

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Рязань – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Сучков Игорь Александрович**

Официальные оппоненты:

Кательницкий Игорь Иванович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней № 1, профессор кафедры

Селиверстов Евгений Игоревич, доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской хирургии № 1 лечебного факультета, доцент кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «26» апреля 2024 года в ___ на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.078.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34, корп. 2) и на сайте www.rzgmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
объединенного диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Н.Д. Мжаванадзе

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Тромбофлебит поверхностных вен (ТФПВ) – патологическое состояние, при котором происходит формирование тромботических масс в поверхностных венах с развитием сопутствующей воспалительной реакции кожи и подкожной клетчатки. Трансформацию поверхностных вен у пациентов с ТФПВ выявляют с частотой до 80%. ТФПВ в общей популяции регистрируют с частотой 0,3-0,6 случая на 1000 человеко-лет [Кириенко А.И., 2006; Стойко Ю.М., 2005; Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, 2016; P. Frappé, 2015; M. Clarke, 2016; K.L. Wang, 2019].

Несвоевременное обращение к врачу зачастую приводит к распространению тромботических масс на систему глубоких вен или развитию тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Частота развития симптоматической ТЭЛА при ТФПВ колеблется в пределах 1,9-13,3%. Риск распространения ТФПВ нижних конечностей на глубокие вены составляет по разным данным от 7% до 44% [Золкин В.Н., 2000; Кириенко А.И., 2006; Е.А. Илюхин, 2014; С.Г. Гаврилов, И.А. Золотухин [и др.], 2011; V. Schönauer [et al.], 2003; C. Karathanos [et al.], 2012; I. Wichers, 2005; R.J. Roach, 2013].

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 [С.Г. Гаврилов, И.А. Золотухин [и др.], 2011; П.Г. Швальб, 2009; Андросов, И.А., 2012; Кургинян, Х.М., 2019; А.В. Посеряев, Е.П. Кривощеников, 2019; Р.Н. Комаров, 2021; А.Д. Гаибов [и др.], 2017; U. Krause [et al.], 1998].

За последние годы отмечается изменение подходов в лечении ТФПВ от активной хирургической тактики к консервативным методам лечения [Ю.М. Стойко, А.И. Кириенко, Е.А. Илюхин [и др.], 2019; V. Barlogis [et al.], 2022; S.D. Scovell, 2018].

Количество исследований, направленных на изучение эффективности и безопасности консервативной терапии, говорит о том, что хирургическая профилактика ВТЭО остается 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, как в качестве монотерапии, так и в сочетании друг с другом [Л.А. Бокерия, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко [и др.], 2015; Калинин Р.Е., 2021; А.В. Шабунин, С.Г. Гаврилов [и др.], 2013; А.А. Супильников, 2017; S.D. Scovell [et al.], 2018].

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. Но, несмотря на многочисленные исследования и мнения авторитетных специалистов в области сосудистой хирургии, некоторые проблемы в выборе наиболее безопасного и эффективного метода лечения, остаются не решенными и в настоящее время.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с тромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность кроссэктомии при лечении тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей.
2. Сравнить эффективность и оценить частоту осложнений (нагноение послеоперационных ран, лимфорея, летальность, частота рецидива ВТЭО, кровотечения) при различных вариантах лечения тромбофлебита 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 тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей.
4. Оценить сроки нетрудоспособности при различных вариантах лечения тромбофлебита 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 и практическая значимость работы

Изучение возможности построения предиктивных моделей позволило 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.

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 кроссэктомиию.

3. В случае возникновения тромбоза 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 ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», ГБУ РО «Областная клиническая больница», ГБУ РО «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 во 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 литературы, включающий 134 источника. Работа иллюстрирована 48 рисунками, 18 таблицами и 3 клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на клинических базах кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России – в отделениях сосудистой хирургии ГБУ РО ОКБ и ГБУ РО

ГКБСМП, а также в отделении дневного стационара сосудистой хирургии ГБУ РО ОККД. 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 были разделены на 3 группы. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

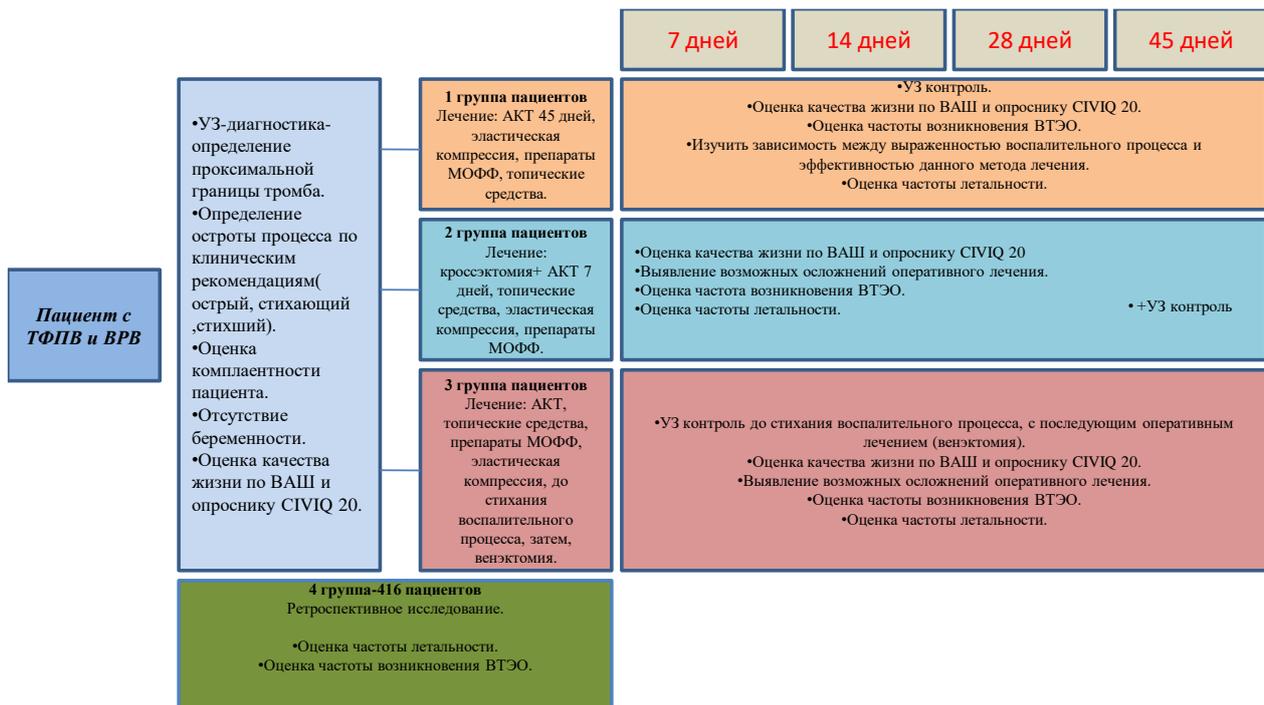


Рисунок 1 – Дизайн исследования

1 группа (n=29) – пациенты с ТФПВ, получавшие антикоагулянтную терапию (АКТ) в течение 45 дней ривароксабаном, препарат МОФФ, эластическую компрессию и топические средства.

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

Критерии невключения пациентов в группу 1: беременность; онкологическое заболевание; тромбоз глубоких вен нижних конечностей; изолированный тромбофлебит притоков; прием антикоагулянтов до включения в исследование.

2 группа (n=31) – пациенты с ТФПВ, которым выполнялась кроссэктомия, а в послеоперационном периоде проводилась АКТ в течение 7 дней, эластическая компрессия, топические средства, препарат МОФФ.

Критерии включения пациентов в группу 2: тромбофлебит 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 невключения пациентов в группу 2: беременность; онкологическое заболевание; изолированный тромбофлебит притоков магистральных поверхностных вен; тромбоз глубоких вен нижних конечностей; прием антикоагулянтов до включения в исследование.

3 группа (n=26) – пациенты с ТФПВ, получавшие консервативную терапию ривароксабаном, препарат МОФФ, эластическую компрессию и топические средства до стихания воспалительного процесса (5-7 дней), а затем выполнялась флебэктомия.

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

Критерии невключения пациентов в группу 3: беременность; онкологическое заболевание; изолированный тромбофлебит 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 тромбофлебит 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.

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.

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; β, u – коэффициенты модели, полученные при оптимизации; ε – случайная ошибка модели.

Значимость коэффициентов (связь с зависимой переменной) оценивается с помощью теста Вальда.

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 $R_{i,d}$ – 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 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 (Iq; uq). Для качественных номинальных данных рассчитывали частоты (%). Для качественных порядковых данных рассчитывали частоты медиану (Median), верхний и нижний квартили (Iq; uq) или 95% доверительный интервал (95% Confidence Interval (95% CI)) или частоты (%).

Фармакоэкономический анализ («затраты-эффективность») различных вариантов лечения ТФПВ

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.

Расчет показателя «затраты-эффективность» производился по формуле:

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

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

Непрямые затраты (Indirect Costs) – это затраты, связанные со снижением или утратой трудоспособности пациентом.

Хирургические вмешательства (крессэктомии и флебэктомии) всем пациентам выполнялись в рамках ОМС без взимания с них оплаты (крессэктомия – 58905 рублей, флебэктомия – 66132 рублей), как и их пребывание в условиях стационара. Однако, расчет стоимости издержек, ассоциированных с пребыванием в стационаре, проводился на основании прейскуранта на услуги, оказываемые ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (1500 рублей в день).

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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.

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. 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%). 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%). Из сопутствующих заболеваний следует отметить наличие варикозной болезни вен нижних конечностей – 212 (51%) человек.

Всем пациентам проводилось оперативное лечение в следующем объеме: кроссэктомия была выполнена у 224 пациента (53,8%); тромбэктомия из сафено-фemorального соустья и общей бедренной вены с последующей кроссэктомией – 46 пациентов (11,1%); кроссэктомия и флебоцентез – 146 пациентов (35,1%).

В послеоперационном периоде всем пациентам была назначена эластическая компрессия (бинт или чулок, в зависимости от выбора пациента) и антикоагулянтная терапия. За время госпитализации (8 ± 3 суток) наблюдалось 6 осложнений, из них: 1 случай (0,24%) ТГВ контралатеральной нижней конечности. У 5 человек (1,2%) отмечен инфильтрат и лимфорей в области послеоперационных ран. Лимфорей 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.

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.

Сравнение эффективности и частоты осложнений при различных вариантах лечения тромбоза поверхностных вен нижних конечностей

В проспективном исследовании приняли участие 86 человек, которые были разделены на 3 группы согласно дизайну исследования (Рисунок 1). Статистически значимых отличий в распределении по полу, сопутствующей патологии между группами не обнаружено. По возрасту группа кроссэктомии была статистически значимо старше группы флебэктомии $p=0,001$. По стадии заболевания не было обнаружено статистически значимых отличий между группами исследований ($p=0,572$).

Отдаленные результаты по критериям оценки эффективности и безопасности в сравниваемых группах представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Отдаленные результаты по критериям оценки эффективности и безопасности в сравниваемых группах

Критерий оценки эффективности и безопасности	Группа 1 (фармакотерапия) (n=29)	Группа 2 (кроссэктомия) (n=31)	Группа 3 (фармакотерапия и флебэктомия) (n=26)
Прогрессирование тромбоза n (%)	2 (6,9%)	0 (0)	0 (0)
Рецидив тромбоза 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)
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%)

Исходя из полученных результатов (Таблица 1) эффективность терапии по показателю наличия рецидива/прогрессирования заболевания на протяжении 3-х месяцев после окончания лечения между группами исследования статистически значимо не отличалась ($p=1,0000$). Случаев ТЭЛА, летальных исходов не выявлено ни в одной из групп исследования.

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.

Сравнение динамики показателей качества жизни при различных вариантах лечения ТФПВ

Эффективность терапии по показателю динамики болевого ($p=0,243$), психологического ($p=0,760$), физического ($p=0,731$), социального факторов ($p=0,109$) и значений ВАШ ($p=0,648$) (значение 0 день – значение на 45 день) статистически значимо не отличались (Рисунок 2).

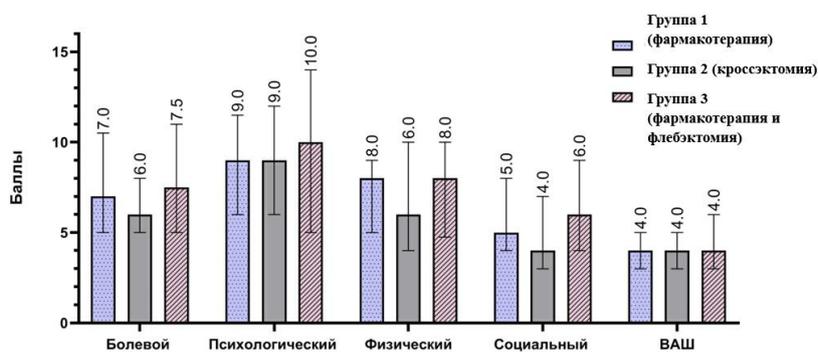


Рисунок 2 – Эффективность терапии по показателю динамики болевого, психологического, физического, социального факторов и значений ВАШ (разность значений на 0 день – значения на 45 день) (Media [lq; uq])
Примечание – нет статистически значимых отличий (уровень значимости $>0,05$ ($p > 0,05$)).

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 3.

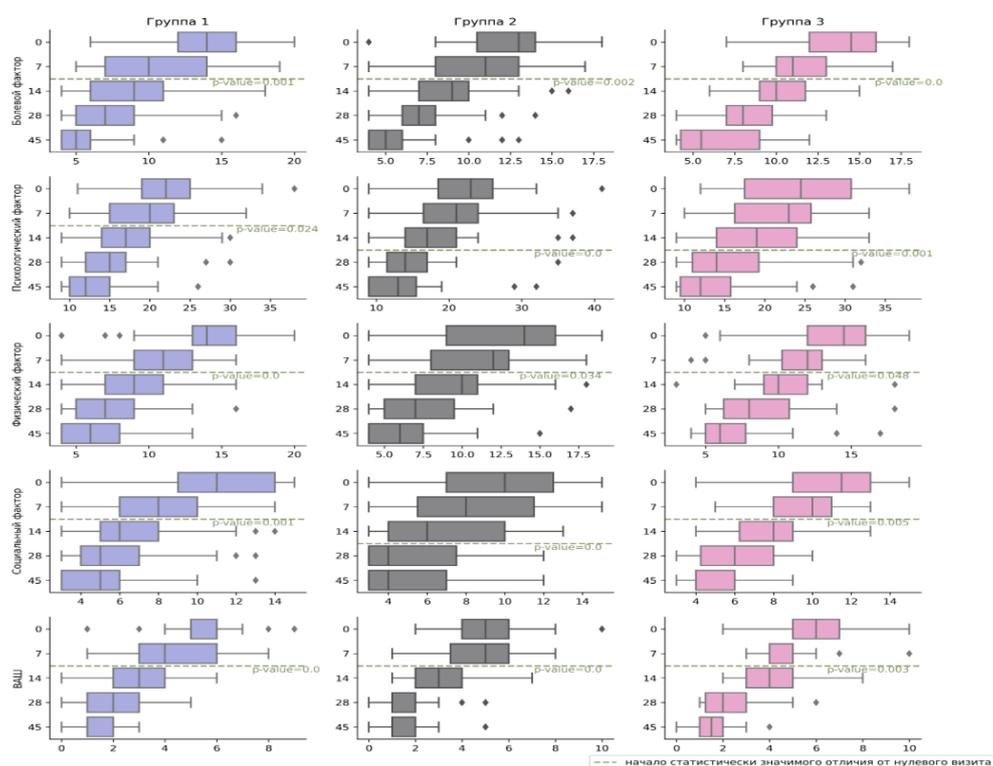


Рисунок 3 – Динамика болевого, психологического, физического, социального факторов и показателей ВАШ по сравнению с исходными показателями (с поправками на пол и возраст пациентов)

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 появлялись статистически значимые отличия от нулевого дня.

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) 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.

Математическое моделирование эффективности методов лечения пациентов с тромбозом 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).

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 4).

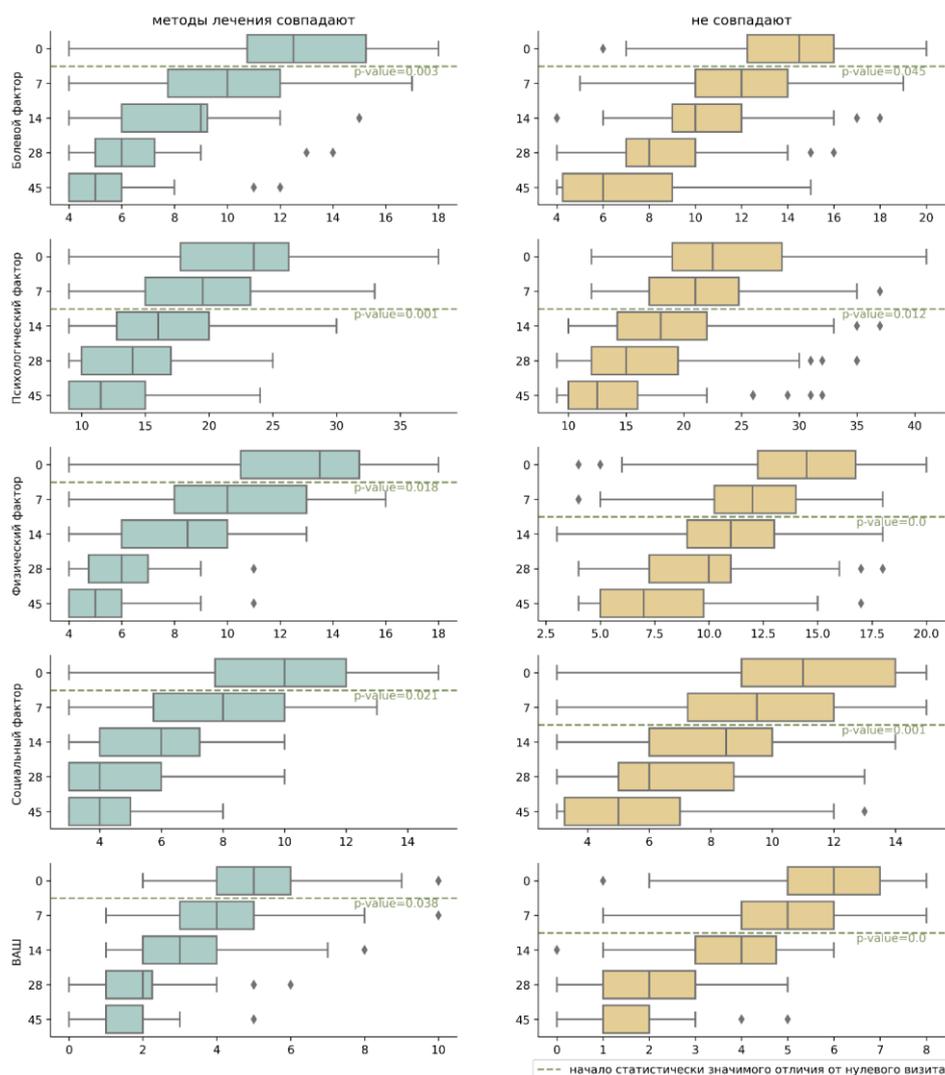


Рисунок 4 – Динамика нормализации болевого, психологического, физического, социального факторов и показателей ВАШ у пациентов, у которых используется тактика и тактика лечения, предложенная на основании предиктивной модели, совпали и НЕ совпали (с поправками на пол и возраст пациентов)

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)

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. Разработанные модели доступны по ссылке: <https://github.com/reiho/TTM> (29.12.2022).

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.

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.

Фармакоэкономический анализ результатов различных вариантов лечения пациентов с ТФПВ

Изучаемые группы статистически значимо отличались по количеству пациентов, для которых были открыты листы временной нетрудоспособности (ЛВН) ($\chi^2=8,254$; $p=0,016$). Статистически значимых отличий в сроках госпитализации между группой кроссэктомии и флебэктомии обнаружено не было ($p=0,353$), сравнение с группой фармакотерапии не выполнялось, так как в последней терапия проводилась амбулаторно (Рисунок 5). При этом статистически значимых отличий в длительности периодов, на которые были открыты листы временной нетрудоспособности, обнаружено не было ($p=0,569$) (Рисунок 6).

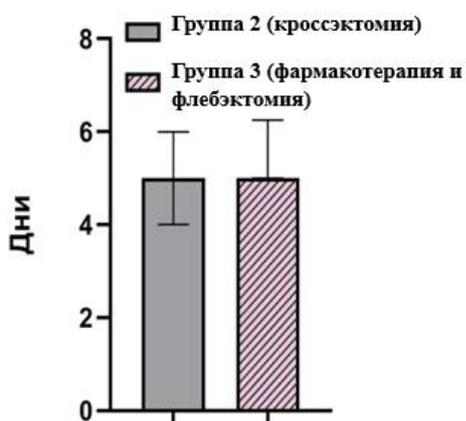


Рисунок 5 – Сроки госпитализации (в днях) (Media [Iq; uq])

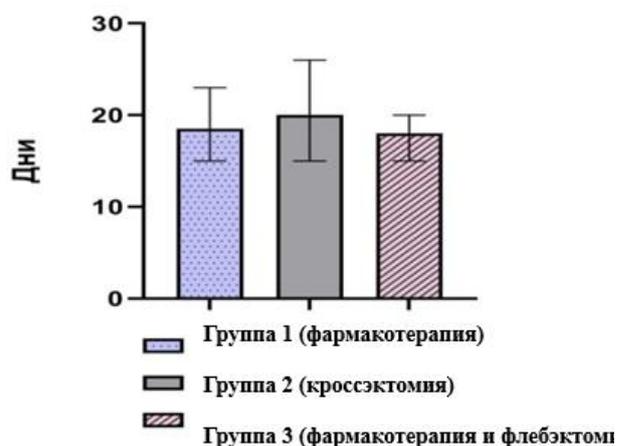


Рисунок 6 – Длительность периода, на который были открыты листы временной нетрудоспособности (в днях) (Media [Iq; uq])

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

Статистически значимых различий между объемом выплат по листам временной нетрудоспособности ($p=0,300$) (Рисунок 7) и стоимостью

нахождения в стационаре при выполнении кроссэктомии и флебэктомии ($p=0,353$) (Рисунок 8) в изучаемых группах обнаружено не было.

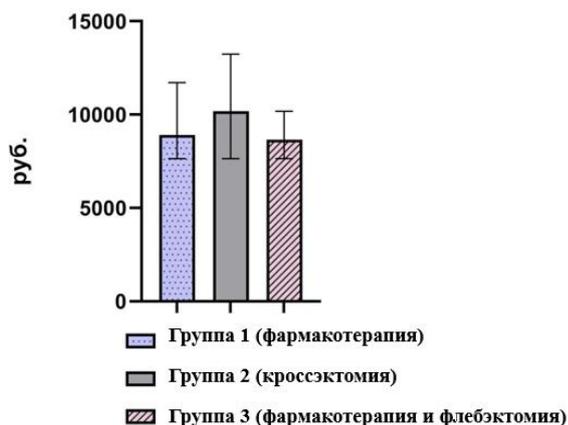


Рисунок 7 – Выплаты по листам временной нетрудоспособности (руб.) (Media [Iq; uq])

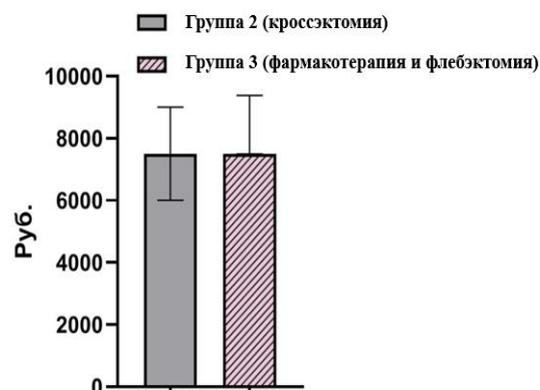


Рисунок 8 – Стоимость нахождения в стационаре (руб.) (Media [Iq; uq])

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

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 ($p_{\text{media}}=0,000$). Для группы фармакотерапии коэффициент СЕА был минимальный, для группы флебэктомии - максимальный ($CEA_{N\#1} < CEA_{N\#2} < CEA_{N\#3}$) (Рисунок 9).

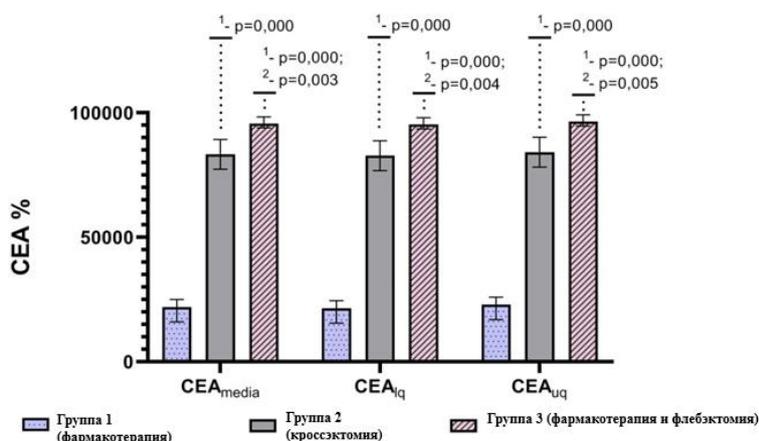


Рисунок 9 – Затраты-эффективность (СЕА) (Media [Iq; uq]) (% пациентов без прогрессирования и рецидива на протяжении 3 месяцев после окончания терапии)

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 ($p=0,001$) 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 ($p=0,025$)) 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.

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 более 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.

ВЫВОДЫ

1. Ретроспективное исследование результатов хирургического лечения пациентов с тромбофлебитом 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 тромбоза поверхностных вен нижних конечностей с расположением проксимальной границы тромботических масс на расстоянии более 3 см от сафено-фemorального соустья показано проведение антикоагулянтной терапии в течение 45 дней.

2. С целью контроля эффективности проводимой антикоагулянтной терапии пациентам с тромбозом 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 тромбоза поверхностных вен нижних конечностей на фоне варикозной болезни, возможно выполнение флебэктомии после короткого курса консервативной терапии стихания воспалительного процесса.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Упоров М.М., Грачкова И.К., Марукова Т.А., Митина А.И., Киселева Е.А. Место кроссэктомии при тромбозе поверхностных вен нижних конечностей // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»: тезисы докладов XXIV Ежегодной сессии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России с Всероссийской конференцией молодых ученых. – Москва, 2021. – С.71.

2. Сравнение эффективности и безопасности различных методов лечения пациентов с восходящим тромбофлебитом / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, **М.М. Упоров** [и др.] // 5-й съезд врачей неотложной медицины: вызовы современности и неотложная медицина (к 10-летию создания МОО НПО ВНМ и научно-практического журнала им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»): материалы съезда (Москва, 15–16 октября 2021 г.). – М.: НПО ВНМ; НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, 2021. – труды института. – С. 189-191.

3. Сравнение качества жизни пациентов с тромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей в зависимости от метода лечения / **М.М. Упоров**, В.О. Поваров // Сб. докладов VIII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» / под ред. Р.Е. Калинина, И.А. Сучкова.– Рязань, 2022. – С. 3-5.

4. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., **Упоров М.М.** Хирургическая профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с тромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей на бедре в рутинной клинической практике // **Флебология**.–2022.–Т.16,№2.–С.139-144. <https://doi.org/10.17116/flebo202216021139>

5. **Упоров М.М.** Современное состояние проблемы лечения тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей // **Наука молодых (Eruditio Juvenium)**. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 471-490. <https://doi.org/10.23888/HMJ2022104471-490>.

6. Фармакоэкономическое исследование различных вариантов лечения тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **М.М. Упоров** [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т.16, №2. – С.210-220. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.172>

7. Исследование эффективности различных тактик терапии тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей (с разработкой математической модели для прогнозирования эффективности терапии) / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **М.М. Упоров** [и др.] – Текст: непосредственный // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова**. – 2023. – Т. 31, № 4. – С. 535–550. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ192535>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ТФПВ – тромбофлебит поверхностных вен
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 БПВ – большая подкожная вена
 ЭВЛК – эндовазальная лазерная коагуляция
 ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
 ВАШ – визуально-аналоговая шкала
 АКТ – антикоагулянтная терапия
 СБС – сафено-бедренное соустье
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ОМС – обязательное медицинское страхование
 МРОТ – минимальный размер оплаты труда
 ТГВ – тромбоз глубоких вен