

Серединский Алексей Викторович

**УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЗА
ГЛУБОКИХ ВЕН КОНЕЧНОСТЕЙ**

3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия (медицинские науки)

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Суковатых Борис Семенович - доктор медицинских наук, профессор;

Сапелкин Сергей Викторович - доктор медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Бредихин Роман Александрович - доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Варданян Аршак Варданович - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургии, трансплантологии и прикладной онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;

Гаврилов Евгений Константинович - доктор медицинских наук, преподаватель 1 кафедры (хирургии усовершенствования врачей) ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Защита состоится «___» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.044.02 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д.27.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д.27; и на сайте: <https://www.vishnevskogo.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета 21.1.044.02

кандидат медицинских наук

Кондратьев Евгений Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО) являются актуальной проблемой различных специальностей в медицине (Heit J.A., 2015; Кириенко А.И. и соавт., 2019).

Медико-социальная значимость тромбозов глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей остается высокой (Yamashita Y. et al., 2022). В России отмечается отчетливая тенденция к росту ВТЭО. В середине 20-го века ежегодно регистрировалось 100 случаев развития ВТЭО на 100 тыс. населения, к концу этого – 200 случаев, а к концу 2-го десятилетия 21-го века этот показатель возрос еще на 10%. Еще большее распространение ВТЭО имеет у лиц пожилого и старческого возраста, частота у которых достигает до 300 случаев (Баринов В.Е. и соавт., 2014; Ortel T.L. et al., 2020). Во время пандемии коронавируса отмечался всплеск случаев ВТЭО. Результаты лечения тромбозов глубоких вен оставляют желать лучшего, несмотря на широкое внедрение пероральных антикоагулянтов (ПОАК). После завершения консервативного лечения рецидив заболевания может достигать 15% (Крылов А.Ю. и соавт., 2014; Kakkos S.K. et al., 2020). У более половины больных развивается посттромботическая болезнь, которая приводит к стойкой утрате трудоспособности у 5-10% больных. Экономические затраты на лечение больных огромны. В США они составляют около 2 млрд. долларов в год. В России затраты на консервативное лечение одного пациента колеблются от 50 до 100 тыс. рублей (Kahn S.R. et al., 2014; Strijkers R.H., 2017; Богачев В.Ю. и соавт., 2017; Сорока В.В., 2019).

Несмотря на имеющиеся и постоянно обновляемые стандарты диагностики и лечения острого тромбоза глубоких вен, остаются дискуссионные вопросы в применении эндоваскулярных способов лечения в тех ситуациях, когда традиционные подходы оказываются недостаточно эффективны, а существующие методы требуют усовершенствования.

Степень разработанности темы исследования. С внедрением в широкую клиническую практику ПОАК появилась тенденция к улучшению результатов лечения больных с ТГВ. В настоящее время лидирующие позиции в лечении ВТЭО занимают пероральные антикоагулянты ингибиторы Ха фактора свертывания крови (Werth S. et al., 2015, Селиверстов Е.И. и соавт., 2023). Результаты лечения больных с тяжелой венозной недостаточностью, возникшей при проксимальных тромбозах глубоких вен, остаются неудовлетворительными. В первую очередь, из-

за высокой частоты развития посттромботической болезни в результате недостаточной реканализации магистральных тромбированных вен, основной причиной которой является резко выраженный воспалительный процесс в стенке вены и паравазальной клетчатке (Comerota A.J. et al. 2007, Meissner M.H. et al., 2012).

Лидирующее положение в мировой практике лечения тромбозов глубоких вен занимают эндоваскулярные технологии: регионарный катетерный тромболизис (РКТ), чрескожная механическая тромбэктомия (ЧМТ) и венозное стентирование (Haig Y. et al., 2016; Comerota A.J. et al., 2019; Kakkos S.K. et al., 2020,). В России опыт применения этих методик небольшой, но имеется положительная тенденция к росту числа использований РКТ (Селиверстов Е.И. и соавт., 2023). В настоящее время существует широкий выбор фибринолитических препаратов, применяемых как для системного тромболизиса при ТЭЛА, ишемическом инсульте, так и для локального катетерного тромболизиса при ТГВ (Schweizer J. et al., 1998). Но до конца не решены вопросы, каким из этих препаратов следует отдавать предпочтение, есть ли возможность улучшения реканализации и снижения числа геморрагических осложнений при выборе способа введения и дозирования (Stevens S.M. et al., 2021).

Основным показанием для применения РКТ является прогрессирующая флегмазия нижней конечности, развивающаяся на поздних сроках развития заболевания у больных с распространенными тромбозами глубоких вен нижних конечностей (Hartung O. et al., 2008, Бредихин Р.А. и соавт., 2019). До настоящего времени опубликованные результаты использования других эндоваскулярных технологий у этой категории больных единичны.

Общепринятым сосудистым доступом для РКТ и ЧМТ является подколенная вена, изучение эффективности других доступов не произведено (Enden T. et al., 2009, Jiang C. et al., 2020). Не установлено, какой из методов эндоваскулярного лечения (РКТ или ЧМТ) более эффективен и в каких случаях их надо сочетать. Открытым остается вопрос о необходимости венозного стентирования в остром периоде тромбоза глубоких вен при различной его протяженности. В настоящее время стентирование применяют в основном при посттромботических стенозах и окклюзиях (Black S.A. et al., 2020). Могут ли быть выявлены предикторы развития ПТБ у пациентов после стентирования в остром периоде заболевания?

РКТ нашёл широкое применение при лечении тромбозов глубоких вен

нижних конечностей (Konstantinides S.V. et al., 2020). Возможность его применения при тромбозах глубоких вен верхних конечностей освещена недостаточно и не систематизирована. В отечественной литературе описываются единичные клинические наблюдения, посвященные применению этого способа при лечении болезни Педжета-Шреттера (Мазайшвили К.В. и соавт., 2018).

Исходя из изложенного, становится очевидна актуальность проблемы и необходимость дальнейшего продолжения исследований в этой области.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных с тромбозом глубоких вен путем разработки новых, оптимизации существующих способов лечения с применением рентгенэндоваскулярных технологий.

Задачи исследования

1. Оптимизировать методику регионарного катетерного тромболизиса у больных с проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей путем введения фибринолитика по всей длине тромба.
2. Сравнить результаты лечения проксимальных тромбозов глубоких вен регионарным катетерным тромболизисом с применением урокиназы и алтеплазы.
3. Сравнить эффективность чрескожной механической тромбэктомии, регионарного катетерного тромболизиса и их сочетанного применения в лечении острых тромбозов глубоких вен.
4. Определить эффективность венозного стентирования в остром периоде тромбоза глубоких вен при комбинированном применении эндоваскулярных технологий и разработать критерии отбора пациентов для лечения с помощью данных методик.
5. Сравнить результаты традиционного консервативного и рентгенэндоваскулярного хирургического лечения тромбозов глубоких вен верхних конечностей.
6. Разработать алгоритм применения рентгенэндоваскулярных методов лечения тромбоза глубоких вен в зависимости от сроков развития заболевания: ранние (до 7 суток) и поздние (свыше 7 суток).
7. Построить прогностическую модель и выявить факторы, влияющие на развитие посттромботической болезни у пациентов с ТГВ, лечение которым проводилось с последовательным применением рентгенэндоваскулярных технологий:

регионарного катетерного тромболизиса, чрескожной механической тромбэкстракции и стентирования в остром периоде.

Научная новизна

1. Обоснована необходимость введения фибринолитического препарата равномерно по всей длине тромбированных вен при проведении регионарного катетерного тромболизиса.
2. Доказано повышение эффективности реканализации тромбированных вен при применении фибринспецифического тромболитического препарата алтеплаза.
3. Установлено, что повышение эффективности регионарного тромболизиса достигается сочетанным применением с чрескожной механической тромбэктомией.
4. Доказана максимальная эффективность рентгенэндоваскулярного хирургического лечения проксимальных тромбозов глубоких вен путем последовательного применения регионарного тромболизиса, чрескожной тромбэктомии и венозного стентирования в остром периоде заболевания.
5. Выявлено, что рентгенэндоваскулярное лечение – регионарный катетерный тромболизис, дополненный в необходимых случаях венозным стентированием в остром периоде в сочетании с назначением антикоагулянтов, повышает эффективность реканализации глубоких вен верхних конечностей и снижает клинические проявления нарушений венозного оттока, что положительно влияет на качество жизни пациентов.
6. В результате статистической обработки клинико-демографических данных пациентов, получивших комбинированное эндоваскулярное лечение в полном объеме, определены факторы, статистически значимо влияющих на появление ПТБ.
7. Получена прогностическая модель, позволяющая оценивать вероятность проявления признаков ПТБ после рентгенэндоваскулярного лечения.

Теоретическая и практическая значимость

Выполнение регионарного катетерного тромболизиса равномерно по всей длине тромбированных сегментов вен при лечении проксимальных тромбозов с поражением подвздошно-бедренного, бедренно-подколенного и подколенно-берцового сегментов позволяет восстановить просвет на всем протяжении и снизить выраженность посттромботического синдрома. Использование

фибриноспецифичных тромболитиков улучшает реканализацию тромбированного сегмента вены, а при использовании в случаях тромбоза глубоких вен верхней конечности позволяет снизить дозировку в два раза без потери эффективности. Сочетанное применение регионарного тромболизиса и чрескожной механической тромбэктомии у больных с проксимальным тромбозом глубоких вен на поздних сроках развития заболевания позволяет повысить эффективность лечения. Сочетание регионарного катетерного тромболизиса, механической тромбэктомии и венозного стентирования при лечении проксимального тромбоза глубоких вен позволяет избежать развития посттромботического синдрома. Доказано, что венозное стентирование в остром периоде тромбоза глубоких вен предупреждает развитие рецидива тромбоза и ускоряет процессы реканализации. Установлено, что при лечении тромбозов глубоких вен эндоваскулярными технологиями применение новых пероральных антикоагулянтов эффективно и безопасно. Выявлено, что степень лизиса тромба статистически значимо влияет на возникновение симптомов ПТБ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Введение фибринолитического препарата равномерно по всей длине тромбированной вены повышает эффективность регионарного катетерного тромболизиса.
2. Использование фибриноспецифичных тромболитических препаратов при локальном тромболизисе в глубоких венах конечностей повышает эффективность реканализации без увеличения количества геморрагических осложнений.
3. Сочетанное применение регионарного катетерного тромболизиса и чрескожной механической тромбэктомии на поздних сроках развития тромбоза глубоких вен позволяет повысить эффективность эндоваскулярного лечения.
4. Венозное стентирование в остром периоде тромбоза глубоких вен при наличии остаточного стеноза после применения регионарного тромболизиса и чрескожной механической тромбэктомии предотвращает рецидив заболевания и уменьшает проявления посттромботического синдрома.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты работы были внедрены в лечебную работу БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» и ОБУЗ ГКБ СМП г. Курск, а также в учебный процесс кафедр хирургического профиля двух

университетов: кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» и кафедры общей хирургии и анестезиологии ФГБОУ ВО МИ «Орловский государственный университет».

Степень достоверности результатов и апробация диссертации

Апробация диссертационной работы состоялась в 28 апреля 2023 г. на межкафедральной конференции федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения проведенного исследования доложены на следующих конференциях и форумах: в 2016г. – XI научно-практическая конференция Ассоциации флебологов г. Новосибирск; Пленум президиума Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Тромботические осложнения в практике хирургов, кардиологов, онкологов, травматологов, урологов и акушер-гинекологов» г. Ростов-на-Дону; в 2017 г. – Национальный хирургический конгресс совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ г. Москва; XXXIII Международная конференция Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Отдаленные результаты и инновации в сосудистой хирургии» г. Сочи; 27-th Congress of the world society of cardiovascular and thoracic surgeons (WSCVS-2017) «Bridging the GAPS» Astana, Kazakhstan в формате международного конгресса, официальный язык – английский; 2-й Международный Форум АнтиКоагулянтной терапии (ФАКТ-2017) г. Москва; в 2018 г. – 26-th annual meeting of asian society of cardiovascular and thoracic surgery (ASCVTS-2018) Moscow, Russia в формате международного конгресса, официальный язык – английский; XXXI Международная конференция «Перспективы сосудистой хирургии в стране и ее регионах» г. Ярославль; 3-й Международный форум антикоагулянтной и антиагрегантной терапии (ФАКТplus-2018) г. Москва; XII научно-практическая конференция ассоциации флебологов России с международным участием «Актуальные вопросы флебологии» г. Рязань; в 2019 г. – 4-й Международный форум антикоагулянтной и антиагрегантной терапии (ФАКТplus-2019) г. Москва; XI-й Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Медицинская диагностика-2019» г. Москва; XXXV Международная конференция «Внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию» г. Санкт-Петербург; в 2021 г. – XV юбилейный Всероссийский национальный конгресс

лучевых диагностов и терапевтов «Медицинская диагностика 2021» г. Москва; в 2023 г. XXXVII конференция Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и V конференция по патологии сосудов Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, г. Москва; в 2024 г. – XXVI Московский международный конгресс по рентгенэндоваскулярной хирургии, г. Москва; в 2025 г. – II Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы сердечно-сосудистой хирургии», г. Курск, Областная научно-практическая конференция с международным участием «Новые горизонты в лечении сосудистой патологии», Республика Беларусь, г. Гомель.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 19 научных статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 13 из которых в журналах, входящих в список Scopus, 15 тезисов в материалах конференций различного уровня. Диссертантом в соавторстве получены 2 патента на изобретение. Издательством РАН в 2022 г. опубликовано руководство для врачей «Тромбоэмболия легочной артерии. Классическая диагностика, новейшие методы профилактики и лечения: руководство для врачей» под редакцией академика РАН Л.С. Кокова, куда включена глава автора. Опубликованные материалы полностью отражают содержание работы.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Диссертантом выбрано направление исследований для решения существующей проблемы, определен дизайн, проведен поиск литературных источников и составлен обзор литературы, определены цели и задачи исследования. Лично выполнено абсолютное большинство эндоваскулярных вмешательств у пациентов с тромбозами глубоких вен. Автор провел анализ результатов исследования и их статистическую обработку. Доля автора в совместных публикациях составила 80-85%.

Объем и структура работы

Диссертация написана на 250 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: актуальность, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключения, выводы, практические рекомендации, список литературы из 379 источников, из которых 159 российских и 220 зарубежных. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 40 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

Было проведено наблюдательное проспективное когортное исследование с наличием внутригрупповых сравнений в период 2014-2023 гг. на базе двух центров: БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» (г. Орел) и ОБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (г. Курск).

В соответствии с целью и задачами исследования было проведено сравнение результатов лечения статистически однородных контрольной группы больных, лечившихся по общепризнанной традиционной технологии, и основной группы пациентов, лечение которых проводилось в соответствии с новыми подходами, разработанными в клинике.

Проведен анализ результатов клинического исследования и лечения 207 пациентов с тромбозом глубоких вен нижних и верхних конечностей. В зависимости от применяемой методики лечения больных выделено 5 блоков исследования (рис. 1):

Дизайн исследования



Рисунок 1 – Дизайн исследования

1. Эффективность регионарного катетерного тромболизиса (РКТ) при лечении проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей с поражением подвздошно-бедренного, бедренно-подколенного и подколенно-берцового сегментов (N=40). В зависимости от техники проведения РКТ больные были разделены на две статистически однородные группы по полу, возрасту, длительности заболевания, распространенности тромботического процесса по 20 человек в каждой. Лиц мужского пола было на 15% больше, чем женского. Средний возраст пациентов составил $58,4 \pm 1,5$ лет. РКТ выполняли больным через $8 \pm 1,5$ суток от начала развития тромбоза. Все пациенты имели проксимальный тромбоз глубоких вен, подтвержденный ультразвуковым исследованием. Подвздошно-бедренный, бедренно-подколенный и подколенно-берцовый тромбоз обнаружен у 60%, а бедренно-подколенный и подколенно-берцовый – у 40% больных. В 1-й группе выполняли РКТ стандартно унифицированным доступом через подколенную вену, во 2-й группе – по оригинальной методике через тромбированную берцовую вену (патент РФ на изобретение № 2729435). В качестве антикоагулянта использовали ривароксабан по стандартизированной схеме в обеих группах.
2. Эффективность РКТ при лечении проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей различными фибринолитическими препаратами (N=38). В зависимости от используемого фибринолитического препарата при проведении РКТ пациенты были разделены на две статистически однородные группы по полу, возрасту, длительности заболевания, распространенности тромбоза по 19 человек в каждой. Лиц женского пола было на 31% больше, чем мужского. Средний возраст пациентов составил $57,2 \pm 5,6$ года. РКТ выполняли через $8 \pm 2,3$ суток от начала заболевания. Подвздошно-бедренный тромбоз встречался на 42,2% чаще, чем бедренно-подколенный. В 1-й группе выполняли РКТ по стандартизированной технологии подколенным доступом, применяя урокиназу, во 2-й группе – тем же доступом с применением алтеплазы. В качестве антикоагулянта использовали ривароксабан по стандартизированной схеме в обеих группах.
3. Эффективность эндоваскулярных способов лечения (РКТ и чрескожной механической тромбэктомии (ЧМТ) проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей (N=45). По способу эндоваскулярного лечения пациенты были разделены на 3 статистически однородные группы по 15 человек в каждой.

Гендерные различия были минимальны: преобладали на 6,7% лица мужского пола. Средний возраст составил $57,5 \pm 1,3$ года. В 69% случаев лечение проводилось спустя 7 дней от возникновения тромбоза. В 1-й группе выполняли только ЧМТ с помощью Aspirex Straub, во 2-й группе проводили РКТ подколенным доступом препаратом урокиназа, в 3-й группе – комбинированное эндоваскулярное лечение с использованием РКТ и ЧМТ, используя Aspirex Straub. В качестве антикоагулянта применяли ривароксабан по стандартизированной схеме в трех группах.

4. Эффективность венозного стентирования в остром периоде тромбоза глубоких вен нижних конечностей (N=60). По способу лечения пациенты были разделены на две статистически однородные группы по 30 человек в каждой. Мужчин на 16,6% было больше, чем женщин. Средний возраст составил $58,6 \pm 1,6$ года. Лечение начиналось с $10,1 \pm 3,2$ суток от развития ТГВ. В 1-й группе проводилось стандартное консервативное лечение: антикоагулянты (нефракционированный гепарин (НФГ) с переходом на варфарин), средства, улучшающие микроциркуляцию, флеботоники, нестероидные противовоспалительные препараты, физиопроцедуры, эластическая компрессия пораженной конечности. Во 2-й группе применялись эндоваскулярные методики: РКТ, ЧМТ, затем стентирование в остром периоде. Пациенты этой группы получали апиксабан по стандартизированной схеме.
5. Эффективность эндоваскулярного лечения тромбозов глубоких вен верхних конечностей (N=24). Пациенты были разделены на две статистически однородные группы по полу, возрасту, длительности заболевания, распространенности тромботического процесса по 12 человек в зависимости от способа лечения. Средний возраст пациента составил $50 \pm 6,3$ года. Мужчин было на 25% больше, чем женщин. У 92% больных были тромбированы вены правой (доминирующей) верхней конечности. Лечение проводилось через $6 \pm 3,1$ суток от начала заболевания. В 1-й группе применяли консервативное лечение: НФГ до 7 суток, затем апиксабан в стандартной дозировке, также флеботоники, средства, улучшающие микроциркуляцию, магнитотерапию и эластическое бинтование пораженной конечности. Во 2-й группе проводили эндоваскулярное лечение: РКТ алтеплазой в дозировке 1мг/ч, затем стентирование остаточного стеноза. Эндоваскулярное лечение дополняли терапией, аналогичной больным 1-й группы, за исключением гепарина.

Диагностическая программа соответствовала Российским клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Она включала физикальные, лабораторные, ультразвуковые, рентгенологические методы исследования, изучение качества жизни больных после проведенного лечения.

После проведения физикального обследования больным выполняли общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму. Для определения распространенности тромботического процесса проводили ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей «Philips iE33 xMatrix», «Philips Affiniti 70» (США). Во время исследования определяли локализацию и протяженность тромбоза, характер проксимальной части тромба, выявляли бессимптомно протекающий тромбоз в других сосудистых бассейнах.

Распространенность тромботического процесса оценивали согласно данным ультразвукового ангиосканирования исходя из сегмента поражения. Методология проведения исследования, результаты и их интерпретация соответствовали российским и международным протоколам и рекомендациям (Labropoulos N. et al., 2007; Зубарев А.Р., 2019).

Для исключения или подтверждения ТЭЛА выполняли спиральную компьютерную томографию легких (GE, США) и эхокардиографию (Philips Affiniti 70, США), интерпретация результатов проводилась на основании общепринятых критериев (Konstantinides S.V. et al., 2014). Флебografiю и лечебные эндоваскулярные вмешательства осуществляли на ангиографическом комплексе «Philips Allura CV20» (Голландия).

Результаты лечения оценивали через 1 год после выписки больного из стационара путем клинического и ультразвукового исследований венозной системы нижних конечностей. При ультразвуковых исследованиях определяли степень восстановления просвета глубоких вен: менее 50% - минимальное, 50-99% - частичное, 100% - полное.

До начала лечения и при контрольных осмотрах осуществляли лежмеритрию в стандартных принятых точках – окружность голени на расстоянии 10 см ниже бугристости большеберцовой кости, окружность бедра – на расстоянии 15 см выше щели коленного сустава. Измерения проводили на здоровой и пораженной нижней конечности. Для определения клинических проявлений степени выраженности ПТБ после проведенного лечения применяли шкалу Villalta (Christopher R.L. et al.,

2014). Качество жизни больных после перенесенного тромбоза изучено с помощью опросников SF-36 и CIVIQ-20 у пациентов 2-го и 5-го блоков исследования.

Статистическая обработка полученных результатов

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft 365. Статистический анализ проводился с использованием свободной программной среды вычислений Python (v.3.11.). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчеты производились методами непараметрической статистики. В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1; Q3]). Для сравнения двух несвязанных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера.

С целью изучения взаимосвязи между явлениями, представленными количественными данными использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R_s), для дихотомических переменных – коэффициент корреляции Мэтьюса (R_m). Интерпретация полученных значений корреляции производится по шкале Чеддока: слабая — от 0,1 до 0,3; умеренная — от 0,3 до 0,5; заметная — от 0,5 до 0,7; высокая — от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) — от 0,9 до 1,0. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты 1-го блока. В этом блоке исследования проведена оценка эффективности разработанного способа лечения тромбоза глубоких вен путем введения фибринолитического препарата через катетер с микроперфорационными отверстиями по всей длине тромба из дистального берцового доступа. Частота осложнений представлена в таблице 1.

Статистически значимых различий не выявлено ($p=0,513$). Осложнения эндоваскулярного лечения зарегистрированы у 3 (15%) больных 1-й группы. Рецидив тромбоза был обнаружен у 1-го больного на 6 сутки после окончания РКТ.

Таблица 1 – Частота осложнений эндоваскулярного и антикоагулянтного лечения.

Переменная	Все (n=40)	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)	p
Виды осложнений				$p=0.513$
Нет осложнений	33 (82.0%)	15 (75.0%)	18 (90.0%)	$p=0.212$
Ретромбоз глубоких вен	1 (3.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	$p=0.311$
Наружное кровотечение из места пункции	2 (5.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	$p=0.147$
Носовое кровотечение	2 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	$p=1.000$
Субконъюнктивальное кровотечение	2 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	$p=1.000$

В 10% случаях после удаления катетера из подколенной вены возникло кровотечение, остановленное наложением давящей повязки. У больных 2-й группы осложнений эндоваскулярного лечения не было. ТЭЛА у больных обеих групп не зарегистрировано. Осложнения антикоагулянтной терапии обнаружены у 10% больных в виде носового и субконъюнктивального кровотечения. Они встречались одинаково часто у больных обеих групп. Степень проходимости глубоких вен через 12 месяцев после РКТ представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Степень проходимости глубоких вен.

Переменная	Все (n=40)	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)	p
Степень проходимости				$p=0.115$
Полная	11 (28.0%)	3 (15.0%)	8 (40.0%)	$p=0.077$
Частичная	21 (52.0%)	11 (55.0%)	10 (50.0%)	$p=0.752$
Минимальная	8 (22.0%)	6 (30.0%)	2 (10.0%)	$p=0.114$

В обеих группах эффективная реканализация (полная + частичная) произошла у 32 (80.0%), а малоэффективная (минимальная) у 8 (20.0%) больных.

Во 2-й группе полная реканализация глубоких вен выявлена у 8 (40.0%) пациентов, это на 25% больше, чем в 1-й группе - 3 (15.0%) случая, различия на уровне тенденции ($p=0.077$). Доля пациентов с частичной реканализацией статистически значимо в группах не различалась ($p=0.752$). Сохранялась минимальная реканализация у 2 (10.0%) пациентов 2-й группы, у пациентов 1-й – в 6 (30.0%) случаях, что на 20% больше (различия на уровне тенденции $p=0.114$).

Динамика отека на уровне голени и бедра через 12 месяцев после лечения отражена в таблице 3.

Таблица 3 – Динамика отека конечностей

Разница в диаметре пораженной и здоровой конечности	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=20)		p	
	до	после	До	после	до	после
На уровне голени, см	4,8±2,2	1,9±0,7	4,7±2,3	1,7±0,6	0,987	0,876
На уровне бедра, см	6,1±2,6	2,3±1,1	6,2±2,4	2,1±1,0	0,988	0,895

У больных 1-й группы отек голени уменьшился на 2,9±1,5 см, а бедра на 3,0±1,7 см, а у больных 2-й группы – на 3,8±1,5 см и 4,1±1,4 см соответственно ($p>0,05$); различия в группах статистически не значимые.

Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести ПТБ по шкале Villalta через 1 год после окончания лечения представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение больных по степени тяжести ПТБ.

Переменные	Все (n=40)	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)	p
Степень тяжести				p=0.091
Отсутствует	11 (28.0%)	3 (15.0%)	8 (40.0%)	p=0.077
Легкая	16 (40.0%)	7 (35.0%)	9 (45.0%)	p=0.519
Средняя	6 (15.0%)	5 (25.0%)	1 (5.0%)	p=0.077
Тяжелая	7 (17.0%)	5 (25.0%)	2 (10.0%)	p=0.212

В обеих группах отличные результаты лечения (отсутствие симптомов ПТБ) зарегистрированы у 10 (28.0%) больных; хорошие (развитие легкой степени нарушения венозного оттока) - у 16 (40.0%) пациентов, удовлетворительные (средняя степень) – у 6 (15.0%), а неудовлетворительные (тяжелая степень ПТБ) –

у 7 (17.0%) больных. Прослеживалась общая тенденция к различию по сравниваемым признакам ($p=0.091$). При этом применение оригинального способа РКТ с использованием дистального доступа позволило повысить отличные результаты по сравнению с первой группой на 25% (с 3 (15.0%) до 8 (40.0%), $p=0.077$), хорошие – на 10% (с 7 (35.0%) до 9 (45.0%), $p=0.519$), удовлетворительные снизить – на 20% (с 5 (25.0%) до 1 (5.0%), $p=0.077$), неудовлетворительные уменьшить на 15% (с 5 (25.0%) до 2 (10.0%), $p=0.212$).

Разработанный способ РКТ обладает двумя преимуществами. Во-первых, введение тромболитика по всей протяженности тромба от берцовой до подвздошной вены позволяет повысить на 35% эффективность эндоваскулярного лечения. Во-вторых, катетеризация меньшей по диаметру большеберцовой вены по сравнению с подколенной позволяет снизить число основного осложнения РКТ – наружное кровотечение из места пункции магистральной вены.

Проведение антикоагулянтной терапии ривароксабаном на фоне введения урокиназы в тромбированную вену не ведет к росту числа геморрагических осложнений по сравнению с больными ТГВ, которым проводится консервативное лечение ривароксабаном.

Результаты 2-го блока. Частота осложнений эндоваскулярного лечения в зависимости от использованного фибринолитика представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Частота осложнений эндоваскулярного лечения.

Переменные	Все (n=38)	1-я группа (n =19)	2-я группа (n =19)	P
Виды осложнений				$p=0.887$
Нет	28 (74.0%)	13 (68.0%)	15 (79.0%)	0,714
Кожные геморрагии	4 (11.0%)	3 (16.0%)	1 (5.0%)	0,604
Гематомы мягких тканей	2 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1,000
Маточное кровотечение	2 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1,000
Мочевое кровотечение	2 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1,000

В ближайшем послеоперационном периоде геморрагические осложнения эндоваскулярного лечения зарегистрированы у 10 (26,3%) больных в обеих группах: в первой – у 6(32%) пациентов, во второй – у 4(21%). При этом они наблюдались на 11% чаще при использовании урокиназы, чем алтеплазы. В большинстве случаев они проявлялись кровоизлияниями в кожу и мягкие ткани, однако о статистически значимой разнице мы говорить не можем ($p=0.887$). В

единичных случаях в обеих группах зарегистрированы внутренние кровотечения у женщин из матки и мочевыводящих путей. Геморрагические осложнения по объему были малыми и не требовали переливания препаратов крови. От момента появления геморрагий до их исчезновения пациенты прекращали прием ривароксабана. Тромбоэмболических осложнений у больных обеих групп не зарегистрировано. В таблице 6 представлена степень проходимости глубоких вен через 12 месяцев после РКТ.

Таблица 6 – Степени восстановления просвета глубоких вен.

Переменные	Все (n=38)	1-я группа (n =19)	2-я группа (n =19)	Р
Степень проходимости глубоких вен				p=0.110
Полная	15 (39.0%)	6 (32.0%)	9 (47.0%)	p=0.508
Частичная	11 (29.0%)	4 (21.0%)	7 (37.0%)	p=0.476
Минимальная	12 (32.0%)	9 (47.0%)	3 (16.0%)	p=0.079

После РКТ просвет вен удалось восстановить в той или иной степени у всех 38(100%) больных. В обеих группах эффективная реканализация (полная + частичная) произошла у 26 (68,4%), а малоэффективная (минимальная) у 12 (31,6%) больных. Значительно реже минимальное восстановление венозного просвета наблюдалось у пациентов второй группы, по этому параметру прослеживается тенденция к различию (3 (16,0%) против 9 (47,0%), p=0.079). Во второй группе эффективная реканализация глубоких вен выявлена у 16 (84%) пациентов, это на 31% выше по сравнению с показателями первой группы больных – 10 (53%) (p=0.110). В ходе исследования не было выявлено статистически значимого различия по эффективности реканализации, однако можно говорить о тенденции к различию. Динамика отека на уровне голени и бедра через 12 месяцев после лечения отражена в таблице 7.

Таблица 7 – Динамика отеочного синдрома.

Разница в диаметре пораженной и здоровой конечности	1-я группа (n=19)	2-я группа (n=19)	P
На уровне голени, см			
До	4,5±2,3	4,6±2,4	0.896
После	1,8±0,5	1,2±0,6*	<0.001*
P	<0.001	<0.001	
На уровне бедра, см			
До	6,3±2,5	6,5±2,4	0.803
После	2,7±1,1	1,9±0,9	0.019*
P	<0.001	<0.001	

В сравниваемых группах разница в окружности голени до процедуры статистически значимо не различалась (4,5±2,3 и 4,6±2,4, соответственно) (p=0.896). После проведенного лечения разница статистически значимо различалась между группами - 1,8±0,5 и 1,2±0,6 соответственно (p<0.001). Та же зависимость прослеживается при сравнении разницы окружности бедра. Разница окружности бедра после РКТ статистически значимо различалась между группами: во 2-й группе стала статистически значимо ниже, чем в 1-й группе (p=0.019). Все это подтверждает, что лечение, проведенное во 2-й группе, было более эффективным. Распределение больных по степени тяжести ПТБ через 1 год после окончания лечения представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Распределение больных по степени тяжести ПТБ.

Переменные	Все (n=38)	1 группа (n =19)	2 группа (n =19)	P
Степень тяжести				p=0.234
Отсутствует	15 (39.0%)	6 (32.0%)	9 (47.0%)	p=0.508
Легкая	9 (24.0%)	3 (16.0%)	6 (31.0%)	p=0.447
Средняя	8 (21.0%)	6 (32.0%)	2 (11.0%)	p=0.232
Тяжелая	6 (16.0%)	4 (20.0%)	2 (11.0%)	p=0.660

В обеих группах РКТ оказался эффективным у 63% больных, у них через 1 год отсутствовали или были слабо выраженные нарушения венозного оттока.

В 1-й группе РКТ был эффективен у 48%, а малоэффективен – у 52%, а во 2-й – у 78% и 22% пациентов соответственно. Степень нарушения венозного оттока отсутствует в 1-й группе у трети пациентов (6 (32%)), а во 2-й группе – у половины (9 (47%)). Применение алтеплазы у пациентов 2-й группы позволило снизить вероятность развития посттромботической болезни на 30% ($p=0.234$). Показатели качества жизни больных по опроснику SF-36 были следующими (таблица 9).

Таблица 9 – Качество жизни, согласно данным опросника SF-36 (N =32).

Шкала SF-36	Группа 1 (n=16)	Группа 2 (n=16)	U критерий Манна-Уитни (p)
PF (Физическое функционирование)	45 (32,5; 80)	80 (70; 100)	0,011
RP (Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)	0 (0; 0)	87,5 (50; 100)	<0,001
BP (Интенсивность боли)	52 (41; 52)	89 (78,5; 100)	<0,001
GH (Общее состояние здоровья)	40 (20; 40)	57 (40; 62)	0,012
VT (Жизненная активность)	40 (38,8; 40)	60 (60; 85)	<0,001
SF (Социальное функционирование)	62,5 (46,9; 62,5)	100 (90,6; 100)	<0,001
RE (Ролевое функционирование), обусловленное эмоциональным состоянием	0 (0; 100)	100 (100; 100)	0,002
MH (Психическое здоровье)	40 (32; 48)	72 (70; 80)	<0,001
Физический компонент здоровья (Physicalhealth - PH) PH	34 (33; 34)	56 (49,5; 56,3)	<0,001
Психологический компонент здоровья (MentalHealth - MH) MeH	38 (31,3; 45)	54 (50; 68,8)	<0,001

Качество жизни больных 2-й группы по всем показателям статистически значимо превосходило показатели 1-й группы: PF ($p=0,011$); RP ($p<0,001$); BP ($p<0,001$); GH ($p=0,012$); VT ($p<0,001$); SF ($p<0,001$); RE ($p=0,002$); MH ($p<0,001$); PH ($p<0,001$); MeH ($p<0,001$). Оценка качества жизни больных по веноспецифичному опроснику CIVIQ-20 представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Качество жизни, согласно данным опросника CIVIQ-20 (N=32).

Шкала CIVIQ-20	Группа 1 (n =16)	Группа 2 (n =16)	P
Болевой фактор	9,5 (7,4; 9,5)	4,9 (2,8; 17,2)	0,002
Физический фактор	10,2 (7,7; 11,4)	4,7 (2,5; 6,8)	0,001
Психологический фактор	12,1 (11,2; 13,3)	5,6 (3,2; 8,7)	0,001
Социальный фактор	8,2(6,5; 9,4)	4,8 (2,3; 6,3)	0,001
Общая оценка	40 (32,8; 43,8)	20 (10,8; 30)	0,003

У пациентов 2-й группы болевой фактор был в 1,9 раза выражен в меньшей степени, чем у пациентов 1-й группы ($p=0.002$). Также различались результаты в группах по следующим критериям: физический фактор у пациентов 2-й группы превосходил результаты 1-й группы в 2,2 раза ($p=0.001$); психологический фактор в 2,1 раза ($p=0.001$); социальный фактор в 1,7 раза ($p=0.001$) соответственно. При этом общая оценка качества жизни больных 2-й группы была выше в 2 раза, чем у пациентов 1-й группы ($p=0.003$). При сопоставлении данных клинического обследования больных, выполненного медицинскими работниками с данными субъективной оценки больных результатов лечения, можно констатировать, что оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 не позволяет в полной мере достоверно определить влияние перенесённого тромбоза на качество жизни пациентов. Результаты оценки качества жизни больных с помощью опросника CIVIQ-20 сопоставимы с результатами клинического обследования больных.

Результаты 3-го блока. В мировой флебологической практике для лечения проксимальных тромбозов глубоких вен применяют эндоваскулярные технологии лечения: чрескожную механическую тромбэктомия, регионарный катетерный тромболизис (Comerota A.J. et al., 2019, Безлепкии Ю.А. и др., 2020). Далее представлен анализ результатов лечения пациентов в виде изолированного применения каждого метода (1-я и 2-я группы) и их комбинации (3-я группа). Частота осложнений представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Частота осложнений эндоваскулярного и антикоагулянтного лечения.

	Все (n=45)	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	3 группа (n=15)	р	Попарное сравнение
Осложнения					p=0.891	p 1-2=0.856
Нет	30 (67.0%)	11 (73.0%)	11 (73.0%)	8 (53.0%)		p 1-3=0.614
Ретромбоз глубоких вен	6 (13.0%)	2 (13.0%)	1 (7.0%)	3 (20.0%)		p 2-3=0.771
Кровотечение наружное	3 (7.0%)	0 (0%)	1 (7.0%)	2 (13.0%)		
Носовое кровотечение	3 (7.0%)	1 (7.0%)	1 (7.0%)	1 (7.0%)		
Субконъюнктивальное кровоизлияние	3 (7.0%)	1 (7.0%)	1 (7.0%)	1 (7.0%)		
Осложнения					p=0.507	p 1-2=1.000
Нет осложнений	30 (67.0%)	11 (73.0%)	11 (73.0%)	8 (53.0%)		p 1-3=0.256
Есть осложнения	15 (33.0%)	4 (27.0%)	4 (27.0%)	7 (47.0%)		p 2-3=0.256

Статистически значимых различий по видам осложнений не выявлено ($p=0,891$). Различные осложнения эндоваскулярного лечения развились у 15 (33,0%) больных. Ретромбоз глубоких вен возник в единичных случаях – после проведения ЧМТ в 2 (13,0%) и РКТ в 1 (7,0%) случае. При проведении комбинированного лечения ретромбоз развился у 3 (20,0%) пациентов. Новых эпизодов ТЭЛА не выявлено ни в одном случае, а имевший место до лечения тромбоз легочной артерии у 6 (13,3%) подвергся регрессии. Фатальных исходов не зарегистрировано. Наружные кровотечения возникли из места пункции подколенной вены и были связаны с применением урокиназы: во 2-й группе у 1(7,0%) пациента, в 3-й группе у 2(13,0%) больных, у пациентов с изолированным применением ЧМТ не отмечалось. Результаты восстановления просвета глубоких вен через 12 месяцев после лечения представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Степень восстановления просвета глубоких вен.

Степень восстановления просвета	Все (n=45)	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=15)	3-я группа (n=15)	Попарное сравнение
Полная	10 (22.0%)	1 (7.0%)	3 (20.0%)	6 (40.0%)	p 1-2=0.497
Частичная	23 (51.0%)	8 (53.0%)	8 (53.0%)	7 (47.0%)	p 1-3=0.060
Минимальная	12 (27.0%)	6 (40.0%)	4 (27.0%)	2 (13.0%)	p 2-3=0.420

При попарном сравнении исследуемых групп выявлено, что результаты восстановления просвета глубоких вен в 1-й и 3-й группах различаются на уровне тенденции ($p=0,060$). Во всех группах эффективное восстановление (полное + частичное) произошло у 33 (73,0%), а малоэффективное (минимальное) у 12 (27.0%) больных. В первой группе ЧМТ была эффективна у 9 (60,0%), во второй группе РКТ – у 11 (73,0%), в группе комбинированного лечения – у 13 (87,0%) больных. Динамика отеочного синдрома на уровне бедра и голени через 12 месяцев после окончания лечения отражена в таблице 13.

Таблица 13 – Динамика отеочного синдрома.

Разница в диаметре пораженной и здоровой конечности	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	3 группа (n=15)	p
На уровне голени, см				
До	4,6±2,2	4,7±2,1	4,6±2,2	p>0,05
После	2,5±0,8	1,8±0,8	1,1±1,0	p<0.001*
P	p<0.01*	p<0.01*	p<0.01*	
На уровне бедра, см				
До	6,5±2,6	6,0±2,5	6,1±2,5	p>0,05
После	3,0±2,0	2,2±1,0	1,5±0,5	p<0.001*
P	p<0.01*	p<0.01*	p<0.01*	

После окончания лечения во всех группах были зарегистрированы статистически значимые различия. У больных 1-й группы после ЧМТ отек голени уменьшился на 2,1±1,4 см, а бедра - на 3,5±0,6см ($p<0.01$), у больных 2-й группы после РКТ – на 2,9±1,3см и 3,8±1,5см соответственно ($p<0.01$), у пациентов 3-й группы после комбинированного лечения (РКТ+ЧМТ) – на 3,5±1,2см и 4,6±2,0см ($p<0.01$). Наибольшая положительная динамика отеочного синдрома после лечения

зарегистрирована у больных 3-й группы. У больных этой группы отек голени уменьшился по сравнению с 1-й группой на 26,1%, а по сравнению со 2-й группой – на 14,4%, отек бедра соответственно на 21,6% и на 12,1% ($p<0.001$). Результаты определения степени тяжести ПТБ по шкале Villalta через 1 год после проведенного лечения указаны в таблице 14.

Таблица 14 – Распределение больных по степени тяжести ПТБ.

Степень тяжести	Все (n=45)	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	3 группа (n=15)	Попарное сравнение
Отсутствует	10 (22.0%)	1 (7.0%)	3 (20.0%)	6 (40.0%)	$p\ 1-2=0.456$
Легкая	14 (31.0%)	3 (20.0%)	5 (33.0%)	6 (40.0%)	$p\ 1-3=0.024$
Средняя	11 (24.0%)	5 (33.0%)	4 (27.0%)	2 (13.0%)	$p\ 2-3=0.431$
Тяжелая	10 (22.0%)	6 (40.0%)	3 (20.0%)	1 (7.0%)	
Степень тяжести					$p\ 1-2=0.283$
Отсутствует	10 (22.0%)	1 (7.0%)	3 (20.0%)	6 (40.0%)	$p\ 1-3=0.031$
Есть	35 (78.0%)	14 (93.0%)	12 (80.0%)	9 (60.0%)	$p\ 2-3=0.232$

Статистически значимые различия по степени тяжести ПТБ выявлены в 1-й и 3-й группах ($p=0,024$). У пациентов 3-й группы после комбинированного лечения частота тяжелой степени ПТБ оказалась на 33% меньше, чем у пациентов 1-й группы после ЧМТ и на 13% меньше, чем у больных во 2-й группе после РКТ, средняя степень соответственно – на 20% и 14%. При этом в 3-й группе легкая степень проявлений ПТБ встречалась на 20% чаще, чем у пациентов 1-й и на 7% больше, чем во 2-й группе. При попарном сравнении групп по критерию наличия или отсутствия ПТБ статистически значимо различаются результаты 1-й и 3-й групп ($p=0,031$). Эффективность РКТ оказалась на 13% выше, чем ЧМТ, т.к. у большинства больных удалось частично или полностью лизировать тромб. Наилучшие результаты получены при комбинированном применении РКТ и ЧМТ. Ее эффективность превышала ЧМТ на 33% и РКТ – на 20%. Разрыхление тромботических масс путем тромболизиса значительно повышает эффективность последующего ЧМТ и позволило в 80% случаев добиться хорошего результата лечения.

Результаты 4-го блока. Результаты обследования и лечения пациентов следующего блока исследования были следующими. На амбулаторном этапе

лечения варфарином больных 1-й группы у 2(6,7%) пациентов развился тромботический процесс в подвздошной вене, которая ранее была интактна, что потребовало повторной госпитализации больных. Рецидивов тромбоза у пациентов 2-й группы не произошло. В таблице 15 отражена частота проявлений геморрагического синдрома.

Таблица 15– Частота проявлений геморрагического синдрома.

	Все (n=60)	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	Р
Виды геморрагий				p=0.414
Нет	48 (80.0%)	21 (70.0%)	27 (90.0%)	p=0.053
Кожные геморрагии	4 (7.0%)	2 (7.0%)	2 (7.0%)	p=1.000
Носовое кровотечение	3 (5.0%)	2 (7.0%)	1 (3.0%)	p=0.554
Желудочно-кишечное кровотечение	2 (3.0%)	2 (7.0%)	0 (0%)	p=0.150
Маточное кровотечение	1 (2.0%)	1 (3.0%)	0 (0%)	p=0.313
Мочевое кровотечение	1 (2.0%)	1 (3.0%)	0 (0%)	p=0.313
Субконъюнктивальное кровоизлияние	1 (2.0%)	1 (3.0%)	0 (0%)	p=0.313

Выделенные группы различаются на уровне тенденции по наличию геморрагий, у 27(90%) пациентов 2-й группы они отсутствовали, в отличие от 21(70%) пациента 1-й группы, т.е. на 20% встречались чаще в данной группе (p=0.053). Хотя структура и частота была различной в группах, статистически значимых отличий не выявлено (p=0.414). Распределение больных по степени восстановления просвета вен нижних конечностей спустя 12 месяцев после лечения представлено в таблице 16.

Таблица 16 – Степень восстановления просвета глубоких вен.

	Все (n=60)	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	Р
Степень восстановления просвета				p<0.001
Полная	35 (58.0%)	7 (23.0%)	28 (93.0%)	
Частичная	21 (35.0%)	19 (63.0%)	2 (7.0%)	
Окклюзия	4 (7.0%)	4 (13.0%)	0 (0%)	

Выделенные группы статистически значимо различались по степени восстановления просвета вен нижних конечностей на момент окончания лечения ($p < 0,001$). В 1-й группе не удалось восстановить просвет вен у 4 (13,0%) больных, частичное восстановление просвета вен выявлено у 63,0% больных.

Полностью восстановить просвет вен удалось менее чем у четверти пациентов 1-й группы. Эндоваскулярное лечение во 2-й группе позволило полностью восстановить венозный просвет у подавляющего числа больных – 93,0%. Лишь в единичных случаях просвет вен был восстановлен частично (7,0%). Через 12 месяцев при контрольном осмотре пациентов были получены следующие данные легометрии (таблица 17).

Таблица 17 – Динамика отеочного синдрома.

Разница в диаметре пораженной и здоровой конечности	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)		p	
	до	После	До	после	до	после
На уровне голени, см	4,7±2,2	3,4±0,8	4,8±2,2	1,6±0,9*	0,973	0,141
На уровне бедра, см	6,5±2,6	4,2±2,1	6,3±2,0	2,1±1,2*	0,952	0,135

У больных 1-й группы после консервативного лечения окружность голени уменьшилась на 1,3±1,4 см, а окружность бедра - на 2,3±0,5 см, а у больных 2-й группы - на 3,2±1,3 см и на 4,2±0,8 см соответственно. Динамика отека была более позитивной у пациентов 2-й группы. Имеют место различия на уровне тенденции по разнице окружности голени и бедра после проведенного лечения ($p = 0.135$, $p = 0.141$ соответственно). Распределение больных по степени тяжести ПТБ по шкале Villalta через 12 месяцев после окончания лечения представлено в таблице 18.

Таблица 18 – Распределение больных по степени тяжести ПТБ.

Переменные	Все (n=60)	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	p
Степень тяжести				$p < 0.001^*$
Отсутствует	35 (58.0%)	7 (23.0%)	28 (93.0%)	
Легкая	8 (13.0%)	6 (20.0%)	2 (7.0%)	
Средняя	2 (3.0%)	2 (7.0%)	0 (0%)	
Тяжелая	15 (25.0%)	15 (50.0%)	0 (0%)	

Выделенные группы статистически значимо различаются по степени выраженности проявлений ПТБ ($p < 0.001$). Однолетние клинические результаты у больных 1-й группы были неудовлетворительные. У 77% больных зарегистрированы клинические проявления ПТБ различной тяжести. При этом у 50% пациентов преобладали тяжелые и у 7% средней степени нарушения. После применения эндоваскулярных технологий дезоблитерации и стентирования лишь в единичных случаях зарегистрированы легкие (7%) клинические проявления ПТБ по шкале Villalta.

Анализ результатов применения эндоваскулярных технологий показал, что применение одного метода не позволяет полностью восстановить просвет вен. Только применение их комбинации позволяет достичь желаемого результата. На первом этапе регионарный тромболизис позволяет «разрыхлить» тромботические массы и частично восстановить просвет тромбированных вен. На втором этапе с помощью чрескожной механической тромбэкстракции удается максимально удалить плотные тромботические массы. Лишь венозное стентирование, выполненное на третьем этапе лечения, приводит к максимальному восстановлению просвета вены и хорошему клиническому результату лечения.

Предикторы возникновения посттромботической болезни у пациентов после венозного стентирования в остром периоде тромбоза глубоких вен

Углубленный статистический анализ данных 2-й группы пациентов с применением эндоваскулярных способов лечения проводился с целью построения прогностической модели развития ПТБ, признаки которой считались положительными при суммарном значении ≥ 5 баллов по шкале Villalta. Для удобства восприятия данных пациенты этой группы получили обозначения (0 – нет ПТБ, 1 - есть ПТБ) и в дальнейшем рассматривались как две группы. Количественные и качественные признаки группы пациентов (n=30) с применением эндоваскулярных методов дезоблитерации и стентирования отражены в таблице 19.

Таблица 19 – Количественные и качественные признаки группы пациентов (n=30) с применением эндоваскулярных методов дезоблитерации и стентирования

	Пациенты	Пол, м/ж	Сторона поражения, п/л	Срок заболевания (длительность тромба), сут.	Степень достигнутого лизиса тромба, %	Поражение бедренно-подколенного сегмента, 1/0	Поражение подвздошно-бедренного сегмента, 1/0	Локализация стента ниже паупартовой связки, 1/0	Протяженность стентированного сегмента, см	Применение НМГ, 1/0	Применение ПОАК, 1/0	Наличие признаков ПТБ, 1/0	Признак и ПТБ возник и через 1мес, 1/0	Признак и ПТБ через 3мес, 1/0	Признаки ПТБ через 6мес, 1/0
1	П-т 1	м	п	9	45	1	1	1	80	0	1	0	0	0	0
2	П-т 2	м	п	10	50	0	1	1	80	1	1	0	0	0	0
3	П-т 3	ж	л	9	40	1	1	0	45	1	1	0	0	0	0
4	П-т 4	м	п	10	35	1	0	1	100	1	1	1	1	0	0
5	П-т 5	м	п	11	40	1	1	0	55	0	1	0	0	0	0
6	П-т 6	ж	п	10	50	1	1	0	55	0	1	0	0	0	0
7	П-т 7	м	п	14	40	1	0	1	60	1	1	0	0	0	0
8	П-т 8	ж	л	12	50	1	1	1	80	0	1	0	0	0	0
9	П-т 9	м	л	11	45	1	1	0	55	1	1	0	0	0	0
10	П-т 10	м	п	10	50	0	1	0	55	1	1	0	0	0	0
11	П-т 11	м	л	5	50	0	1	0	45	1	1	0	0	0	0
12	П-т 12	м	п	10	50	1	0	1	60	1	1	0	0	0	0
13	П-т 13	ж	л	12	30	1	1	0	55	1	1	0	0	0	0
14	П-т 14	ж	л	8	45	1	1	0	55	0	1	0	0	0	0
15	П-т 15	м	л	13	40	1	0	1	100	1	1	0	0	0	0
16	П-т 16	ж	л	9	40	1	0	1	60	1	1	1	0	1	0
17	П-т 17	м	л	11	50	1	0	1	60	1	1	0	0	0	0
18	П-т 18	м	п	13	45	1	0	1	55	0	1	0	0	0	0
19	П-т 19	м	п	12	40	1	0	1	100	0	1	0	0	0	0
20	П-т 20	ж	п	11	40	1	1	0	60	1	1	0	0	0	0
21	П-т 21	ж	п	11	35	1	0	1	70	1	1	0	0	0	0
22	П-т 22	м	л	10	45	1	1	0	60	0	1	0	0	0	0
23	П-т 23	ж	л	11	50	1	1	1	85	1	1	0	0	0	0
24	П-т 24	м	п	10	45	1	1	0	70	0	1	0	0	0	0
25	П-т 25	ж	л	9	50	1	1	0	55	0	1	0	0	0	0
26	П-т 26	ж	п	10	45	1	1	1	80	1	1	0	0	0	0
27	П-т 27	ж	л	11	40	1	1	0	55	1	1	0	0	0	0
28	П-т 28	ж	п	9	50	0	1	0	45	1	1	0	0	0	0
29	П-т 29	м	п	10	40	1	1	0	55	0	1	0	0	0	0
30	П-т 30	м	л	14	40	1	1	1	85	0	1	0	0	0	0

Выделенные группы статистически значимо не различаются по качественным признакам. Анализ количественных данных с помощью методов непараметрической статистики отражен в таблице 20.

Таблица 20 – Сравнение клинических данных в зависимости от появления ПТБ.

Переменные	Все (n=30)	Группа 0 (ПТБ нет)	Группа 1 (ПТБ да)	p
Срок заболевания (длительность), сут.	10.0 [10.0; 11.0], (n=30)	10.5 [10.0; 11.25], (n=28)	9.5 [9.25; 9.75], (n=2)	p=0.251
Степень достигнутого лизиса тромба, %	45.0 [40.0; 50.0], (n=30)	45.0 [40.0; 50.0], (n=28)	37.5 [36.25; 38.75], (n=2)	p=0.090
Протяженность стентированного сегмента, см	60.0 [55.0; 80.0], (n=30)	60.0 [55.0; 80.0], (n=28)	80.0 [70.0; 90.0], (n=2)	p=0.233

Статистически значимых различий выявлено не было, однако имеется тенденция к различию по критерию степень достигнутого лизиса тромба (p=0.090) (рисунок 2).

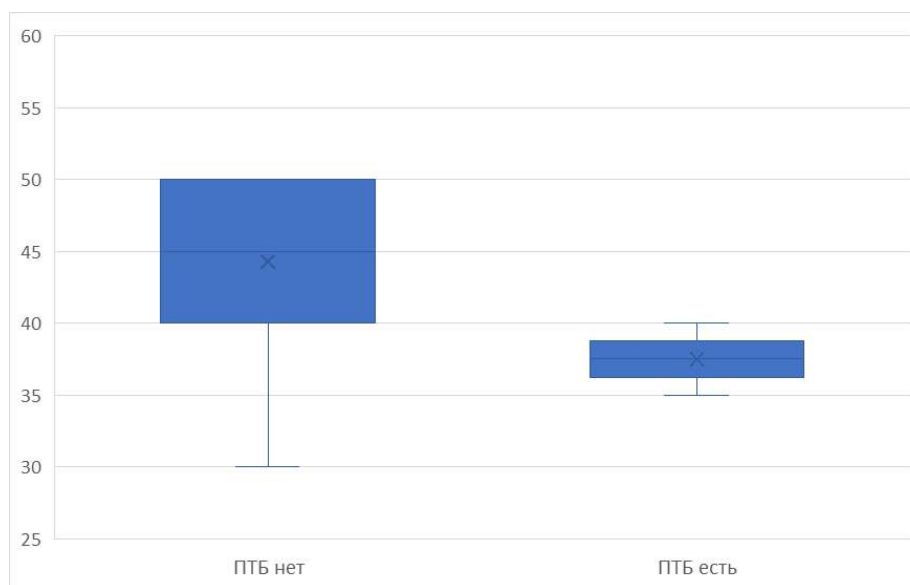


Рисунок 2 – Степень достигнутого лизиса тромба, % в зависимости от появления ПТБ.

У пациентов без признаков ПТБ степень достигнутого лизиса тромба достигала 50%, в то время как у пациентов с ПТБ была менее 40%. Корреляционный анализ качественных переменных представлен в таблице 21.

Таблица 21 – Корреляционный анализ качественных данных

Переменная 1	Переменная 2	Rm [95% CI]	P
Наличие признаков ПТБ	Пол	0.036 [-0.244; 0.306]	p=1.000
Наличие признаков ПТБ	Сторона поражения	0.018 [-0.25; 0.306]	p=1.000
Наличие признаков ПТБ	Длительность тромбоза более 10 суток	-0.25 [-0.392; 0.0]	p=0.485
Наличие признаков ПТБ	Поражение бедренно-подколенного сегмента	0.105 [0.0; 0.175]	p=1.000
Наличие признаков ПТБ	Поражение подвздошно-бедренного сегмента	-0.408 [-0.631; 0.0]	p=0.083
Наличие признаков ПТБ	Локализация стента ниже пупартовой связки	0.267 [0.0; 0.447]	p=0.483
Наличие признаков ПТБ	Применение НМГ	0.218 [0.0; 0.351]	p=0.503
Пол	Сторона поражения	0.261 [-0.018; 0.598]	p=0.269
Пол	Длительность тромбоза более 10 суток	-0.009 [-0.289; 0.312]	p=1.000
Пол	Поражение бедренно-подколенного сегмента	0.145 [-0.171; 0.392]	p=0.613
Пол	Поражение подвздошно-бедренного сегмента	0.279 [0.033; 0.573]	p=0.229
Пол	Локализация стента ниже пупартовой связки	-0.202 [-0.467; 0.12]	p=0.462
Пол	Применение НМГ	0.165 [-0.157; 0.434]	p=0.465
Сторона поражения	Длительность тромбоза более 10 суток	0.196 [-0.12; 0.464]	p=0.464
Сторона поражения	Поражение бедренно-подколенного сегмента	0.17 [-0.118; 0.418]	p=0.602
Сторона поражения	Поражение подвздошно-бедренного сегмента	0.175 [-0.161; 0.413]	p=0.440
Сторона поражения	Локализация стента ниже пупартовой связки	-0.134 [-0.451; 0.132]	p=0.715
Сторона поражения	Применение НМГ	0.082 [-0.175; 0.408]	p=0.722
Длительность тромбоза более 10 суток	Поражение бедренно-подколенного сегмента	0.367 [0.189; 0.535]	p=0.103
Длительность тромбоза более 10 суток	Поражение подвздошно-бедренного сегмента	-0.262 [-0.591; 0.0]	p=0.236
Длительность тромбоза более 10 суток	Локализация стента ниже пупартовой связки	0.267 [-0.067; 0.535]	p=0.272
Длительность тромбоза более 10 суток	Применение НМГ	0.082 [-0.172; 0.433]	p=0.722
Поражение бедренно-подколенного сегмента	Поражение подвздошно-бедренного сегмента	-0.257 [-0.391; -0.131]	p=0.287
Поражение бедренно-подколенного сегмента	Локализация стента ниже пупартовой связки	0.196 [-0.141; 0.419]	p=0.598
Поражение бедренно-подколенного сегмента	Применение НМГ	-0.320 [-0.45; -0.152]	p=0.130
Поражение подвздошно-бедренного сегмента	Локализация стента ниже пупартовой связки	-0.655 [-0.87; -0.516]	p=0.001*
Поражение подвздошно-бедренного сегмента	Применение НМГ	-0.238 [-0.48; 0.063]	p=0.249
Локализация стента ниже пупартовой связки	Применение НМГ	0.136 [-0.107; 0.491]	p=0.710

Сильно коррелирующих между собой качественных переменных выявлено не было ($|R_m| > 0.7$). Заметную статистически значимую корреляционную связь (от 0,5 до 0,7) имеют два параметра: поражение подвздошно-бедренного сегмента и локализация стента ниже пупартовой связки: ($R = -0.655$; $p = 0.001$). Таким образом, у пациентов с поражением подвздошно-бедренного сегмента чаще встречалось применение стента ниже пупартовой связки. Корреляционный анализ количественных переменных представлен в таблице 22.

Таблица 22 – Корреляционный анализ количественных данных

Переменная 1	Переменная 2	Rs [95% CI]	p
Срок заболевания (длительность), сут.	Степень достигнутого лизиса тромба, %	-0.361 [-0.571; -0.063]	$p = 0.050$
Срок заболевания (длительность), сут.	Протяженность стентированного сегмента, см	0.406 [0.006; 0.634]	$p = 0.026^*$
Степень достигнутого лизиса тромба, %	Протяженность стентированного сегмента, см	-0.178 [-0.449; 0.197]	$p = 0.347$

Сильно коррелирующих между собой количественных переменных выявлено не было ($|R_s| > 0.7$). Статистически значимую умеренную корреляционную связь (от 0,3 до 0,5) имеют две переменные: срок заболевания (длительность) и протяженность стентированного сегмента: ($R = 0.406$; $p = 0.026$). Таким образом, при увеличении срока заболевания увеличивается протяженность стентированного сегмента, что требует использования более длинных стентов (рисунок 3).

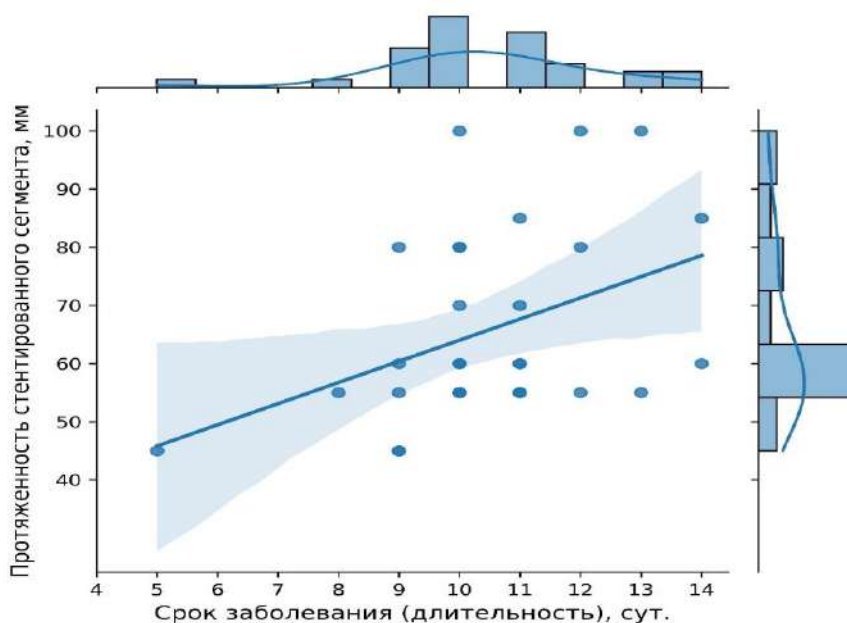


Рисунок 3 – Попарное сравнение признаков срок заболевания (длительность) и протяженность стентированного сегмента.

Данный график наглядно иллюстрирует, что с увеличением срока заболевания возрастает протяженность стентированного сегмента. Цветом указан 95% доверительный интервал. Наиболее часто пациенты поступали на 10-11 сутки, стентирование им проводилось стентами длиной 55-60 мм.

Результаты, полученные при однофакторном логистическом анализе представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Факторы риска на основе однофакторной логистической регрессии.

Фактор/ предиктор	B [95% CI]	Exp (B) [95% CI]	p	Pseudo R-squ
Пол	0,288	1.334 [0.076, 23.542]	p=0.844	0.003
Сторона поражения	0,143	1.153 [0.065, 20.342]	p=0.922	0.001
Срок заболевания (длительность), сут.	-0,303	0.739 [0.356, 1.533]	p=0.416	0.043
Длительность тромбоза более 10 суток	-19,863	0.000 [0.000, inf]	p=0.999	0.180
Степень достигнутого лизиса тромба, %	-0,229	0.795 [0.591, 1.071]	p=0.131	0.190
Лизис тромба <50%	-2,639	0.071 [0.017, 0.3]	p<0.001 *	0.000
Поражение подвздошно- бедренного сегмента	-14,727	0.000 [0.000, inf]	p=0.982	0.351
Локализация стента ниже пуупартовой связки	18,936	167417290.631 [0.000, inf]	p=0.998	0.198
Протяженность стентированного сегмента, см	0,051	1.052 [0.968, 1.144]	p=0.234	0.100
Применение НМГ	21,052	1389208503.549 [0.000, inf]	p=0.999	0.145

Однофакторная логистическая регрессия выявила лишь один фактор, который статистически значимо ($p<0.001$) влияет на появление ПТБ – это лизис тромба <50% (ОШ=0.071 [0.017, 0.3]; $p<0.001$; $R^2=0.000$). Метрики оценки качества указаны в таблице 24.

Таблица 24 – Степень достигнутого лизиса тромба, % в качестве предиктора появления ПТБ (метрики оценки качества).

Мера оценки	Значение
ROC-AUC	85.7% [71.4; 98.2]%
Точность	63.3% [50.0; 80.0]%
Чувствительность (1)	60.7% [44.4; 76.0]%
Специфичность (0)	100.0% [100.0; 100.0]%
ROC $\pm$ se	85.7 $\pm$ 0.0016%

Эти же данные подтверждает анализ ROC кривых, представленных на рисунке 4.

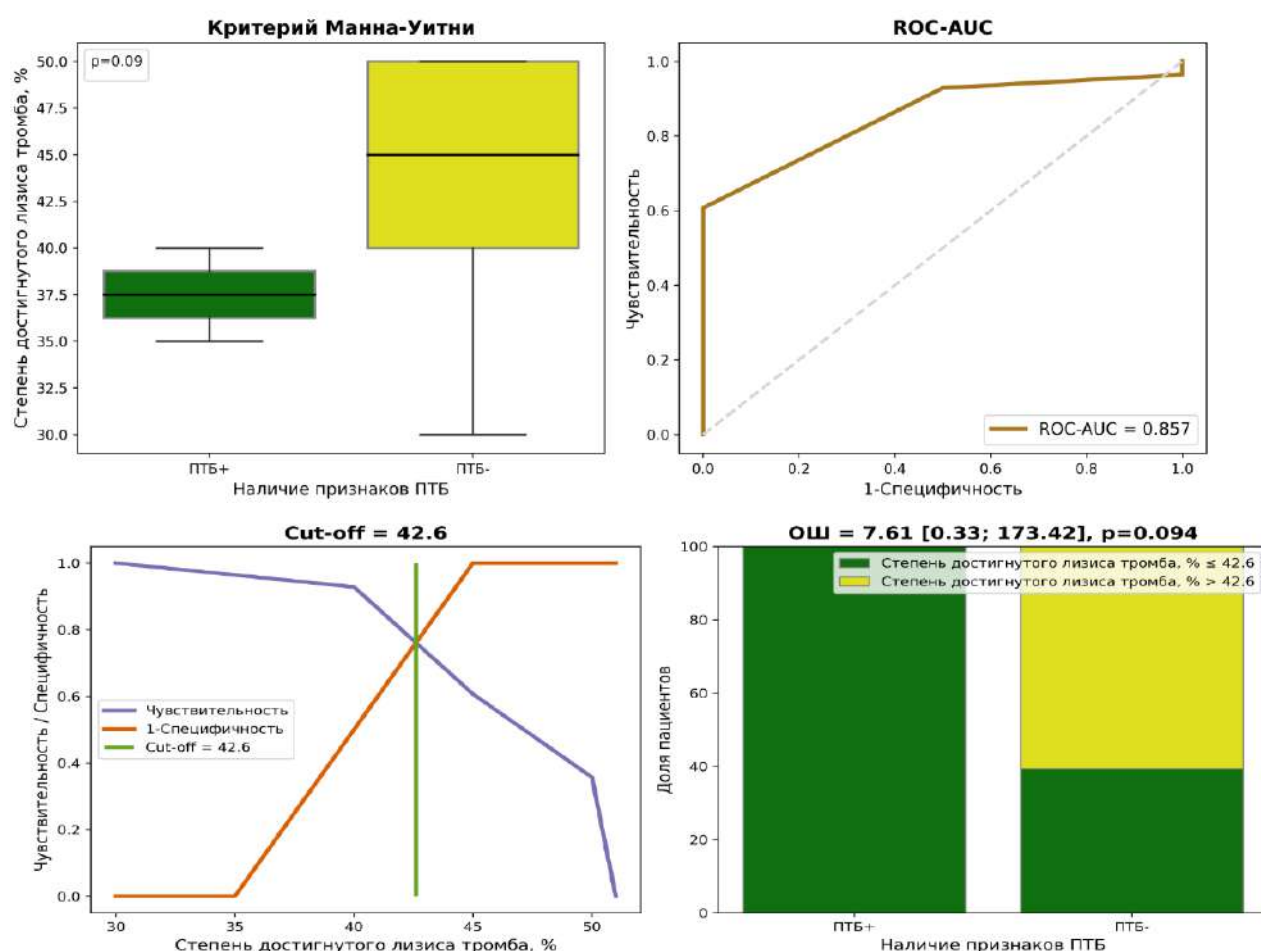


Рисунок 4 – Степень достигнутого лизиса тромба, %

Проведенный ROC-анализ показал, что переменная «степень достигнутого лизиса тромба» сама по себе может служить предиктором развития ПТБ. Она определяет наличие признаков ПТБ с точностью ROC-AUC = 0.857. При этом было определено значение точки отсечения (cut-off), которое показывает, что:

- если степень достигнутого лизиса тромба, % ≤ 42.6 , то признаки ПТБ есть;

- если степень достигнутого лизиса тромба, % > 42.6, то ПТБ не будет.

Таким образом, чем больше остаточный стеноз после лизиса и ЧМТ, тем выше вероятность развития ПТБ. При этом шанс развития ПТБ в 7,6 раза выше у тех, у кого степень достигнутого лизиса тромба $\leq 42.6\%$, согласно вычисленным данным. Была построена прогностическая модель развития ПТБ. Результаты проведенного однофакторного и многофакторного анализа отражены в таблице 25.

Таблица 25 – Факторы риска на основе логистической регрессии

Фактор риска	Однофакторный анализ				Многофакторный анализ		
	B [95%CI]	Exp (B) [95%CI]	P	Pseudo R-squ	B	Exp (B) [95%CI]	P
Пол	0,288	1.334 [0.076, 23.542]	p=0.844	0.003			
Сторона поражения	0,143	1.153 [0.065, 20.342]	p=0.922	0.001			
Срок заболевания (длительность), сут.	-0,303	0.739 [0.356, 1.533]	p=0.416	0.043			
Длительность тромбоза более 10 суток	-19,863	0.000 [0.000, inf]	p=0.999	0.180	- 29,311	0.0 [0.0, inf]	p=1.000
Степень достигнутого лизиса тромба, %	-0,229	0.795 [0.591, 1.071]	p=0.131	0.190			
Поражение подвздошно-бедренного сегмента	-14,727	0.000 [0.000, inf]	p=0.982	0.351	- 26,068	0.0 [0.0, inf]	p=1.000
Локализация стента ниже пупартовой связки	18,936	167417290.631 [0.000, inf]	p=0.998	0.198			
Протяженность стентированного сегмента, см	0,051	1.052 [0.968, 1.144]	p=0.234	0.100			
Применение НМГ	21,052	1389208503.549 [0.000, inf]	p=0.999	0.145			

Таким образом, только при многофакторном анализе были получены две переменные: длительность тромбоза более 10 суток и поражение подвздошно-бедренного сегмента, значение которых необходимо для построения прогностической модели. Совместно выделенные факторы описывают $R^2 = 0.7401$ дисперсии, они представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Переменные, выделенные при многофакторном анализе.

Переменные	coef (B)
Поражение подвздошно-бедренного сегмента	-26,068
Длительность тромбоза более 10 суток	-29,311
Const	0,693

Полученная прогностическая модель определения вероятности появления ПТБ (0 – ПТБ нет, 1 – ПТБ есть) после проведения лечения имеет следующий вид:
 $ВПР = 1/(1 + e^{(-x)})$,

где ВПР - вероятность прогнозирования результата – появление ПТБ,

$x = -26.068 \cdot (\text{поражение подвздошно-бедренного сегмента})$

$-29.310 \cdot (\text{длительность тромбоза более 10 суток}) + 0.693$.

При этом если $ВПР \leq 0.5$, то ПТБ не будет, если $ВПР > 0.5$, то ПТБ будет.

Например, пациент без поражения подвздошно-бедренного сегмента, значит эта переменная = 0. Длительность тромбоза у него была 10 суток.

Подставляем в формулу и получаем:

$x = -26.068 \cdot (\text{поражение подвздошно-бедренного сегмента})$

$-29.310 \cdot (\text{длительность тромбоза более 10 суток}) + 0.693 =$

$= -26.068 \cdot 0 - 29.310 \cdot 10 + 0.693 = -293,1 + 0.693 = -292,407$

Определяем ВПР, где $e \approx 2,71828$:

$ВПР = 1/(1 + e^{(-x)}) = 1/(1 + e^{(-(-292,407))}) = 1/(1 + e^{292,407}) = 1/(1 + 9.789185762436362e+126) = 0$

Итого $ВПР = 0$.

Таким образом, при $ВПР = 0 \leq 0.5$, ПТБ у этого пациента не будет.

Далее оценено качество построенной модели с помощью метрик: ROC-AUC, точность, чувствительность, специфичность и DCA-анализ. Полученное значение ROC-AUC составило 0,98, что превышает 0,9 и указывает на высокое качество построенной прогностической модели (рисунок 5).

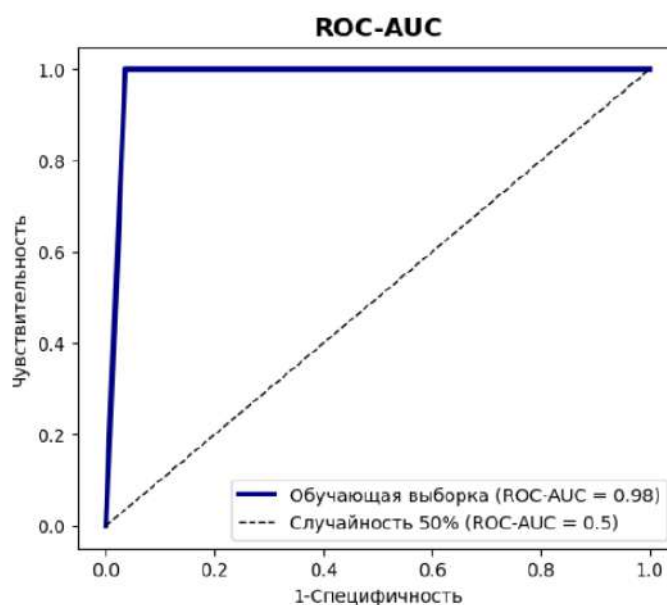


Рисунок 5 – Метрика оценки качества прогностической модели: ROC-AUC.

На рисунке 6 представлена матрица путаницы, которая иллюстрирует, какие значения были правильно предсказаны прогностической моделью, а какие – ошибочно. Согласно результатам клинического обследования пациентов, у 28 человек не было ПТБ.

На рисунке 6 показано, что количество истинно отрицательных значений составляет 27, что означает, что у 27 пациентов не было ПТБ и модель их правильно определила как пациентов без ПТБ. Однако 1 пациент оказался с ложно-положительным результатом, что указывает на то, что у него не было ПТБ, но модель ошибочно предсказала его наличие.



Рисунок 6 – Метрика оценки качества прогностической модели: матрица путаницы.

Это свидетельствует о том, что модель демонстрирует небольшую гипердиагностику. При этом количество истинно положительных значений – 2 пациента, что соответствует данным клинического обследования, где также было выявлено 2 пациента с признаками ПТБ; модель правильно их идентифицировала. При этом гиподиагностика не была обнаружена, так как ложно-отрицательных результатов не зафиксировано – 0 пациентов.

Чтобы оценить клиническую полезность моделей, был использован анализ кривой принятия решения (DCA-анализ). Анализ проводился путем расчета чистых преимуществ модели прогнозирования риска по сравнению с порогами риска в комбинированных наборах обучения и тестирования (рисунок 7).

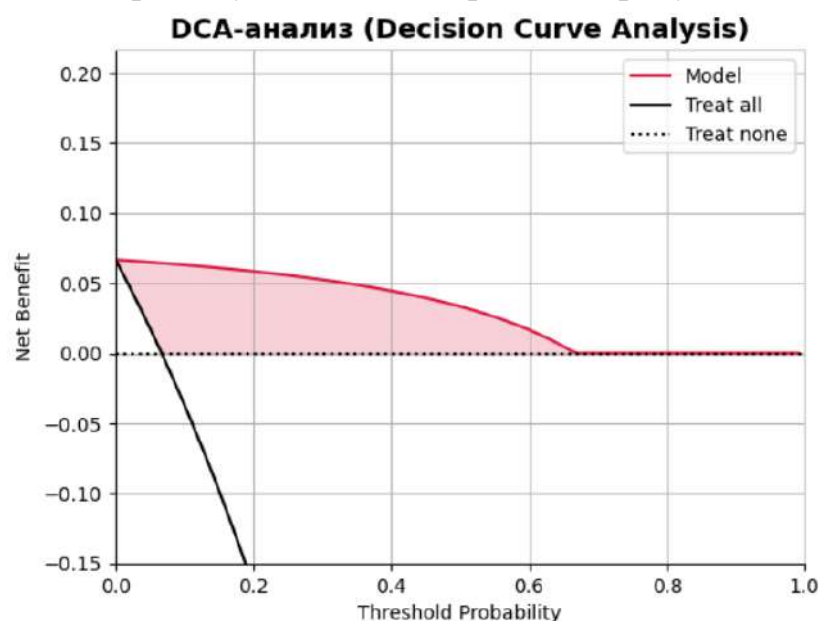


Рисунок 7 – Метрика оценки качества прогностической модели: DCA-анализ.

Анализ кривой решения определил, что диапазон пороговых вероятностей составляет от 0 до 0.65, в которых модель имеет большую ценность, чем «лечить всех» или «не лечить никого».

При этом были получены следующие параметры информативности и эффективности модели (таблица 27).

Таблица 27 – Метрики оценки качества прогностической модели.

Мера оценки	Значение
ROC-AUC	98.2% [94.6; 100.0]%
Точность	96.7% [90.0; 100.0]%
Чувствительность (1)	100.0% [100.0; 100.0]%
Специфичность (0)	96.4% [89.3; 100.0]%
ROC±se	98.2 ± 0.0006%

Таким образом, нами была получена прогностическая модель, позволяющая оценивать вероятность проявления признаков ПТБ после эндоваскулярного лечения. Данная модель прогнозирует с точностью 96.7% [90.0; 100.0]%, чувствительностью 100.0% [100.0; 100.0]%, специфичностью 96.4% [89.3; 100.0]%, ROC-AUC = 98.2% [94.6; 100.0]%.

Полученная модель отличного качества (>90%), т.к. ROC-AUC составляет на обучающей выборке 0.98.

Исходя из полученных нами данных, единственным фактором, влияющим на возникновение симптомов ПТБ, является степень дезоблитерации <50%. Именно этот показатель определяет наличие признаков ПТБ с точностью ROC-AUC = 0.857. С учетом вычисленного значения точки отсечения (cut-off) можно говорить что, если степень достигнутого лизиса тромба $\leq 42.6\%$, то симптомы ПТБ будут; если степень достигнутого лизиса тромба более этого значения, то ПТБ не разовьется (ОШ=7,61[0.33;173.42], $p=0.094$). В результате исследования была получена устойчивая прогностическая модель проявления признаков ПТБ после эндоваскулярного лечения. Модель прогнозирует с точностью 96.7% [90.0; 100.0]%, чувствительностью 100.0% [100.0; 100.0]%, специфичностью 96.4% [89.3; 100.0]%, ROC-AUC = 98.2% [94.6; 100.0]%.

Результаты 5-го блока. Геморрагические осложнения в выделенных нами группах встречались не часто. У пациентов 1-й группы после введения гепарина натрия в параумбиликальную область отмечались подкожные кровоизлияния, не требовавшие специального лечения. У одного больного 2-й группы после РКТ развилась гематома мягких тканей в области локтевого сгиба, которую удалось купировать консервативно. Системная кровоточивость на фоне приёма апиксабана развилась у 2-х (8,3%) больных по одному в каждой группе. В 1-й она проявлялась кровоточивостью дёсен, а во 2-й – кожными геморрагиями туловища. ТЭЛА не было. Степень проходимости глубоких вен верхних конечностей через 12 месяцев после лечения представлена в таблице 28.

Таблица 28 – Степени восстановления просвета глубоких вен.

	Все (n=24)	1 группа (n=12)	2 группа (n=12)	p
				p=0.009
Полная	13 (54.0%)	3 (25.0%)	10 (83.0%)	
Частичная	6 (25.0%)	4 (33.0%)	2 (17.0%)	
Минимальная	5 (21.0%)	5 (42.0%)	0 (0%)	

В обеих группах эффективная реканализация (полная + частичная) произошла у 19 (79%) пациентов, а малоэффективная (минимальная) у 5 (21%), при этом только у больных 1-й группы. Частичное восстановление просвета вены произошло у больных 1-й группы в 33% случаев, у пациентов 2-й группы – в 17%. В 1-й группе эффективная реканализация произошла у 7 (58%), а во 2-й группе – у 12 (100%) пациентов. Частота эффективной реканализации глубоких вен во 2-й группе увеличилась на 42%, а неэффективную удалось избежать ($p=0,009$). В таблице 29 отражено распределение пациентов обеих групп по степени тяжести ПТБ через 12 месяцев после лечения.

Таблица 29 – Распределение больных по степени тяжести ПТБ.

Степень тяжести	Все (n=24)	1 группа (n=12)	2 группа (n=12)	P
				$p=0.019$
Отсутствует	13 (54.0%)	3 (25.0%)	10 (83.0%)	
Легкая	5 (21.0%)	3 (25.0%)	2 (17.0%)	
Средняя	1 (4.0%)	1 (8.0%)	0 (0%)	
Тяжелая	5 (21.0%)	5 (42.0%)	0 (0%)	

В обеих группах хорошие клинические результаты лечения (отсутствие или слабая степень) отмечены у 18 (75%), удовлетворительные (при средней степени нарушений) – у 1 (4,0%), неудовлетворительные (при тяжелой степени) - у 5 (21%) больных. Клинические проявления нарушения венозного оттока зарегистрированы у 75% в 1-й и у 17% больных во 2-й группе. В 1-й группе стандартное лечение оказалось эффективным у 50%, а во 2-й (эндоваскулярное лечение + антикоагулянты) - у 100% больных ($p=0.019$).

Анализ анкет качества жизни больных показал удовлетворенность своим физическим, социальным и психологическим состояниями у большинства больных, как в 1-й, так и во 2-й группах (таблица 30).

Таблица 30 – Показатели качества жизни пациентов.

Шкала SF-36	Группа 1 (n=12)	Группа 2 (n=12)	p
Физическое функционирование (PF)	67,7± 4,6	77,7± 7,6*	<0,001*
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	40,3 ± 7,2	65,3 ±10,1*	<0,001*
Интенсивность боли (BP)	68,4 ± 3,6	56,8 ± 4,9	<0,001*
Общее состояние здоровья (GH)	42,9 ± 2,4	59,2 ± 5,9*	<0,001*
Жизненная активность (VT)	54,7 ± 3,2	64,7 ± 9,7*	<0,001*
Социальное функционирование (SF)	73,8 ± 3,8	52,7 ±7,6	<0,001*
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	55,6 ± 3,3	54,6 ± 12,4	>0,100
Психическое здоровье (MH)	68,8 ± 7,6	66,2 ± 7,3	>0,100
Физический компонент здоровья (PH)	44,2 ± 1,7	69,3 ± 5,7*	<0,001*
Психологический компонент (MeH)	49,3 ± 2,3	71,3 ± 5,4*	<0,001*

Примечание* - $p < 0,05$ в сравнении с показателями в первой группе.

Однако, интегральные показатели качества жизни больных во 2-й группе по физическому компоненту здоровья (PH) превышают показатель в 1-й группе на 36%, а по психологическому компоненту здоровья (MeH) – на 30%.

Показатели качества жизни больных 2-й группы статистически значимо выше по большинству показателей: PF, RP, GH, VT, PH, MeH ($p < 0,001$). По показателям: психическое здоровье (MH) и ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) имеют тенденцию к различию ($p > 0,100$). Обращает внимание, что показатель интенсивность боли (BP) статистически значимо ниже на 17% у пациентов 2-й группы ($p < 0,001$).

В нашем исследовании алтеплаза вводилась в тромбированные вены в дозе 1 мг/час, а общая доза препарата не превышала 50 мг. Снижение дозировки в 2 раза не сказалось на эффективности реканализации тромбированных вен и позволило избежать большого количества геморрагических осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование убедительно продемонстрировало преимущества применения эндоваскулярных технологий в сочетании с антикоагулянтной терапией перед традиционным консервативным лечением тромбозов глубоких вен на разных сроках. При распространенном поражении глубоких вен тромбированные задние большеберцовые и частично подколенная вены, остаются недоступными для прямого воздействия фибринолитического препарата. Реканализация их наступает позднее проксимальных вен, что ухудшает динамику заболевания. Мы предлагаем проводить тромболизис через задние большеберцовые вены под УЗИ-навигацией (патент РФ на изобретение №2729435). Наложение манжеты аппарата Рива-Роччи выше места доступа повышает давление в венозной системе, что облегчает пункцию и катетеризацию даже тромбированных задних большеберцовых вен. От выбора фибринолитического препарата во многом зависят результаты лечения. Нами применялись препараты двух групп, по эффективности алтеплаза превосходит урокиназу, вероятно, вследствие различий в механизме действия. В отличие от урокиназы, избирательное воздействие алтеплазы на плазминоген позволяет запускать механизм лизиса только в тех местах, где имеются тромботические массы, и не проводить бесполезную активизацию плазминогена циркулирующего в крови. Наше исследование выявило увеличение на треть полного и частичного восстановления проходимости венозного русла при использовании алтеплазы. Это отразилось и на динамике отека и на показателях качества жизни пациентов. При этом по степени тяжести ПТБ спустя 12 месяцев после лечения статистически значимых отличий выявлено не было.

Ранние сроки поступления пациентов в европейских странах позволяют эффективно применять монотехнологию: регионарный тромболизис или тромбэкстракцию эндоваскулярными устройствами. Реалии нашей действительности требуют чаще сочетанного применения этих методик. Наихудшие клинические результаты при большой давности тромбоза показала чрескожная механическая тромбэктомия, как монотехнология. При введении в тромбированную вену тромбоспиратора ротационного типа в просвете вены формируется туннель. Плотные фиксированные к воспаленной стенке вены сгустки не удаляются, в последующем именно они служат субстратом для формирования внутрипросветных синехий. Это является основной причиной для рецидива

тромботического процесса и формирования ПТБ. Регионарный тромболизис превосходил по эффективности чрескожную механическую тромбэктомия, но почти у 20% больных оставался остаточный стеноз, который в дальнейшем приводил к развитию нарушений венозного оттока и хронической венозной недостаточности. Оптимальным методом эндоваскулярной терапии является сочетание регионарного тромболизиса и чрескожной механической тромбэктомии. Это особенно важно при тромбозах с давностью возникновения более 7 суток, диаметр тромбированной вены значительно превосходит диаметр катетера для тромбэктомии, а силы аспирации недостаточно для эвакуации всей массы тромба.

Следует подчеркнуть, что и сочетанное применение обоих способов в 13,3% случаев не позволяет добиться полного восстановления просвета тромбированных вен. Достичь более высоких показателей не позволяет развитие остаточного гемодинамически значимого стеноза в проксимальных венах. Именно роли венозного стентирования при тромбозах глубоких вен мы отвели наибольшее значение. Результаты нашего исследования показали, что ни в одном случае после введения стента не возник тромбоз в месте его имплантации, после устранения остаточного стеноза тромбированной венозной магистрали процессы реканализации ускоряются. После стентирования не зарегистрировано ни одного случая развития окклюзии тромбированной вены, а полная реканализация наступила у подавляющего числа больных. Результативность лечения превысила 90%. Это свидетельствует о несомненной пользе применения данной технологии лечения не только при тромбозе в системе нижней полой вены, но и при поражении глубоких вен бассейна верхней полой вены.

Что касается развития ПТБ, то проведенный нами корреляционный анализ предикторов его возникновения выявил единственный фактор – неполную дезоблитерацию (лизис или эндоваскулярная тромбэктомия) $\leq 42.6\%$. Следует согласиться с мнением других авторов, что оценка по шкале Villalta через 1 месяц после эндоваскулярного лечения является надежным инструментом прогнозирования развития ПТБ (Avgerinos E.D. et al., 2024).

ВЫВОДЫ

1. Равномерное введение фибринолитического препарата по всей длине тромбированного сегмента, начиная от берцовых вен до нижней полой вены, позволяет повысить отличные результаты лечения больных с проксимальными тромбозами глубоких вен на 25%, хорошие – на 10%, снизить удовлетворительные на 20%, неудовлетворительные – на 15% по сравнению с традиционной методикой регионарного катетерного тромболизиса ($p=0,091$).
2. Проведение регионарного катетерного тромболизиса (РКТ) алтеплазой по сравнению с урокиназой позволяет увеличить полное и частичное восстановление проходимости сосудов на 31% ($p=0.110$), тем самым снижает вероятность развития посттромботической болезни, при этом не оказывает влияния на частоту геморрагических осложнений ($p=0.887$).
3. Показатели качества жизни пациентов, которым проведен тромболизис при помощи алтеплазы, достоверно превышают показатели качества жизни больных пролеченных урокиназой ($p<0.011$).
4. По эффективности лечения проксимальных тромбозов глубоких вен эндоваскулярными технологиями наилучший результат получен при комбинированном применении регионарного катетерного тромболизиса и чрескожной механической тромбэктомии (80%), на втором месте – регионарный катетерный тромболизис (53%), на третьем – чрескожная механическая тромбэктомия (27%) ($p=0,031$).
5. Стентирование вен у пациентов с ТГВ позволяет ликвидировать гемодинамически значимый стеноз, предупредить распространение тромботического процесса на микроциркуляторное русло, довести частоту полного восстановления просвета тромбированных вен до 93%, избежать в последующем развития посттромботической болезни ($p<0,001$).
6. Эндоваскулярное хирургическое лечение позволяет повысить эффективность реканализации глубоких вен верхних конечностей на 41,7%, снизить клинические проявления нарушения венозного оттока на 58,3% ($p=0,009$), что значительно улучшает показатели качества жизни – позволяет увеличить физический компонент здоровья пациентов на 36%, а психологический на 30% ($p<0,001$).

7. На ранних сроках развития тромбоза глубоких вен РКТ эффективно восстанавливает просвет вены. На сроках более 7 суток от развития заболевания изолированное РКТ неэффективно, необходимо применять эндоваскулярные технологии комплексно – РКТ и ЧМТ, при сохранении гемодинамически значимого стеноза – стентирование в остром периоде.
8. Степень достигнутого лизиса тромба $\leq 42.6\%$ является предиктором развития ПТБ: шанс развития ПТБ в 7,6 раза выше у тех пациентов, у кого степень достигнутого лизиса тромба $\leq 42.6\%$, ОШ=7,61 [0,33;173,42]; $p=0.094$. Этот фактор определяет наличие признаков ПТБ с точностью ROC-AUC = 0.857.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При тромбозах глубоких вен с вовлечением подвздошно-бедренного, бедренно-подколенного и подколенно-берцового сегментов регионарный катетерный тромболизис следует проводить через одну из большеберцовых вен, с установкой катетера с микроперфорационными отверстиями по всей длине тромбированного сегмента до проксимальной границы тромба. При использовании инфузионного насоса урокиназу следует вводить со скоростью 82000 – 84000 МЕ /час, в течение не менее 24 часов.
2. Для временного прекращения венозного оттока и расширения просвета тромбированной берцовой вены, используемой как место доступа для проведения катетерного тромболизиса, следует обеспечить циркулярную компрессию выше места пункции путем наложения манжеты аппарата Рива-Роччи.
3. При проведении регионарного катетерного тромболизиса препаратом алтеплаза при проксимальном тромбозе глубоких вен нижних конечностей препарат следует вводить в дозировке 2мг/час не менее 24 часов.
4. При неэффективности консервативного лечения у пациентов с тромбозами глубоких вен верхних конечностей следует проводить регионарный катетерный тромболизис фибринспецифичными тромболитиками в дозировке 1 мг/час не менее чем 24 часа под контролем коагулограммы.
5. Эндоваскулярные хирургические технологии следует применять в зависимости от результативности методики, оцененной с помощью флебографии с учетом

давности возникновения тромбоза. При поступлении в стационар в первые 7 суток от начала развития симптомов, следует выполнять регионарный катетерный тромболизис 24 часа, в случае сохраняющегося остаточного стеноза более 50% – продолжить тромболизис в течение 24 часов. При сроке тромбоза более 7 суток – последовательно: катетерный тромболизис в течение 24-72 часов, при наличии остаточного стеноза более 70% – чрескожную механическую тромбэктомия, в случае сохраняющегося остаточного стеноза более 50% – венозное стентирование в остром периоде заболевания.

6. При выполнении регионарного катетерного тромболизиса следует добиваться наиболее полного удаления тромботических масс, используя дистальный доступ. При недостаточном лизисе тромба (<42,6%), прибегать к подколенному доступу для применения чрескожной тромбэкстракции и стентирования.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Результаты применения пероральных антикоагулянтов при лечении больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями / Б. С. Суковатых, **А. В. Середицкий**, В. Ф. Мурадян [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 82–87. [Scopus]
2. Эффективность лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей различной протяженности современными оральными антикоагулянтами / Б. С. Суковатых, М.Б. Суковатых, **А. В. Середицкий** [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. - 2018. - Т.177, №3. - С. 31-35. [Scopus]
3. Успешное лечение синей флегмазии с помощью эндоваскулярных технологий / Б. С. Суковатых, **А. В. Середицкий**, В. Ф. Мурадян [и др.] // Эндоваскулярная хирургия. – 2020. – Т. 7, № 4. – С. 404–409.
4. Эффективность регионарного катетерного тромболизиса при лечении поздних тотально-субтотальных тромбозов глубоких вен / Б. С. Суковатых, **А. В. Середицкий**, В. Ф. Мурадян [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 1. – С. 20–25. [Scopus]
5. Эффективность эндоваскулярных способов лечения проксимальных тромбозов глубоких вен на поздних сроках развития заболевания / Б. С. Суковатых, **А. В. Середицкий**, В. Ф. Мурадян [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2020. – № 1. – С. 13–20.

6. Однолетние результаты консервативного и эндоваскулярного лечения тромбозов глубоких вен с развитием тяжелой острой венозной недостаточности / Б. С. Суковатых, **А. В. Середицкий**, А. М. Азаров [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2021. – № 2. – С. 67–72. [Scopus]
7. Оптимизация консервативного лечения проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей с развитием белой флегмазии / Б. С. Суковатых, **А. В. Середицкий**, А. М. Азаров [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 193–198.
8. Эффективность апиксабана в профилактике геморрагических осложнений при лечении тромбозов глубоких вен эндоваскулярными технологиями / Б. С. Суковатых, **А. В. Середицкий**, В. Ф. Мурадян [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 33–37. [Scopus]
9. Случай эффективного эндоваскулярного лечения венозной гангрены / Б. С. Суковатых, **А. В. Середицкий**, А. М. Азаров [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 147–152. [Scopus]
10. Эндоваскулярная хирургия при тромбозе в системе верхней полой вены / Б. С. Суковатых, **А. В. Середицкий**, В. Ф. Мурадян [и др.] // Эндоваскулярная хирургия. – 2021. – Т. 8, № 3. – С. 404–409.
11. Эффективность предварительной гепаринотерапии при лечении пациентов с тромбозами глубоких вен Апиксабаном / Б. С. Суковатых, М. Б. Суковатых, **А. В. Середицкий** [и др.] // Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова. – 2021. – Т. 16, № 3. – С. 47–51.
12. Эффективность чрескожной механической тромбэктомии при лечении проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей / Б. С. Суковатых, **А. В. Середицкий**, В. Ф. Мурадян [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2022. – № 5. – С. 75–80. [Scopus]
13. Эффективность венозного стентирования в остром периоде тотально-субтотальных тромбозов глубоких вен / Б. С. Суковатых, **А. В. Середицкий**, В. Ф. Мурадян [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2022. – № 12. – С. 92–98. [Scopus]
14. Результаты лечения поздних проксимальных тромбозов глубоких вен регионарным катетерным тромболизисом / Б. С. Суковатых, **А. В. Середицкий**,

- В. Ф. Мурадян [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2023. – № 1. – С. 61–66. [Scopus]
15. Эндоваскулярная хирургия тромбоза глубоких вен / Б. С. Суковатых, **А. В. Середицкий**, Б. С. Суковатых // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2023. – № 2. – С. 79–85. [Scopus]
 16. Фармакомеханическая тромбэктомия в лечении тотально-субтотального тромбоза глубоких вен / Б. С. Суковатых, **А. В. Середицкий**, М. Б. Суковатых [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2023.-№ 5.- С.53-57. [Scopus]
 17. Качество жизни больных после лечения тромбозов глубоких вен регионарным катетерным тромболизисом / Б. С. Суковатых, **А. В. Середицкий**, А. Ю. Григорян [и др.] // Клиническая медицина. – 2023. – Т. 101, № 7–8. – С. 376–380.
 18. Эндоваскулярное лечение тромбозов глубоких вен верхних конечностей / Б. С. Суковатых, **А. В. Середицкий**, В. Ф. Мурадян [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2024. – № 2. – С. 45–51. [Scopus]
 19. Успешное лечение проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей на фоне синдрома Мея-Тернера эндоваскулярными технологиями / Б. С. Суковатых, С. В. Сапелкин, **А. В. Середицкий** [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2024. – № 9. – С. 99–105. [Scopus]
 20. Тромбоэмболия лёгочной артерии. Классическая диагностика, новейшие методы профилактики и лечения : руководство для врачей / под редакцией Л. С. Кокова. – Москва: РАН, 2022. – 377 с.: ил.
 21. Патент № 2719407 Российская Федерация, МПК А61К 31/245 (2006.01), А61К 31/573 (2006.01), А61К 31/727 (2006.01), А61В 8/00 (2006.01), А61В 8/12 (2006.01), А61Р 7/02 (2006.01). Способ введения лекарственной смеси у больных с тромбозами глубоких вен : № 2018142468 : заявл. 30.11.2018 : опубл. 17.04.2020 / А. В. Середицкий, Б. С. Суковатых, М. Б. Суковатых [и др.]. – 6 с.
 22. Патент № 2729435 Российская Федерация, МПК А61М 25/06(2006.01), А61К 38/49(2006.01), А61К 49/04(2006.01), А61Р 7/02(2006.01), А61В 6/02(2006.01), А61В 8/12(2006.01). Способ катетеруправляемого тромболизиса : № 2018142448 : заявл. 30.11.2018 : опубл. 06.08.2020 / А. В. Середицкий, М. И. Борлаков, Б. С. Суковатых [и др.]. – 5 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКТ – антикоагулянтная терапия

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НФГ – нефракционированный гепарин

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

ПТБ – посттромботическая болезнь

ТГВ – тромбоз глубоких вен

УЗИ – ультразвуковое исследования

РКТ – регионарный катетерный тромболизис

ЧМТ – чрескожная механическая тромбэктомия

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии