

На правах рукописи

Камаев Алексей Андреевич

**Современные подходы к диагностике и лечению варикозной болезни
вен нижних конечностей на основе патогенетических механизмов**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Рязань – 2026

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Калинин Роман Евгеньевич**

Официальные оппоненты:

Стойко Юрий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой хирургии с курсом хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей

Золотухин Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской хирургии № 1, заведующий отделом фундаментальных и прикладных исследований в сердечно-сосудистой хирургии Института хирургии

Каторкин Сергей Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной хирургии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины им. Д.Г. Кнорре Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 г. в «___» часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.078.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, по адресу: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

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

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Н.Д. Мжаванадзе

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Варикозная болезнь вен нижних конечностей является одним из наиболее распространённых хронических заболеваний сосудистой системы, характеризуется прогрессирующим течением и значительным снижением качества жизни пациентов. Несмотря на широкое внедрение современных методов диагностики и лечения, заболевание остаётся важной медицинской и социально-экономической проблемой в связи с высокой распространённостью и риском развития хронической венозной недостаточности и трофических осложнений.

Современные представления рассматривают варикозную болезнь как многофакторный патологический процесс, в основе которого лежат нарушения венозной гемодинамики, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление и ремоделирование внеклеточного матрикса. Особое внимание в последние годы уделяется изучению биохимических маркеров веноспецифического воспаления и генетических факторов, определяющих развитие и прогрессирование заболевания. Однако взаимосвязь между молекулярными изменениями, наследственной предрасположенностью и клиническим течением варикозной болезни изучена недостаточно.

Существенный прогресс в лечении заболевания связан с внедрением эндовенозной лазерной облитерации и современных методов фармакотерапии. Вместе с тем влияние различных лечебных подходов на ключевые патогенетические механизмы заболевания, показатели воспаления и качество жизни пациентов требует дальнейшего изучения. Кроме того, отсутствуют надёжные прогностические модели, позволяющие прогнозировать риск прогрессирования варикозной болезни и формирования её тяжёлых форм.

В связи с этим актуальным представляется комплексное изучение патогенетических механизмов варикозной болезни, оценка влияния различных методов лечения на основные звенья её развития и разработка подходов к персонализированному прогнозированию течения заболевания.

Цель исследования

Улучшение результатов диагностики и лечения пациентов с ВБВНК на основании комплексного изучения патогенетических механизмов заболевания, включающего анализ экспериментальных, биохимических и генетических факторов, оценку эффективности различных методов консервативного и хирургического лечения, а также разработку прогностических моделей прогрессирования заболевания и формирования его тяжёлых клинических форм.

Задачи исследования

1. Изучить молекулярные изменения венозной стенки в экспериментальной модели эндовенозной лазерной облитерации и оценить характер повреждения венозной стенки после лазерного воздействия.

2. Провести сравнительный анализ исходных клинических показателей, биохимических маркеров и показателей качества жизни у пациентов с различными клиническими формами варикозной болезни (C2-C3 и C4-C6 по классификации CEAP) и лиц, не страдающих варикозной болезнью.

3. Оценить роль генетических факторов в развитии варикозной болезни и определить полиморфизмы генов, ассоциированные с развитием заболевания и формированием его тяжёлых клинических форм.

4. Провести сравнительную оценку эффективности различных методов консервативной терапии (компрессионная терапия, МОФФ, сулодексид и их комбинация) на основании динамики биохимических маркеров и показателей качества жизни в различные сроки наблюдения.

5. Оценить влияние эндовенозной лазерной облитерации (изолированно и в сочетании с фармакотерапией) на динамику биохимических маркеров заболевания и показатели качества жизни пациентов в раннем и отдалённом периодах наблюдения.

6. Оценить безопасность и переносимость различных лечебных тактик, включая частоту и структуру нежелательных явлений фармакотерапии, а также

частоту и характер осложнений в послеоперационном периоде после эндовенозной лазерной облитерации, в том числе при монотерапии и комбинированной терапии.

7. Разработать прогностическую модель риска прогрессирования варикозной болезни и формирования её тяжёлых клинических форм на основании комплексной оценки клинических, биохимических и генетических факторов, а также определить оптимальную лечебную тактику у пациентов с различными стадиями заболевания.

Научная новизна исследования

Впервые проведено комплексное исследование патогенетических механизмов варикозной болезни вен нижних конечностей, объединившее экспериментальную оценку воздействия эндовенозной лазерной облитерации на венозную стенку, анализ биохимических маркеров веноспецифического воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса, а также изучение генетических факторов предрасположенности к заболеванию. Установлено, что после эндовенозной лазерной облитерации формируется молекулярно-биохимический профиль венозной стенки, сопоставимый с интактной венозной тканью и отличающийся от варикозно изменённых вен.

Определена связь биохимических маркеров Е-селектина, MCP-1, VEGF, MMP-2 и MMP-9 с тяжестью варикозной болезни. Выявлены генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием заболевания и формированием его тяжёлых клинических форм.

На основании комплексной оценки клинических, биохимических и генетических факторов разработана прогностическая модель риска прогрессирования варикозной болезни и развития тяжёлых форм хронической венозной недостаточности.

Проведена сравнительная оценка различных вариантов консервативного и хирургического лечения, показаны преимущества комплексного применения эндовенозной лазерной облитерации и патогенетически обоснованной

фармакотерапии в снижении активности воспалительных процессов и улучшении качества жизни пациентов.

Теоретическая значимость работы

Проведённое исследование расширяет современные представления о патогенетических механизмах развития варикозной болезни вен нижних конечностей. Уточнена роль эндотелиальной дисфункции, веноспецифического воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса в формировании различных клинических форм заболевания. Расширены представления о значении генетических факторов в развитии и прогрессировании варикозной болезни. Определены генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием заболевания и формированием его тяжёлых клинических форм. Полученные результаты углубляют понимание патогенеза варикозной болезни и формируют теоретическую основу для дальнейшего совершенствования методов диагностики, прогнозирования и лечения данного заболевания.

Практическая значимость работы

Получены новые данные о динамике биохимических маркеров при различных вариантах консервативного и хирургического лечения варикозной болезни, что позволило оценить их влияние на основные молекулярные механизмы заболевания. Результаты экспериментальной части исследования уточнили механизмы воздействия эндовенозной лазерной облитерации на венозную стенку. На основании комплексной оценки клинических, биохимических и генетических факторов разработана прогностическая модель риска прогрессирования варикозной болезни и формирования тяжёлых форм хронической венозной недостаточности. Полученные данные могут быть использованы для оптимизации лечебной тактики и персонализированного ведения пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей.

Методология и методы исследования

Выполненное исследование является проспективным одноцентровым и проводилось на базе отделения сосудистой хирургии Поликлиники ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России в период с 2020 по 2025 год. В исследование включались пациенты с варикозной болезнью вен нижних конечностей различных клинических классов по классификации CEAP, а также здоровые добровольцы контрольной группы. Обследование и лечение пациентов проводились в соответствии с современными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронических заболеваний вен.

Всем участникам исследования выполнялись клиническое обследование, ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей, оценка качества жизни по опросникам CIVIQ-20 и SF-36, а также забор периферической венозной крови для определения уровней Е-селектина, MCP-1, VEGF, MMP-2 и MMP-9 методом иммуноферментного анализа. Генетическое обследование включало определение однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с развитием и прогрессированием варикозной болезни.

Для оценки эффективности различных методов лечения изучалось влияние компрессионной терапии, МОФФ, сулодексида, их комбинации и эндовенозной лазерной облитерации на динамику биохимических показателей и качество жизни пациентов. Отдельным этапом исследования являлась экспериментальная оценка молекулярно-биохимических изменений венозной стенки после эндовенозного лазерного воздействия.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием современных методов медицинской статистики, включая корреляционный и многофакторный анализ. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 02.03.2020) и зарегистрировано в Регистре методов лечения хронических заболеваний вен (RRT_CVD 2.023).

Положения, выносимые на защиту

1. Варикозная болезнь вен нижних конечностей сопровождается активацией процессов эндотелиальной дисфункции, воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса, что проявляется повышением уровней биохимических маркеров Е-селектина, MCP-1, VEGF, MMP-2 и MMP-9. Степень выраженности указанных изменений увеличивается по мере прогрессирования заболевания, достигая максимальных значений у пациентов с тяжёлыми формами ХВН (С4-С6 по классификации CEAP).

2. Генетические полиморфизмы ряда генов, участвующих в регуляции воспалительных процессов и межклеточной адгезии, ассоциированы с развитием варикозной болезни и формированием её тяжёлых клинических форм, что подтверждает значимую роль наследственной предрасположенности в патогенезе заболевания.

3. Эндовенозная лазерная облитерация обеспечивает эффективное устранение патологического венозного рефлюкса и сопровождается изменением молекулярно-биохимического профиля венозной стенки, который после лазерного воздействия становится сопоставимым с показателями интактной венозной ткани и отличается от изменений, характерных для варикозно трансформированных вен.

4. Применение консервативной терапии с использованием МОФФ и сулодексида оказывает влияние на активность биохимических маркеров воспаления и ремоделирования венозной стенки. Наиболее выраженный эффект отмечается при их комбинированном применении у пациентов с тяжёлыми формами заболевания (С4-С6 по классификации CEAP).

5. Эндовенозная лазерная облитерация в сочетании с патогенетически обоснованной фармакотерапией обеспечивает более выраженное снижение активности воспалительных и протеолитических процессов, а также значимое улучшение показателей качества жизни пациентов по сравнению с изолированным применением отдельных методов лечения.

6. Комплексная оценка клинических, биохимических и генетических

факторов позволяет разработать прогностическую модель риска прогрессирования варикозной болезни и формирования её тяжёлых форм, что создаёт основу для персонализированного выбора тактики лечения пациентов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки).

Внедрение результатов исследования

Результаты проведённого исследования внедрены в практическую деятельность отделения сосудистой хирургии поликлиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, используются в лечебной работе отделений сосудистой хирургии государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Рязанская областная клиническая больница» и отделения сосудистой хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Коломенская больница».

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и используются при подготовке студентов, ординаторов и врачей в системе дополнительного профессионального образования.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов обеспечена глубоким анализом современной отечественной и зарубежной литературы по теме исследования,

последовательной реализацией всех этапов научной работы, использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов, а также применением современных методов статистического анализа данных. В исследование была включена репрезентативная выборка пациентов с ВБВНК различных клинических классов, что позволило обеспечить сопоставимость полученных результатов с генеральной совокупностью пациентов с данной патологией.

Основные положения и результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на ряде российских и международных научных форумов: XIII Научно-практической конференции Ассоциации флебологов России (Ярославль, 27-29.05.2021); XXXVI Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (Казань, 17–19.06.2021); XIII Съезде хирургов России (Москва, 08-10.09.2021); VII Съезде хирургов Юга России (Москва, 21-22.10.2021); XXXVII Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии» (Кисловодск, 20-22.05.2022); XIV Научно-практической конференции Ассоциации флебологов России (Казань, 26-29.05.2022); 22nd Annual Meeting of the European Venous Forum (Venice, Italy, 30.06-02.07.2022); UIP XIX World Congress of Phlebology (Istanbul, Turkey, 12-16.09.2022); ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Рязань, 16.12.2022); научно-практической конференции «Ангиофорум. И точка.» (Суздаль, 31.03-01.04.2023); XXVI ежегодной сессии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва, 14-16.05.2023); 23rd Annual Meeting of the European Venous Forum (Berlin, Germany, 22-24.06.2023); Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии» (Москва, 23-25.06.2023); XV Съезде хирургов России (Москва, 24-26.10.2023); научно-практической конференции «Инновации в медицине: от науки к практике» ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, Таджикистан,

01.12.2023); Congress of Turkish Society for Vascular and Endovascular Surgery / Asian Venous Forum (Antalya, Turkey, 30.11-03.12.2023); XV Научно-практической конференции Ассоциации флебологов России (Санкт-Петербург, 23-26.05.2024); XXXIX Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии» (Москва, 14-16.06.2024); 24th Annual Meeting of the European Venous Forum (Athens, Greece, 27-29.06.2024); XXX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 24-27.11.2024); 25th Congress of Asian Society for Vascular Surgery (Bangkok, Thailand, 03-06.12.2024); XXVIII ежегодной сессии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва, 18–20.05.2025); XXXX Международной конференции «Современные подходы в лечении заболеваний сосудов» (Санкт-Петербург, 12-14.06.2025); Дальневосточном венозном форуме (Хабаровск, 12-13.09.2025); ESVS 39th Annual Meeting (Istanbul, Turkey, 23-26.09.2025); XXI World Congress of the International Union of Phlebology (Buenos Aires, Argentina, 08-11.10.2025); 25th Annual Meeting of the European Venous Forum (Belgrade, Serbia, 23-25.10.2025); XXXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 16-19.11.2025); Венозном форуме Заполярья (Мурманск, 05-06.12.2025).

Личный вклад автора

Личный вклад автора включал разработку концепции исследования, анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, формулирование цели и задач работы, а также разработку её дизайна. Автором самостоятельно выполнены отбор, клиническое обследование и динамическое наблюдение пациентов, а также хирургические вмешательства.

Автор принимал непосредственное участие в формировании базы данных исследования, обработке и анализе полученных результатов, выполнении статистического анализа и интерпретации данных. Автором подготовлены текст диссертации, научные публикации и доклады по теме исследования,

сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации

По материалам диссертации опубликована 41 научная работа, в том числе 13 статей в рецензируемых изданиях категорий К1-К2, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертационных исследований, из них 11 статей в журналах, входящих в международные цитатно-аналитические базы данных Scopus и Web of Science. Получено решение о выдаче патента Российской Федерации на изобретение.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии финансовых и иных конфликтов интересов, а также о том, что в ходе выполнения исследования не получал вознаграждений от фармацевтических компаний или производителей медицинских изделий.

Исследование выполнено при поддержке гранта Общероссийской общественной организации «Ассоциация флебологов России» на публикацию статей по флебологии в высокорейтинговом англоязычном журнале (2023 год).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа построена по классическому типу и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 246 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 рисунками и диаграммами, содержит 24 таблицы и 4 клинические наблюдения. Список литературы включает 289 источников, из которых 28 отечественных и 261 зарубежный.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проспективное одноцентровое клинико-экспериментальное исследование выполнено на базе отделения сосудистой хирургии Поликлиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2020 по 2025 год. Исследование было направлено на комплексную оценку клинических, биохимических, генетических и экспериментальных аспектов варикозной болезни вен нижних конечностей, а также на изучение эффективности различных вариантов консервативного и хирургического лечения.

В исследование включены пациенты с варикозной болезнью вен нижних конечностей клинических классов C2-C6 по классификации CEAP, а также лица без клинических и ультразвуковых признаков варикозной болезни, составившие контрольную группу. Диагноз верифицировали на основании жалоб, объективного осмотра и данных ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей.

Критерии включения в исследование: наличие подписанного информированного согласия, возраст старше 18 лет, наличие варикозной болезни вен нижних конечностей клинических классов C2-C6 по классификации CEAP.

Критерии невключения: отягощённый аллергологический анамнез, гиперчувствительность к компонентам исследуемых лекарственных препаратов, ранее перенесённое инвазивное лечение по поводу варикозной болезни, тромбоз, флебит или тромбофлебит глубоких и поверхностных вен нижних конечностей в анамнезе, гемодинамически значимые заболевания периферических артерий, почечная или печёночная недостаточность, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит в стадии обострения, нарушения системы свёртывания крови и

фибринолиза, приём флеботропных препаратов менее чем за 3 месяца до включения в исследование.

Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, нарушение протокола исследования, а также любые состояния или обстоятельства, способные повлиять на безопасность пациента или достоверность получаемых результатов.

После включения в исследование пациенты были разделены на контрольную группу и основную группу пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей. Основная группа включала пациентов с клиническими классами C2-C6 и была дополнительно разделена в зависимости от выбранной лечебной тактики на группу консервативного лечения и группу оперативного лечения.

В группе консервативного лечения пациенты были распределены на четыре подгруппы: компрессионная терапия, микронизированная очищенная флавоноидная фракция в дозе 1000 мг/сут, сулодексид в дозе 500 ЛЕ/сут и комбинированная терапия, включавшая МОФФ и сулодексид. Продолжительность курса лечения составляла 2 месяца.

В группе оперативного лечения всем пациентам выполнялась эндовенозная лазерная облитерация. В зависимости от послеоперационного медикаментозного сопровождения пациенты были распределены на четыре подгруппы: ЭВЛО без фармакотерапии, ЭВЛО в сочетании с МОФФ, ЭВЛО в сочетании с сулодексидом и ЭВЛО в сочетании с МОФФ и сулодексидом. Фармакотерапия после операции также проводилась в течение 2 месяцев.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Всем пациентам проводилось клиническое обследование, включавшее сбор анамнеза, оценку жалоб, физикальный осмотр, определение клинического класса заболевания по СЕАР и регистрацию сопутствующей патологии. Особое внимание уделялось веноспецифическим симптомам: ощущению тяжести в нижних конечностях, боли, судорогам, чувству усталости ног, отёку, зуду, жжению, парестезиям, а также кожным и трофическим изменениям.

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей выполнялось в стандартизированных условиях, преимущественно в вертикальном положении пациента. Результаты ультразвукового исследования использовались для подтверждения диагноза, планирования лечения и динамического контроля.

Для оценки качества жизни применялись валидированные опросники CIVIQ-20 и SF-36. Лабораторный блок исследования включал определение биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции, воспаления, ангиогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса. У пациентов выполнялся забор периферической венозной крови с последующим определением уровней Е-селектина, MCP-1, VEGF, MMP-2 и MMP-9 методом

твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных коммерческих наборов.

Генетическое исследование было направлено на определение однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с развитием и прогрессированием варикозной болезни. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Анализировались полиморфизмы генов, связанных с регуляцией воспаления, эндотелиальной функции, ангиогенеза, оксидативного стресса и ремоделирования внеклеточного матрикса.

Отдельным этапом исследования являлся экспериментальный блок, направленный на изучение молекулярно-биохимических изменений венозной стенки при варикозной болезни и после эндовенозного лазерного воздействия. В ходе хирургического лечения выполнялся забор фрагментов венозной стенки. В тканевых образцах определяли экспрессию Е-селектина, MCP-1, VEGF-A, MMP-2 и MMP-9 методом вестерн-блот с последующим денситометрическим анализом и нормализацией результатов по уровню контрольного белка GAPDH.

Эндовенозная лазерная облитерация выполнялась под ультразвуковым контролем с использованием диодного лазерного аппарата с длиной волны 1470 нм и радиального световода. Перед вмешательством проводилось ультразвуковое картирование венозной системы с определением протяжённости патологического рефлюкса, диаметра вены, локализации сафенофеморального соустья и зоны пункции. Лазерное воздействие выполнялось методом контролируемой тракции световода с последующим ультразвуковым подтверждением окклюзии обработанного венозного сегмента. Наблюдение за пациентами проводилось в соответствии с протоколом визитов. Контрольные визиты проводились на 7-й день, через 1 месяц, через 2 месяца и через 12 месяцев. На этапах наблюдения оценивали клиническое состояние, данные ультразвукового исследования, динамику биохимических маркеров, качество жизни, переносимость лечения, нежелательные явления и послеоперационные осложнения.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием современных методов медицинской статистики. Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению. При нормальном распределении данные представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения, при ненормальном – в виде медианы и межквартильного размаха. Для межгрупповых сравнений применялись параметрические и непараметрические методы, для категориальных признаков – χ^2 -критерий Пирсона или точный критерий Фишера. Динамику показателей во времени оценивали с использованием методов анализа повторных измерений. Для оценки взаимосвязей применялся корреляционный анализ. Прогностическая значимость клинических, биохимических и генетических факторов изучалась с использованием логистической регрессии и ROC-анализа. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и правилами надлежащей клинической практики. Все участники подписывали информированное согласие до включения в исследование. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, протокол № 9 от 02.03.2020. Исследование зарегистрировано в Регистре методов лечения хронических заболеваний вен (RRT_CVD 2.023).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов

В исследование последовательно были включены 420 пациентов, 9 (2,1%) выбыли по причинам, не связанным с лечением. Полный протокол завершили 411 пациентов, включённых в итоговый анализ. Средний возраст составил $44,6 \pm 10,2$ года, ИМТ $22,25 \pm 2,78$ кг/м². Женщины преобладали – 280 (68,1%), мужчины – 131 (31,9%). В соответствии с дизайном сформированы контрольная группа 40 человек без признаков варикозной болезни и основная группа 371

пациент с варикозной болезнью вен нижних конечностей. Внутри основной группы пациенты распределены по СЕАР: С2-С3 – 187, С4-С6 – 184.

В зависимости от тактики лечения пациенты разделены на консервативную и оперативную группы. Консервативное лечение получили 198 пациентов, оперативное – 173 пациента (ЭВЛО). Консервативная группа включала 4 сопоставимые подгруппы: компрессионная терапия, МОФФ, сулодексид, комбинированная терапия МОФФ+сулодексид, с равномерным распределением по СЕАР. Оперативная группа также была разделена на 4 подгруппы: ЭВЛО без фармакотерапии, ЭВЛО+МОФФ, ЭВЛО+сулодексид, ЭВЛО+МОФФ+сулодексид, с сопоставимым распределением по СЕАР.

Возраст отличался между группами ($p<0,001$): в контроле $49,38\pm12,23$ года, при С2-С3 – $41,57\pm8,69$ года, при С4-С6 – $46,64\pm10,30$ года. ИМТ также различался ($p<0,001$): минимальные значения при С2-С3 ($21,59\pm2,58$ кг/м²), в контроле $22,93\pm3,13$ кг/м², при С4-С6 – $22,77\pm2,76$ кг/м², при этом показатели в целом оставались в пределах нормы. Пол распределён сопоставимо ($p=0,940$): доля мужчин 32,5%, 32,6% и 31,0% соответственно. По сопутствующей патологии различий по АГ ($p=0,370$) и ХСН ($p=0,879$) не выявлено. ИБС чаще встречалась при С4-С6 по сравнению с С2-С3 (9,2% против 3,7%, $p=0,036$). Хроническая патология суставов также чаще при С4-С6 (26,1% против 12,8%, $p=0,005$). Частота заболеваний ЖКТ не различалась ($p=0,234$). Наследственная отягощённость варикозной болезнью чаще встречалась у пациентов с ХЗВ по сравнению с контролем ($p<0,001$), без различий между С2-С3 и С4-С6 (76,5% и 75,0%, $p=0,809$).

Сравнительная характеристика исходных биохимических показателей и качества жизни

Проведённый анализ исходных данных продемонстрировал выраженную зависимость между клинической тяжестью варикозной болезни по СЕАР, уровнем веноспецифического воспаления и качеством жизни пациентов.

На этапе включения в исследование выявлена чёткая градиентная

динамика всех изучаемых биохимических маркеров с достоверным их увеличением от контрольной группы к С2-С3 и далее к С4-С6 ($p < 0,001$). Так, уровень Е-селектина в контроле $38,56 \pm 11,95$ нг/мл, в группе С2-С3 $53,78 \pm 16,36$ нг/мл и $59,40 \pm 10,39$ нг/мл при С4-С6. Наиболее выраженные отличия выявлены для маркеров ремоделирования венозной стенки. Концентрация MMP-2 составила $159,75 \pm 53,31$ нг/мл в контрольной группе, $345,69 \pm 66,87$ нг/мл при С2-С3 и $425,47 \pm 72,51$ нг/мл при С4-С6. Полученные данные отражают усиление эндотелиальной активации, воспаления и протеолитической активности по мере прогрессирования ХЗВ.

Анализ качества жизни показал аналогичную направленность изменений. По CIVIQ-20 отмечено повышение суммарного балла с $15,05 \pm 3,27$ в контроле до $46,23 \pm 4,53$ при С2-С3 и $58,43 \pm 6,02$ при С4-С6 ($p < 0,001$), что отражает прогрессирующее ухудшение качества жизни.

По SF-36 выявлено снижение физического компонента (PH) с $64,35 \pm 6,13$ до $41,42 \pm 4,35$ и $35,69 \pm 6,01$ соответственно, а также психоэмоционального компонента (MH) с $66,20 \pm 7,98$ до $44,18 \pm 4,04$ и $38,46 \pm 7,69$ ($p < 0,001$). Наиболее выраженные изменения отмечены у пациентов С4-С6, у которых одновременно регистрировались максимальные биохимические отклонения и наихудшие показатели качества жизни.

Сопоставление исходных показателей в терапевтических подгруппах показало их однородность в группе С2-С3 ($p > 0,05$ по всем маркерам и шкалам качества жизни), что обеспечивает корректность дальнейших сравнений. В группе С4-С6 выявлена умеренная неоднородность по отдельным показателям, преимущественно Е-селектину и MCP-1, тогда как ключевые маркеры ремоделирования (MMP-2, VEGF, MMP-9) и основные параметры качества жизни оставались сопоставимыми между подгруппами.

Выявленные особенности отражают клиническую и биологическую вариабельность тяжёлых форм хронической венозной недостаточности и учитывались при дальнейшем анализе за счёт стратификации по СЕАР и оценки динамики относительно исходного уровня.

В целом полученные результаты демонстрируют согласованное ухудшение молекулярных и клинических показателей по мере прогрессирования заболевания, что подтверждает системный характер хронической венозной недостаточности и формирует обоснование для оценки эффективности различных лечебных подходов.

Оценка генетического статуса

С целью изучения генетических факторов предрасположенности и прогрессирования хронической венозной недостаточности проведён анализ 13 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в генах, участвующих в регуляции эндотелиальной функции, воспалительного ответа, ремоделирования внеклеточного матрикса и структурной организации сосудистой стенки: VEGFA rs2010963, SELE rs5361 и rs3917406, SELP rs6136, MMP2 rs243865, MMP9 rs11697325, MMP1 rs1799750, TIMP1 rs4898, COL1A1 rs1800012, NOS3 rs2070744, SOD1 rs1799784, CRP rs1130864, EDN1 rs5370.

В контрольной группе распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга по всем локусам, что подтверждает корректность генотипирования и репрезентативность выборки. В группах пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей выявлены отклонения по ряду полиморфизмов, преимущественно связанных с эндотелиальной активацией и ремоделированием сосудистой стенки, что косвенно указывает на их возможную вовлечённость в патогенез заболевания.

При анализе в зависимости от клинического класса CEAP установлено, что в группе C2-C3 статистически значимые отклонения отмечались для VEGFA rs2010963 ($p=0,032$), SELE rs5361 ($p=0,004$), TIMP1 rs4898 ($p=0,002$) и MMP9 rs11697325 ($p=0,044$). В группе пациентов C4-C6 отклонения выявлены для SELP rs6136 ($p=0,007$) и TIMP1 rs4898 ($p=0,001$).

При анализе частот аллелей и генотипов установлена однонаправленная тенденция: по мере перехода от C2-C3 к C4-C6 отмечалось снижение доли референсных генотипов и увеличение частоты гетерозиготных и мутантных

вариантов. Наиболее выраженные ассоциации с наличием варикозной болезни выявлены для VEGFA rs2010963 (OR=6,30), SELE rs3917406 (OR=6,28), COL1A1 rs1800012 (OR=3,81) и MMP2 rs243865 (OR=2,35). Для SELP rs6136 отмечена пограничная статистическая значимость (OR $\approx$ 1,95; p=0,058), что позволяет рассматривать его как потенциальный фактор риска при увеличении выборки.

Полученные данные подтверждают ключевую роль генов, связанных с ангиогенезом (VEGFA), эндотелиальной активацией (SELE, SELP) и ремоделированием внеклеточного матрикса (MMP2, COL1A1) в формировании предрасположенности к варикозной болезни. При этом выраженность генетических ассоциаций увеличивалась по мере утяжеления клинической картины заболевания, что свидетельствует о возможной роли данных полиморфизмов не только в формировании заболевания, но и в прогрессировании патологического процесса.

Анализ ассоциаций между генотипами и сопутствующей соматической патологией показал отсутствие клинически значимых связей. Коэффициенты корреляции во всех случаях были низкими ($r < 0,15$) и не достигали статистической значимости, что свидетельствует об отсутствии влияния сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, ИБС, ХСН, патология суставов и ЖКТ) на распределение исследуемых генетических вариантов. Таким образом, выявленные ассоциации можно рассматривать как относительно веноспецифические.

На следующем этапе выполнен многофакторный анализ с использованием логистической регрессии для выявления независимых предикторов тяжёлых форм заболевания (С4-С6). В модель включались как генетические, так и клинико-демографические и биохимические показатели.

Среди биохимических маркеров наибольшую независимую значимость продемонстрировал MMP-9 (OR=1,248; p<0,001), отражающий ключевую роль протеолитической активности в ремоделировании венозной стенки.

Среди демографических факторов независимую прогностическую

значимость сохранил возраст ($OR=1,051$; $p=0,012$), тогда как пол, ИМТ и наследственный анамнез не показали самостоятельного влияния в многофакторной модели.

Из генетических факторов независимыми предикторами тяжёлого течения остались MMP2 rs243865 ($OR=2,143$; $p=0,003$), VEGFA rs2010963 ($OR=1,930$; $p=0,006$) и COL1A1 rs1800012 ($OR=1,907$; $p=0,008$). Эти данные указывают на устойчивую роль генов, связанных с ремоделированием внеклеточного матрикса и ангиогенезом, в прогрессировании заболевания.

Таким образом, прогрессирование варикозной болезни определяется комбинированным влиянием генетических, биохимических и клинικο-демографических факторов, при этом только часть генетических маркеров сохраняет независимое прогностическое значение при учёте системного воспалительного ответа.

На основе полученных коэффициентов сформирована интегральная модель прогнозирования риска тяжёлых форм ХЗВ, включающая возраст, уровни MMP-2, MMP-9, VEGF, Е-селектина, MCP-1 и значимые генетические полиморфизмы. Модель имеет следующий вид:

$$Z = -14,6 + 0,0497 \cdot X_1 + 0,0149 \cdot X_2 + 0,0159 \cdot X_3 + 0,221 \cdot X_4 - 0,002 \cdot X_5 + 0,001 \cdot X_6 + 0,657 \cdot X_7 + 0,762 \cdot X_8 + 0,645 \cdot X_9 + 0,011 \cdot X_{10} - 0,329 \cdot X_{11},$$

где X_1 – возраст, X_2 – MMP-2, X_3 – VEGF, X_4 – MMP-9, X_5 – Е-селектин, X_6 – MCP-1, X_7 – X_{11} – генетические полиморфизмы VEGFA rs2010963, MMP2 rs243865, COL1A1 rs1800012, SELE rs3917406, SELP rs6136.

Вероятность развития тяжёлых форм рассчитывается по формуле логистической функции: $P = 1 / (1 + e^{-Z})$. Качество модели подтверждено значением коэффициента детерминации ($R^2=0,45$; $p<0,001$), что свидетельствует о высокой объясняющей способности.

Диагностическая эффективность модели продемонстрирована при ROC-анализе: площадь под кривой (AUC) составила 0,91, чувствительность 81%, специфичность 88%, что подтверждает её высокую дискриминирующую способность и возможность практического применения для стратификации

риска прогрессирования варикозной болезни вен нижних конечностей.

На основании анализа ROC-кривых, а также результатов многофакторной прогностической модели были определены оптимальные пороговые значения ключевых предикторов, превышение которых ассоциировалось с достоверным увеличением вероятности формирования тяжёлых клинических форм варикозной болезни вен нижних конечностей. Указанные пороги соответствовали значениям, при которых достигалось наилучшее соотношение чувствительности и специфичности модели.

С целью повышения клинической применимости полученных результатов была разработана балльная система оценки индивидуального риска, основанная на суммарном учёте значимых клинико-демографических, биохимических и генетических факторов. Каждому показателю, превышающему установленный порог риска, присваивался 1 балл, после чего рассчитывалась суммарная оценка риска для конкретного пациента (Таблица 1).

Таблица 1 – Пороговые значения, повышающие риск тяжелой формы варикозной болезни

Показатель	Оптимальный порог	Интерпретация
VEGF (нг/мл)	> 180	выше риск, 1 балл
MMP-2 (нг/мл)	> 420	выше риск, 1 балл
MMP-9 (нг/мл)	> 8	выше риск, 1 балл
Е-селектин (нг/мл)	> 60	выше риск, 1 балл
MCP-1 (нг/мл)	> 240	выше риск, 1 балл
Возраст (лет)	> 47	выше риск, 1 балл
Наличие ≥ 2 «рискованных» генотипов (VEGFA rs2010963, SELE rs3917406, SELP rs6136, MMP-2 rs243865, COL1A1 rs1800012)	да	выше риск, 1 балл

В соответствии с полученной шкалой суммарный балл интерпретировался следующим образом:

- **0-1 балл** – низкий риск формирования тяжелой формы варикозной

болезни;

- **2-3 балла** – умеренный риск;
- **4 балла и более** – высокий риск развития тяжёлых клинических форм заболевания.

В качестве биохимических маркеров в модель были включены уровни VEGF, MMP-2, MMP-9, E-селектина и MCP-1, отражающие активность ангиогенеза, воспалительного ответа и ремоделирования венозной стенки. Кроме того, учитывался возраст пациента как независимый демографический фактор риска, а также наличие не менее двух «рискованных» генетических вариантов среди пяти полиморфизмов, продемонстрировавших ассоциацию с заболеванием (VEGFA rs2010963, SELE rs3917406, SELP rs6136, MMP2 rs243865, COL1A1 rs1800012).

Таким образом, предложенная шкала представляет собой интегральный инструмент, позволяющий объединить данные различных уровней – от молекулярно-генетического до клинического – в единую количественную оценку риска прогрессирования варикозной болезни.

Клиническая иллюстрация применения прогностической модели

Пациент Б., 46 лет, длительность варикозной болезни – более 10 лет. При обследовании выявлены следующие показатели: уровень VEGF – 124,3 пг/мл (порог не превышен, 0 баллов), MMP-2 – 456,5 нг/мл (превышение порога, 1 балл), MMP-9 – 11,3 нг/мл (превышение порога, 1 балл), E-селектин – 67,2 нг/мл (превышение порога, 1 балл), MCP-1 – 276,2 пг/мл (превышение порога, 1 балл). Возраст пациента менее 47 лет (0 баллов). Генетическое исследование выявило наличие двух из пяти риск-ассоциированных генотипов (1 балл).

Суммарная оценка риска составила 5 баллов, что соответствует высокому риску формирования тяжёлой формы варикозной болезни вен нижних конечностей. Важно отметить, что полученный прогноз полностью соответствует фактическому клиническому течению заболевания у данного пациента. На момент обследования у него уже отмечались стойкие трофические

нарушения, сформировавшиеся более двух лет назад, что соответствует тяжёлым клиническим классам хронической венозной недостаточности.

Представленный клинический пример наглядно демонстрирует, что даже при относительно молодом возрасте пациента сочетание высоких биохимических показателей и генетических факторов риска может приводить к раннему и устойчивому прогрессированию заболевания с развитием трофических изменений. Тем самым подтверждается прогностическая состоятельность предложенной модели и её способность выявлять пациентов с высоким риском тяжёлого течения варикозной болезни ещё на доклиническом или раннем клиническом этапе (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Клинический пример, пациент с трофическими нарушениями

Экспериментальное исследование молекулярных изменений венозной стенки при варикозной болезни

В рамках экспериментальной части исследования изучены системные и локальные молекулярные изменения при варикозной болезни вен нижних конечностей и оценено влияние эндовенозной лазерной облитерации на биохимическое состояние венозной стенки. В исследование включены 9 пациентов, у которых выполнялся забор участков венозной стенки для последующего анализа тканевой экспрессии: в 1 группе исследовали интактные участки вен у лиц без признаков ХЗВ, во 2 группе анализировали варикозно изменённые притоки у пациентов с варикозной болезнью класса C2, удалённые при минифлебэктомии, в 3 группе исследовали варикозные притоки после их эндовенозной лазерной облитерации с последующим удалением обработанных сегментов для молекулярного анализа. Группы были сопоставимы по возрасту $37,4 \pm 6,2$ года, ИМТ $21,4 \pm 3,0$ кг/м² и полу, статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

При анализе системных уровней биохимических маркеров установлено, что у пациентов с варикозной болезнью (2 и 3 группы) концентрации Е-селектина, MCP-1, MMP-2, VEGF и MMP-9 были статистически значимо выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что отражает наличие системной воспалительной активации при варикозной трансформации вен. Между 2 и 3 группами по исходным системным уровням всех маркеров различий не выявлено ($p > 0,05$), что подтверждает их сопоставимость до вмешательства.

Анализ тканевой экспрессии показал выраженные различия между группами. В варикозных притоках (2 группа) по сравнению с интактной веной (1 группа) уровень MMP-2 был выше на 91,0% ($p = 0,0004$), MMP-9 на 88,3% ($p < 0,0001$), VEGF-A на 113,3% ($p = 0,0008$), MCP-1 на 87,3% ($p < 0,0001$), а Е-селектин на 166,3% ($p = 0,0009$), что отражает выраженную активацию воспаления, эндотелиальной дисфункции, ангиогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса при варикозной болезни.

В 3 группе, где исследовались варикозные притоки после ЭВЛО с

последующим удалением, экспрессия всех маркеров снижалась до уровней, сопоставимых с интактной веной ($p > 0,05$) и была значительно ниже, чем во 2 группе: MMP-2 ниже на 82,6% ($p = 0,0006$), MMP-9 на 85,6% ($p < 0,0001$), VEGF-A на 110,3% ($p < 0,0009$), MCP-1 на 84,0% ($p = 0,0001$), E-селектин на 158,3% ($p = 0,0012$). Это указывает на выраженное подавление патологической активности венозной стенки после ЭВЛО. Наиболее выраженная динамика отмечена для E-селектина, что отражает ключевую роль эндотелиальной активации в структуре выявленных изменений (Рисунок 3).

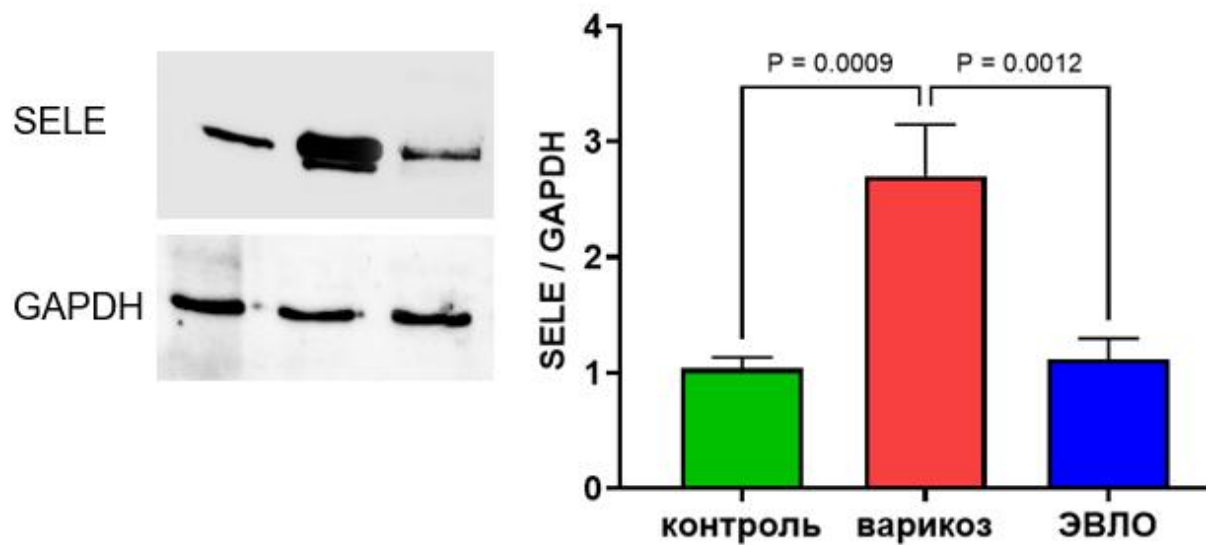


Рисунок 3 – Уровень SELE в стенке вены

Таким образом, установлено, что варикозная болезнь сопровождается значительным повышением экспрессии ключевых молекулярных маркеров в венозной стенке: E-селектина на 166,3%, MCP-1 на 87,3%, MMP-2 на 91,0%, MMP-9 на 88,3% и VEGF-A на 113,3% по сравнению с интактной веной. Эндовенозная лазерная облитерация ассоциируется с нормализацией тканевого профиля и снижением экспрессии данных маркеров на 82,6–158,3% по сравнению с варикозно изменёнными венами без лазерного воздействия, что подтверждает её патогенетическое влияние на ключевые механизмы воспаления и ремоделирования венозной стенки.

Динамика биохимических маркеров и качества жизни в группах консервативного лечения

В анализ консервативного лечения были включены 198 пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей. В структуре выборки преобладали женщины 135 человек (68,2%), мужчины составили 63 человека (31,8%). Средний возраст пациентов составил $43,0 \pm 8,72$ года, средний индекс массы тела $22,0 \pm 2,9$ кг/м². Все пациенты были распределены на четыре терапевтические группы: компрессионная терапия (n=49), МОФФ 1000 мг/сут (n=50), сулодексид 500 ЛЕ/сут (n=50), комбинированная терапия МОФФ+сулодексид (n=49). Дополнительно все пациенты были стратифицированы по клиническим классам CEAP: C2-C3 и C4-C6, при этом распределение внутри групп было сопоставимым, что обеспечивало корректность межгруппового анализа.

Динамический анализ биохимических маркеров выявил выраженную стадийную и терапевтическую зависимость изменений показателей веноспецифического воспаления и ремоделирования венозной стенки, оценивалась динамика через 2 месяца (V2) и через 1 год (V3).

При компрессионной терапии у пациентов C2-C3 отмечалось снижение уровня Е-селектина с 54,46 до 41,42 нг/мл к визиту V2 ($-24,0\%$, $p < 0,001$), с последующей нормализацией до 53,38 нг/мл к V3 ($p = 0,173$ относительно исходного уровня). Остальные маркеры оставались стабильными: МСР-1 изменялся минимально ($216,43 \rightarrow 218,31 \rightarrow 219,63$ пг/мл, $p = 0,777$), ММР-2 ($339,24 \rightarrow 340,83 \rightarrow 336,37$ нг/мл, $p = 0,068$), VEGF снижался незначительно ($107,49 \rightarrow 103,99 \rightarrow 101,64$ пг/мл, $p = 0,210$), ММР-9 также не демонстрировал устойчивой динамики ($11,54 \rightarrow 11,16 \rightarrow 11,27$ нг/мл, $p = 0,098$). В группе C4-C6 на фоне компрессии единственным значимым изменением было снижение VEGF с 151,20 до 144,84 пг/мл к V2 ($p = 0,025$), с возвратом к 149,48 пг/мл к V3, тогда как МСР-1, ММР-2 и ММР-9 существенной динамики не демонстрировали (все $p > 0,05$).

На фоне терапии МОФФ у пациентов C2-C3 наблюдалось выраженное и

статистически значимое снижение ряда ключевых маркеров. Е-селектин уменьшался с 52,82 до 39,68 нг/мл к V2 ($-24,9\%$, $p<0,001$), МСР-1 снижался с 211,49 до 152,31 пг/мл ($-28,0\%$, $p<0,001$) с частичным восстановлением к V3 (171,92 пг/мл, $p<0,001$ относительно исходного уровня). VEGF также снижался достоверно с 103,83 до 84,08 пг/мл ($-19,0\%$, $p<0,001$) и сохранял снижение к V3 (82,26 пг/мл, $p=0,002$). При этом MMP-2 и MMP-9 значимых изменений не демонстрировали ($p>0,05$). У пациентов С4-С6 на фоне МОФФ эффект был менее выраженным: Е-селектин снижался с 54,30 до 47,80 нг/мл ($p<0,001$), VEGF с 139,78 до 109,08 пг/мл ($-22,0\%$, $p<0,001$), однако к V3 наблюдалась тенденция к восстановлению (136,88 пг/мл). МСР-1, MMP-2 и MMP-9 значимых устойчивых изменений не показали ($p>0,05$), что отражает ограниченную эффективность монотерапии при поздних стадиях заболевания.

Сулодексид у пациентов С2-С3 демонстрировал наиболее выраженное влияние на систему MMP. MMP-2 снижался с 347,32 до 226,08 нг/мл к V2 ($-34,9\%$, $p<0,001$), MMP-9 с 11,11 до 7,90 нг/мл ($-28,9\%$, $p<0,001$), однако к V3 показатели возвращались к исходным значениям (350,93 и 11,69 соответственно), что указывает на временный характер эффекта. МСР-1 также снижался с 216,51 до 149,40 пг/мл ($-31,0\%$, $p<0,001$) с последующей нормализацией. У пациентов С4-С6 на фоне сулодексида наблюдалась более стабильная динамика: MMP-9 снижался с 18,26 до 8,43 нг/мл ($-53,8\%$, $p<0,001$) и сохранял значимое снижение к V3 (13,71 нг/мл, $p=0,004$). МСР-1 уменьшался с 201,38 до 136,48 пг/мл ($-32,2\%$, $p<0,001$) с частичным восстановлением, а MMP-2 снижался с 414,68 до 297,59 нг/мл ($-28,2\%$, $p<0,001$). VEGF значимой динамики не демонстрировал ($p=0,908$).

Наиболее выраженный эффект выявлен при комбинированной терапии МОФФ+сулодексид. У пациентов С2-С3 Е-селектин снижался с 51,83 до 44,28 нг/мл ($-14,6\%$, $p<0,001$), MMP-9 с 10,89 до 7,47 нг/мл ($-31,4\%$, $p<0,001$) с возвратом к 11,10 нг/мл к V3. Остальные маркеры демонстрировали умеренные, но не всегда устойчивые изменения. В группе С4-С6 комбинированная терапия сопровождалась наиболее выраженной и устойчивой

динамикой всех показателей: Е-селектин снижался с 60,91 до 40,94 нг/мл ($-32,8\%$, $p<0,001$), MCP-1 с 252,04 до 151,25 пг/мл ($-40,0\%$, $p<0,001$), MMP-2 с 409,80 до 320,11 нг/мл ($-21,9\%$, $p<0,001$), VEGF с 166,42 до 116,88 пг/мл ($-29,8\%$, $p<0,001$), MMP-9 с 18,14 до 9,41 нг/мл ($-48,1\%$, $p<0,001$). К визиту V3 сохранялось статистически значимое снижение ключевых маркеров ремоделирования (MMP-2, MMP-9) и ангиогенеза (VEGF), что указывает на пролонгированный терапевтический эффект.

Таким образом, динамика биохимических показателей демонстрирует чёткую стадийную зависимость: при C2-C3 наибольшую эффективность по ранним воспалительным маркерам (Е-селектин, MCP-1, VEGF) обеспечивает МОФФ, тогда как при C4-C6 наиболее выраженное и устойчивое снижение протеолитической активности и ангиогенеза достигается при комбинированной терапии МОФФ+сулодексид, обеспечивающей редукцию MMP-9 до $-48,1\%$ и VEGF до $-29,8\%$ с сохранением эффекта в отдалённые сроки.

Оценка динамики качества жизни по опросникам CIVIQ-20, а также по физическому (SF-36 PH) и ментальному (SF-36 MH) компонентам шкалы SF-36 выявила выраженную стадийную и терапевтическую зависимость результатов лечения ХЗВ.

При компрессионной терапии у пациентов C2-C3 значимых изменений показателей качества жизни не выявлено: CIVIQ-20 изменялся несущественно ($47,92 \rightarrow 46,12 \rightarrow 44,88 \rightarrow 48,64$; $V0-V3$ $p=0,620$), SF-36 PH оставался стабильным ($40,72 \rightarrow 41,92$; $p=0,062$), SF-36 MH также не демонстрировал достоверной динамики ($43,40 \rightarrow 44,20$; $p=0,290$). У пациентов C4-C6 на фоне компрессии отмечалось лишь кратковременное улучшение CIVIQ-20 ко 2 месяцу ($57,88 \rightarrow 56,21$; $V0-V2$ $p<0,001$), однако к 12 месяцу эффект нивелировался ($57,08$; $p=0,110$). Показатели SF-36 PH ($31,21 \rightarrow 32,46 \rightarrow 31,46$; $p=0,072$) и SF-36 MH ($32,62 \rightarrow 33,83 \rightarrow 33,12$; $p=0,031$) демонстрировали минимальную и нестабильную динамику, без клинически значимого долгосрочного улучшения.

На фоне терапии МОФФ у пациентов C2-C3 наблюдалась выраженная положительная динамика, особенно по ментальному компоненту SF-36,

который увеличивался с 46,38 до 52,31 и 52,73 ($V0-V2$ $p<0,001$), с сохранением эффекта к 12 месяцу (45,88; $p=0,750$). CIVIQ-20 достоверно снижался ко 2 месяцу (46,46→35,88; $V0-V2$ $p<0,001$), что отражает выраженное улучшение веноспецифического качества жизни. SF-36 РН увеличивался до 52,08 ко 2 месяцу ($p<0,001$), с последующим частичным снижением до 41,42 к V3. У пациентов С4-С6 эффект МОФФ был умеренным: CIVIQ-20 снижался с 57,67 до 55,92 ($V0-V2$ $p=0,033$), SF-36 РН увеличивался с 35,21 до 38,96 ($p=0,132$), SF-36 МН демонстрировал нестабильную динамику (36,42→37,29→36,92; $p=0,620$), что указывает на ограниченную устойчивость эффекта при поздних стадиях заболевания.

Сулодексид у пациентов С2-С3 сопровождался выраженным, но транзиторным улучшением показателей: CIVIQ-20 снижался до 29,27 ко 2 месяцу ($V0-V2$ $p=0,032$), SF-36 РН повышался до 51,62 ($p=0,024$), однако к 12 месяцу показатели возвращались к исходным значениям (44,88–38,92–43,58), что отражает отсутствие длительного эффекта. У пациентов С4-С6 сулодексид обеспечивал более устойчивую положительную динамику. CIVIQ-20 снижался с 61,79 до 60,38 ($V0-V2$ $p<0,001$), SF-36 РН увеличивался до 35,79 ($p<0,001$), SF-36 МН также демонстрировал значимое улучшение с 38,17 до 40,21 ($p<0,001$) с частичным сохранением к V3 (39,71; $p=0,009$), что подтверждает его эффективность при тяжёлых формах ХЗВ.

Наиболее выраженный и стабильный эффект отмечен при комбинированной терапии МОФФ+сулодексид. У пациентов С2-С3 CIVIQ-20 снижался до 36,08 ($V0-V2$ $p<0,001$), SF-36 РН повышался до 49,72 ($p<0,001$), SF-36 МН увеличивался до 50,48 ($p<0,001$) с частичным сохранением эффекта к 12 месяцу. В группе С4-С6 комбинированная терапия обеспечивала максимальную динамику всех шкал: CIVIQ-20 снижался с 56,88 до 51,04 ($V0-V2$ $p<0,001$), SF-36 РН увеличивался до 49,88 ($p<0,001$) с сохранением эффекта к V3 (42,79; $p=0,008$), SF-36 МН возрастал до 53,46 ($p<0,001$) с частичным сохранением на уровне 44,71 ($p=0,023$).

Таким образом, анализ качества жизни демонстрирует чёткую

зависимость эффекта от стадии заболевания и схемы терапии: при С2–С3 максимальная эффективность достигается на фоне МОФФ, тогда как при С4–С6 наиболее выраженное и устойчивое улучшение показателей CIVIQ-20 и SF-36 обеспечивается комбинированной терапией МОФФ+сулодексид.

Динамика биохимических маркеров и качества жизни в группах оперативного лечения

В хирургической части исследования завершили исследование 173 пациента с варикозной болезнью вен нижних конечностей, которым выполнялось эндовенозное лазерное лечение. Средний возраст составил $45,3 \pm 10,9$ года, индекс массы тела $22,4 \pm 2,5$ кг/м². В структуре выборки преобладали женщины 118 (68,2%), мужчины 55 (31,8%). Пациенты были стратифицированы по СЕАР на С2-С3 и С4-С6, что обеспечило возможность оценки эффективности лечения с учётом тяжести заболевания.

В зависимости от послеоперационной фармакотерапии сформированы четыре сопоставимые группы. I группа (ЭВЛО, n=44) получала только хирургическое лечение, из них С2-С3 – 22, С4-С6 – 22 пациента. II группа (ЭВЛО+МОФФ, n=43) получала МОФФ 1000 мг/сут в течение 2 месяцев, С2-С3 – 22, С4-С6 – 21 пациент. III группа (ЭВЛО+сулодексид, n=43) получала сулодексид 500 ЛЕ/сут, С2-С3 – 20, С4-С6 – 23 пациента. IV группа (ЭВЛО+МОФФ+сулодексид, n=43) получала комбинированную терапию, С2-С3 – 21, С4-С6 – 22 пациента. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и распределению стадий заболевания.

Оценка динамики качества жизни по CIVIQ-20 и SF-36 (физический и ментальный компоненты) показала стадийную зависимость эффективности терапии.

У пациентов С2-С3 уже через 1 месяц во всех группах отмечалось выраженное улучшение показателей. В группе изолированного ЭВЛО CIVIQ-20 снижался с $47,2 \pm 3,6$ до $31,2 \pm 5,3$ баллов ($p < 0,001$), SF-36 РН увеличивался с $42,3 \pm 3,1$ до $53,1 \pm 2,1$ баллов, SF-36 МН – с $45,3 \pm 3,1$ до $52,6 \pm 1,9$ баллов. В группе

ЭВЛО+сулодексид CIVIQ-20 снижался с $44,8 \pm 5,6$ до $30,4 \pm 3,6$ баллов ($p < 0,001$), SF-36 РН увеличивался до $50,4 \pm 3,0$ баллов, SF-36 МН – до $54,0$ – $55,0$ баллов. К 2 месяцам сохранялась стабильная положительная динамика (CIVIQ-20 28–31 балл, SF-36 РН 52–54 балла, SF-36 МН 54–56 баллов), а к 12 месяцу показатели оставались статистически значимо лучше исходных ($p < 0,05$). Дополнительной клинически значимой пользы от МОФФ или сулодексида в данной подгруппе не выявлено. У пациентов С4-С6 эффект был менее стабильным при изолированном ЭВЛО. CIVIQ-20 снижался с $55,7 \pm 5,4$ до $36,7 \pm 5,6$ баллов к 2 месяцу ($p < 0,001$), SF-36 РН увеличивался с $34,3 \pm 5,8$ до $46,5 \pm 7,0$ баллов, SF-36 МН – с $38,4 \pm 8,8$ до $50,2 \pm 8,6$ баллов. Однако к 12 месяцу отмечалось ухудшение показателей: CIVIQ-20 повышался до $44,8 \pm 7,1$ баллов.

Добавление МОФФ обеспечивало более выраженную раннюю динамику: CIVIQ-20 снижался с $60,6 \pm 8,7$ до $41,6 \pm 6,9$ баллов ($p < 0,001$), SF-36 РН увеличивался с $38,4 \pm 8,2$ до $51,5 \pm 7,9$ баллов, SF-36 МН – до $53,0 \pm 8,5$ баллов. При сулодексиде CIVIQ-20 снижался с $60,9 \pm 4,4$ до $43,6 \pm 6,5$ баллов, SF-36 РН увеличивался до $50,0 \pm 7,1$ баллов, при этом эффект был более стабильным в отдалённом периоде. Наиболее выраженные и устойчивые изменения отмечены при комбинированной терапии. У пациентов С4-С6 CIVIQ-20 снижался с $56,0 \pm 7,0$ до $35,4 \pm 6,5$ баллов к 2 месяцу и сохранялся на уровне $44,9 \pm 6,6$ баллов к 12 месяцу. SF-36 РН увеличивался с $37,7 \pm 6,5$ до $52,3 \pm 7,9$ баллов, SF-36 МН – с $39,7 \pm 7,5$ до $54,1 \pm 7,3$ баллов ($p < 0,001$), с сохранением достигнутого эффекта в динамике наблюдения.

Таким образом, ЭВЛО обеспечивает выраженное улучшение качества жизни у всех пациентов, однако при С4-С6 устойчивость эффекта возрастает при добавлении фармакотерапии, особенно комбинированной, тогда как при С2-С3 дополнительное назначение двух препаратов не приводит к существенному приросту клинического результата.

Анализ динамики биохимических маркеров показал, что после ЭВЛО во всех группах отмечалось достоверное снижение уровня Е-селектина, отражающее уменьшение эндотелиальной активации, однако выраженность и

длительность эффекта зависели от стадии заболевания и схемы фармакотерапии. При изолированном ЭВЛО у пациентов С2-С3 уровень Е-селектина снижался с $51,7 \pm 12,8$ до $44,5 \pm 8,7$ нг/мл через 2 месяца ($p=0,003$) и сохранялся на уровне $43,1 \pm 8,5$ нг/мл через 12 месяцев ($p=0,009$). МСР-1 уменьшался с 207,4 до 163,9 пг/мл к 2 месяцам ($p<0,001$), но к 12 месяцам возвращался к исходным значениям. Аналогично MMP-2 снижался с 342,5 до 243,2 нг/мл ($p<0,001$) с последующей нормализацией к 12 месяцу, тогда как VEGF и MMP-9 значимой динамики не демонстрировали. У пациентов С4-С6 наблюдался более выраженный ранний ответ: Е-селектин снижался с 64,2 до 43,1 нг/мл ($p<0,001$), МСР-1 до 147,3 пг/мл ($p<0,001$), однако к 12 месяцам показатели возвращались к исходным значениям, а изменения MMP-2, MMP-9 и VEGF были статистически незначимыми.

Добавление МОФФ усиливало эффект, особенно у пациентов С2-С3. В этой группе Е-селектин снижался с 53,1 до 33,9 нг/мл к 2 месяцам ($p<0,0001$) и сохранялся сниженным через 12 месяцев (37,2 нг/мл; $p=0,0002$). МСР-1 уменьшался с 213,8 до 115,5 пг/мл ($p<0,0001$) и оставался сниженным через год (127,5 пг/мл; $p<0,0001$). VEGF снижался с 109,6 до 52,6 пг/мл ($p<0,0001$) с частичным восстановлением к 12 месяцам (89,2 пг/мл; $p=0,0047$). MMP-2 снижался с 353,4 до 222,7 нг/мл ($p<0,0001$) с последующей нормализацией к 12 месяцу. У пациентов С4-С6 эффект МОФФ был менее стабильным: Е-селектин снижался до 39,9 нг/мл, но к 12 месяцам повышался до 47,8 нг/мл ($p=0,0003$), аналогичная тенденция отмечалась для МСР-1 и VEGF ($197,7 \rightarrow 110,0 \rightarrow 162,6$ пг/мл; $p<0,0001$).

Сулодексид демонстрировал преимущественное влияние на матриксное ремоделирование. У пациентов С2-С3 отмечалось снижение MMP-2 с 345,4 до 193,4 нг/мл ($p<0,0001$) и MMP-9 с 12,5 до 6,1 нг/мл ($p=0,0001$), однако к 12 месяцам эффект частично утрачивался. У пациентов С4-С6 наблюдалось более выраженное снижение MMP-2 и MMP-9 более чем в 2 раза, но также с частичной потерей эффекта к отдалённым срокам. VEGF значимой динамики не демонстрировал.

Наиболее выраженные и устойчивые изменения выявлены при комбинированной терапии. У пациентов С2-С3 Е-селектин снижался с 54,1 до 36,9 нг/мл ($p<0,0001$) и сохранялся на уровне 33,7 нг/мл через 12 месяцев. ММР-9 уменьшался с 11,3 до 7,1 нг/мл ($p<0,0001$) с сохранением эффекта в динамике. У пациентов С4-С6 наблюдалось наиболее выраженное и стабильное снижение всех маркеров: Е-селектин 60,1→43,1→47,7 нг/мл ($p<0,0001$), МСР-1 265,4→131,3→203,7 пг/мл ($p<0,0001$), ММР-2 487,8→230,1→344,5 нг/мл ($p<0,0001$), VEGF 188,7→87,1→109,5 пг/мл ($p<0,0001$), ММР-9 19,8→8,7→10,1 нг/мл ($p<0,0001$).

Таким образом, изолированное ЭВЛО обеспечивает выраженное раннее снижение маркеров эндотелиальной активации и воспаления, однако при С4-С6 часть эффекта нивелируется в отдалённые сроки. Добавление фармакотерапии усиливает и пролонгирует результат, при этом МОФФ преимущественно влияет на воспалительно-ангиогенные механизмы, а сулодексид – на процессы матриксного ремоделирования. Наиболее устойчивое подавление всех ключевых биомаркеров достигается при комбинированной терапии, особенно у пациентов с тяжёлыми формами заболевания.

Оценка послеоперационных осложнений

За период 12-месячного наблюдения после ЭВЛО зарегистрировано 36 осложнений различного характера. Наиболее частыми неблагоприятными явлениями были гиперпигментация и вторичные телеангиоэктазии, по 12 случаев каждого типа. Реже отмечались головная боль (4 случая), кожные аллергические реакции (3 случая) и желудочно-кишечные расстройства (2 случая). Один случай асимптомного тромбоза глубоких вен выявлен при ультразвуковом контроле. Тромбофлебит поверхностных вен, тромбоэмболия лёгочной артерии и некротические осложнения в течение периода наблюдения не зарегистрированы. Реканализация коагулированного венозного сегмента отмечена в 2 случаях, распределение всех осложнений представлено на Рисунке 4.

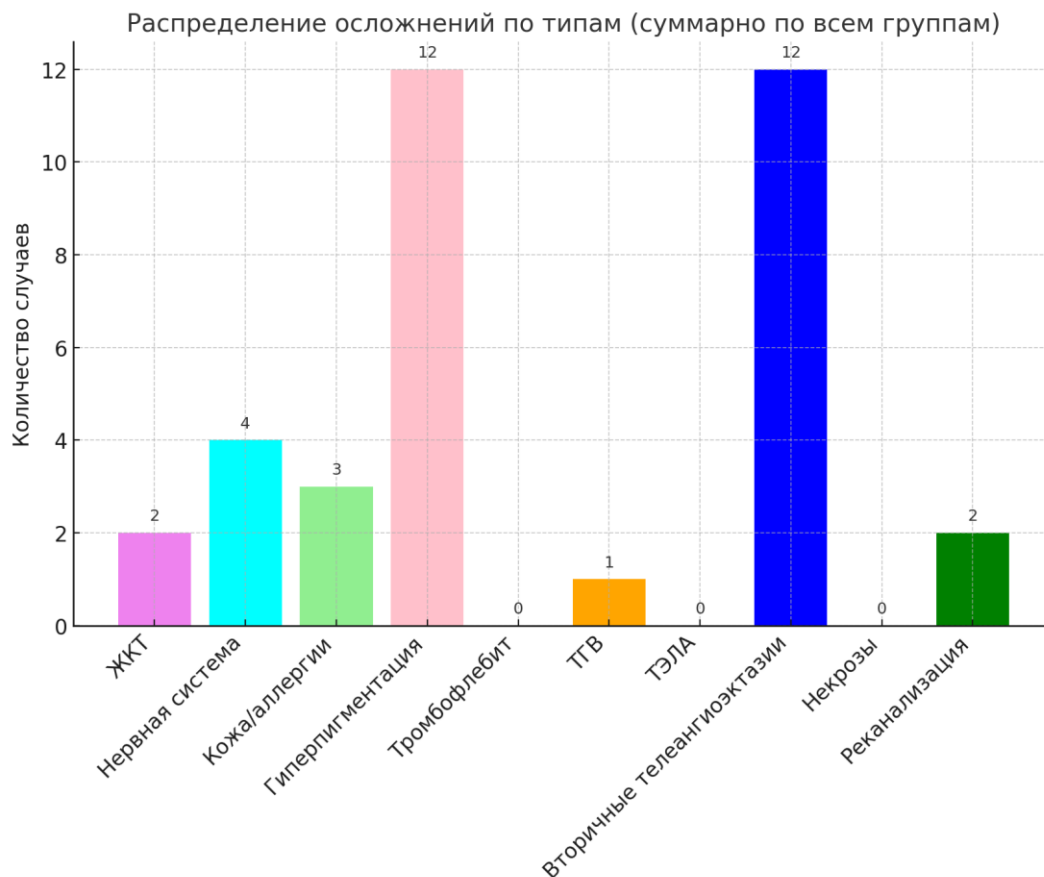


Рисунок 4 – Распределение осложнений по типам

Частота осложнений варьировала в зависимости от схемы послеоперационного ведения. В группе изолированного ЭВЛО зарегистрировано 13,6% случаев телеангиоэктазий и 11,4% гиперпигментации, реканализация и тромбоз глубоких вен встречались по 2,3% соответственно, суммарно осложнения отмечены у 11 пациентов (25,0%).

В группе ЭВЛО+МОФФ неблагоприятные явления выявлены у 6 пациентов (13,9%), преимущественно в виде гиперпигментации и телеангиоэктазий, без случаев тромбоза и реканализации. В группе ЭВЛО+сулодексид частота осложнений также составила 13,9% (6 пациентов), включая гиперпигментацию (7,0%), телеангиоэктазии (4,6%) и один случай реканализации (2,3%). Минимальная частота осложнений зарегистрирована при комбинированной терапии МОФФ+сулодексид – 2 пациента (4,7%),

представленных единичными случаями гиперпигментации и телеангиоэктазий.

Фармакотерапевтически ассоциированные нежелательные явления наблюдались только в группах медикаментозного сопровождения. Всего зарегистрировано 9 таких случаев, что составило 25% от общего числа осложнений. В группе ЭВЛО+МОФФ они отмечены у 3 из 43 пациентов (7,0%), в группе ЭВЛО+сулодексид – у 4 из 43 (9,3%), при комбинированной терапии – у 2 из 43 (4,7%). По структуре они были представлены единичными эпизодами диспепсических расстройств, головной боли и кожных аллергических реакций. Статистически значимых различий между группами медикаментозного лечения по частоте этих явлений не выявлено ($p>0,05$).

Анализ временных характеристик осложнений после эндовенозной лазерной облитерации выявил закономерную зависимость сроков их манифестации от типа неблагоприятного события. Осложнения, отнесённые к фармакотерапевтическим, преимущественно регистрировались через 1 месяц после вмешательства. Все случаи желудочно-кишечных расстройств (боли в животе, диарея) и все эпизоды головной боли были зафиксированы именно на этом этапе наблюдения. Кожные аллергические реакции носили менее однородный характер: один случай отмечен на раннем контрольном визите через 7 дней, ещё два – через 1 месяц после операции.

Осложнения, потенциально связанные с самой процедурой ЭВЛО, также имели определённую временную структуру. Гиперпигментация чаще диагностировалась через 1 месяц после вмешательства, хотя два случая были выявлены уже на 7-й день и один – через 2 месяца. Единственный эпизод тромбоза глубоких вен был обнаружен при плановом ультразвуковом контроле через 1 месяц; тромбоз носил бессимптомный характер, локализовался в суральных венах и полностью регрессировал на фоне антикоагулянтной терапии к следующему визиту. Вторичные телеангиоэктазии, как правило, проявлялись позже: часть случаев выявлена через 1 месяц, большинство – через 2 месяца, и один случай диагностирован только на 12-месячном этапе наблюдения. Реканализация коагулированного венозного ствола во всех

случаях была обнаружена исключительно при отдалённом контроле через 12 месяцев после ЭВЛО (Рисунок 5).

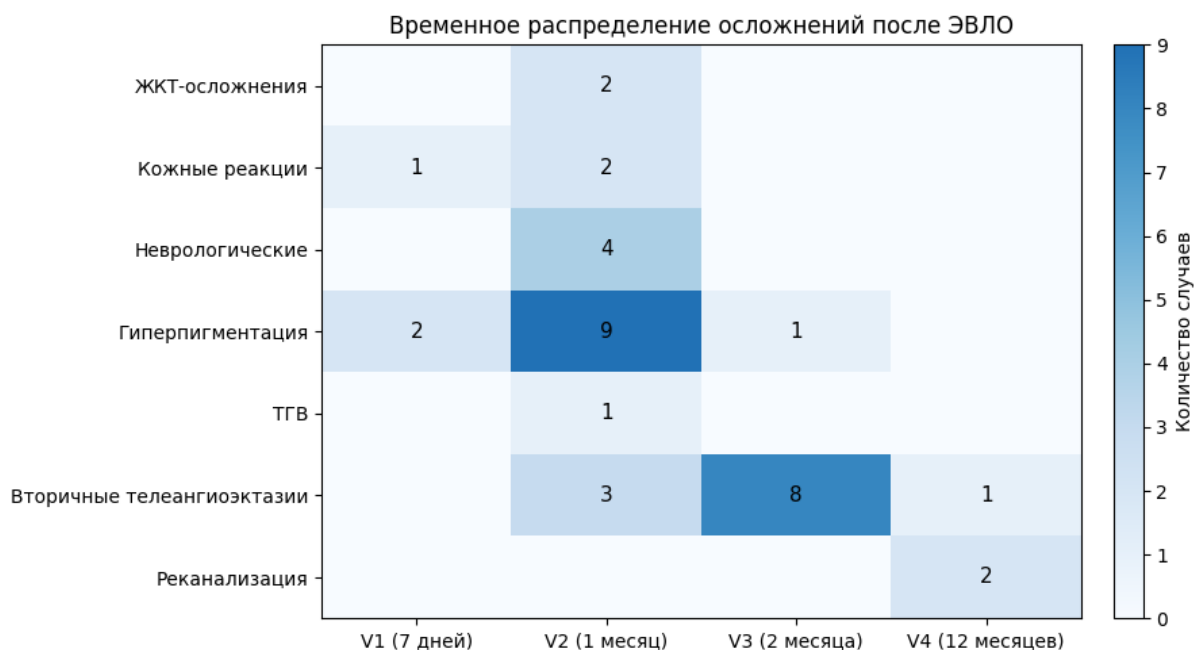


Рисунок 5 – Временное распределение осложнений после ЭВЛО

В целом фармакотерапия после ЭВЛО характеризовалась благоприятным профилем безопасности, без различий по частоте нежелательных реакций между схемами лечения. При этом добавление веноактивной терапии ассоциировалось с уменьшением частоты послеоперационных осложнений по сравнению с изолированным хирургическим лечением, а минимальные показатели отмечались при комбинированной терапии. Это указывает на потенциальный протективный эффект фармакотерапии в отношении послеоперационных нежелательных событий при сохранении высокой общей безопасности всех используемых схем лечения.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с варикозной болезнью относительная экспрессия молекулярных маркеров в тканях вены была выше по сравнению с нормальной венозной стенкой: MMP-2 – на 91,0% ($p=0,0004$), MMP-9 – на 88,3% ($p<0,0001$), VEGF-A – на 113,3% ($p=0,0008$), MCP-1 – на 87,3% ($p<0,0001$) и E-селектина – на 166,3% ($p=0,0009$). Проведение эндовенозной лазерной облитерации приводило к выраженному снижению тканевой экспрессии данных маркеров (на 82,6–158,3% по сравнению с варикозными венами без лазерного воздействия) с достижением значений, сопоставимых с показателями нормальной венозной стенки ($p>0,05$).

2. У пациентов с ВБВНК отмечено выраженное повышение уровней биохимических маркеров веноспецифического воспаления по сравнению со здоровыми лицами. При этом по мере утяжеления клинической формы заболевания (от C2-C3 к C4-C6) отмечается последовательное нарастание концентраций всех исследуемых маркеров. Одновременно выявлено достоверное ухудшение показателей качества жизни по опросникам CIVIQ-20 и SF-36 у пациентов с варикозной болезнью, наиболее выраженное при тяжёлых клинических формах заболевания.

3. Анализ генетических факторов показал, что из 13 исследованных однонуклеотидных полиморфизмов статистически значимая ассоциация с развитием варикозной болезни выявлена для пяти генов: VEGFA rs2010963, SELE rs3917406, SELP rs6136, MMP2 rs243865 и COL1A1 rs1800012. Носительство мутантных или гетерозиготных вариантов данных полиморфизмов сопровождалось увеличением вероятности развития заболевания: для VEGFA rs2010963 риск возрастал в 6,31 раза, для SELE rs3917406 – в 6,28 раза, для COL1A1 rs1800012 – в 3,81 раза, для MMP2 rs243865 – в 2,35 раза, для SELP rs6136 – в 1,95 раза.

4. Изолированное применение компрессионной терапии не обеспечивало выраженного и стойкого эффекта: значимого снижения биомаркеров не происходило, и качество жизни существенно не улучшалось, особенно у

пациентов с С4-С6. Применение МОФФ приводило к снижению показателей воспаления и эндотелиальной активации (Е-селектин, MCP-1, VEGF), преимущественно на ранних стадиях (С2-С3). Сулодексид оказывал более выраженное влияние на процессы ремоделирования, снижая уровни MMP-2 и MMP-9, особенно при тяжёлых формах заболевания. Максимальный эффект как по биохимическим показателям, так и по качеству жизни отмечался при их совместном применении.

5. Эндовенозная лазерная облитерация давала быстрый положительный эффект: снижались маркеры воспаления и улучшалось качество жизни у пациентов всех стадий. Однако, при использовании только ЭВЛО этот эффект со временем ослабевал. Добавление МОФФ позволяло усилить и продлить снижение воспалительных маркеров (Е-селектин, MCP-1, VEGF). Самые выраженные и устойчивые результаты получены при комбинированном подходе (ЭВЛО+МОФФ+сулодексид): у пациентов с С4-С6 сохранялось снижение всех маркеров и наибольшее улучшение качества жизни на протяжении всего периода наблюдения до 12 месяцев.

6. Основными побочными реакциями фармакотерапии были лёгкие транзиторные диспептические расстройства и головная боль. Наиболее частыми послеоперационными осложнениями являлись вторичные телеангиэктазии и гиперпигментация. При этом у пациентов с начальными формами заболевания (С2-С3) наибольшая частота нежелательных явлений отмечалась при комбинированной фармакотерапии, не сопровождаясь дополнительными клиническими преимуществами. В то же время у пациентов с тяжёлыми формами варикозной болезни (С4-С6) сочетание эндовенозной лазерной облитерации с комбинированной фармакотерапией сопровождалось снижением частоты послеоперационных осложнений и характеризовалось наиболее благоприятным профилем безопасности лечения.

7. На основании многофакторного анализа разработана прогностическая модель риска формирования тяжёлых форм варикозной болезни (С4-С6), включающая клинико-демографические, биохимические и генетические

факторы. Независимыми предикторами прогрессирования заболевания являлись возраст пациента, уровни биохимических маркеров, полиморфизмы генов VEGFA rs2010963, MMP2 rs243865 и COL1A1 rs1800012. Разработанная интегральная модель продемонстрировала высокую прогностическую эффективность (AUC=0,91, чувствительность 81%, специфичность 88%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей для стратификации риска прогрессирования заболевания и формирования тяжёлых клинических форм (C4-C6 по классификации CEAP) показано комплексное определение биохимических маркеров веноспецифического воспаления и ремоделирования венозной стенки (MMP-2, MMP-9, VEGF, E-селектин, MCP-1).

2. Выявление повышенных уровней биохимических маркеров ремоделирования венозной стенки (MMP-2, MMP-9, VEGF), а также наличие генетических полиморфизмов VEGFA rs2010963, MMP2 rs243865 и COL1A1 rs1800012 следует рассматривать как критерии высокого риска прогрессирования варикозной болезни и формирования её тяжёлых клинических форм.

3. Использование разработанной прогностической модели, основанной на комплексной оценке клинико-демографических, биохимических и генетических факторов, рекомендуется для индивидуальной стратификации риска прогрессирования варикозной болезни и выбора оптимальной лечебной тактики.

4. При начальных и умеренных стадиях варикозной болезни вен нижних конечностей (C2-C3 по классификации CEAP) в рамках консервативного лечения показано применение МОФФ, обеспечивающей снижение активности веноспецифического воспаления и улучшение показателей качества жизни пациентов.

5. У пациентов с тяжёлыми формами варикозной болезни (C4-C6) при

консервативном лечении целесообразно использовать комбинацию МОФФ и сулодексида. Такая схема позволяет более эффективно и надолго снижать маркеры воспаления и ремоделирования венозной стенки и при этом хорошо переносится пациентами.

6. После выполнения эндовенозной лазерной облитерации пациентам с варикозной болезнью нижних конечностей рекомендуется назначать медикаментозную терапию для стабилизации биохимических показателей и улучшения клинического результата. У пациентов с С4-С6 оптимальным является комбинированный подход, который помогает снизить риск послеоперационных осложнений, более полно воздействовать на молекулярные механизмы заболевания и обеспечить более стойкий эффект лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Камаев, А.А. Длительность флеботропной терапии у пациентов с хроническими заболеваниями вен / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе // **Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского.** – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 60-66.

2. Kamaev, A.A. Assessment of quality of life in patients with secondary lymphedema of the lower extremities as a criterion of the effectiveness of pharmacotherapy / A.A. Kamaev, I.A. Suchkov, R.E. Kalinin, N.D. Mzhavanadze, D.A. Maksaev // Abstracts of the XXIX World Congress of the International Union of Angiology. International Angiology. – 2020. – Vol. 39, №. 1. – P. 116-117.

3. Kamaev, A.A. Course duration for venoactive-drug treatment in chronic venous disease / A.A. Kamaev, R. Kalinin, I. Suchkov, N. Mzhavanadze // **Phlebolympology.** – 2021. – Vol. 28, № 1. – P. 26-33.

4. Камаев, А.А. Комплексная оценка биохимического статуса и качества жизни пациентов с варикозной болезнью на фоне флеботропной терапии / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников // Материалы XXXVI Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. Казань, 17–19.06.2021. Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского. – 2021. – Т. 27, № 2. – С. 292-293.

5. Камаев, А.А. Оценка качества жизни и биохимического статуса пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников // Материалы XIII научно-практической конференции Ассоциации флебологов России. Ярославль, 27–29.05.2021. Флебология. – 2021. – Т. 15, № 2-2. – С. 16.

6. Камаев, А.А. Эффективность местных лекарственных форм в лечении

пациентов с хроническими заболеваниями вен / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков // **Флебология**. – 2021. – Т. 15, № 4. – С. 290-296.

7. Камаев, А.А. Качество жизни и уровень показателей веноспецифического воспаления у пациентов с варикозной болезнью / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Никифоров, Л.В. Никифорова // Материалы VII Съезда хирургов Юга России с международным участием. Сборник тезисов. – 2021. – С. 101.

8. Камаев, А.А. Показатели веноспецифического воспаления и качества жизни у пациентов с варикозной болезнью после эндовенозной лазерной облитерации / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников, Ю.Р. Галимова // Материалы XXXVII Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии». Кисловодск, 20–22.05.2022. Ангиология и сосудистая хирургия. 2022. – Т. 28, № 1. – С. 98-99.

9. Камаев, А.А. Динамика показателей веноспецифического воспаления и качества жизни у пациентов с варикозной болезнью / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков // Материалы XIV Научно-практической конференции Ассоциации флебологов России с международным участием «Актуальные вопросы флебологии». Казань, 26–29.05.2022. Флебология. – 2022. – Т. 16, № 2-2. – С. 37-38.

10. Kamaev, A.A. Effect of different treatment options on biomarkers of venous inflammation in patients with varicose veins / A.A. Kamaev, R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, N.D. Mzhavanadze // Abstracts of the 22nd Annual Meeting of the European Venous Forum. – Venice, Italy, 30 June-2 July 2022. – P. 75.

11. Kamaev, A.A. Markers of vein-specific inflammation after endovenous laser ablation in patients with varicose veins / A.A. Kamaev, R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, N.D. Mzhavanadze // Abstracts for the UIP XIX World Congress of Phlebology. Istanbul, Turkey, 12–16.09.2022. Phlebology. – 2022. – Vol. 37, Suppl. 2. – P. 63-64.

12. Камаев, А.А. Качество жизни и биохимический статус пациентов с варикозной болезнью после эндовенозной лазерной коагуляции / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Е.А. Гришунина // Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной 10-летию науки и технологий. – Рязань, 2022. – С. 45-47.

13. Камаев, А.А. Изменение уровня маркеров веноспецифического воспаления у пациентов с варикозной болезнью / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков // Материалы XIV Съезда хирургов России. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского №. – 2022. – Т. 1. – С. 675-676.

14. Kamaev, A.A. Beneficial effects of micronized purified flavonoid fraction in patients undergoing minimally invasive treatment for varicose veins / A.A. Kamaev, I.A. Suchkov, R.E. Kalinin, N.D. Mzhavanadze // Scientific Programme and Book of Abstracts. 23rd Annual Meeting of the European Venous Forum. – Berlin, Germany, 22-24 June 2023. – P.147.

15. Камаев, А.А. Комплексная оценка состояния пациентов с варикозной

болезнью после эндовенозной лазерной облитерации / А.А. Камаев, И.А. Сучков, Р.Е. Калинин, Ю.Р. Климакова // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2023. – Т. 24, № 3. – С. 77.

16. Камаев, А.А. Комплексное лечение пациентов с варикозной болезнью: фокус на веноспецифическое воспаление / А.А. Камаев, И.А. Сучков, Р.Е. Калинин // Материалы XXXVIII Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии». Москва, 23–25 июня 2023 г. Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского. – 2023. – Т. 29, № 2. – С. 126-128.

17. Камаев, А.А. Роль эндотелиальной дисфункции и воспаления при хроническом заболевании вен нижних конечностей (обзор литературы) / А.А. Камаев, Ю.Р. Климакова, А.С. Пшенников, В.О. Поваров // **Наука молодых (Eruditio Juvenium)**. – 2023. – Т. 11, № 2. – С. 241-256.

18. Камаев, А.А. Сравнительная оценка послеоперационных осложнений при комплексном лечении варикозной болезни / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Ю.Р. Климакова // Материалы XV Съезда хирургов России. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского №. – 2023. – Т. 1. – С. 246.

19. Камаев, А.А. Комплексный подход в лечении пациентов с варикозной болезнью / А.А. Камаев, И.А. Сучков, Р.Е. Калинин // Материалы Научно-практической конференции «Инновации в медицине: от науки к практике». – Душанбе, 01.12.2023. Материалы конференции. – 2023. – Т. 1. – С. 443.

20. Kamaev, A.A. Markers of vein-specific inflammation in patients with varicose veins after endovenous saphenous vein ablation and pharmacotherapy / A.A. Kamaev, I.A. Suchkov, R.E. Kalinin, A.A. Kamaev, N.D. Mzhavanadze // Turk J Vasc Surg. – 2023. – Vol. 32, Suppl. 2. – P. 19. Abstract book of international congresses. Antalya, 30 November-3 December 2023.

21. Камаев, А.А. Изменение биохимического статуса при комплексном лечении варикозного расширения вен нижних конечностей / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков // Актуальные вопросы сердечно-сосудистой хирургии: сборник научных трудов. – Курск, 2024. – С. 69-71.

22. Камаев, А.А. Маркеры веноспецифического воспаления при тяжелых формах варикозной болезни / А.А. Камаев, И.А. Сучков, Р.Е. Калинин // XV Научно-практическая конференция и съезд Ассоциации флебологов России. – Санкт-Петербург, 23–26 мая 2024 г. – С. 92.

23. Камаев, А.А. Влияние сулодексида на функцию эндотелия и качество жизни пациентов с варикозной болезнью / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе, В.О. Поваров, К.В. Яныкина, И.А. Сучков // **Флебология**. – 2024. – Т. 18, № 4. – С. 308-316.

24. Камаев, А.А. Уровень биохимических показателей и качества жизни у пациентов с трофическими нарушениями после эндовенозной лазерной облитерации / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, К.В. Яныкина // Материалы XXXIX Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии». – Москва, 14–16 июня 2024 г. – С. 223-224.

25. Kamaev, A.A. Quality of Life and Level of Inflammatory Markers After Endovenous Laser Ablation / A.A. Kamaev, N.D. Mzhavanadze, R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, Y.R. Klimakova // 24th Annual Meeting of the European Venous Forum. – Athens, Greece, 27–29 June 2024. Scientific Programme and Book of Abstracts. – P. 14.

26. Камаев, А.А. Оценка веноспецифического воспаления и качества жизни у пациентов с варикозной болезнью на фоне приема сулодексида / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, К.В. Яныкина // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2024. – Т. 25, № 6. – С. 79.

27. Kamaev, A.A. Assessment of vein-specific inflammation and quality of life in patients with varicose disease treated with sulodexide / A.A. Kamaev, I.A. Suchkov, R.E. Kalinin, N.D. Mzhavanadze // Annals of Vascular Diseases. Supplement. – Bangkok, 3–6 December 2024. – P. 243.

28. Kamaev, A.A. Effects of low-energy EVLA with the use of a 1470-nm laser on vascular inflammation and remodeling parameters in patients with chronic venous disease / A.A. Kamaev, R. Kalinin, I. Suchkov, N. Mzhavanadze, V. Povarov // **Lasers in Medical Science**. – 2025. – Vol. 40. – Article 516.

29. Камаев, А.А. Веноспецифические маркеры при комплексном лечении пациентов с тяжелыми формами варикозной болезни / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков // Сборник научных трудов конференции. – Курск, 2025. – С. 103-105.

30. Камаев, А.А. Эндовенозная лазерная облитерация у пациентов с варикозной болезнью классов С4–С6 / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2025. – Т. 26, № 3. – С. 104.

31. Камаев, А.А. Различные стратегии фармакологической поддержки после эндовенозной лазерной облитерации при варикозной болезни / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова**. – 2025. – № 12. – С. 119-130.

32. Камаев, А.А. Среднесрочные результаты комплексного лечения пациентов с тяжелыми формами варикозной болезни / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков // Материалы XXXX Международной конференции «Современные подходы в лечении заболеваний сосудов». – Санкт-Петербург, 12–14 июня 2025 г. – С. 179-180.

33. Камаев, А.А. Влияние микронизированной очищенной фракции флавоноидов на маркеры веноспецифического воспаления у пациентов с варикозной болезнью / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников // **Флебология**. – 2025. – Т. 19, № 4. – С. 273-283.

34. Kamaev, A.A. Endovenous laser ablation in patients with C4–C6 varicose veins: focus on vein-specific inflammation / A.A. Kamaev, I.A. Suchkov, R.E. Kalinin, N.D. Mzhavanadze // UIP World Congress. – Buenos Aires, Argentina, 8–11 October 2025 – P. 211.

35. Kamaev, A.A. Short- and midterm effects of different treatment options on vein-specific inflammation / A.A. Kamaev, I.A. Suchkov, R.E. Kalinin, N.D.

Mzhavanadze // European Venous Forum. – Belgrade, Serbia, 2025. – P. 137.

36. Камаев, А.А. Генетические детерминанты развития и прогрессирования варикозной болезни / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников, А.А. Никифоров // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2025. – Т. 26, № 6. – С. 66.

37. Камаев, А.А. Фармакотерапия сулодексидом и микронизированной очищенной флавоноидной фракцией при варикозной болезни: в фокусе веноспецифическое воспаление / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников // **Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского.** – 2026. – Т. 32, № 1. – С. 92-103.

38. Камаев, А.А. Вессел Дуэ Ф улучшает результаты лечения варикозной болезни при С4–С6 СЕАР / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2026. – Т. 18, № 2. – С. 65-74.

39. Камаев, А.А. Молекулярные изменения венозной стенки после эндовенозной лазерной облитерации при варикозной болезни / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, Ю.В. Абаленихина, А.В. Щулькин // **Наука молодых (Eruditio Juvenium).** – 2026. – Т. 14, № 2. – С. 213-226.

40. Камаев, А.А. Послеоперационные осложнения эндовенозной лазерной облитерации при различных схемах фармакотерапии / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.** – 2026. – Т. 34, № 2. – С. 169-178.

41. Камаев, А.А. Роль генетических полиморфизмов в развитии и прогрессировании варикозной болезни / А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2026. – Т. 18, № 3. – С. 46-52.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат	MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время	MMP-2 (ММП-2) – матриксная металлопротеиназа-2
ДИ – доверительный интервал	MMP-9 (ММП-9) – матриксная металлопротеиназа-9
ИМТ – индекс массы тела	MMP2 – ген матриксной металлопротеиназы-2
ИФА – иммуноферментный анализ	MMP9 – ген матриксной металлопротеиназы-9
МОФФ – микронизированная очищенная флавоноидная фракция	MH – Mental Health, ментальный компонент здоровья
НЯ – нежелательное явление	NO – оксид азота
ПЦР – полимеразная цепная реакция	NOS3 – ген эндотелиальной NO-синтазы
СНЯ – серьёзное нежелательное явление	OR (ОШ) – odds ratio, отношение шансов
УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование	ROC – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника
УЗИ – ультразвуковое исследование	qPCR – количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени
ВБВНК – варикозная болезнь вен нижних конечностей	PH – Physical Health, физический компонент здоровья
ХЗВ – хронические заболевания вен	SELE – ген Е-селектина
ХВН – хроническая венозная недостаточность	SELP – ген Р-селектина
ЭВЛО – эндовенозная лазерная облитерация	SF-36 – Short Form-36 Health Status Survey, универсальный опросник качества жизни
AUC – area under the curve, площадь под ROC-кривой	SNP – single nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм
CEAP – Clinical, Etiological, Anatomical, Pathophysiological classification, клинико-этиолого-анатомо-патофизиологическая классификация хронических заболеваний вен	TIMP (ТИМП) – tissue inhibitor of metalloproteinases, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ
CIVIQ-20 – Chronic Venous Insufficiency Questionnaire, опросник качества жизни при хронических заболеваниях вен	TIMP-1 (ТИМП-1) – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1
COL1A1 – ген $\alpha 1$ -цепи коллагена I типа	VEGF – vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов
DNA (ДНК) – дезоксирибонуклеиновая кислота	VEGFA – ген фактора роста эндотелия сосудов
ELISA (ИФА) – иммуноферментный анализ	
Е-селектин – endothelial selectin, молекула эндотелиальной адгезии	
GIS – Global Index Score, суммарный индекс опросника	
GWAS – genome-wide association study, полногеномное исследование ассоциаций	