]
Психологический фактор (день 0)	25,00 [16,00; 36,00]	21,00 [12,00; 32,00]	23,00 [14,00; 38,00]
Физический фактор (день 0)	15,00 [10,00; 18,00]	13,00 [4,00; 17,00]	14,00 [11,00; 19,00]
Социальный фактор (день 0)	12,00 [7,00; 15,00]	9,00 [3,00; 13,00]	13,00 [8,00; 15,00]
ВАШ (день 0)	6,00 [5,00; 8,00]	5,00 [2,00; 8,00]	6,00 [4,00; 8,00]
Пол	20% мужчин; 80% женщин	54% мужчин; 46% женщин	45% мужчин; 55% женщин
Доля участников с высоким риском перехода на глубокие вены	20%	51%	27%
Период заболевания	острый 64%; стихающий 24%; стихший 12%	острый 72%; стихающий 23%; стихший 5%	острый 64%; стихающий 23%; стихший 13%
Имеют сопутствующие заболевания	48%	46%	32%

Проанализировав полученные данные, было выявлено, что у 40 пациентов предлагаемая тактика лечения совпала с используемой, по результатам

моделирования 46 пациентам были рекомендованы другие методы лечения (Таблица 12).

Таблица 12 – Совпадение рекомендованной тактики лечения с используемой тактикой

Назначенное лечение	Лечение, рекомендованное моделью		
	фармакотерапия	крессэктомия	флебэктомия
Фармакотерапия (n, (%))	10 (35,5%)	11 (35,5%)	8 (30,8%)
Крессэктомия (n, (%))	5 (17,2%)	20 (64,5%)	6 (23,1%)
Флебэктомия (n, (%))	6 (20,7%)	10 (32,3%)	10 (38,5%)

Примечание – в ячейках представлено количество людей из группы, указанной в строке, которым рекомендован метод лечения, указанный в столбце на основании предложенной предиктивной модели.

Среди пациентов, у которых новая и оригинальная группы совпадают, наблюдается более быстрое улучшение ряда изучаемых параметров (физического, социального факторов и показателей ВАШ) и сопоставимая эффективность по болевому и психологическому факторам, что доказывает большую эффективность математически рекомендованного метода лечения (Рисунок 28).



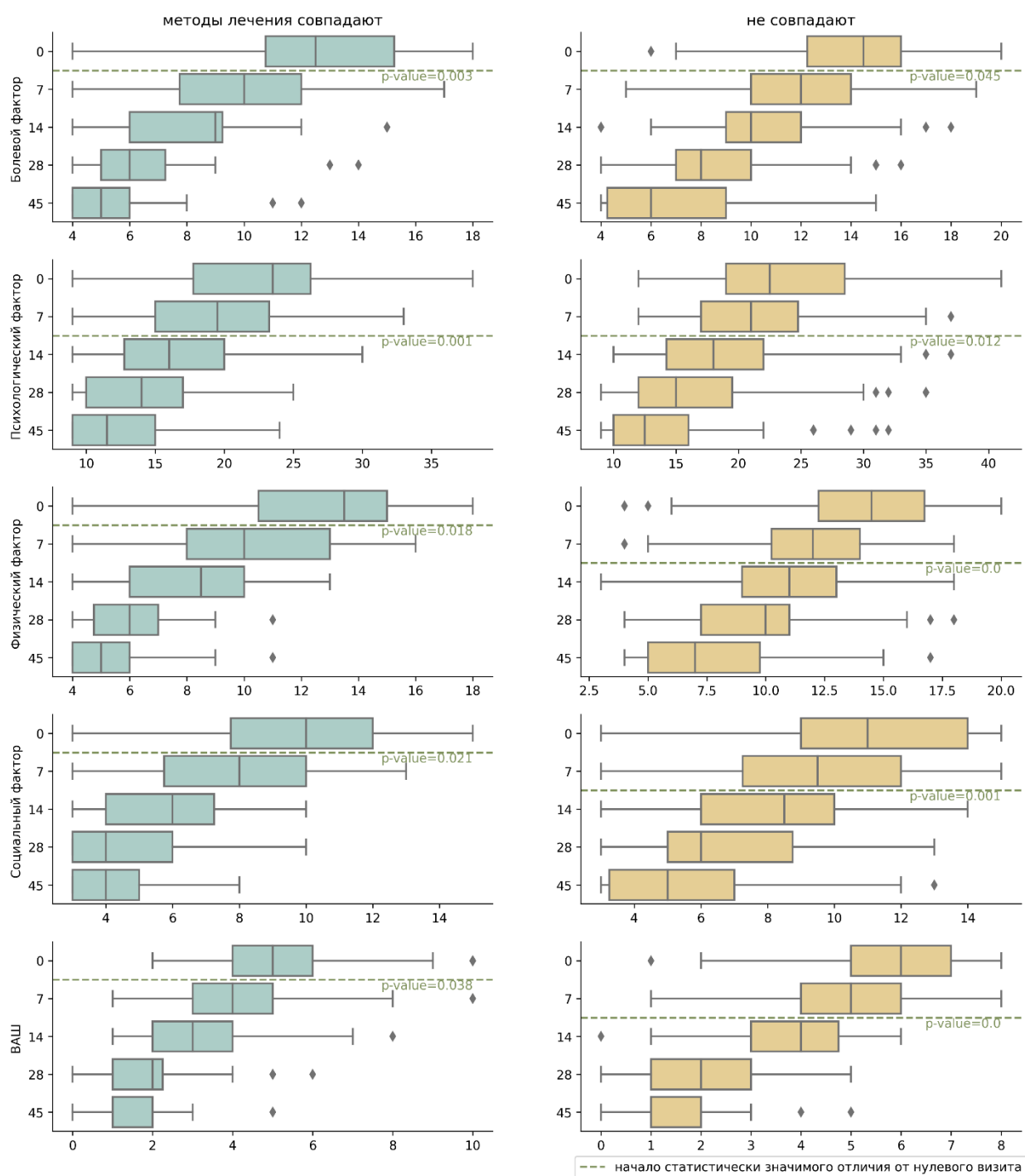


Рисунок 28 – Динамика нормализации болевого, психологического, физического, социального факторов и показателей ВАШ у пациентов, у которых используемая тактика и тактика лечения, предложенная на основании предиктивной модели, совпали и НЕ совпали (с поправками на пол и возраст пациентов)

Примечание – Ящики с усами для контрольных дней по 5 измеряемым факторам среди участников с совпавшими рекомендуемой моделью и оригинальным методом лечения (первая колонка) и переопределенными в другую группу (вторая колонка).

### 3.5 Фармакоэкономический анализ результатов различных вариантов лечения пациентов с тромбозом поверхностных вен нижних конечностей

Исследуемые группы статистически значимо отличались по количеству пациентов, для которых были открыты листы временной нетрудоспособности (ЛВН) ( $\chi^2=8,254$ ;  $p=0,016$ ) (критерий  $\chi^2$ ) (Рисунок 29). Статистически значимых отличий в сроках госпитализации между группой кроссэктомии и флебэктомии обнаружено не было ( $p=0,353$ ) (критерий Манна-Уитни), сравнение с группой фармакотерапии не выполнялось, так как в последней терапия проводилась амбулаторно (Рисунок 30). При этом статистически значимых отличий в длительности периодов, на которые были открыты листы временной нетрудоспособности, обнаружено не было ( $p=0,569$ ) (критерий Крускала-Уоллиса)) (Рисунок 31).

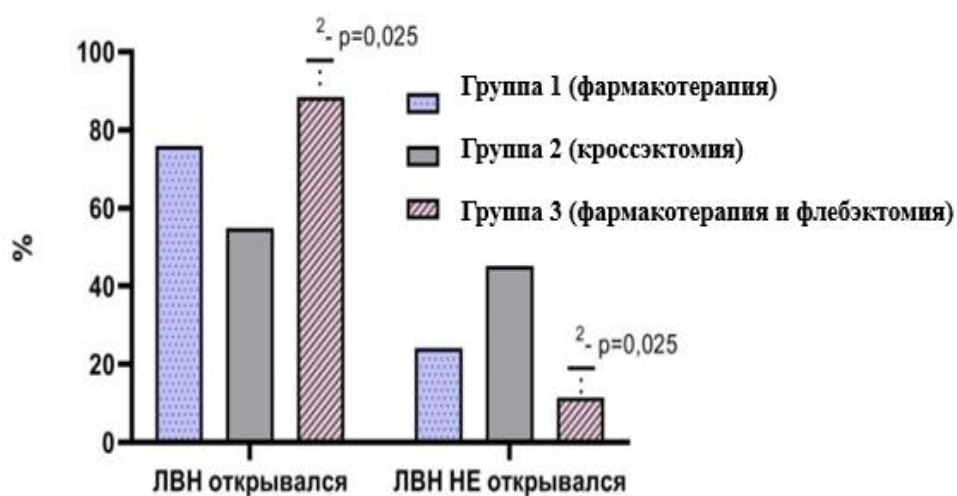


Рисунок 29 – Количество пациентов, для которых были открыты ЛВН (%)

Примечание – 2 – уровень значимости  $<0,05$  ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой № 2, ЛВН – лист временной нетрудоспособности.

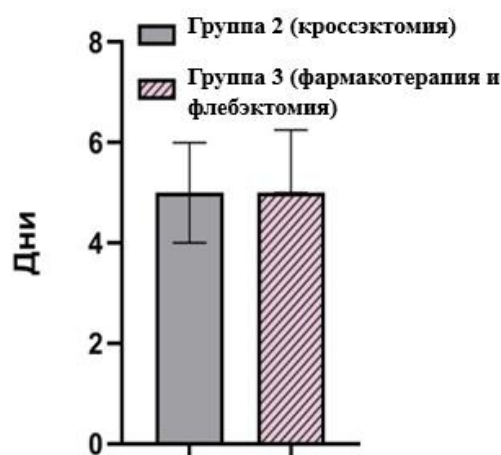


Рисунок 30 – Сроки госпитализации (в днях) (Media [Iq; uq])

Примечание – нет статистически значимых отличий (уровень значимости  $>0,05$  ( $p > 0,05$ )).

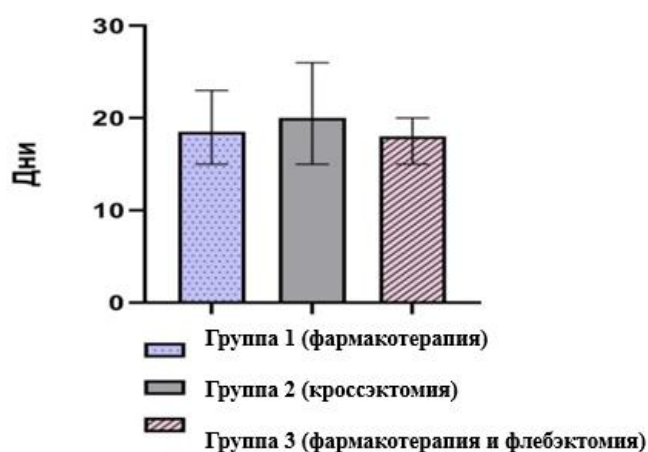


Рисунок 31 – Длительность периода, на который были открыты листы временной нетрудоспособности (в днях) (Media [Iq; uq])

Примечание – нет статистически значимых отличий (уровень значимости  $>0,05$  ( $p > 0,05$ )).

Статистически значимых различий между объемом выплат по листам временной нетрудоспособности ( $p = 0,300$ ) (критерий Крускала-Уоллиса) (Рисунок 32) и стоимостью нахождения в стационаре при выполнении крессэктомии и флебэктомии ( $p=0,353$ ) (критерий Манна-Уитни) (Рисунок 33) (лечение в группе фармакотерапии проводилось амбулаторно) в изучаемых группах обнаружено не было.

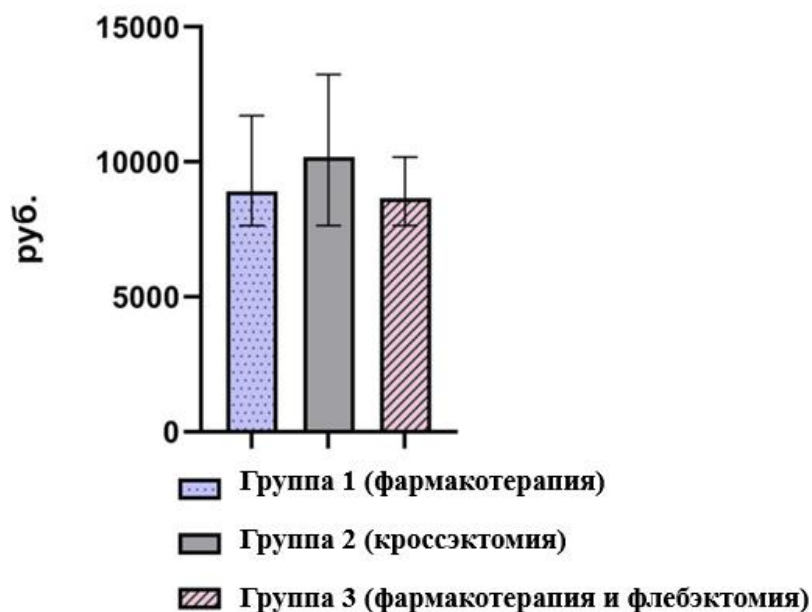


Рисунок 32 – Выплаты по листам временной нетрудоспособности (руб.)  
(Media [Iq; uq])

Примечание – нет статистически значимых отличий (уровень значимости  $>0,05$  ( $p >0,05$ )).

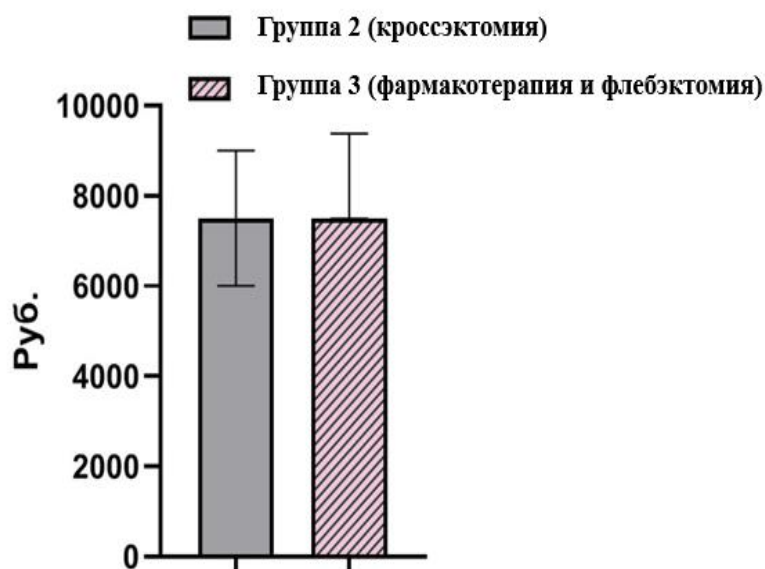


Рисунок 33 – Стоимость нахождения в стационаре (руб.) (Media [Iq; uq])

Примечание – нет статистически значимых отличий (уровень значимости  $>0,05$  ( $p >0,05$ )).

### 3.6 Анализ «затраты-эффективность» для групп исследования в проспективном наблюдении

Коэффициенты «затраты-эффективность», рассчитанные при использовании в качестве показателя эффективности % пациентов без прогрессирования и рецидива на протяжении 3 месяцев после окончания фармакотерапии или хирургического вмешательства (кроссэктомии и флебэктомии) статистически значимо отличились друг от друга ( $p_{\text{media}}=0,000$ ) (критерий Крускала-Уоллиса, затем критерий Данна). Для группы фармакотерапии коэффициент СЕА был минимальный, для группы флебэктомии – максимальный ( $\text{CEA}_{\text{№1}} < \text{CEA}_{\text{№2}} < \text{CEA}_{\text{№3}}$ ). Анализ чувствительности не выявил отличий результатов исследования при изменении ряда исходных параметров (рассматриваемых в рамках данного фармакоэкономического исследования, как «изменяемые») ( $p_{1q}=0,000$ ,  $p_{uq}=0,000$ ) (критерий Крускала-Уоллиса, затем критерий Данна) (рисунок 34). Коэффициенты «затраты-эффективность», рассчитанные при использовании в качестве показателя эффективности динамики нормализации болевого, психологического, физического, социального факторов, а также показателей ВАШ (значение 0 день – значение на 45 день) для группы кроссэктомии и флебэктомии статистически значимо не отличились друг от друга, но были статистически значимо больше, чем аналогичный коэффициент для фармакотерапии ( $p_{\text{media}}=0,000$ ) (критерий Крускала-Уоллиса, затем критерий Данна). ( $\text{CEA}_{\text{№1}} < \text{CEA}_{\text{№2}} / \text{CEA}_{\text{№3}}$ ). Анализ чувствительности не выявил отличий результатов исследования при изменении ряда исходных параметров (рассматриваемых в рамках данного фармакоэкономического исследования, как «изменяемые») ( $p_{1q}=0,000$ ,  $p_{uq}=0,000$ ) (критерий Крускала-Уоллиса, затем критерий Данна) (Рисунки 34-39).

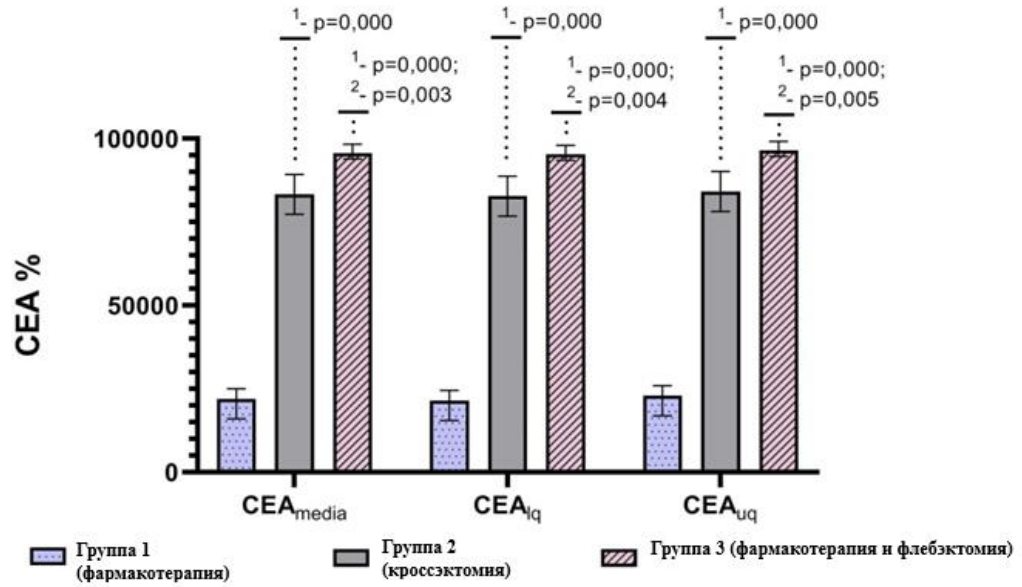


Рисунок 34 – Затраты-эффективность (CEA) (Media [lq; uq])  
(% пациентов без прогрессирования и рецидива на протяжении 3 месяцев после окончания терапии)

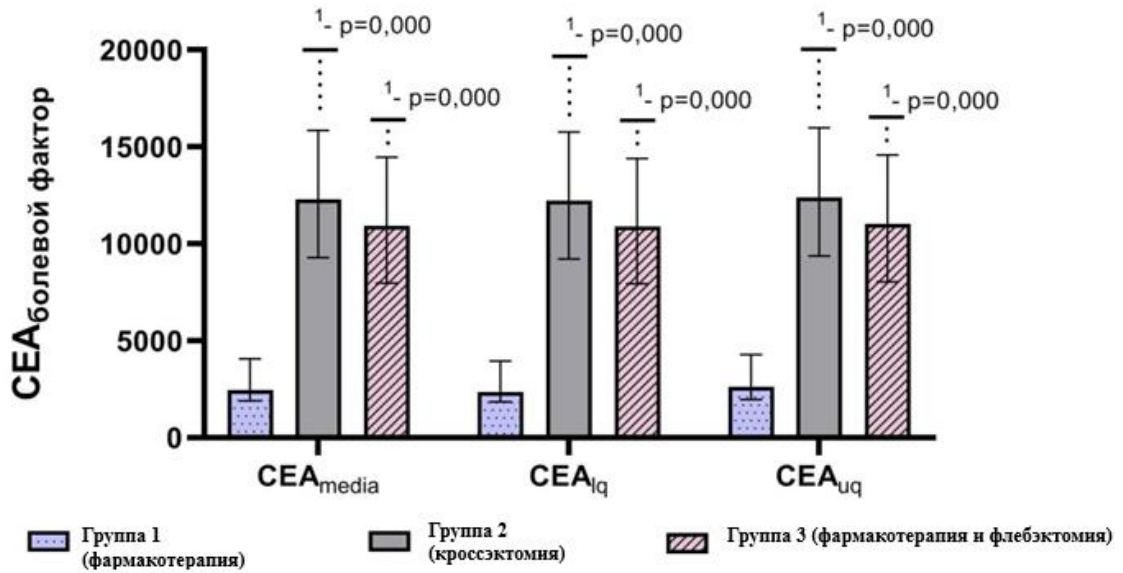


Рисунок 35 – Затраты-эффективность (CEA) (Media [lq; uq])  
(болевого фактор)

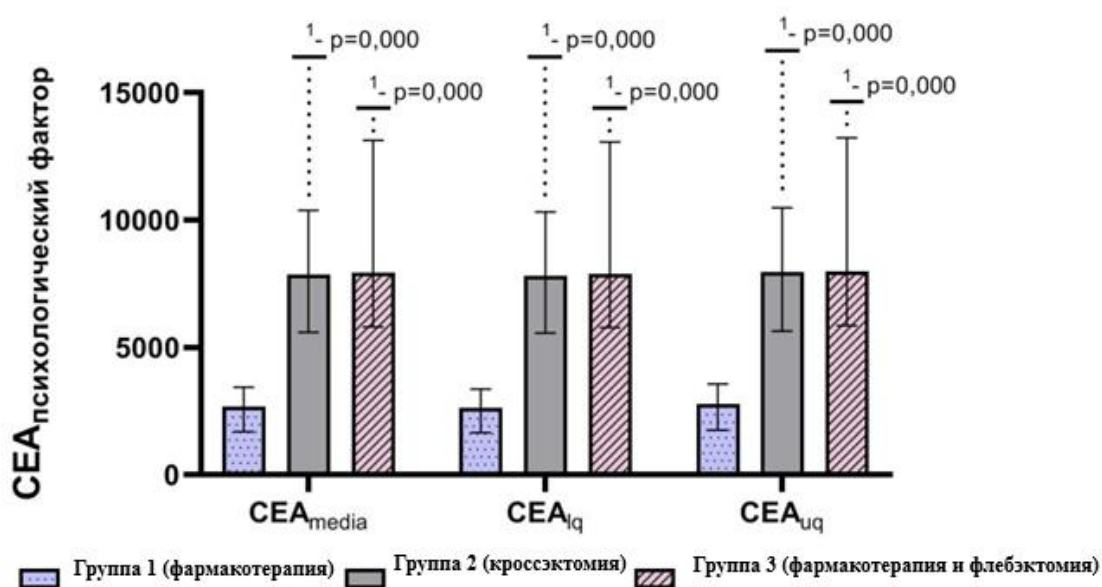


Рисунок 36 – Затраты-эффективность (СЕА) (Media [lq; uq])  
(психологический фактор)

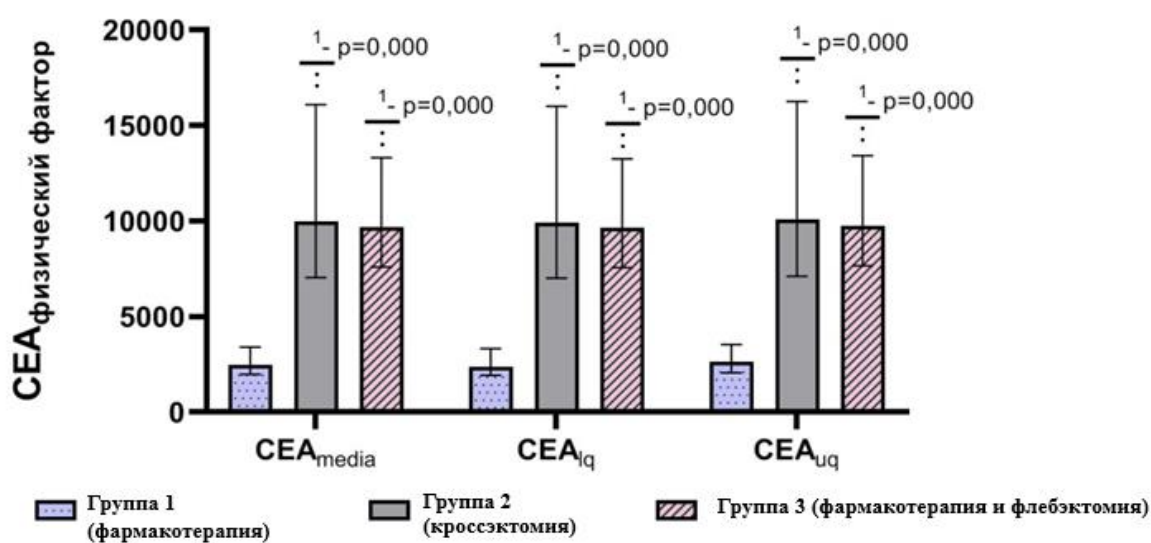


Рисунок 37 – Затраты-эффективность (СЕА) (Media [lq; uq])  
(физический фактор)

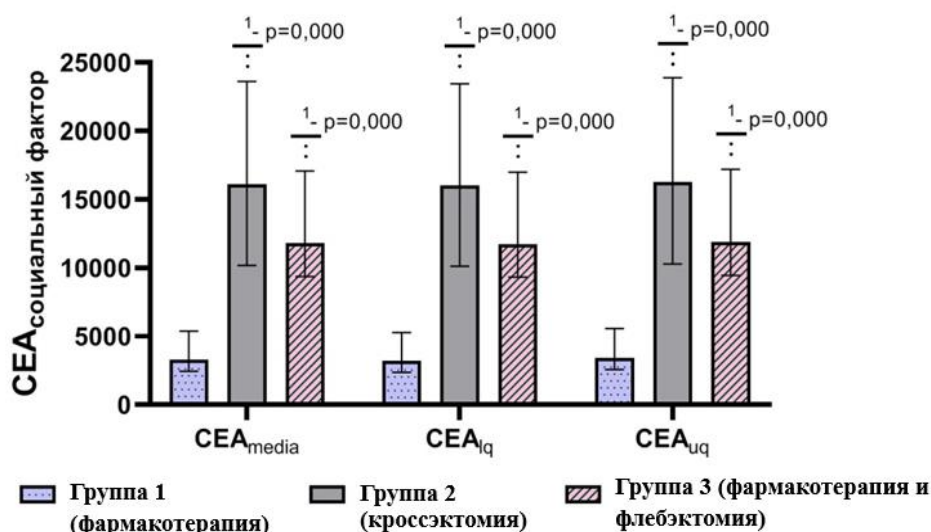


Рисунок 38 – Затраты-эффективность (CEA) (Media [lq; uq]) (социальный фактор)

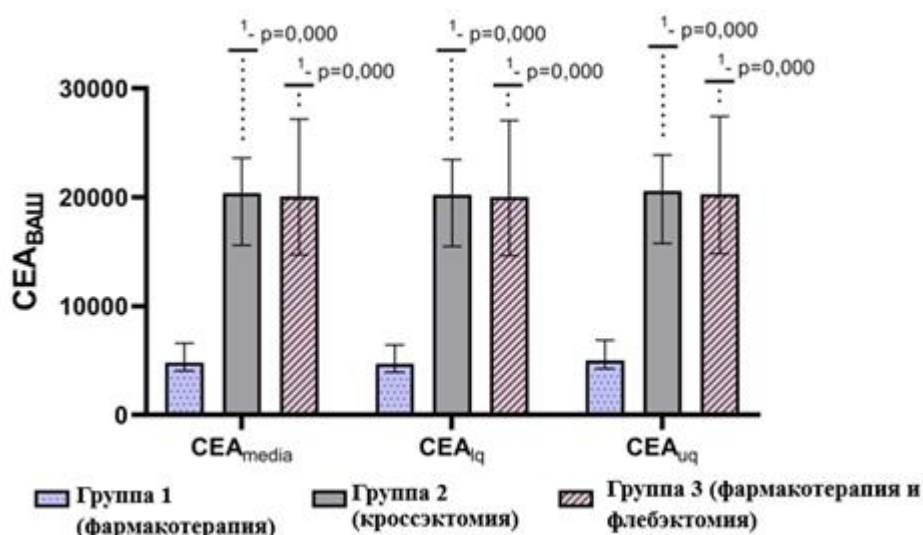


Рисунок 39 – Затраты-эффективность (CEA) (Media [lq; uq]) (ВАШ)

Примечание (Рисунки 34-39):

1- уровень значимости  $<0,05$  ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой фармакотерапии для одного уровня цен;

2- уровень значимости  $<0,05$  ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой кроссэктомии для одного уровня цен;

CEA<sub>media</sub> – медиана стоимости изменяемых в рамках данного исследования параметров;

CEA<sub>lq</sub> – нижний квартиль стоимости изменяемых в рамках данного исследования параметров;

CEA<sub>uq</sub> – верхний квартиль стоимости изменяемых в рамках данного исследования параметров.



Анализ структуры групп фармакотерапии, кроссэктомии и флебэктомии показал, что по основной массе анализируемых показателей пациенты в данных группах были идентичны. Были выявлены статистически значимые отличия ( $p=0,001$ ) (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), затем критерий Ньюмена-Кейлса) в возрастной структуре групп кроссэктомии и флебэктомии, усредненный возраст пациентов в последней был на 15 лет меньше, чем в группе кроссэктомии. Также в группе флебэктомии по сравнению с группой кроссэктомии было статистически значимо больше (на 1,61 раза ( $p=0,025$ )) (двухсторонний точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони) пациентов, для которых открывались листы временной нетрудоспособности. Объяснение последнего может заключаться в том, что возрастная структура группы флебэктомии представлена более молодыми пациентами, а следовательно, более активно реализующими трудовую деятельность.

При использовании для фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» в качестве показателя клинической эффективности % пациентов без прогрессирования и рецидива на протяжении 3 месяцев после окончания терапии установлено, что значение коэффициента СЕА тактики фармакотерапии статистически значимо меньше, чем для кроссэктомии (меньше на 267% - 285% (с учетом анализа чувствительности)) ( $СЕА_{\text{фармакотерапии}} < СЕА_{\text{кроссэктомии}}$ ) и флебэктомии (меньше на 320% - 342% (с учетом анализа чувствительности)) ( $СЕА_{\text{фармакотерапии}} < СЕА_{\text{флебэктомии}}$ ). При этом, коэффициент СЕА тактики кроссэктомии был статистически значимо меньше, чем флебэктомии (меньше на 15% (с учетом анализа чувствительности)) ( $СЕА_{\text{фармакотерапии}} < СЕА_{\text{кроссэктомии}} < СЕА_{\text{флебэктомии}}$ ).

При использовании в качестве показателя клинической эффективности динамики нормализации болевого, психологического, физического, социального факторов и показателей ВАШ (значение 0 день – значение на 45 день) значение коэффициентов СЕА тактики фармакотерапии было статистически значимо меньше, чем коэффициентов «затраты-эффективность» кроссэктомии ( $СЕА_{\text{болевого фактора}}$  меньше на 369% - 413%;  $СЕА_{\text{психологического фактора}}$  меньше на 187% - 198%;

$CEA_{\text{физического фактора}}$  меньше на 281% - 317%;  $CEA_{\text{социального фактора}}$  меньше на 376% - 396%;  $CEA_{\text{ВАШ}}$  меньше на 312% - 329% (с учетом анализа чувствительности) и флебэктомии ( $CEA_{\text{болевого фактора}}$  меньше на 317% - 358%;  $CEA_{\text{психологического фактора}}$  меньше на 188% - 201%;  $CEA_{\text{физического фактора}}$  меньше на 269% - 305%;  $CEA_{\text{социального фактора}}$  меньше на 248% - 264%;  $CEA_{\text{ВАШ}}$  меньше на 306% - 324% (с учетом анализа чувствительности)). Между коэффициентами  $CEA$  кроссэктомии и флебэктомии не было выявлено статистически значимых отличий ( $CEA_{\text{фармакотерапии}} < CEA_{\text{кроссэктомии/флебэктомии}}$ ).

Данные, полученные при использовании в качестве показателей клинической эффективности терапии ТФПВ нижних конечностей наличия рецидива/прогрессирования заболевания на протяжении 3-х месяцев после окончания лечения, динамики нормализации болевого, психологического, физического, социального факторов и показателя ВАШ указывают на то, что экономически целесообразно проводить терапию ТФПВ нижних конечностей в условиях (состоянии пациента), позволяющих использовать фармакотерапию, для которой требуются наименьшие затраты для достижения единицы эффективности. При этом фармакоэкономическая эффективность кроссэктомии и флебэктомии сопоставимы.

## Клинические примеры

В данном разделе будут представлены клинические примеры, демонстрирующие основные результаты, полученные в ходе данного исследования.

### Клинический пример № 1

Пациентка М. 50 лет обратилась к сосудистому хирургу в приемный покой с жалобами на наличие изменения цвета кожных покровов, уплотнения в проекции варикознорасширенных вен на бедре и голени слева. Вышеперечисленные жалобы возникли 12 дней назад. Из анамнеза: длительное время страдает варикозным расширением вен нижних конечностей, симптомы тромбофлебита возникли впервые, ранее принимала венотоники, не регулярно носила эластическую компрессию.

При осмотре пациента выявлены плотные, болезненные, варикознорасширенные вены на бедре с наличием гиперпигментации в проекции последних (рисунок 40). На н/к пульс периферический, симптомы ТГВ отрицательные с обеих сторон.

Клинический диагноз: стихающий варикотромбофлебит БПВ и притоков на левой нижней конечности.

По данным УЗИ выявлены тромботические массы в стволе БПВ до с/3 бедра, а также в варикознорасширенных притоках (Рисунок 41,42).

Учитывая низкий риск перехода тромботических масс на глубокие вены, согласие пациента к проведению антикоагулянтной терапии в течении 45 дней и отсутствие противопоказаний к антикоагулянтной терапии пациенту назначено лечение в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению тромбофлебита поверхностных вен (Ривароксабан 10 мг 1 р/д 45 дней, пероральный прием НПВС в течение 7 дней, венотоник, НПВС-содержащие мази местно, эластичная компрессия II класс), а также контрольные осмотры с

выполнением УЗИ и оценки качества жизни по опроснику CIVIQ 20 (Таблица 13) и ВАШ (Таблица 14) через 7, 14, 28, 45 дней с момента обращения. По данным УЗИ вен нижних конечностей на протяжении всего периода наблюдения (отсутствие роста проксимальной границы тромботических масс, а также наличие признаков реканализации по ЦДК), субъективной оценки самочувствия пациента, а так же на основании полученных данных в результате опроса по ВАШ и CIVIQ 20, отмечалась положительная динамика на протяжении всего лечения. Динамика качества жизни пациента представлена в Таблицах 13, 14.



Рисунок 40 – Варикотромбофлебит БПВ на бедре и на голени слева

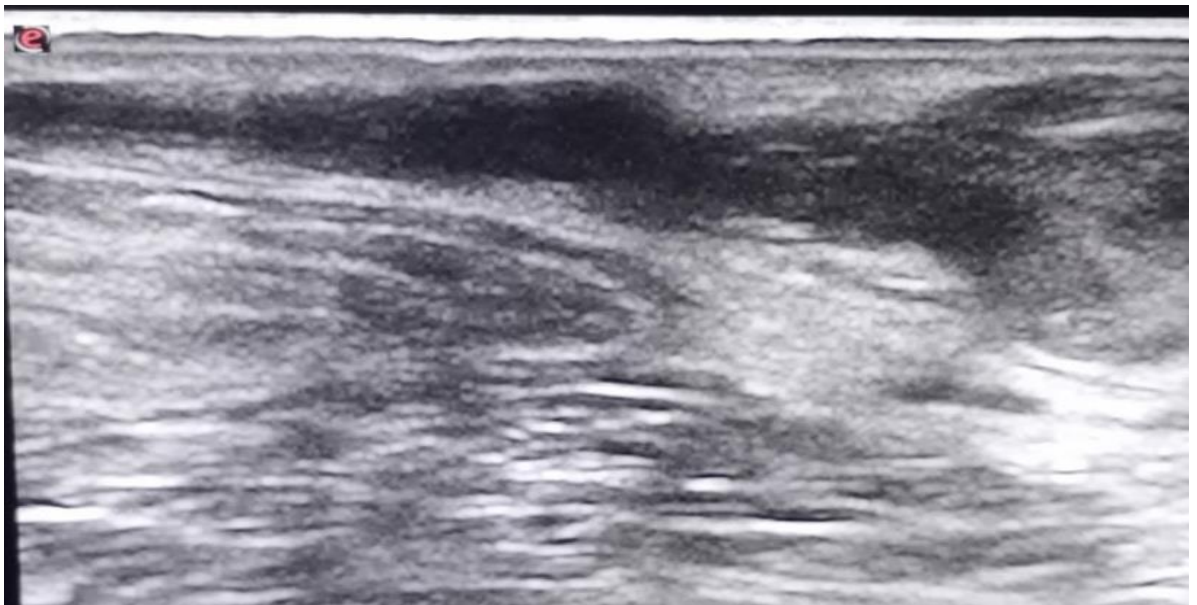


Рисунок 41 – Ультразвуковая ангиосканограмма. Тромбоз варикозноизмененного ствола БПВ

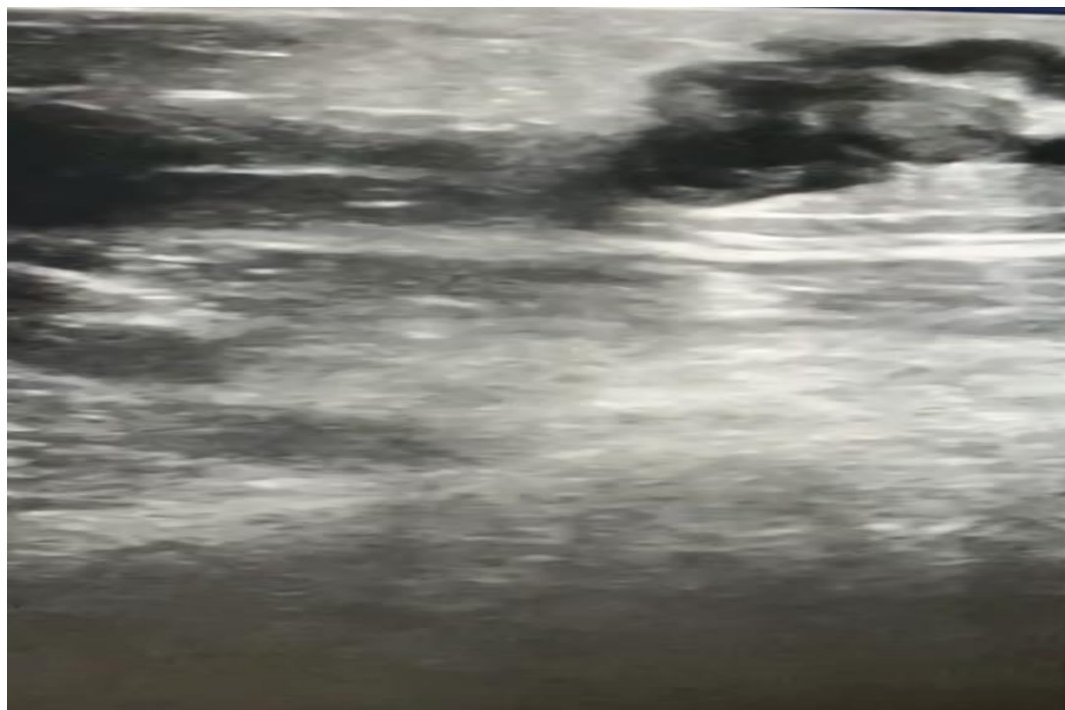


Рисунок 42 – Ультразвуковая ангиосканограмма. Тромботические массы в просвете БПВ и варикознорасширенных притоков

Таблица 13 – Динамика показателей качества жизни (в баллах)

День наблюдения	Болевой фактор	Психологический фактор	Физический фактор	Социальный фактор
0	16	27	14	11
7	6	23	8	5
14	6	20	4	5
28	6	17	4	5
45	4	15	4	5

В Таблице 13 представлена динамика показателей качества жизни на различных сроках заболевания, полученная в результате проведенного опроса с использованием опросника CIVIQ 20, в день обращения и в каждый последующий день контрольного опроса пациента на 7, 14, 28 и 45 сутки после первого визита. Нами были изучены показатели болевого, психологического, физического и социальных факторов. Полученные данные отражают положительную динамику – снижение количества баллов во всех исследуемых факторах, следует отметить, что в данном клиническом случае отмечается снижение показателей болевого, физического и социального факторов на 7 сутки после начала консервативной

терапии. Этот клинический пример подтверждает эффективность консервативной терапии, не только отсутствием рецидива или прогрессирования заболевания во время лечения, но и наличием положительной динамики в короткие сроки (через 7 суток с момента начала лечения).

В Таблице 14 отражены значения по ВАШ в день обращения и на 7, 14, 28, 45 сутки с момента обращения. Положительная динамика наблюдается на 7 сутки с момента начала лечения. Полученные данные свидетельствуют об эффективности проведенного лечения- снижение показателей болевых ощущений на всех этапах контрольного опроса с полным регрессом болевых ощущений к концу курса консервативной терапии.

Таблица 14 – Динамика показателей по ВАШ (в баллах)

День наблюдения	0	7	14	28	45
Количество баллов по ВАШ	9	2	2	2	1

Данный клинический пример показывает безопасность и эффективность применения консервативной терапии при регулярном УЗ-контролем и наблюдением у сосудистого хирурга.

К сожалению, не все пациенты комплаентны к назначенному лечению, не во всех клинических случаях возможно осуществить регулярный осмотр, на протяжении всего курса консервативной терапии. В данной ситуации оптимальным выбором становится оперативная тактика лечения пациентов с тромбозом поверхностных вен нижних конечностей.

### **Клинический пример № 2**

Пациентка Н. 53 лет доставлена бригадой скорой медицинской помощи. Поводом для обращения послужило наличие жалоб на покраснение, уплотнение по внутренней поверхности бедра, беспокоящее в течение 7 дней. При осмотре выявлен гиперемизированный, плотный, болезненный тяж в проекции большой

подкожной вены (Рисунок 43). На н/к пульс периферический, симптомы ТГВ отрицательны с обеих сторон.



Рисунок 43 – Тромбофлебит БПВ на голени и бедре слева

Выполнено УЗИ вен нижних конечностей: выявлен тромбоз БПВ с проксимальной границей тромботических масс на расстоянии менее чем 3 см от СФС (Рисунок 44).

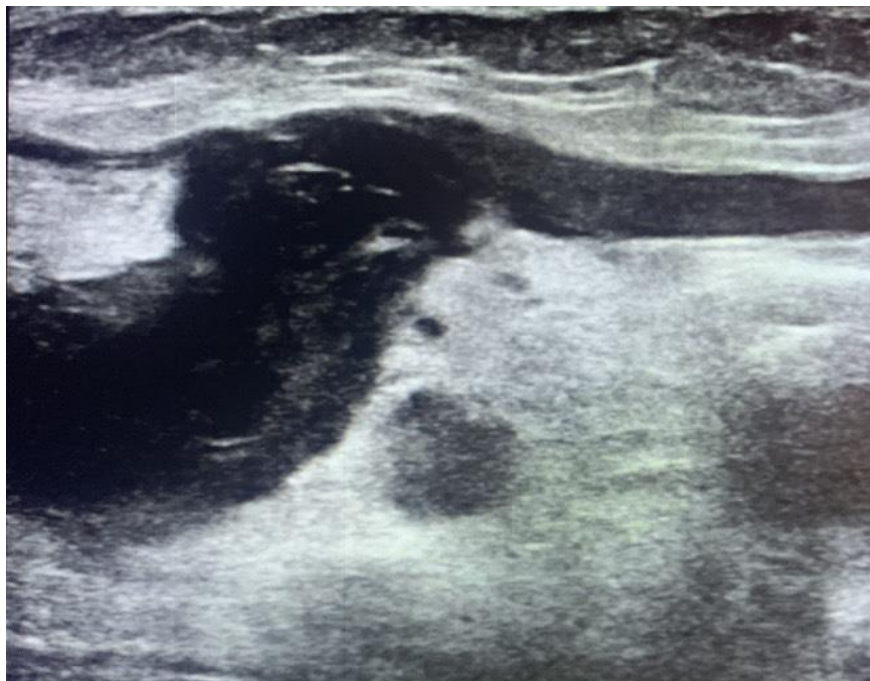


Рисунок 44 – Ультразвуковая ангиосканограмма. Тромботические массы в просвете БПВ на расстоянии менее чем 3 см от СФС

Установлен диагноз: Острый тромбоз большой подкожной вены слева с расположением проксимальной границы тромботических масс на расстоянии менее 3 см от СФС.

В связи с низкой комплаентностью пациентки, отсутствием возможности для выполнения УЗИ контроля на протяжении всего периода консервативной терапии и наличия высокого риска распространения тромботических масс на систему глубоких вен, было принято решение о выполнении экстренного оперативного вмешательства – кроссэктомии (Рисунок 45).

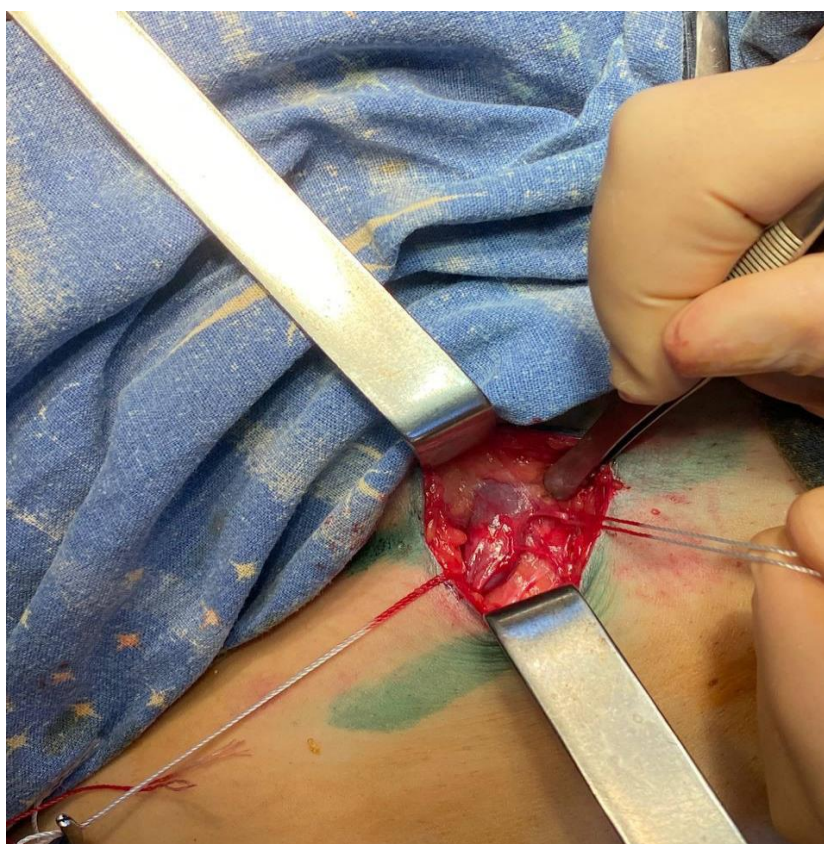


Рисунок 45– Операционное фото. Этап операции кроссэктомия

Послеоперационный период протекал без осложнений. В дополнение к оперативному лечению пациенту была назначена комплексная терапия, включающая в себя: НПВС, как местного, так и системного воздействия, эластичную компрессию II класса, антикоагулянтную терапию в послеоперационном периоде, а также венотоники. На протяжении всего лечения выполнялась оценка динамики качества жизни с помощью опросника CIVIQ20 (Таблица 15) и ВАШ (Таблица 16).



Пациентка выписана на 8 сутки после снятия швов. В послеоперационном периоде не наблюдалось каких-либо осложнений возможных при хирургическом вмешательстве (лимфорей, нагноение, парестезии). В отдаленном периоде наблюдения (3 месяца) рецидива или прогрессирования заболевания не выявлено. В Таблице 17 отражена динамика качества жизни пациента на протяжении периода наблюдения.

Таблица 15– Динамика показателей качества жизни (в баллах)

День наблюдения	Болевой фактор	Психологический фактор	Физический фактор	Социальный фактор
0	18	41	19	15
7	14	37	14	14
14	13	35	12	13
28	12	35	10	12
45	12	32	8	12

Данные получены при помощи опросника CIVIQ 20, в котором оценивался болевой, психологический, физический и социальный факторы. Положительная динамика-снижение показателей всех изучаемых факторов, отмечается уже на 7 сутки с момента выполнения оперативного вмешательства. Следует отметить, что в каждом из изучаемых факторов, разница между значениями на протяжении всего периода наблюдения не велика. Можно предположить, что данная особенность динамики качества жизни характерна для этой группы пациентов, так как во время кроссэктомии не происходит удаления тромбированного сегмента подкожной вены, что может потребовать большего количества времени для стихания воспалительного процесса в тромбированных поверхностных венах и улучшения показателей качества жизни.

В Таблице 16 отражена динамика показателей боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в первый день обращения, а также на 7, 14, 28, 45 сутки наблюдения.

Таблица 16 – Динамика показателей по ВАШ (в баллах)

День наблюдения	0	7	14	28	45
Количество баллов по ВАШ	7	6	5	4	4

Как видно из полученных данных, на протяжении всего периода наблюдения отмечалась положительная динамика – уменьшение показателей болевых ощущений. В данном клиническом случае, показатели ВАШ, также, как и значения, ранее изучаемых факторов, влияющих на качество жизни, не имеют резко положительной динамики.

Данный клинический случай демонстрирует необходимость выполнения кроссэктомии при отсутствии возможности проведения консервативной терапии и наблюдения за пациентом в динамике при наличии высокого риска перехода тромботических масс на систему глубоких вен.

### **Клинический пример № 3**

Пациент Н. 34 лет обратился на амбулаторный прием к сосудистому хирургу. На протяжении 5 дней его беспокоили боли, покраснение по внутренней поверхности бедра на правой нижней конечности. При осмотре выявлен плотный, гиперемированный, болезненный тяж в проекции БПВ, симптомы ТГВ отрицательные с обеих сторон (Рисунок 46).



Рисунок 46 – Тромбофлебит БПВ на правой нижней конечности

На УЗИ вен нижних конечностей выявлены тромботические массы в просвете БПВ в нижней трети бедра и голени, а также в варикозно расширенных притоках на голени (Рисунок 47).



Рисунок 47 – Ультразвуковая ангиосканограмма. Тромботические массы в просвете БПВ и варикозно расширенных притоков на бедре

Клинический диагноз: Острый варикотромбофлебит БПВ и притоков на правой нижней конечности.

В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению тромбофлебита поверхностных вен было назначено лечение: Ривароксабан 10 мг 1р/д 45 дней, НПВС системного действия, а также НПВС содержащие мази местно, эластическая компрессия 2 класс. Было принято решение о выполнении флебэктомии в плановом порядке, после стихания воспалительного процесса. На 7 сутки после обращения выполнен УЗ-контроль: отрицательная динамика отсутствует. Наблюдается снижение гиперемии, гипертермии кожных покровов

над тромбированным сегментом подкожной вены, снижение болезненности в области возникшего тромбофлебита поверхностной вены, пациент также отмечает улучшение состояния нижней конечности по сравнению с момента начала лечения. Вышеперечисленные признаки говорят об эффективности проводимой терапии и о стихании воспалительного процесса. Запланирована флебэктомия в плановом порядке.

На 9 сутки с момента обращения выполнена флебэктомия: короткий стриппинг БПВ дон/3 бедра, минифлебэктомия варикозноизмененных и тромбированных притоков БПВ на бедре и на голени (Рисунок 48).



Рисунок 48 – Операционное фото.

Минифлебэктомия тромбированных притоков на голени

Послеоперационный период проходил без осложнений. Оценка качества жизни выполнялась во время контрольных визитов на 7, 14, 28, 45 сутки с

момента обращения. Динамика качества жизни изучалась при помощи опросника CIVIQ 20 (Таблица 17) и ВАШ (Таблица 18).

Таблица 17 – Динамика показателей качества жизни (в баллах)

День наблюдения	Болевой фактор	Психологический фактор	Физический фактор	Социальный фактор
0	15	32	19	13
7	11	25	13	10
14	10	25	20	9
28	5	20	8	6
45	4	10	5	4

В Таблице 17 отражена положительная динамика – снижение показателей всех изучаемых факторов, отмечается уже на 7 сутки. Обращает на себя внимание, что, на 14 сутки наблюдения (5 сутки с момента проведения оперативного вмешательства), отмечается ухудшение качества жизни или отсутствие выраженной положительной динамики, как в предыдущих группах наблюдения. Данная особенность может быть обусловлена выполнением флэбэктомии, что может отразиться на показателях качества жизни в ближайшем послеоперационном периоде. В более отдаленных периодах наблюдения после оперативного вмешательства, на 28, 45 сутки мы видим исключительно положительную динамику – снижение выраженности клинических проявлений заболевания, а также улучшение показателей качества жизни по данным опросников, применяемых в исследовании. К концу наблюдения, на 45 сутки, почти все изучаемые факторы пришли к минимально возможным значениям, что означает отсутствие жалоб и нормализацию качества жизни.

В Таблице 18 отражена динамика показателей ВАШ в первый день обращения, а также на 7, 14, 28, 45 сутки наблюдения. Как видно из полученных данных, на протяжении всего периода наблюдения отмечалась положительная динамика – уменьшение показателей болевых ощущений, с полным регрессом на 45 день наблюдения.

Таблица 18 – Динамика показателей по ВАШ (в баллах)

День наблюдения	0	7	14	28	45
Количество баллов по ВАШ	7	6	5	2	0

Данный клинический пример показывает, что своевременное обращение к сосудистому хирургу, назначение консервативной терапии в полном объеме и регулярное наблюдение с последующим выполнением флебэктомии, является полноценным лечением тромбофлебита в бассейне БПВ с устранением рефлюкса, варикознорасширенных вен и профилактикой рецидива и прогрессирования заболевания в отдаленном периоде, которое позволяет в течении одной госпитализации провести радикальное лечение варикозной болезни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей является одной из самых распространенных патологий в сосудистой хирургии. ТФПВ в общей популяции регистрируют с частотой 0,3–0,6 случая на 1000 человеко-лет. У лиц старшего возраста встречаемость данной патологии возрастает, достигая 0,7–1,5 случая на 1000 человеко-лет. Тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей ежегодно диагностируется у мужчин до 30 лет в 0,05 случаях на 1000 пациентов ежегодно. У женщин показатели значительно выше, до 30 лет данное заболевание встречается у 0,31 на 1000 женщин. С возрастом увеличивается и частота выявления тромбофлебита поверхностных вен – 2,2 случая на 1000 женщин. Наличие такой патологии как, варикозная болезнь вен нижних конечностей увеличивает вероятность возникновения ТФПВ. Частота возникновения тромбофлебита в данной ситуации составляет от 70 (0,07%) до 160 (0,16%) на 100 000 жителей РФ в год.

До настоящего времени не перестают быть актуальными вопросы выбора наиболее безопасного и эффективного метода лечения данного заболевания. Актуальность данной темы подтверждают многочисленные исследования, число которых, продолжает увеличиваться и по настоящее время.

На протяжении длительного периода времени, оперативное вмешательство было основной и наиболее изученной тактикой ведения пациентов, роль консервативной терапии уходила на второй план. Наблюдая эволюцию методик лечения тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей, мы видим, что хирургические методы лечения уступают место консервативной терапии. В настоящий момент, показаний к оперативному вмешательству немного и изучая современные публикации, мы также видим, что данный метод лечения, применяется редко. Чаще всего, он рассматривается как метод удаления варикознорасширенных вен и устранения рефлюкса в поверхностных венах в комбинации с консервативной терапией. В данном подходе к лечению пациентов с ТФПВ остается дискуссионным вопрос выбора стадии заболевания, в которую

необходимо провести оперативное вмешательство. Изучив различные источники литературы, мы видим, что единого мнения по этому вопросу не существует.

В рамках данной диссертации было выполнено исследование, состоящее из двух частей: ретроспективной и проспективной.

Ретроспективная часть исследования направлена на анализ результатов, пролеченных пациентов с диагнозом «Острый восходящий тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей».

Критерием включения в исследование послужила локализация тромботических масс в просвете БПВ выше щели коленного сустава. На момент выполнения оперативного вмешательства, в актуальных на тот момент клинических рекомендациях, было указано, что данной группе пациентов показано проведение оперативного вмешательства. Проанализированы истории болезни 416 пациентов, прооперированных в экстренном порядке, которым было выполнено оперативное вмешательство в различных объемах (кроссэктомия, тромбэктомия из сафено-бедренного соустья, резекция большой подкожной вены).

Следует отметить, что более чем у половины пациентов отмечалось наличие варикозной болезни вен нижних конечностей. Большая часть исследуемых – женщины  $n=267$  (64,2%). По результатам исследования было выявлено 6 осложнений: 1 случай (0,24%) ТГВ контралатеральной нижней конечности. У 5 человек (1,2%) отмечен инфильтрат и лимфорея в области послеоперационных ран. Случаев геморрагических осложнений, летальных исходов от любых причин и эпизодов тромбоэмболии легочной артерии не наблюдалось. Полученные результаты говорят о том, что оперативное вмешательство при остром восходящем тромбофлебите является безопасным и эффективным методом профилактики рецидивов ВТЭО и прогрессирования заболевания.

Вторая часть представлена проспективным исследованием, в котором были изучены результаты различных методов лечения тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей. Пациенты были разделены на 3 группы.

Группа 1 (фармакотерапия) ( $n=29$ ). Консервативная терапия согласно



клиническим рекомендациям. Оценка качества жизни по ВАШ и опроснику CIVIQ 20. Фармакоэкономический анализ полученных результатов.

Группа 2 (кроссэктомия) (n=31). Хирургический метод лечения-кроссэктомия. Консервативная терапия в послеоперационном периоде. Оценка качества жизни по ВАШ и опроснику CIVIQ 20. Фармакоэкономический анализ полученных результатов. УЗ-контроль вен нижних конечностей в конце наблюдения, при отсутствии симптомов рецидива или прогрессирования заболевания.

Группа 3 (фармакотерапия и флебэктомия) (n=26). Консервативная терапия согласно клиническим рекомендация по лечению тромбоза поверхностных вен до стихания воспалительного процесса, затем, флебэктомия. Выполнялся УЗ-контроль, оценка качества жизни по ВАШ и опроснику CIVIQ 20.

Согласно полученным данным, в группах, в которых использовались хирургические методы выявлено по 1 случаю лимфореи, что составила 3,2% после кроссэктомии и 3,8% после венэктомии, и 1 случай (3,8%) парестезии по ходу удаленной большой подкожной вены.

Анализируя частоту встречаемости осложнений, характерных для оперативного вмешательства в виде лимфореи и парестезии, после выполнения кроссэктомии (группа 2) и флебэктомии (группа 3) статистически значимых различий в группах сравнения не выявлено ( $p=1,0000$ ). Случаев нагноения, а также других инфекционных осложнений в области послеоперационных ран не зарегистрировано. Сравнивая полученные данные с результатами ретроспективной части диссертационного исследования необходимо отметить, что в абсолютных значениях частота осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, частота ТГВ встречались в единичных наблюдениях. Но в процентном исчислении в проспективном исследовании изучаемые параметры выше из-за малой выборки групп, что можно отнести к ограничениям этого исследования.

Но учитывая, что основной задачей данной части исследования было сравнить между собой различные варианты лечения пациентов с тромбозом

поверхностных вен, можно сделать вывод, что все рассматриваемые методы лечения сопоставимо между собой по эффективности и безопасности.

Анализ динамики (с поправками на пол и возраст пациентов, методом линейной регрессии) болевого, психологического, физического, социального факторов и показателей ВАШ по сравнению с исходными показателями внутри каждой группы установил, что в группе фармакотерапии статистически значимые изменения психологического фактора наблюдались уже на 7-й контрольный день ( $p=0,024$ ), в то время как в группах кроссэктомии и флебэктомии только на 14-е сутки. В группах фармакотерапии ( $p=0,001$ ) и флебэктомии ( $p=0,005$ ) быстрее чем в группе кроссэктомии происходила нормализация по социальному фактору, так как статистически значимые отличия по сравнению с исходными значениями были выявлены уже на 7-й контрольный день и в то время, как в группе кроссэктомии на 14-е сутки. Сравнение количества осложнений, характерных для оперативного вмешательства, не выявило статистически значимых отличий ( $p=0,7$ ).

В рамках данного исследования был выполнен фармакоэкономический анализ и сравнение результатов полученных данных среди исследуемых групп. Кроме показателей эффективности и безопасности лечения пациентов с ТФПВ нижних конечностей, не менее важной характеристикой изучаемых групп является фармакоэкономическая составляющая консервативной терапии, хирургического лечения, а также их комбинации. Были изучены и сравнены прямые затраты (Direct Costs) – затраты, напрямую связанные с заболеванием или медицинским вмешательством. Прямые затраты, в свою очередь, делятся на: медицинские (затраты непосредственно на лечение) и - немедицинские (дополнительные расходы). Так же проводился расчет непрямых затрат (Indirect Costs) – это затраты, связанные со снижением или утратой трудоспособности пациентом и/или лицами, осуществляющими уход за ним. Для целей фармакоэкономического анализа был выполнен анализ «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis – CEA), позволяющий определить насколько затраты на фармакотерапию, кроссэктомию (с фармакотерапией) и

флебэктомиию (с фармакотерапией) соответствуют их эффективности.

Расчет показателя «затраты-эффективность» производился по формуле:

$$CEA=(DC+IC)/Ef$$

CEA – соотношение «затраты-эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC – прямые затраты; IC – непрямые затраты; Ef – эффективность лечения.

Чем меньше соотношение «затраты-эффективность», тем менее значимые затраты производятся на единицу эффективности, следовательно, применение рассматриваемого метода лечения экономически более выгодно.

Прямые затраты (Direct Costs) – затраты, напрямую связанные с заболеванием или медицинским вмешательством. Прямые затраты, в свою очередь, делятся на медицинские (затраты непосредственно на лечение) и немедицинские (дополнительные расходы).

Непрямые затраты (Indirect Costs) – это затраты, связанные со снижением или утратой трудоспособности пациентом и/или лицами, осуществляющими уход за ним.

Статистически значимых отличий в распределении по половым признакам между группами не обнаружено  $\chi^2=0,228$  ( $p=0,892$ ) (критерий  $\chi^2$ ). В возрастной структуре изучаемых групп были выявлены статистически значимые отличия (группа кроссэктомии была статистически значимо старше группы флебэктомии  $p=0,001$ ) (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), затем критерий Ньюмена-Кейлса)). Статистически значимых отличий в наличии сопутствующих заболеваний  $\chi^2 = 1,801$  ( $p=0,406$ ) (критерий  $\chi^2$ ) и отличий в стадиях ТФПВ (острая, стихающая, стихшая) ( $p=0,572$ ) (критерий Крускала-Уоллиса)) у изучаемых групп обнаружено не было. Были выявлены статистически значимые отличия ( $p=0,001$ ) (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), затем критерий Ньюмена-Кейлса) в возрастной структуре групп кроссэктомии и флебэктомии, усредненный возраст пациентов в последней был на 15 лет меньше, чем в группе кроссэктомии. По остальным показателям пациенты, формирующие группы фармакотерапии, кроссэктомии и флебэктомии были схожи.

Эффективность терапии по показателю наличия рецидива/прогрессирования заболевания на протяжении 3-х месяцев после окончания лечения статистически значимо не отличалась ( $p=1,000$ ) (двухсторонний точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони). На основании данных, полученных в ходе выполнения исследования, была предложена модификация алгоритма выбора метода лечения, обеспечивающая максимальную эффективность по изученным показателям (болевого, психологическому, физическому, социальному факторам и показателям ВАШ). Были построены деревья решений, предсказывающие показатели болевого, психологического, физического, социального факторов и значения ВАШ на каждый из контрольных дней (7, 14, 28 и 45) в зависимости от выбранного метода лечения. Проанализировав полученные данные, было выявлено, что у 40 пациентов (46,5%) предлагаемая тактика лечения совпала с используемой, по результатам моделирования 46 (53,5%) пациентам были рекомендованы другие методы лечения. Среди пациентов, у которых вариант проведенного лечения совпадает с лечением, предложенным по результатам математического моделирования, наблюдается более быстрое улучшение ряда изучаемых параметров (физического, социального факторов и показателей ВАШ) и сопоставимая эффективность по болевому и психологическому факторам, что доказывает большую эффективность математически рекомендованного метода лечения.

Изучаемые группы статистически значимо отличались по количеству пациентов, для которых были открыты листы временной нетрудоспособности (ЛВН) ( $\chi^2 = 8,25447$  ( $p=0,016$ )) (критерий  $\chi^2$ ). В группе 1 было открыто 23 Л/Н (79,3%). В группе 2 было открыто 17 Л/Н (54,8%). В группе 3 было открыто 22 Л/Н (84,6%). Статистически значимых отличий в сроках госпитализации между группой кроссэктомии и флебэктомии обнаружено не было ( $p=0,353$ ) (критерий Манна-Уитни), сравнение с группой фармакотерапии не выполнялось, так как в последней терапия проводилась амбулаторно. При этом статистически значимых отличий в длительности периодов, на которые были открыты листы временной нетрудоспособности, обнаружено не было ( $p=0,569$ ) (критерий Крускала-

Уоллиса). Статистически значимых различий между объемом выплат по листам временной нетрудоспособности ( $p=0,300$ ) (критерий Крускала-Уоллиса) и стоимостью нахождения в стационаре при выполнении кроссэктомии и флебэктомии ( $p=0,353$ ) (критерий Манна-Уитни) (лечение в группе фармакотерапии проводилось амбулаторно) в изучаемых группах обнаружено не было. Коэффициенты «затраты-эффективность», рассчитанные при использовании в качестве показателя эффективности % пациентов без прогрессирования и рецидива на протяжении 3 месяцев после окончания фармакотерапии или хирургического вмешательства (кроссэктомии и флебэктомии) статистически значимо отличились друг от друга ( $p_{\text{media}}=0,000$ ) (критерий Крускала-Уоллиса, затем критерий Данна;  $p_{\text{media}}=0,000$  – значение для Крускала-Уоллиса).

Для группы фармакотерапии коэффициент СЕА был минимальный, для группы флебэктомии - максимальный ( $CEA_{\text{№1}} < CEA_{\text{№2}} < CEA_{\text{№3}}$ ). Анализ чувствительности не выявил отличий результатов исследования при изменении ряда исходных параметров (рассматриваемых в рамках данного фармакоэкономического исследования, как «изменяемые») ( $p_{1q}=0,000$ ,  $p_{uq}=0,000$ ) (критерий Крускала-Уоллиса, затем критерий Данна). Коэффициенты «затраты-эффективность», рассчитанные при использовании в качестве показателя эффективности динамики нормализации болевого, психологического, физического, социального факторов, а также показателей ВАШ (значение 0 день – значение на 45 день) для группы кроссэктомии и флебэктомии статистически значимо не отличились друг от друга, но были статистически значимо больше, чем аналогичный коэффициент для фармакотерапии ( $p_{\text{media}}=0,000$ ) (критерий Крускала-Уоллиса, затем критерий Данна). ( $CEA_{\text{№1}} < CEA_{\text{№2}} / CEA_{\text{№3}}$ ). Анализ чувствительности не выявил отличий результатов исследования при изменении ряда исходных параметров (рассматриваемых в рамках данного фармакоэкономического исследования, как «изменяемые») ( $p_{1q}=0,000$ ,  $p_{uq}=0,000$ ) (критерий Крускала-Уоллиса, затем критерий Данна).

Полученные данные говорят о том, что более выгодным методом лечения

является фармакотерапия, так как коэффициенты «затраты-эффективность» достижения различных показателей эффективности и безопасности проведенного лечения, рассчитанные в исследовании, для данного метода лечения меньше, чем для групп кроссэктомии и флебэктомии. В то же время, коэффициент «затрат-эффективности» кроссэктомии и флебэктомии сопоставимы и данные методы лечения не отличаются друг от друга с точки зрения фармакоэкономического анализа полученных результатов лечения.

В результате сравнения сумм, затраченных на лечение пациентов, получены статистически значимые различия между группами исследования. В группе 1 стоимость лечения была ниже на 73,7% чем во 2 группе ( $p=0,000$ ) (критерий Крускала-Уоллиса, затем критерий Данна). Между группами 1 и 3 также было получено статистически значимое отличие ( $p=0,000$ ) (критерий Крускала-Уоллиса, затем критерий Данна) разница между этими группами, в 3 группе стоимость была выше на 76,7%. Стоимость лечения пациентов во 2 группе была ниже, чем в группе 3 на 11,7% ( $p=0,007$ ) (критерий Крускала-Уоллиса, затем критерий Данна).

Коэффициенты «затраты-эффективность», рассчитанные при использовании в качестве показателя эффективности % пациентов без прогрессирования и рецидива на протяжении 3 месяцев после окончания фармакотерапии или хирургического вмешательства (кроссэктомии и флебэктомии) статистически значимо отличились друг от друга ( $p_{\text{media}}=0,000$ ) (критерий Крускала-Уоллиса, затем критерий Данна). Для группы фармакотерапии коэффициент СЕА был минимальный, для группы флебэктомии – максимальный ( $CEA_{\text{№1}} < CEA_{\text{№2}} < CEA_{\text{№3}}$ ). Анализ чувствительности не выявил отличий результатов исследования при изменении ряда исходных параметров (рассматриваемых в рамках данного фармакоэкономического исследования, как «изменяемые») ( $p_{1q}=0,000$ ,  $p_{uq}=0,000$ ) (критерий Крускала-Уоллиса, затем критерий Данна). При использовании для фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» в качестве показателя клинической эффективности % пациентов без прогрессирования и рецидива на протяжении 3 месяцев после

окончания терапии установлено, что значение коэффициента СЕА тактики фармакотерапии статистически значимо меньше, чем для кроссэктомии (меньше на 267% - 285% (с учетом анализа чувствительности)) ( $СЕА_{\text{фармакотерапии}} < СЕА_{\text{кроссэктомии}}$ ) и флeбэктомии (меньше на 320% - 342% (с учетом анализа чувствительности)) ( $СЕА_{\text{фармакотерапии}} < СЕА_{\text{флeбэктомии}}$ ). При этом, коэффициент СЕА тактики кроссэктомии был статистически значимо меньше, чем флeбэктомии (меньше на 15% (с учетом анализа чувствительности)) ( $СЕА_{\text{фармакотерапии}} < СЕА_{\text{кроссэктомии}} < СЕА_{\text{флeбэктомии}}$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Ретроспективное исследование результатов хирургического лечения пациентов с тромбозом поверхностных вен нижних конечностей, с локализацией тромботических масс в просвете магистральной подкожной вены выше щели коленного сустава, показал, что кроссэктомия является эффективным и безопасным методом профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (частота ТГВ 0,24%; ТЭЛА 0%, кровотечения 0%).

2. Частота рецидива/прогрессирования заболевания при различных вариантах лечения статистически значимо не отличалась ( $p=1,0$ ). В 1 группе выявлен 1 случай (3,45%) рецидива и 2 случая (6,9%) прогрессирования тромбоза. В группах 2 и 3 не отмечено случаев прогрессирования и рецидива тромбоза, но выявлено по 1 случаю ТГВ в каждой группе через 1,5 и 2 месяца наблюдения.

3. Частота хирургических осложнений после выполнения кроссэктомии и минифлебэктомии статистически значимо не отличались в группах сравнения ( $p=1,0$ ) и составила: 3,2% лимфорей в группе кроссэктомии, 3,8% лимфорей в группе венэктомии, 3,8% парестезий в группе венэктомии. Случаев нагноения, а также других инфекционных осложнений в области послеоперационных ран не зарегистрировано.

4. Анализ качества жизни пациентов показал, что по показателю ВАШ статистически значимые отличия были выявлены на 14 сутки между группами фармакотерапии и флебэктомии, а также между группами кроссэктомии и флебэктомии. В группе фармакотерапии показатели боли по ВАШ были ниже, чем в группе флебэктомии, что говорит о более эффективном влиянии данного метода лечения на снижение болевых ощущений ( $p=0,033$ ), а в группе кроссэктомии показатели боли ниже, чем в группе флебэктомии ( $p=0,005$ ).

5. В группе фармакотерапии ( $p=0,001$ ) и в группе венэктомии ( $p=0,005$ ) быстрее чем в группе кроссэктомии наблюдается положительная динамика значений социального фактора, а статистически значимые отличия по сравнению



с исходными значениями были выявлены уже на 7-й контрольный день, в то время как в группе кроссэктомии, только на 14-е сутки. В группе фармакотерапии статистически значимые изменения психологического фактора наблюдались уже на 7-й контрольный день ( $p=0,024$ ), в то время как в группах кроссэктомии и флебэктомии только на 14-е сутки.

6. В результате сравнения полученных данных в группах исследования, статистически значимых отличий в длительности периодов, на которые были открыты листы временной нетрудоспособности, обнаружено не было ( $p=0,569$ ). Статистически значимых различий между объемом выплат по листам временной нетрудоспособности также получено не было ( $p = 0,300$ ).

7. Результаты фармакоэкономического анализа различных подходов к лечению пациентов с тромбозом поверхностных вен нижних конечностей показали, что экономически целесообразно проводить фармакотерапию, для которой требуются наименьшие затраты для достижения единицы эффективности. При этом фармакоэкономическая эффективность кроссэктомии и флебэктомии сопоставимы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей с расположением проксимальной границы тромботических масс на расстоянии более 3 см от сафено-фemorального соустья показано проведение антикоагулянтной терапии в течении 45 дней.

2. С целью контроля эффективности проводимой антикоагулянтной терапии пациентам с тромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей показано выполнения периодического ультразвукового контроля через 7, 14, 30, 45 дней от начала терапии.

3. При расположении тромботических масс в просвете магистральной подкожной вены выше щели коленного сустава, при отсутствии возможности динамического наблюдения за пациентом и проведения антикоагулянтной терапии в полном объеме, следует рассмотреть вопрос о выполнении кроссэктомии.

4. В случае возникновения тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей на фоне варикозной болезни, возможно выполнение флебэктомии после короткого курса консервативной терапии стихания воспалительного процесса.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АКТ – антикоагулянтная терапия

АФР – ассоциация флебологов России

БПВ – большая подкожная вена

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВТЭО – венозные тромбозэмболические осложнения

ИБС – ишемическая болезнь сердца

МПВ – малая подкожная вена

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПТФС – посттромбофлебитический синдром

РЧА – радиочастотная абляция

СПС – сафено-поплитеальное соустье

СФС – сафено-фemorальное соустье

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТФПВ – тромбофлебит поверхностных вен

ТЭЛА – тромбоз эмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХЗВ – хронические заболевания вен

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЭВЛК – эндовазальная лазерная коагуляция

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ результатов хирургического лечения тромбофлебита поверхностных вен как осложнения варикозного расширения вен нижних конечностей / Р.Н. Комаров, Ю.Э. Восканян, Р.А. Чемурзиев [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа.– 2021. – Т. 16, №3. – С.238-241. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.160566>
2. Андросов, И.А. Варианты хирургических вмешательств у больных с острым восходящим тромбофлебитом большой подкожной вены / И.А. Андросов. –Текст : непосредственный // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2012. – Т. 2, № 2. – С.153.
3. Визуально аналоговая шкала оценки боли. – Текст : электронный. – URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-distoniia-utv-minzdravomrossii/prilozhenie-g1-gn/prilozhenieg2/?ysclid=lcqvdo6soc159539652> Ссылка активна на 10 января 2023 г.
4. Государственный реестр предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов [Интернет]. – Текст : электронный. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> Ссылка активна на 10 января 2023 г.
5. Диагностика и лечение тромбофлебита поверхностных вен конечностей. Рекомендации Ассоциации флебологов России / Ю.М. Стойко, А.И. Кириенко, Е.А. Илюхин [и др.]. – Текст : непосредственный // Флебология. –2019. – Т. 13, № 2. – С.78-97. <https://doi.org/10.17116/flebo20191302178>
6. Золкин, В.Н. Антикоагулянтная терапия в лечении острых тромбозов глубоких и поверхностных вен нижних конечностей / В.Н. Золкин, И.С. Тищенко. –Текст : непосредственный // Трудный пациент. – 2000. – Т. 5, № 15. – С.11-15.
7. Индивидуальная оценка пользы и риска вторичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений антикоагулянтами / Е.А. Илюхин, М.Ю. Демехова, О.А. Шонов [и др.]. – Текст : непосредственный // Флебология. – 2014.–№ 4–8. – С.42-54.

8. Калинин, Р.Е. Клиническая эффективность биофлавоноидов в лечении вторичной лимфедемы нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А Сучков., Д.А. Максаев. – Текст : непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.– 2021. – Т. 29, №2. – С.245-250. doi: 10.17816/ PAVLOV J 63283
9. Кириенко, А.И. Острый варикотромбофлебит: диагностика, основные принципы лечения и профилактика / А.И. Кириенко. – Текст : непосредственный // РМЖ. –1999. – №13. – С.600.
10. Кириенко, А.И. Острый тромбофлебит / А.И. Кириенко, А.А. Матюшенко, В.В. Андрияшкин. – М.: ЛитТерра, 2006. – 108 с. – Текст : непосредственный.
11. Клиническая флебология / под ред. Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко. – М.: ДПК Пресс,2016. – 256 с. –Текст : непосредственный.
12. Клинические рекомендации. Варикозное расширение вен / А.А. Камаев, В.Л. Булатов, П.Е. Вахратьян [и др.]. – Текст : непосредственный // Флебология. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 41-108. <https://doi.org/10.17116/flebo20221601141>.
13. Кургинян, Х.М. Эндоваскулярное лечение острого тромбофлебита вен нижних конечностей у пациентов с варикозной болезнью / Х.М. Кургинян, В.В. Раскин. – Текст: непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 10. – С. 50-54. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201910150>
14. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, И.А. Метелкин [и др.]. – Текст : непосредственный // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2012. – № 5 – 4. – С.3-8.
15. Методы оптимизации и способы повышения эффективности диагностики и лечения острого варикотромбофлебита / А.В. Посеряев, И.И. Гумеров, Е.П. Кривощенков [и др.]. – Текст : непосредственный // Norwegian Journal of development of the International Science. – 2019. – №6-1(31). – С. 38-40.

16. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова Ю.Л. Шевченко; под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. – 2-е изд. – М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп». – 2007. – 320 с. – Текст: непосредственный.

17. Опросник CIVIQ для оценки качества жизни пациента с хроническим заболеванием вен. – Текст: электронный. – URL: <https://venousregistry.org/index.php?f=1&id=25> Ссылка активна на 10 января 2023 г.

18. Оптимизация тактики ведения острого тромбоза / Е.П. Кривошеков, А.В. Посеряев, Е.Б. Ельшин [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник медицинского института «Реавиз». – 2020. – № 4. – С.105-113.

19. перевязка магистральной подкожной вены по поводу острого восходящего тромбоза: гарантия от легочной эмболии? / С.Г. Гаврилов, И.А. Золотухин, А.А. Пустовойт [и др.]. – Текст : непосредственный // Флебология. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 88–90.

20. Прейскурант на услуги, оказываемые ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи». – Текст : электронный. – URL: <https://bsmp.medgis.ru/prais> Ссылка активна на 10 января 2023 г.

21. Проспективное наблюдательное исследование СПЕКТР: регистр пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей / В.С. Савельев, А.И. Кириенко, И.А. Золотухин [и др.]. – Текст : непосредственный // Флебология. – 2012. – № 6-1. – С.4-9.

22. Пустовойт, А.А. Тактика лечения острого восходящего тромбоза / А.А. Пустовойт, С.Г. Гаврилов, И.А. Золотухин. – Текст : непосредственный // Флебология. – 2011. – № 5. – С.46-52.

23. Результаты одно- и двухэтапного хирургического лечения острого варикотромбоза / А.Д. Гаибов, Э.С. Джуракулов, Д.Д. Султанов [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2017. – № 3. – С.27–33.

24. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен / В.С. Савельев, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко [и др.]. – Текст : непосредственный // Флебология. – 2013. – №7 – 2. – С.3-78.

25. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен / Ю.М. Стойко, А.И. Кириенко, И.И. Затевахин [и др.]. – Текст : непосредственный // Флебология. – 2018. – Т.12, №3. – С.2–96. doi: 10.17116/flebo20187031146.

26. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений / Л.А. Бокерия, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко. [и др.]. – Текст : непосредственный // Флебология. – 2015. – Т. 4, № 2. – С. 2-25.

27. Сравнение эффективности хирургической и консервативной тактики при остром восходящем варикотромбофлебите большой подкожной вены бедра / А.В. Шабунин, С.Г. Гаврилов, А.А. Пустовойт [и др.]. – Текст : непосредственный // Флебология. – 2013.– Т. 7, № 2. – С.10-14.

28. Супильников, А.А. Оптимальный метод выбора операции при остром восходящем тромбофлебите поверхностных вен нижних конечностей / А.А. Супильников, Д.Л. Прибытков, А.А. Старостина. –Текст : непосредственный // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2017. – № 6. – С. 65–68.

29. Тезисы докладов IX Международной научно-практической конференции по клинической лимфологии «ЛИМФА-2022» // Флебология. – 2022. – Т.16, № 2-2. – С. 62-72.

30. Швальб, П.Г. Флебоцентез – миниинвазивный способ лечения острого тромбофлебита подкожных вен / П.Г. Швальб, А.Е. Качинский, М.В. Нарижный. – Текст : непосредственный // Флебология. –2009.– Т. 3, №3. – С. 23-25.

31. Эффективность компрессионной терапии в профилактике венозных тромбозных осложнений у пациентов с COVID-19 / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.Б. Агапов [и др.]. – Текст : непосредственный // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 436–443. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-3-436-443>

32. Эффективность лечения пациентов с поверхностным варикотромбофлебитом в реальной клинической практике / Е.П. Бурлева, А.Ю. Лещинская, О.М. Кременевский [и др.]. – Текст : непосредственный // Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2020. – № 1– 2. – С. 38–45. doi: 10.21518/1995-1477-2020-1-2-38-45.

33. Эффективность местных лекарственных форм в лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Камаев [и др.]. – Текст : непосредственный // Флебология. – 2021. –Т. 15, № 4. – С.290–296. <https://doi.org/10.17116/flebo202115041290>

34. Ягудина, Р.И. Фармакоэкономическое исследование лекарственных средств для диагностики туберкулезной инфекции / Р.И. Ягудина, И.Ю. Зинчук. – Текст : непосредственный // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2013. – № 6–1. – С.11-15.

35. A Pilot Randomized Double-blind Comparison of a Low-Molecular-Weight Heparin, a Nonsteroidal Anti-inflammatory Agent, and Placebo in the Treatment of Superficial Vein Thrombosis / H. Decousus, M.F. Bregeault, J.-Y. Darmon [et al.]. – Text visual // Arch. Intern. Med. – 2003. – Vol.163. – P.1657-1663.

36. A randomized double-blind study of low molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum) / B. Cosmi, M. Filippini, D. Tonti [et al.]. – Text visual // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2012. – Vol. 10, № 6. – P.1026 – 1035. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04727>.

37. Acute superficial thrombophlebitis — modern diagnosis and therapy / M.D. Marković, S.I. Lotina, L.B. Davidović [et al.]. –Text visual // Srp Arh Celok Lek. – 1997. – № 9-10.– P. 261-266.

38. Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma / M.H. Meissner, T.W. Wakefield, E. Ascher [et al.]. – Text visual // Journal of Vascular Surgery. – 2007.–Vol.46, №6.–P. S25-S53. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.08.037>

39. Amano, M. Mondor’s Disease: A Review of the Literature / M. Amano, T. Shimizu. – Text visual // Intern Med. – 2018. – Vol. 57. –P. 2607-2612.



40. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy / S.M. Bates, A. Rajasekhar, S. Middeldorp [et al.]. – Text visual // *Blood Adv.* – 2018. – Vol.2, № 22. – P. 3317-3359.
41. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study / P. Frappé, A. Buchmuller-Cordier, L. Bertolotti [et al.]; STEPH Study Group. – Text visual // *J Thrombosis Haemostasis.* – 2014. – Vol.12, №6. – P.831-8. doi: 10.1111/jth.12575. Erratum in: *J. Thrombosis Haemostasis.* – 2015. – Vol.13, №8. – P.1538. PMID: 24679145
42. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / C. Kearon, E.A. Akl, A.J. Comerota [et al.]; American College of Chest Physicians. –Text visual // *Chest.* –2012. –Vol.141, №2(Suppl P). – P.419-494.
43. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report / C. Kearon, E.A. Akl, J. Ornelas [et.al.].–Text visual // *Chest.* Elsevier Ltd. – 2016. – Vol.149, №2. –P.315-352.
44. Ascending varicose vein phlebitis—classification and therapy / F. Verrel, B. Steckmeier, A. Parzhuber [et al.]. –Text visual // *Langenbecks Arch. Chir. Kongressbd.*–1998.–Vol.115. –P.1237–1239.
45. Assessment of quality of life in patients after the treatment of acute ascending thrombophlebitis of the great saphenous vein with of high-frequency endovenous welding / S. Savolyuk, V. Khodos, R. Gerashchenko [et al.]. –Text visual // *Georgian Med News.* – 2020. –Vol. 298.– P.13-16. PMID: 32141840.
46. Association between superficial vein thrombosis and deep vein thrombosis of the lower extremities / B. Binder, H.K. Lackner, W. Salmhofer [et al.]. – Text visual // *Arch Dermatol.* – 2009. – Vol.145, № 7. – P.753-757.
47. Association of Varicose Veins With Incident Venous Thromboembolism and Peripheral Artery Disease / S.L. Chang, Y.L. Huang, M.C. Lee [et al.]. – Text visual // *JAMA.* – 2018. – Vol.319, № 8. –P.807-817.

48. Barrellier, M.T. Superficial venous thromboses of the legs / M.T. Barrellier. – Text visual // *Phlebologie*. France. – 1993.–Vol.46, № 4. – P.633-639.
49. Bauersachs, R.M. Diagnosis and treatment of superficial vein thrombosis / R.M. Bauersachs. – Text visual // *Hamostaseologie*. – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 232-240.
50. Blättler, W. Superficial vein thrombophlebitis--serious concern or much ado about little? / W. Blättler, B. Schwarzenbach, J. Largiadèr Salmhofer [et al.]. – Text visual // *Vasa*. –2008. – Vol.37, №1. –P. 31-8. doi: 10.1024/0301-1526.37.1.31. PMID: 18512540.
51. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin / B.L. Davidson, S. Verheijen, A.W. Lensing [et al.]. – Text visual // *JAMA Intern Med*. – 2014.–Vol.174,№6. – P.947-53. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.946. PMID: 24733305.
52. Bourgoin-Jallieu, F. Management of superficial vein thrombosis of the lower limbs: update and current recommendations / F. Bourgoin-Jallieu. – Text visual // *Phlebolympology*. – 2015. – Vol.22, № 2. – P.82-89.
53. CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs / H. Decousus, P. Prandoni, P. Mismetti [et al.]. – Text visual // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol.363, №13. – P.1222- 1232. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0912072>
54. Clinical course of patients with symptomatic isolated superficial vein thrombosis: the ICARO follow-up study / S. Barco, F. Pomero, Di Minno MND [et al.]. – Text visual // *J Thromb Haemost*. England. – 2017.–Vol.15, № 11. – P.2176-2183.
55. Clinical relevance of symptomatic superficial-vein thrombosis extension: lessons from the CALISTO study / A. Leizorovicz, F. Becker, A. Buchmüller [et al.]. – Text visual // *Blood*. –2013.–Vol.122, №10.–P.1724-1729.
56. Clinical Significance of Superficial Vein Thrombosis / L. Leon, A.D. Giannoukas, D. Dodd [et al.].–Text visual // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. – 2005. – Vol.29, №1. –P.10-17.

57. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers / M. Clarke, S. Hopewell, E. Juszczak [et al.]. – Text visual // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – №9. – P.50.
58. Coon, W.W. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study / W.W Coon, P.W. Willis, J.B. Keller. – Text visual // Circulation. – 1993. – Vol.48. – P. 839–846.
59. Cosmi, B. Management of superficial vein thrombosis / B. Cosmi. – Text visual // J Thromb Haemost. – 2015. – Vol.13, №7. – P.1175-1183.
60. Dalsing, M.C. The Case Against Anticoagulation for Superficial Venous Thrombosis / M.C. Dalsing. – Text visual // Dis Mon. – 2010. – Vol.56, № 10. – P.582-589.
61. de Godoy, J.M. Superficial thrombophlebitis and anticardiolipin antibodies-report of association / J.M. de Godoy, F. Batigália, D.M. Braile. – Text visual // Angiology. –2001. –Vol.52, №2. – P.127- 129.
62. de Godoy, J.M.P. Protein S deficiency in repetitive superficial thrombophlebitis / J.M. de Godoy, D.M. Braile. – Text visual // Clin Appl Thromb Hemost. United States. – 2003. – Vol.9, №1. – P.61-62.
63. Deep venous thrombosis: Comparison of indirect multidetector CT venography and sonography of lower extremities in 26 patients / K.E. Lim, W.C. Hsu, Y.Y Hsu [et al.]. – Text visual // Clin Imaging (Elsevier Inc). – 2004.–Vol. 28, №64.– P.39-444.
64. Di Nisio, M. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg / M. Di Nisio, I.M. Wichers, S. Middeldorp. – Text visual // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. –Vol.2, №2. – P. CD004982.
65. Distribution of thrombi in acute lower extremity deep venous thrombosis: Implications for sonography and CT and MR venography / D.D. Maki, N. Kumar, B. Nguyen [et al.]; American Roentgen Ray Society Text visual // AJR Am J Roentgenol. –2000. –Vol.175, №.5.–P.1299-1301.
66. Dose Low-Molecular-Weight Heparin for Thrombosis Prophylaxis: Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis / R.J. Eck, W.

Bult, J. Wetterslev [et al.]. –Text visual // Semin Thromb Hemost. –2019. – Vol.45, №8.– P.810-824. doi: 10.1055/s-0039-1696965. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31622991.

67. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis / S.K. Kakkos, M. Gohel, N. Baekgaard [et al.]. – Text visual // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2021. – Vol.61, №1. – P.9-82. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33334670.

68. Effect of topical and oral diclofenac on superficial thrombophlebitis caused by intravenous infusion / A. Becherucci, D. Bagilet, J. Marenghini [et al.]. – Text visual// Med Clin. – 2000. –Vol.114. №10. –P.371-373.

69. Enzler, M.A. Thermal ablation in the management of superficial thrombophlebitis / M.A. Enzler, D. Russell, J. Schimmelpfennig. – Text visual // Eur J Vasc Endovasc Surg. England. – 2012. – Vol.43, №6. – P.726-728.

70. Epidemiology, diagnosis, treatment and management of superficial-vein thrombosis of the legs / H. Decousus, P. Frappé, S. Accassat [et al.]. – Text visual // Best Pr Res Clin Haematol. – 2012. – Vol.25, №3. – P. 275-284.

71. Evaluation of the lower extremity veins in patients with suspected pulmonary embolism: a retrospective comparison of helical CT venography and sonography / K. Duwe, M. Shiau, N. Budorick [et.al.]. – Text visual; ARRS Executive Council Award I, American Roentgen Ray Society // AJR Am J Roentgenol. – 2000. – Vol.175, №6. – P.1525-1531.

72. Extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis / K.L. Wang, N. van Es, C. Cameron [et al.]. – Text visual // Heart. Heart. – 2019. – Vol.105, №7.–P.545-552.

73. Factors associated with the development of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins / C. Karathanos, M. Exarchou, A. Tsezou [et.al.]. –Text visual // Thromb Res. United States. – 2013.– Vol.132, №1. – P.47-50.

74. Factors predictive of venous thrombotic complications in patients with isolated superficial vein thrombosis / S. Quenet, S. Laporte, H. Décousus [et al.].–Text visual // J Vasc Surg Mosby Inc.–2003. –Vol.38, №5.– P.944-949.

75. Figueiredo, R.S. Primary prevention of venous thromboembolism / R.S. Figueiredo, G. Stansby, V. Bhattacharya. – Text visual // *Phlebology*. –2012. –Vol. 27 (Suppl 2). –P.23-32. doi: 10.1258/phleb.2012.012s32. PMID: 22457302.
76. Fondaparinux for isolated superficial-vein thrombosis of the legs: a cost-effectiveness analysis / M. Blondon, M. Righini, H. Bounameaux [et al.]. – Text visual // *Chest*.– 2012. – Vol. 141. – P. 321–9.
77. Genetic risk factors for superficial vein thrombosis / I. Martinelli, M. Cattaneo, E. Taioli [et al.].–Text visual // *Thrombosis and haemostasis*. –1999. – Vol.82, №4. – P.1215-1217. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1614362>
78. Gradman, W.S. Endovenous saphenous vein ablation in patients with acute isolated superficial-vein thrombosis / W.S. Gradman. – Text visual // *Flebologiya*. – 2015.–Vol.30, №3. – P. 204–209. doi:10.1177/02683555135 14047
79. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism / S.M. Bates, S. Middeldorp, M.J. Rodger [et al.]. – Text visual// *Thromb Thrombolysis*. – 2016.– Vol. 41. – P.192-128.
80. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study / A. Marchiori, F. Verlato, P. Sabbion [et al.]. –Text visual // *Haematologica*. – 2002.– Vol.87, № 5.– P.523-527.
81. High vs. low doses of low-molecular weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial study / The Vesalio Investigators G. – Text visual // *J Thromb Haemost*. Blackwell Science Inc.– 2005. –Vol.3, № 6. –P.1152-1157.
82. Inherited and acquired thrombophilic alterations in patients with superficial vein thrombosis of lower limbs / C. Legnani, M. Cini, B. Cosmi [et al.]. – Text visual // *Thromb Haemost*. Germany. – 2014.–Vol.111, № 6. –P.1194- 1196.
83. Isolated Great Saphenous Vein Thrombus Is Associated with High Rates of Complications regardless of Management / E. Kudlaty, B. Oriowo, M.J. Yang [et al.]. – Text visual // *Ann Vasc Surg*. – 2017. – Vol. 45. – P.154-159.

84. Jacobsen, A.F. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study / A.F. Jacobsen, F.E. Skjeldestad, P.M. Sandset. – Text visual // *J Thromb Haemost England*. – 2008. – Vol.6, №6. – P. 905-912.
85. Ligation versus anticoagulation: treatment of above-knee superficial thrombophlebitis not involving the deep venous system / V. Sulliva, P.M. Denk, S.S. Sonnad [et.al.]. – Text visual // *J Am Coll Surg*.–2001.–Vol.193, №5. –P.556-562.
86. Liposomal heparin spray: a new formula in adjunctive treatment of superficial venous thrombosis / G. Górski, P. Szopiński, J. Michalak [et al.]. – Text visual // *Angiology*. – 2005. – Vol. 56. – P.19-17.
87. Liposomal heparin-spraygel in comparison with subcutaneous low molecular weight heparin in patients with superficial venous thrombosis. A randomized, controlled, open multicentre study / R. Katzenschlager, M. Hirschl, E. Minar, A. Ugurluoglu. –Text visual // *J fur Kardiol*. –2003. – Vol.10, №9. – P.375-378.
88. Long-term risk of venous thromboembolism recurrence after isolated superficial vein thrombosis / J.P. Galanaud, M.A. Sevestre, G.J. Pernod [et al.]. – Text visual // *Thromb Haemost. England*. – 2017. – Vol.15, №61. – P.123-1131.
89. Lozano, F.S. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study / F.S. Lozano, A. Almazan. – Text visual // *Vascular and endovascular surgery*. –2003. – Vol.37, №6. – P.415-420.
90. Madhusudhana, S. Current issues in the diagnosis and management of deep vein thrombosis / S. Madhusudhana, A. Moore, J.A. Moormeier. –Text visual // *Mo Med*.– 2009.–Vol.106, P.143-48.
91. Maeseneer, M.G.R. De. Superficial Thrombophlebitis of the Lower Limb: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment Superficial Thrombophlebitis of the Lower Limb : Practical Recommendations / M.Gr. De Maeseneer.–Text visual // *Acta Chir Belg*. –2016. –P.145-147.
92. Management and Outcomes of Patients with Isolated Superficial Vein Thrombosis under Real Life Conditions (INSIGHTS-SVT) / R. Bauersachs, H.E. Gerlach, A. Heinken [et al.]. – Text visual // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. –2021. –

Vol.62, №2. – P. 241-249. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.04.015. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34210599.

93. Management of superficial vein thrombosis and thrombophlebitis: status and expert opinion document / M.R. Cesarone, G. Belcaro, G. Agus [et al.]. – Text visual // *Angiology*. –2007. – Vol.58 (Suppl 1). – P. 7S-14S; discussion 14S-15S. doi: 10.1177/0003319706297643. Erratum in: *Angiology*. – 2008. – Vol.59, № 4. – P. 519. PMID: 17478877.

94. Morbidity in superficial thrombophlebitis and its potential surgical prevention / N. Rohrbach, W. Mouton, M. Naef [et al.]. –Text visual // *Swiss Surg*. *Swiss Surg*.–2003. –Vol.9, №1. – P.15-17.

95. Predictive factors for concurrent deepvein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis: The OPTIMEV study / J. Galanaud, C. Genty, M. Sevestre [et al.]. – Text visual // *J. Thrombosis Haemostasis*. – 2011. – Vol.105, №1. – P. 31–39.

96. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis / M.D. Di Minno, P. Ambrosino, F. Ambrosini [et al.]. –Text visual // *J Thromb Haemost*. – 2016. – Vol.14, №5. – P.964-972.

97. Prevention of deep venous thrombosis associated with superficial thrombophlebitis of the leg by early saphenous vein ligation / U. Krause, H.J. Kock, K. Kröger [et al.].–Text visual // *VASA*. Switzerland. –1998. –Vol.27, №.1. – P.34-38.

98. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the openlabel, randomised, non inferiority SURPRISE phase 3b trial / J. Beyer-Westendorf, S.M. Schellong, H. Gerlach [et al.]. – Text visual // *The Lancet Haematology*.–2017. – Vol. 4, №3. – P. 105-113. [https://doi.org/ 10.1016/s2352-3026\(17\)30014-5](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(17)30014-5)

99. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *Journal of vascular surgery* / D.L. Chengelis, P.J. Bendick, J.L. Glover [et al.]. –Text visual // *JVS vascular Surgery*. –1996.–Vol.24, №5. – P.745-749. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(96\)70007-1](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(96)70007-1)

100. Rathbun, S.W. A randomized trial of dalteparin compared with ibuprofen for the treatment of superficial thrombophlebitis / S.W. Rathbun, C.E. Aston, T.L. Whitsett. – Text visual // *J Thromb Haemost.* (Blackwell Publishing Ltd).–2012. – Vol.10, №5. –P.833-839.
101. Recurrence of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins / C. Karathanos, K. Spanos, V. Saleptsis [et al.]. –Text visual // *Phlebology.* England. – 2016. –Vol.31, №7. – P.489-495.
102. Reduced-dose direct oral anticoagulants in the extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis / L. Vasanthamohan, K. Boonyawat, C. Chai-Adisaksopha, M. Crowther.–Text visual // *J Thromb Haemost.* *J Thromb Haemost.*–2018.–Vol.16, №7.–P.1288-1295.
103. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study / J.A. Heit, M.D. Silverstein, D.N. Mohr [et al.]. – Text visual // *Arch Intern Med.* – 2000. – Vol.160, №6. – P.809-15. doi: 10.1001/archinte.160.6.809. PMID: 10737280.
104. Risk factors for recurrent events in subjects with superficial vein thrombosis in the randomized clinical trial SteFlux (Superficial Thromboembolism Fluxum) / B. Cosmi, M. Filippini, F.Campana[et al.]. –Text visual // *Thromb Res* Elsevier Ltd.– 2014. –Vol.133,№ 2. – P.196-202.
105. Risk of venous and arterial thrombotic events in patients diagnosed with superficial vein thrombosis: A nationwide cohort study / S.C. Cannegieter, E. Horváth-Puhó, M. Schmidt [et al.]. – Text visual // *Blood* American Society of Hematology. – 2015. – Vol.125, № 2. – P.229-235.
106. Rivaroxaban Compared to Placebo for the Treatment of Leg Superficial Vein Thrombosis: A Randomized Trial / C. Kearon, M. Carrier, C.S. Gu [et al.]. – Text visual // *Semin Thromb Hemost.*–2020.– Vol.46,№8. – P. 977-985. doi: 10.1055/s-0040-1718891.Epub.–2020.–Dec23.PMID: 33368114.
107. Rivaroxaban for the treatment of superficial vein thrombosis, experience at King's College Hospital / V. Barlogis, P. Mariela, Villarroel [et al.]. – Text visual//



British Journal of Haematology. – 2022.–Vol. 196, № 1. – P. e3-e6.  
doi:10.1111/bjh.17757.

108. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism / J.I. Weitz, A.W.A. Lensing, M.H. Prins [et al.].–Text visual // N.Engl.J.Med.–2017.– Vol.376, №13.– P.1211-1222. doi: 10.1056/NEJMoal700518. Epub 2017 Mar 18. PMID: 28316279.

109. Scovell, S.D. Medical management of acute superficial vein thrombosis of the saphenous vein / S.D. Scovell, E.A. Ergul, M.F. Conrad. –Text visual // J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.–2018. –Vol. 6, № 1.–P. 109-117.

110. Septic thrombophlebitis: diagnosis and management / J.A. Chirinos, J. Garcia, M.L. Alcaide [et al.]. – Text visual // Am J Cardiovasc Drugs. – 2006. – Vol.6, № 1. – P.9-14.

111. Sharma, A.A. Comparative study to assess the effectiveness of cold application heparinoid application and magnesium sulphate application on superficial thrombophlebitis among patients admitted in selected hospital of Gujarat / A.A. Sharma. –Text visual // Int J Nurs Educ. – 2016. – Vol.8. – P.118-121.

112. Sulodexide for secondary prevention of recurrent venous thromboembolism: A systematic review and metaanalysis / Q.J. Jiang, J. Bai, J. Jin [et al.]. – Text visual // Front Pharmacol. – 2018. –№9. – P.876-883.

113. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism / V. Schönauer, P.A. Kyrle, A. Weltermann [et al.].–Text visual //J Vasc Surg. United States.–2003. –Vol.37, №4.–P.834-838.

114. Superficial vein thrombosis and recurrent venous thromboembolism : a pooled analysis of two observational studies / J.P. Galanaud, J.L. Bosson, C. Genty, E.J. Presles. – Text visual // Thromb Haemost. – 2012. – P.1004-1011.

115. Superficial vein thrombosis in patients with varicose veins: role of thrombophilia factors, age and body mass / C. Karathanos, G. Sfyroeras, A. Drakou [et al.]. –Text visual // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2012. –Vol.43, №3. – P.355-358.

116. Superficial vein thrombosis: a consensus statement / E. Kalodiki, V. Stvrtinova, C. Allegra [et al.].—Text visual // *Int Angiol.*— 2012. —Vol.31, №3. — P.203-216.
117. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study / H. Decousus, I. Quéré, E. Presles [et al.]. — Text visual // *Ann Intern Med.* — 2010. — Vol.152, №4. — P.218-224.
118. Superficial venous thrombosis of the lower limbs: prospective analysis in 100 patients / J. Gillet, M. Perrin, R. Cayman [et al.]. — Text visual // *Journal des maladies vasculaires.* — 2001. — Vol.26, №1. — P.16-22.
119. The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factors / R.J. Roach, W.M. Lijfering, A. Vlieg, Van Hylckama. — Text visual // *Blood.*—2013. —Vol.122, №26.— P.4264-4269.
120. The Superficial Thrombophlebitis Treated by Enoxaparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. —Text visual // *Arch Intern Med.* —2003.—Vol.163, №14. —P.1657-1663.
121. Therapeutic Effect of Compression Stockings Versus no Compression on Isolated Superficial Vein Thrombosis of the Legs: A Randomized Clinical Trial / K. Boehler, H. Kittler, S. Stolkovich, S. Tzaneva. — Text visual // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* Elsevier. — 2014. — Vol.48.— P.4465-471.
122. Thrombophilia testing in patients with venous thrombosis / J.A. Caprini, S. Goldshteyn, C.J. Glase, K. Hathaway. — Text visual // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* — 2005.—Vol.30, №5. —P.5-550.doi:10.1016/j.ejvs.2005 .05.034. Epub 2005 Aug 1. PMID: 16055356.
123. Tinzaparin in intermediate dose for the treatment of superficial vein thrombosis: Results from an observational multicenter study-SeVEN study / A. Giannoukas, C. Karathanos, K. Nikolakopoulos [et al.]. — Text visual // *Phlebology.* England. — 2018. — Vol.33, №9. — P.636-645.

124. Topical formulation of heparin is effective in reducing the symptoms of superficial venous thrombosis: a monocenter, observer-blind, placebo-controlled randomized study / G. Belcaro, M.R. Cesarone, M. Dugall [et al.]. – Text visual // *Panminerva Med.* – 2011– Vol.53, № 3(Suppl 1). – P. 3-11.

125. Treatment for superficial infusion thrombophlebitis of the upper extremity / M. Di Nisio, F. Peinemann, E. Porreca, A.W. Rutjes. – UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2015. –Text visual.

126. Treatment of superficial vein thrombosis to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review / I. Wichers, M. Di Nisio, H. Büller, S. Middeldorp. –Text visual // *Haematologica.*–2005.–№5.–P.672-677.

127. Treatment of Superficial Vein Thrombosis with Standardized Application of Essaven Gel Placebo-Controlled, Randomized Study / M.T. De Sanctis, M.R. Cesarone, L. Incandela [et al.].– Text visual // *Angiology.* – 2001. –Vol.52, №3 (Suppl). – P.57-62.

128. Treatment of superficial vein thrombosis: clinical evaluation of Essaven gel — a placebo-controlled, 8-week, randomized study / L. Incandela, M.T. De Sanctis, M.R. Cesarone [et al.]. – Text visual // *Angiology.* United States. – 2001. – Vol. 52(Suppl 3). – P.69-72.

129. Ultrasound Imaging of Superficial Venous Thrombosis in the Upper and Lower Extremities: Closing the Gap Between Clinical Management Guidelines and Ultrasound Practice Parameters / Z.T. Smith, A.R. Bagley, D. Guy [et al.]. –Text visual // *J Ultrasound Med.*–2021.–P.1-8.

130. Uncu, H. A comparison of low-molecular-weight heparin and combined therapy of low-molecular-weight heparin with an anti-inflammatory agent in the treatment of superficial vein thrombosis / H. Uncu. –Text visual // *Phlebology.* –2009. – Vol.24, №2. –P.56-60.

131. Update on the clinical use of the low-molecular-weight heparin, parnaparin / G. Camporese, E. Bernardi, F. Noventa [et al.]. – Text visual // *Vasc Heal. Risk Manag.* – 2009.–№5. – P.819-831.

132. Value of a planned compression ultrasonography after an isolated superficial vein thrombosis: Results from a prospective multicentre study / S. Quenet, J.P. Laroche, L. Bertoletti [et al.].—Text visual // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2012. – Vol.43, №2. –P.233-237.

133. Van Langevelde, K. Increased risk of venous thrombosis in persons with clinically diagnosed superficial vein thrombosis: results from the MEGA study / K. van Langevelde, W.M. Lijfering, F.R. Rosendaal.—Text visual // Cannegieter Blood. United States.—2011.—Vol.118, №15.—P.4239-4241.

134. Zygmunt, J.A. Duplex ultrasound for chronic venous insufficiency / J.A. Zygmunt. – Text visual // J Invasive Cardiol.—2014.—Vol.26, №11.—P.149-155.