

Эндовенозная лазерная облитерация устья большой подкожной вены и медикаментозное лечение острого восходящего варикотромбофлебита: сопоставление трех подходов к лечению больных

Капериз К. А., Растатуева А. О., Явелов И. С., Драпкина О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

Цель. У больных с острым варикотромбофлебитом большой подкожной вены и/или ее крупных притоков сопоставить эффективность и безопасность 1,5-мес. лечения фондапаринуксом натрия и эндовенозной лазерной облитерации в области сафено-фemorального соустья в сочетании с краткосрочным использованием антикоагулянта или без антикоагулянтной терапии.

Материал и методы. В проспективное рандомизированное открытое клиническое исследование включено 105 больных с острым варикотромбофлебитом большой подкожной вены и/или ее крупных притоков на расстоянии не <5 см от сафено-фemorального соустья. В группу эндовенозной лазерной облитерации в области сафено-фemorального соустья без использования антикоагулянтов рандомизированы 34 больных, в группу эндовенозной лазерной облитерации в сочетании с 7-сут. введением фондапаринукса натрия — 35, в группе 1,5-мес. лечения фондапаринуксом натрия — 36. Во всех случаях в течение 1,5 мес. использовались компрессионные чулки 2 класса компрессии. Клинические проявления венозного тромбоза и его распространенность по данным компрессионной ультрасонографии оценивались в первые 45±2 сут. от начала лечения.

Результаты. Средний возраст больных ставил 49,1±13,7 лет, преобладали женщины (73,3%). Частота факторов риска возникновения и прогрессирования венозного тромбоза была низкой, предшествующие эпизоды варикотромбофлебита отмечались у 3 (2,9%) больных. Внешние факторы, способные спровоцировать венозный тромбоз, выявлены у 21 (20,0%) больного. Тромбоз локализовался в стволе большой подкожной вены у 97,1% больных, крупные притоки были вовлечены в 25,7% случаев. Медиана расстояния от проксимального участка тромба до сафено-фemorального соустья составляла 45,2 см. Больные, рандомизированные в группу медикаментозного лечения, оказались достоверно старше (средний возраст 49,1±13,7, 45,9±13,3 и 53,8±13,2 лет, соответственно; $p=0,032$), имели немного меньшую выраженность болевого синдрома и отека. У всех больных после эндоваскулярной лазерной облитерации достигнуто стойкое прекращение кровотечения в месте вмешательства. Случаев прогрессирования венозного тромбоза не было. Через 7±2 сут. во всех группах произошло существенное уменьшение доли больных с клиническими проявлениями венозного тромбоза, а также выраженности сохраняющихся клинических проявлений. Через 45±2 сут. клинические проявления отмечались у единичных больных и их выра-

женность была минимальной. Вместе с тем в группе медикаментозного лечения отмечено более частое сохранение отека как через 7±2 сут. (26,5, 20,0 и 47,7%, соответственно; $p=0,036$), так и через 45±2 сут. (0, 2,9 и 16,7%, соответственно; $p=0,01$). Из геморрагических осложнений отмечались только гематомы и кровоподтеки. Гематомы возникали только в группах эндовенозной лазерной облитерации. Во всех случаях тяжесть геморрагических осложнений соответствовала легкой по критериям ISTH и 1 типу по критериям BARC.

Заключение. При амбулаторном лечении больных с низким риском прогрессирования венозного тромбоза и преимущественно дистальной локализацией острого варикотромбофлебита большой подкожной вены и/или ее крупных притоков эндовенозная лазерная облитерация в области соустья в сочетании с 1-нед. лечением антикоагулянтом или отказом от использования антикоагулянтов не уступала по эффективности 1,5-мес. лечению антикоагулянтом и была достаточно безопасной.

Ключевые слова: венозный тромбоз, тромбоз поверхностных вен, тромбоз большой подкожной вены, эндовенозная лазерная облитерация, фондапаринукс.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания "Выбор оптимального способа лечения острого восходящего варикотромбофлебита вен нижних конечностей: сопоставление результатов эндовенозной лазерной облитерации большой подкожной вены и консервативной терапии", УДК 61:577.1, регистрационный № 121021100116-2.

Поступила 21/11-2023

Рецензия получена 08/12-2023

Принята к публикации 13/12-2023



Для цитирования: Капериз К. А., Растатуева А. О., Явелов И. С., Драпкина О. М. Эндовенозная лазерная облитерация устья большой подкожной вены и медикаментозное лечение острого восходящего варикотромбофлебита: сопоставление трех подходов к лечению больных. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3863. doi:10.15829/1728-8800-2023-3863. EDN PPRVMC

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yavelov@yahoo.com

[Капериз К. А. — зав. отделением сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-8411-8609, Растатуева А. О. — врач-хирург клинко-диагностического отделения, ORCID: 0000-0002-4642-009X, Явелов И. С.* — д.м.н., доцент, зав. отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Endovenous laser ablation and drug treatment of acute great saphenous vein ascending thrombophlebitis: comparison of three approaches to the treatment of patients

Kaperiz K. A., Rastatueva A. O., Yavelov I. S., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. In patients with acute thrombophlebitis of the great saphenous vein and/or large tributaries, compare the effectiveness and safety of 1,5-month fondaparinux sodium therapy and endovenous laser ablation in the area of the saphenofemoral junction in combination with short-term anticoagulation or without anticoagulant therapy.

Material and methods. This prospective, single-center, randomized, open-label clinical trial included 105 patients with acute great saphenous vein thrombophlebitis at a distance of at least 5 cm from the saphenofemoral junction. Thirty-four patients were randomized into the group of endovenous laser ablation in the area of the saphenofemoral junction without the anticoagulant therapy. The group of endovenous laser ablation in combination with 7-day fondaparinux sodium included 35 patients, while the group of 1,5-month treatment with fondaparinux sodium — 36. In all cases, class 2 compression stockings were used for 1,5 months. Clinical manifestations of venous thrombosis and its prevalence according to compression ultrasonography were assessed in the first 45±2 days from the start of treatment.

Results. The mean age of patients was 49,1±13,7 years. There were more women (73,3%). The prevalence of risk factors for the occurrence and progression of venous thrombosis was low. Previous episodes of thrombophlebitis were observed in 3 (2,9%) patients. External factors that could provoke venous thrombosis were identified in 21 (20,0%) patients. Thrombosis was located in the great saphenous vein in 97,1% of patients, while large tributaries were involved in 25,7% of cases. The median distance from the proximal thrombus to the saphenofemoral junction was 45,2 cm. Patients randomized to the pharmacotherapy group were significantly older (mean age 49,1±13,7, 45,9±13,3 and 53,8±13,2 years, respectively; $p=0,032$), had slightly less pain and swelling. In all patients, after endovascular laser obliteration, a stable flow cessation at the intervention site was achieved. There were no cases of progression of venous thrombosis. After 7±2 days, in all groups there was a significant decrease in the proportion of patients with clinical manifestations of venous thrombosis, as well as the severity of persistent clinical manifestations. After 45±2 days, clinical manifestations were observed in a few patients and their severity was minimal. However, in the drug treatment group, a more frequent persistence of edema was noted both after 7±2 days (26,5, 20,0 and 47,7%, respectively;

$p=0,036$) and after 45±2 days, (0, 2,9 and 16,7%, respectively; $p=0,01$). Hematomas and bruises were exclusive hemorrhagic complications. Hematomas were revealed in groups with endovenous laser ablation only. All hemorrhagic complication were minor according to World Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) and type 1 according to Academic Research Consortium (BARC) classifications.

Conclusion. In outpatients with low risk of recurrence and mainly distal localization of acute thrombophlebitis of the great saphenous vein and/or large inflows, endovenous laser ablation close to saphenous vein junction without anticoagulation or with 7 days of anticoagulation and medical treatment with 1,5-month anticoagulation had comparable efficacy and invasive treatment was sufficiently safe.

Keywords: venous thrombosis, superficial vein thrombosis, great saphenous vein thrombosis, endovenous laser ablation, fondaparinux.

Relationships and Activities. The work was carried out within the State assignment "Selection of the optimal method for treating acute ascending thrombophlebitis of varicose lower extremities veins: comparison of the outcomes of endovenous laser ablation of the great saphenous vein and conservative therapy", UDC 61:577.1, registration № 121021100116-2.

Kaperiz K. A. ORCID: 0000-0002-8411-8609, Rastatueva A. O. ORCID: 0000-0002-4642-009X, Yavelov I. S.* ORCID: 0000-0003-2816-1183, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: yavelov@yahoo.com

Received: 21/11-2023

Revision Received: 08/12-2023

Accepted: 13/12-2023

For citation: Kaperiz K. A., Rastatueva A. O., Yavelov I. S., Drapkina O. M. Endovenous laser ablation and drug treatment of acute great saphenous vein ascending thrombophlebitis: comparison of three approaches to the treatment of patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3863. doi:10.15829/1728-8800-2023-3863. EDN PPRVMC

ТЭЛА — тромбоз легочных артерий, ТЭО — тромбозы нижних конечностей, ФП — факторы риска, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, CALISTO — Comparison of Arixtra in Lower Superficial Vein Thrombosis with Placebo, COVID-19 — COVID-19 — COVID-19 (коронавирусная инфекция 2019г), ISTH — International Society on Thrombosis and Haemostasis, SURPRISE — Superficial Phlebitis Treated for Forty-five Days With Rivaroxaban Versus Fondaparinux.

Введение

Основой лечения тромбоза поверхностных вен нижних конечностей является 1,5-мес. использование антикоагулянтов [1-11]. Такой подход рекомендуют предпочесть при тромбозе магистральной подкожной вены с умеренным риском перехода на глубокие вены — с локализацией проксимальной границы тромба не слишком близко к соустью и отсутствием тромбоза надфасциального сегмента перфорантной вены до уровня фасции [2, 7]. При

этом из-за лучшей изученности препаратом выбора считается фондапаринукс натрия (далее — фондапаринукс), который следует вводить подкожно в дозе 2,5 мг 1 раз/сут. [8]. Вместе с тем длительное лечение антикоагулянтами сопряжено с повышенным риском кровотечений и не всегда возможно из-за наличия противопоказаний. В последние годы накоплен положительный опыт малоинвазивного лечения варикотромбофлебита с использованием эндоваскулярных способов разобщения

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Стандартный подход к лечению тромбоза поверхностных вен нижних конечностей с умеренным риском перехода на глубокие вены — как минимум 1,5-мес. парентеральное введение антикоагулянтов.

Что добавляют результаты исследования?

- При амбулаторном лечении больных с низким риском прогрессирования венозного тромбоза и преимущественно дистальной локализацией острого восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены и/или ее крупных притоков эндовенозная лазерная облитерация в области соустья в сочетании с 1-нед. лечением фондапаринуксом натрия или отказом от использования антикоагулянтов не уступает по эффективности 1,5-мес. лечению фондапаринуксом натрия и достаточно безопасна.

Key messages**What is already known about the subject?**

- The standard approach to the treatment of lower limb superficial vein thrombosis with a moderate risk of progression to deep veins is at least 1,5 months of parenteral anticoagulants.

What might this study add?

- In outpatients with low risk of recurrence and mainly distal localization of acute thrombophlebitis of the great saphenous vein and/or large inflows, endovenous laser ablation close to saphenous vein junction without anticoagulation or with 7 days of anticoagulation and medical treatment with 1,5-month anticoagulation had comparable efficacy and invasive treatment was sufficiently safe.

поверхностной и глубокой венозной систем на уровне соустья [12-14]. При этом очевидно, что такой подход не способен повлиять на возможность перехода тромбоза на глубокие вены через перфорантные вены, нарастание тромбоза с усилением клинической симптоматики и может стать причиной тромбоза культи вены в области соустья, иногда остающейся после инвазивного вмешательства. Соответственно, его эффективность у разных категорий больных нуждается в уточнении. Кроме того, остается невыясненным, нужно ли после выполнения подобных вмешательств использовать антикоагулянты, а если да — то в течение какого срока (эмпирически на практике применяют антикоагулянты в первую неделю после процедуры, однако есть наблюдения, указывающие на возможность отказа от антикоагулянтной терапии).

Эти неясности стали основой для проведения рандомизированного клинического исследования по сопоставлению стандартного медикаментозного лечения острого восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены и подходов, основанных на эндовенозной лазерной облитерации в области сафено-фemorального соустья в сочетании с краткосрочным лечением антикоагулянтами или отказом от антикоагулянтной терапии [15].

Материал и методы

Ход исследования. Проспективное одноцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование выполнено на базе ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Больные включались с сентября 2021 по август 2023гг.

Проведение клинического испытания одобрено Этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Включение больных осуществлялось после подписания информированного согласия. Обследование и лечение проводились амбулаторно.

Рандомизация осуществлялась после дообследования в день постановки диагноза или на следующий день. Для рандомизации использовался генератор случайных чисел, с использованием блоков по 6. Лечение начиналось в день рандомизации.

Больные были распределены на 3 группы.

Группа 1. Эндовенозная лазерная облитерация в области соустья большой подкожной вены без использования антикоагулянтов в сочетании с компрессионной терапией (компрессионные чулки 2 класса компрессии) в течение 45 сут.

Группа 2. Эндовенозная лазерная облитерация в области соустья большой подкожной вены и 7 сут. антикоагулянтной терапии (фондапаринукс в дозе 2,5 мг подкожно 1 раз/сут.; первая инъекция после операции) в сочетании с компрессионной терапией (компрессионные чулки 2 класса компрессии) в течение 45 сут.

Группа 3. Антикоагулянтная терапия (фондапаринукс в дозе 2,5 мг подкожно 1 раз/сут.) в течение 45 сут. в сочетании с компрессионной терапией (компрессионные чулки 2 класса компрессии) в течение 45 сут.

Критерии включения и невключения в исследование представлены в таблице 1.

Методы обследования. Во время скрининга оценивались данные анамнеза и клиническая симптоматика.

Наличие и выраженность болевого синдрома, гиперемии и отека оценивались в день рандомизации, на следующий день (в группах 1 и 2), на 7 ± 2 и 45 ± 2 сут. после рандомизации. Выраженность болевого синдрома характеризовалась больным с использованием 10-балльной цифровой рейтинговой и 10-сантиметровой визуальной

Критерии включения и невключения в исследование

Критерии включения	Критерии невключения
1. Возраст ≥ 18 лет.	1. Время от начала симптомов > 3 нед.
2. Острый тромбофлебит варикозно измененных поверхностных вен нижних конечностей с локализацией тромба в стволе большой подкожной вены и/или в ее крупных притоках на расстоянии не < 5 см от сафено-фemorального соустья.	2. Ультразвуковые признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей.
3. Подписанное информированное согласие.	3. Подозрение на ТЭЛА.
	4. Расположение тромботических масс ближе, чем на 5 см к соустью большой подкожной вены.
	5. Тромбоз надфасциального сегмента перфорантной вены до уровня фасции.
	6. Двусторонний тромбоз подкожных вен нижних конечностей.
	7. Тромбоз малой подкожной вены.
	8. Тромбоз поверхностных вен, связанный со склеротерапией.
	9. Тромбоз глубоких вен и/или ТЭЛА в анамнезе.
	10. Тромбоз поверхностных вен нижних конечностей в ближайшие 3 мес.
	11. Уровень гемоглобина < 90 г/л.
	12. Содержание тромбоцитов в крови $< 100 \times 10^9$ /л.
	13. Расчетная скорость клубочковой фильтрации < 20 мл/мин/1,73 м ² .
	14. Масса тела < 50 кг.
	15. Выраженное ожирение (ИМТ > 40 кг/м ²).
	16. Аллергия к фондапаринуксу натрия и местным анестетикам.
	17. Использование антикоагулянтов для лечения данного эпизода венозного тромбоза.
	18. Необходимость регулярного приема антикоагулянтов или возможное появление потребности в антикоагулянтах в период исследования из-за сопутствующих заболеваний.
	19. Необходимость приема более чем одного антиагреганта.
	20. Необходимость регулярного приема НПВС (за исключением ацетилсалициловой кислоты в дозе < 325 мг/сут.).
	21. Высокий риск кровотечения, по мнению исследователя.
	22. Активное клинически значимое кровотечение.
	23. Клинически значимое кровотечение в последние 30 дней.
	24. Крупная операция, тяжелая травма головы в ближайшие 90 дней.
	25. Офтальмологическая, спинальная операция, операция на головном мозге в предшествующие 12 мес.
	26. Геморрагический инсульт в анамнезе.
	27. Заболевания желудочно-кишечного тракта с высоким риском кровотечений (активная язва желудка или 12-перстной кишки и другие).
	28. Документированный геморрагический диатез.
	29. Неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое > 180 или диастолическое АД > 110 мм рт.ст.).
	30. Известное злокачественное новообразование (включая онкогематологические заболевания).
	31. Острое заболевание, хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации.
	32. Аутоиммунное заболевание с сохраняющейся активностью, продолжающееся лечение аутоиммунного заболевания.
	33. Хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК и/или с сохраняющимся выраженным отеочным синдромом.
	34. Заболевания легких с хронической дыхательной недостаточностью III ст.
	35. Бактериальный эндокардит.
	36. Тяжелая печеночная недостаточность.
	37. Известная выраженная тромбофилия (антифосфолипидный синдром, дефицит антитромбина, дефицит протеина С, дефицит протеина S, фактор V Лейден, протромбин G20210A).
	38. Ограниченная подвижность с невозможностью расширения двигательной активности.
	39. Беременность, кормление грудью.
	40. Злоупотребление алкоголем, запрещенными препаратами, выраженные когнитивные расстройства, а также другие причины и обстоятельства, указывающие на ожидаемую низкую приверженность к лечению.
	41. Отказ следовать плану визитов и обследований, предусмотренному протоколом данного клинического испытания, включая невозможность подкожных инъекций в домашних условиях.

Примечание: АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, НПВС — нестероидное противовоспалительное средство, ФК — функциональный класс, ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий.

аналоговой шкал. Выраженность гиперемии и отека оценивались врачом с использованием 10-балльной цифровой рейтинговой шкалы.

Компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей выполнялась по стандартному протоколу с обязательной оценкой глубоких вен нижних конечностей в день рандомизации, на следующий день (в группах 1 и 2), на 7 ± 2 и 45 ± 2 дни после рандомизации. При внезапном утяжелении клинической симптоматики и/или

подозрении на распространение венозного тромбоза было предусмотрено внеплановое исследование.

Лабораторные методы обследования. На этапе скрининга выполнялись общий (клинический) развернутый анализ крови, общий анализ мочи, оценивались активность аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз, концентрация общего билирубина, креатинина и глюкозы в крови.

Уровень гемоглобина и гематокрит контролировались на 7 ± 2 сут. после рандомизации у всех больных и на

Таблица 2

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Все больные	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Число больных	105	34	35	36	
Возраст (лет)	49,1±13,7 (от 18 до 78)	47,3±13,6	45,9±13,3	53,8±13,2	0,032
Мужской пол, n (%)	28 (26,7)	9 (26,5)	8 (22,9)	11 (30,6)	0,76
Данные анамнеза и ФР					
Артериальная гипертензия, n (%)	20 (19,0)	7 (20,6)	3 (8,6)	10 (27,8)	0,11
Сахарный диабет 1 типа, n (%)	0	0	0	0	
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	2 (1,9)	2 (5,9)	0	0	
ИМТ (кг/м ²)	25,2±3,5	25,2±3,5	24,5±3,4	25,9±3,5	0,24
ИМТ ≥30 кг/м ² , n (%)	6 (5,7)	3 (8,8)	1 (2,9)	2 (5,6)	0,57
Окружность талии (см)	74,3±7,8	73,9±8,0	73,1±7,6	75,9±7,8	0,29
Курение, n (%)	14 (13,3)	5 (14,7)	4 (11,4)	5 (13,9)	0,92
Стенокардия, n (%)	1 (1,0)	1 (2,9)	0	0	
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (1,0)	0	1 (2,9) ¹	0	
Реваскуляризация миокарда, n (%)	1 (1,0)	0	1 (2,9) ¹	0	
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	1 (1,0)	1 (2,9)	0	0	
Нарушения ритма сердца, n (%)	5 (4,8) ²	2 (5,9)	2 (5,7)	1 (2,8)	0,79
Инсульт/транзиторная ишемическая атака, n (%)	0	0	0	0	
Периферический атеросклероз, n (%)	7 (6,7)	2 (5,9)	2 (5,7)	3 (8,3)	0,88
Заболевания легких, n (%)	0	0	0	0	
Аутоиммунные заболевания, n (%)	1 (1,0) ³	0	0	1 (2,8)	
Злокачественные новообразования, n (%)	1 (1,0) ⁴	0	1 (2,9)	0	
Известная тромбофилия, n (%)	0	0	0	0	
Перенесенный COVID-19, n (%)	4 (3,8) ⁵	2 (5,9)	0	2 (5,6)	0,35
Венозные тромбозы, n (%)	3 (2,9)	1 (2,9) ⁶	0	2 (5,6) ⁷	0,37
ТЭЛА, n (%)	0	0	0	0	
Потенциальные источники кровотечений, n (%)	2 (1,9) ⁸	1 (2,9)	0	1 (2,8)	0,60
Кровотечения, n (%)	0	0	0	0	
Медикаментозное лечение до рандомизации, n (%)	21 (20,0) ⁹	5 (14,7)	3 (8,6)	13 (36,1)	0,01
Характеристика текущего эпизода варикотромбофлебита					
Длительность (сут.)	6,0 (4,0-8,0)	5,0 (4,0-8,0)	6,0 (4,0-9,0)	5,0 (4,0-7,0)	0,60
Провоцирующие факторы, n (%)	21 (20,0) ¹⁰	5 (14,7)	8 (22,9)	8 (22,2)	0,64
Распространенность тромбоза:					
— ствол большой подкожной вены, n (%)	102 (97,1)	34 (100,0)	34 (97,1)	34 (94,4)	0,38
— крупные притоки большой подкожной вены, n (%)	27 (25,7)	10 (29,4)	10 (28,6)	7 (19,4)	0,57
Расстояние от проксимального участка тромба до сафено-феморального соустья (см)	45,2 (36,0-54,0)	45,6 (37,5-52,5)	42,1 (34,0-50,0)	46,9 (32,3-59,5)	0,57
Протяженность тромба, измеренная курвиметром (см)	11,5 (8,0-16,0)	11,5 (8,4-15,5)	13,0 (8,0-17,0)	11,3 (7,1-16,0)	0,69

Примечание: для дискретных показателей представлены число больных, в скобках — доля от общего числа больных в группе; для непрерывных величин представлены среднее и стандартное отклонение при нормальном распределении или медиана и интерквартильный размах. ИМТ — индекс массы тела, ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий, ФР — факторы риска, COVID-19 — COrona VIrus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г).

¹ — События у одного больного (3 инфаркта миокарда, последний в 2012г с коронарным стентированием). ² — Фибрилляция предсердий у 4 больных, желудочковая экстрасистолия у одного. ³ — Очаговая склеродермия, ремиссия. ⁴ — Злокачественное новообразование молочной железы, мастэктомия в 2017г, курсы химиотерапии; в настоящее время расценивается как ремиссия. ⁵ — Легкое течение, лечились амбулаторно. ⁶ — Варикотромбофлебит. ⁷ — Повторные варикотромбофлебиты на обеих нижних конечностях. ⁸ — Геморрой. ⁹ — В основном ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецептора ангиотензина и/или β-адреноблокаторы. ¹⁰ — Ушиб голени у 15 больных, тяжелая физическая нагрузка у 4, длительный авиаперелет у 1, недавно перенесенный COVID-19 у 1.

45 сут. в группе 3. Общий анализ мочи повторно оценивался на 7±2 сут. после рандомизации в группах 2 и 3 и на 45±2 сут. в группе 3.

Конечные точки. Оценка конечных точек и осложнений осуществлялась на 7±2 и 45±2 сут. после рандомизации.

В качестве конечной точки, характеризующей эффективность, рассматривалась сумма случаев тромбоза глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА) с симптомами нарастания тромбоза поверхностных вен, рецидива тромбоза поверхностных вен или вовлечения в тромбоз надфасциального сег-

Таблица 3

Клинические проявления варикотромбофлебита

Показатель	Все больные	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
При включении в исследование					
Болевой синдром, n (%)	104 (99,0)	34 (100,0)	34 (97,1)	36 (100,0)	0,36
– выраженность боли по 10-балльной шкале*	5,0 (4,0–7,0)	6,0 (4,8–8,0)	6,0 (4,8–7,0)	4,0 (2,2–5,0)	<0,001
– выраженность боли по шкале ВАШ (см)*	5,0 (4,0–6,9)	6,0 (4,5–8,0)	6,0 (4,4–7,0)	3,9 (2,5–5,0)	<0,001
Гиперемия, n (%)	103 (98,1)	34 (100,0)	34 (97,1)	35 (92,7)	0,61
– выраженность гиперемии по 10-балльной шкале*	4,0 (3,0–6,0)	4,5 (3,8–6,0)	4,5 (3,8–6,0)	4,0 (3,0–4,0)	0,03
Отек, n (%)	102 (97,1)	33 (97,1)	34 (97,1)	35 (92,7)	0,99
– выраженность отека по 10-балльной шкале*	4,0 (3,0–5,0)	4,0 (3,0–5,0)	4,0 (3,0–5,3)	3,0 (3,0–4,0)	0,013
Через 7±2 сут.					
Болевой синдром, n (%)	56 (53,3) ¹	17 (50,0) ¹	17 (48,6) ¹	22 (61,1) ¹	0,51
– выраженность боли по 10-балльной шкале*	2,0 (1,0–2,0) ¹	2,0 (1,5–3,0)	2,0 (1,0–2,0) ¹	1,0 (1,0–1,3) ¹	0,001
– выраженность боли по шкале ВАШ (см)*	1,4 (1,0–2,0) ¹	2,0 (1,4–3,0) ¹	2,0 (1,0–2,0) ¹	1,0 (0,7–1,2) ¹	0,002
Гиперемия, n (%)	5 (4,8) ¹	2 (5,9) ¹	1 (2,9) ¹	2 (5,6) ¹	0,81
– выраженность гиперемии по 10-балльной шкале*	3,0 (2,0–3,0) ¹	3,0 (2,0–3,0) ¹	3,0 (2,0–5,0) ¹	2,0 (2,0–3,0) ¹	0,08
Отек, n (%)	33 (31,4) ¹	9 (26,5) ¹	7 (20,0) ¹	17 (47,2) ¹	0,036
– выраженность отека по 10-балльной шкале*	2,0 (2,0–3,0) ¹	2,0 (1,8–3,0) ¹	2,0 (2,0–3,0) ¹	2,0 (2,0–2,0) ¹	0,42
Через 45±2 сут.					
Болевой синдром	10 (9,5%) ²	4 (11,8%) ²	5 (14,3%) ²	1 (2,8%) ²	0,22
– выраженность боли по 10-балльной шкале*	1,0 (1,0–1,0) ⁵	1,0 (1,0–1,8) ⁶	1,0 (1,0–1,0) ⁶	1,0	0,47
– выраженность боли по шкале ВАШ (см)*	1,0 (1,0–1,0) ⁵	1,0 (1,0–1,8) ⁶	1,0 (1,0–1,0) ⁶	1,0	0,47
Гиперемия	05	06	06	06	
Отек, n (%)	7 (6,7) ²	0	1 (2,9) ³	6 (16,7) ⁴	0,01
– выраженность отека по 10-балльной шкале*	1,0 (1,0–2,0) ⁶		1,0	1,0 (1,0–2,0)	0,42

Примечание: * — у больных с наличием боли, гиперемии или отека; ¹ — $p < 0,001$ в сравнении с исходным; ² — $p < 0,001$ в сравнении с днем 7±2; ³ — $p = 0,03$ в сравнении с днем 7±2; ⁴ — $p = 0,001$ в сравнении с днем 7±2; ⁵ — $p = 0,01$ в сравнении с днем 7±2; ⁶ — $p < 0,05$ в сравнении с днем 7±2. ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

мента перфорантной вены до уровня фасции до 45 сут. после рандомизации.

Нарастание тромбоза поверхностных вен констатировали при увеличении размера тромба как минимум на 2 см. Рецидив тромбоза констатировали при выявлении тромба в другой поверхностной вене, не связанного с увеличением исходного тромба, или при выявлении нового тромба в той же вене, отграниченного от исходного участком вены без признаков тромбоза длиной как минимум 10 см. ТЭЛА диагностировали при наличии объективного подтверждения при компьютерной томографии с контрастированием легочных артерий, легочной ангиографии или на аутопсии. Это обследование было предусмотрено при возникновении клинического подозрения на наличие ТЭЛА.

Оценивалась также динамика выраженности клинических проявлений варикотромбофлебита (болевого синдрома, гиперемия, отек).

В качестве конечной точки, характеризующей безопасность, учитывались кровотечения, тяжесть которых классифицировалась по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis — ISTH) и Академического исследовательского консорциума (Bleeding Academic Research Consortium — BARC) [16–18]. Учитывались инфекционные осложнения в месте инвазивного вмешательства, а также все другие осложнения и побочные реакции.

Статистические методы. Для дискретных величин представлены частоты встречаемости, для непрерыв-

ных величин с нормальным распределением — средние значения и стандартное отклонение, для непрерывных величин с распределением, отличным от нормального, — медианы и интерквартильный размах. Для определения нормальности распределения непрерывных переменных использовали тест Шапиро-Уилка, визуальную оценку и оценку асимметрии распределения. Дискретные величины в группах сопоставлялись с помощью критерия χ^2 . Сравнение 3-х групп по непрерывным показателям с нормальным распределением осуществлялось с помощью одномерного дисперсионного анализа ANOVA. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, использовался непараметрический ранговый критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки динамики дихотомических переменных использовался критерий МакНемара, для оценки динамики непрерывных величин — ранговый критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были рандомизированы 105 человек, из них 34 в группу 1, 35 в группу 2 и 36 в группу 3. Их общая и сравнительная характеристика представлена в таблице 2. В исследование были включены больные в возрасте от 18 до 78 лет (в среднем $49,1 \pm 13,7$), преобладали пациенты женского

Таблица 4

Геморрагические осложнения					
Показатель	Все больные	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
На следующий день после рандомизации					
Кровотечение, n (%)		0	0	не оценивалось	
Гематома, n (%)		8 (23,5)	6 (17,1)	не оценивалось	0,92
Кровоподтек, n (%)		14 (41,2)	13 (37,1)	не оценивалось	0,72
Через 7±2 сут. после рандомизации					
Кровотечение, n (%)	0	0	0	0	
Гематома, n (%)	11 (10,5)	4 (11,8)	7 (20,0)	0	0,54
Кровоподтек, n (%)	11 (10,5)	6 (17,6)	4 (11,4)	1 (2,8)	0,12
Через 45±2 сут. после рандомизации					
Кровотечение, n (%)	0	0	0	0	
Гематома, n (%)	1 (1,0)	0	1 (2,9)	0	
Кровоподтек, n (%)	0	0	0	0	

пола (73,3%). Хронические заболевания и факторы риска возникновения венозных тромбоэмболических осложнений отмечались редко. Предшествующие эпизоды варикотромбофлебита отмечались в 3 (2,9%) случаях, причем у 2 больных из группы 3 отмечались повторные эпизоды на обеих нижних конечностях. Внешние факторы, способные спровоцировать венозный тромбоз, выявлены у 21 (20,0%) больного.

Медиана длительности клинических проявлений варикотромбофлебита составляла 6 сут. До включения в исследование для лечения больные антикоагулянты не использовали, в 1 случае отмечен прием ацетилсалициловой кислоты (отменена при включении в исследование). Тромбоз локализовался в стволе большой подкожной вены у 97,1% больных, крупные притоки были вовлечены в 25,7% случаев. Медиана расстояния от проксимального участка тромба до сафено-фemorального соустья составляла 45,2 см.

При сопоставлении групп оказалось, что больные, рандомизированные в группу 3, были достоверно старше, и им чаще проводили медикаментозное лечение (в основном ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/блокаторами рецептора ангиотензина и/или β-адреноблокаторами). У всех больных после эндоваскулярной лазерной облитерации достигнуто стойкое прекращение кровотока в месте вмешательства. Случаев нарастания тромбоза поверхностных вен, рецидива тромбоза поверхностных вен, вовлечения в тромбоз надфасциального сегмента перфорантной вены до уровня фасции, перехода тромбоза на глубокую венозную систему, а также тромбоэмболии легочный артерий не отмечено.

Данные о динамике клинических проявлений варикотромбофлебита представлены в таблице 3.

Исходно болевой синдром, отек и гиперемия отмечались почти у всех больных. Медиана выра-

женности боли составляла 5 баллов из 10, гиперемии и отека — 4 балла из 10. При этом выраженность болевого синдрома и отека была немного меньше у больных, рандомизированных в группу 3. Через 7±2 сут. во всех группах существенно снизилась доля больных с сохраняющейся клинической симптоматикой, а также уменьшилась выраженность клинических проявлений, оцениваемая по шкалам. При этом в группе 3 в 2 раза достоверно чаще сохранялся отек при несколько меньшей выраженности болевого синдрома. Через 45±2 сут. отмечалось дальнейшее уменьшение частоты болевого синдрома, который сохранялся у 10 (9,5%) больных; при этом его выраженность была минимальной. Статистически значимых различий по частоте болевого синдрома между группами не было, хотя в числовом выражении он отмечался в 5 раз реже в группе 3 (сохранялся только у 1 больного). Гиперемии в эти сроки после начала лечения отмечено не было. Доля больных с отеком также существенно уменьшилась во всех группах. Отек минимальной выраженности сохранялся только у 7 больных, причем 6 из них были из группы 3 (p=0,01).

Осложнения. Данные о частоте геморрагических осложнений представлены в таблице 4. Единственными геморрагическими осложнениями были гематомы и кровоподтеки, которые отмечались в группах 1 и 2 на следующий день после инвазивного вмешательства. В группе 3 гематом не было, у 1 больного на визите 7±2 сут. отмечен кровоподтек в месте подкожной инъекции фондапаринукса. Через 7±2 сут. гематомы отмечены у 11 (10,5%) больных, кровоподтеки — у 11 (10,5%). Максимальный размер гематомы составлял 2×2 см, у части больных отмечалась болезненность при пальпации. Через 45±2 сут. кровоподтеков не было, гематома сохранялась у 1 больного в группе 2. При этом она уменьшилась в размерах с 2×2 см до 0,5×0,5 см, и стала безболезненной. Статистически значимых

Таблица 5

ФР венозных ТЭО в рандомизированных исследованиях лечения тромбоза поверхностных вен

Фактор	Исследование CALISTO [8]	Исследование SURPRISE [10]	Настоящее исследование
Число больных, n	3002	472	105
Возраст (лет)	57,1±13,3 в группе фондапаринукса 56,9±13,6 в группе плацебо	61 (50-73)	49,1±13,7 47,0 (39-59)
Мужской пол, %	36,1	36,9	26,7
ИМТ (кг/м ²)	29,2±5,2 в группе фондапаринукса 29,0±5,4 в группе плацебо	29,0 (25,8-33,4)	25,2±3,5 25,4 (22,7-26,8)
ИМТ ≥30 кг/м ² , %	36,9	нет данных	5,7
ИБС, ишемический инсульт или периферический атеросклероз в анамнезе, %	4,6	нет данных	8,6
Сердечная или дыхательная недостаточность, %	5,5	нет данных	1,0
Аутоиммунные заболевания, %	0,8	1,5	1,0
Злокачественные новообразования в анамнезе, %	2,0	9,5	1,0
Известная тромбофилия, %	1,2	нет данных	0
Варикозные вены, %	88,6	69,9	100
Венозные тромбозы/ТЭЛА в анамнезе, %	18,8	48,5	2,9

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий, ТЭО — тромбозы поверхностных вен, ФР — факторы риска, CALISTO — Comparison of Arixtra in Lower Superficial Vein Thrombosis with Placebo, SURPRISE — Superficial Phlebitis Treated for Forty-five Days With Rivaroxaban Versus Fondaparinux.

различий по частоте возникновения гематом и кровоизлияний между группами не было.

Во всех случаях геморрагические осложнения не приводили к ухудшению клинического состояния, не требовали дополнительного обследования, лечения, более частого наблюдения или изменений в проводимой терапии. Их тяжесть соответствовала легкой по критериям ISTH и 1 типу по критериям BARC. Очевидно, их следует расценивать как клинически незначимые. Инфекционных и других осложнений и побочных эффектов не было.

Обсуждение

В настоящем исследовании за 45±2 сут. не было ни одного эпизода прогрессирования венозного тромбоза, даже в случаях, когда лечение ограничивалось разобщением поверхностной и глубокой венозной систем в области сафено-фemorальной соустья. Этот результат сильно контрастирует с данными ранее проведенных рандомизированных клинических исследований медикаментозного лечения тромбоза поверхностных вен. Так, в исследовании CALISTO (Comparison of Arixtra in Lower Superficial Vein Thrombosis with Placebo) сумма случаев смерти, тромбоза глубоких вен или ТЭЛА с симптомами, распространения тромбоза к соустью с симптомами или рецидива тромбоза поверхностных вен с симптомами до 47 сут. при лечении фондапаринуксом составляла 0,9%, в группе плацебо — 5,9% [8]. В исследовании SURPRISE (Superficial Phlebitis Treated for Forty-five Days With Rivaroxaban Versus

Fondaparinux) во время 1,5-мес. лечения фондапаринуксом или ривароксабаном сумма указанных выше неблагоприятных исходов составила 2 и 3%, соответственно [10]. Представляется, что основная причина различий заключается в несоответствии контингентов изученных больных (таблица 5). Так, больные, включенные в исследования CALISTO и SURPRISE, были заметно старше, чаще имели ожирение и венозные тромбозы/тромбозы (ТЭО) в анамнезе. Среди них были случаи тромбоза неварикозных поверхностных вен, что по некоторым данным является фактором риска (ФР) рецидива [19]. В исследовании SURPRISE на каждого больного приходилось в среднем по одному дополнительному ФР венозных ТЭО.

Многие ФР рецидива венозных тромбозов относились к критериям не включения в настоящее исследование. Это было связано со стремлением избежать слишком высокой частоты прогрессирования тромбоза в группах малоинвазивного лечения с сокращенной длительностью использования антикоагулянта и, особенно, при полном отказе от антикоагулянтов. В итоге изучение проводилось преимущественно на больных с низким риском прогрессирования тромбоза. Вместе с тем в несравнимых исследованиях Казаренко А. Г. и др.¹

¹ Казаренко А. Г., Бородулин А. В., Колесниченко А. Ю. и др. Эндовенозная лазерная коагуляция при тромбофлебите поверхностных вен нижних конечностей. 9-й Санкт-Петербургский Венозный Форум. <https://www.angiolsurgery.org/events/2016/12/01/materials.pdf> (1-2.12.2016).

и Кургиняна Х. М. и др. [14] также не было случаев прогрессирования венозного тромбоза после эндовенозной лазерной облитерации в области соустья у больных с острым варикотромбофлебитом ствола большой или малой подкожных вен, получавших антикоагулянты в течение 7 сут. после процедуры. К сожалению, опубликованные данные не позволяют сопоставить контингенты больных, изученных в этих исследованиях, по ФР венозных ТЭО.

В настоящем исследовании симптоматическое улучшение (уменьшение выраженности и исчезновение болевого синдрома, гиперемии и отека) происходило во всех группах больных, в т.ч. при выполнении эндовенозной лазерной облитерации в области соустья без использования антикоагулянтов. При этом в группе 1,5-мес. медикаментозного лечения выраженность болевого синдрома и отека до начала лечения была немного меньше, а через 7 ± 2 и 45 ± 2 сут. отмечено более частое сохранение отека. Очевидно, что исходный дисбаланс между группами по некоторым признакам в сравнительно небольших клинических исследованиях — возможное событие, несмотря на рандомизацию. С чем была связана вторая особенность, не ясно. Среди возможных причин — влияние неучтенного дисбаланса между группами (например, особенностей имеющегося тромбоза), а также особенности влияния малоинвазивного лечения на клиническое течение варикотромбофлебита. С практической точки зрения важно, что клинические проявления, сохранявшиеся у отдельных больных до 45 ± 2 сут., по выраженности были минимальными.

Отсутствие прогрессирования тромбоза при варикотромбофлебите в стволе большой подкожной вены и/или ее крупных притоках достаточно далеко от соустья даже при отказе от лечения антикоагулянтами может поставить под вопрос целесообразность разобщения поверхностной и глубокой венозной систем на уровне сафено-фemorального соустья у больных с низким риском рецидива. В то же время, выраженное симптоматическое улучшение в группе малоинвазивного вмешательства без антикоагулянтов, сопоставимое с группой медикаментозного лечения, наводит на мысль о самостоятельном влиянии разобщения поверхностной и глубокой венозной систем на уровне соустья на клиническое течение восходящего варикотромбофлебита или незначительном воздействии невысоких доз антикоагулянтов на клинические проявления варикотромбофлебита. Очевидно, эти гипотезы нуждаются в проверке.

Возникновение гематом и кровоподтеков после эндовенозной лазерной облитерации большой подкожной вены — ожидаемое событие. Важно, что по их частоте и тяжести группы с 7-сут. использованием антикоагулянта и полным отказом от анти-

коагулянтной терапии не различалась. Небольшая тяжесть геморрагических осложнений и отсутствие инфекционных осложнений свидетельствуют о возможности амбулаторного лечения острого восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены при локализации тромба не слишком близко к сафено-фemorальному соустью (в данном исследовании — не ближе 5 см). Вместе с тем следует учитывать, что изучение проводилось среди больных с невысоким риском возникновения кровотечений.

Ограничения исследования. Полученные результаты нельзя распространить на категории больных с более высоким риском прогрессирования варикотромбофлебита и кровотечений. Эффективность и безопасность изученных малоинвазивных подходов при более высоком риске прогрессирования венозного тромбоза требует отдельного изучения.

Исходно больные в группе медикаментозного лечения были старше, возможно имели более выраженную соматическую патологию (по крайней мере, у них чаще использовались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецептора ангиотензина и/или β -адреноблокаторы), немного отличались по исходной выраженности болевого синдрома и отеков. Не исключено, что эти особенности могли повлиять на динамику клинических проявлений варикотромбофлебита и результаты ее сопоставления с подвергшимися малоинвазивному вмешательству.

Заключение

При амбулаторном лечении больных с низким риском прогрессирования венозного тромбоза и преимущественно дистальной локализацией острого восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены и/или ее крупных притоков эндовенозная лазерная облитерация в области соустья в сочетании с 1-нед. лечением антикоагулянтам или отказом от использования антикоагулянтов не уступала по эффективности 1,5-мес. лечению антикоагулянтам и была достаточно безопасной. Все это свидетельствует в пользу применимости изученных подходов к малоинвазивному лечению острого восходящего варикотромбофлебита в амбулаторных условиях у больных с низким риском прогрессирования венозного тромбоза.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания "Выбор оптимального способа лечения острого восходящего варикотромбофлебита вен нижних конечностей: сопоставление результатов эндовенозной лазерной облитерации большой подкожной вены и консервативной терапии", УДК 61:577.1, регистрационный № 121021100116-2.

Литература/References

1. Bokeriya LA, Zatevahn II, Kiriyeiko AI, et al. Russian clinical guidelines on the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Phlebology*. 2015;9(4-2):1-52. (In Russ.) Бокерия Л. А., Затевахин И. И., Кириенко А. И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4-2):1-52.
2. Stoyko YuM, Kirienko AI, Ilyuhin EA, et al. Diagnosis and treatment of superficial limb vein thrombophlebitis. Recommendations of the Association of Phlebologists of Russia. *Phlebology*. 2019;13(2):78-97. (In Russ.) Стойко Ю. М., Кириенко А. И., Илюхин Е. А. и др. Диагностика и лечение тромбофлебита поверхностных вен конечностей. Рекомендации Ассоциации флебологов России. *Флебология*. 2019;13(2):78-97. doi:10.17116/flebo20191302178.
3. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4:4693-738. doi:10.1182/bloodadvances.2020001830.
4. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160:e545-608. doi:10.1016/j.chest.2021.07.056.
5. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;29:1248-63. doi:10.1093/eurjpc/zwab088.
6. Kakkos SK, Manjit G, Baekgaard N, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61:9-82. doi:10.1016/j.ejvs.2020.09.023.
7. Twine CP, Kakkos SK, Aboyans V, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on Anti-thrombotic Therapy for Vascular Diseases. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2023;65:627-89. doi:10.1016/j.ejvs.2023.03.042.
8. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the Treatment of Superficial-Vein Thrombosis in the Legs. *N Engl J Med*. 2010;363:1222-32. doi:10.1056/NEJMoa0912072.
9. Cosmi B, Filippini M, Tonti D, et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *J Thromb Haemost*. 2012;10:1026-35. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04727.x.
10. Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:E105-13. doi:10.1016/S2352-3026(17)30014-5.
11. Duffett L, Kearon C, Rodger M, et al. Treatment of Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2019;119:479-89. doi:10.1055/s-0039-1677793.
12. Enzler M, Russell D, Schimmelpfennig J. Thermal ablation in the management of superficial thrombophlebitis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43:726-28. doi:10.1016/j.ejvs.2012.02.012.
13. Gradman WS. Endovenous saphenous vein ablation in patients with acute isolated superficial-vein thrombosis. *Phlebology*. 2015;30:204-9. doi:10.1177/0268355513514047.
14. Kurginyan HM, Raskin VV. Endovascular treatment of acute lower limb venous thrombophlebitis in patients with varicose veins. *Surgery. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya*. 2019;(10):50-54. (In Russ.) Кургинян Х. М., Раскин В. В. Эндоваскулярное лечение острого тромбофлебита вен нижних конечностей у пациентов с варикозной болезнью. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2019;(10):50-54. doi:10.17116/hirurgia201910150.
15. Kaperiz KA, Rastatueva AO, Yavelov IS, et al. Comparison of endovenous laser ablation and conservative treatment in acute thrombophlebitis of the varicose great saphenous vein: rationale, design and first results of clinical trial. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3461. (In Russ.) Канериз К. А., Растатуева А. О., Явелов И. С., Драпкина О. М. Сопоставление эндовенозной лазерной облитерации устья большой подкожной вены и медикаментозного лечения острого восходящего варикотромбофлебита: основания для изучения, замысел и первые результаты клинического исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3461. doi:10.15829/1728-8800-2022-3461.
16. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692-4. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
17. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2010;8:202-4. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x.
18. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
19. Cosmi B, Filippini M, Campana F, et al. Risk factors for recurrent events in subjects with superficial vein thrombosis in the randomized clinical trial SteFlux (Superficial Thromboembolism Fluxum). *Thromb Res*. 2014;133(2):196-202. doi:10.1016/j.thromres.2013.12.005.