

На правах рукописи

Климакова Юлия Рашидовна

**Показатели эндотелиальной дисфункции при различных видах
мининвазивного лечения варикозного расширения
подкожных вен нижних конечностей**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата 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 **Поваров Владислав Олегович**

Официальные оппоненты:

Вахрамьян Павел Евгеньевич, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», отделение сосудистой хирургии, врач сердечно-сосудистый хирург

Шиманко Александр Ильич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии Научно-образовательного института стоматологии им. А.И. Евдокимова, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

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

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь

объединенного диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

Н.Д. Мжаванадзе

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Варикозное расширение вен нижних конечностей (ВРВНК) представляет собой хроническое, полиэтиологическое заболевание венозной системы, сопровождающееся нарушением венозного оттока и стойкой венозной гипертензией. Данная патология затрагивает преимущественно трудоспособное население, формируя значимую медико-социальную проблему. По данным эпидемиологических исследований, распространенность хронических заболеваний вен варьирует от 2% до 60% в зависимости от географического региона и уровня медицинского обслуживания.

Теория эндотелиальной дисфункции занимает ключевую позицию в современном понимании патогенеза варикозной болезни нижних конечностей (ВБНК). Определение маркеров эндотелиальной дисфункции и дисплазии соединительной ткани при ВБНК позволяет не только объективизировать степень эндотелиальных нарушений, но и прогнозировать прогрессирование заболевания, индивидуализировать подход к лечению и оценивать эффективность проводимой терапии, в том числе миниинвазивных вмешательств. Данное направление приобретает особую актуальность в свете расширения спектра малотравматичных методов коррекции варикозной болезни нижних конечностей.

На сегодняшний день при оперативном лечении ВРВНК применяют преимущественно миниинвазивные тепловые методы лечения. Они получили наибольшее распространение в среде амбулаторных, офисных методов лечения. Простота их выполнения, хороший косметический эффект и отдаленные результаты способствуют их широкому распространению. Самым распространенным из них является метод эндовазальной лазерной коагуляции (ЭВЛК). Основными способами удаления варикозно расширенных притоков на сегодняшний день остаются склеротерапия и минифлебэктомия. Данным методам присуще ряд нежелательных послеоперационных событий (пигментация, венозные тромбоэмболические осложнения, экхимозы, боль,

уплотнения, вторичные телеангиэктазии, парестезии и др.).

Учитывая негативное влияние послеоперационных осложнений в виде косметических дефектов, а также удлинения и затруднения реабилитационного периода, решение данной проблемы не теряет своей значимости, оставаясь крайне актуальным и по сей день, требует поиска оптимального миниинвазивного метода хирургического лечения ВБНК.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей на основании оценки показателей эндотелиальной дисфункции и прогнозирования рисков послеоперационных осложнений.

Задачи исследования

1. Оценить динамику показателей эндотелиальной дисфункции у пациентов после хирургического лечения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей в зависимости от вида коррекции варикозно расширенных притоков и приема препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции.

2. Оценить частоту, факторы риска осложнений после хирургического лечения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей в зависимости от вида коррекции варикозно расширенных притоков и приема препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции.

3. Оценить качество жизни пациентов после хирургического лечения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей в зависимости от вида коррекции варикозно расширенных притоков и приема препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции.

Научная новизна

В различные сроки наблюдения произведена оценка динамики таких показателей эндотелиальной дисфункции у пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей, как матриксная металлопротеиназа 9, тканевой ингибитор металлопротеиназ 1, растворимый Р-

селектин, оксид азота II, сосудистый эндотелиальный фактор роста A в том числе в зависимости от вида коррекции варикозно расширенных притоков и приема препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции.

Оценена частота, определены факторы риска осложнений после хирургического лечения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей и их взаимосвязь с исследуемыми параметрами эндотелиальной дисфункции в том числе в зависимости от вида коррекции варикозно расширенных притоков и приема препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции.

Оценена динамика показателей качества жизни пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей в том числе в зависимости от вида коррекции варикозно расширенных притоков и приема препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведена оценка показателей эндотелиальной дисфункции у пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей, их динамика после хирургического лечения, разных видов коррекции варикозно расширенных притоков и приема препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции, позволяющая расширить представление об этиопатогенезе заболевания.

Определена частота, факторы риска осложнений хирургического лечения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей и их взаимосвязь с исследуемыми параметрами эндотелиальной дисфункции, что приведет к улучшению результатов прогнозирования, профилактики и лечения осложнений.

Произведена оценка качества жизни пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей в том числе в зависимости от вида коррекции варикозно расширенных притоков и приема препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции, что раскроет понимание отношения пациентов к хирургическому лечению и его осложнениям.

Показаны факторы риска осложнений хирургического лечения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей – гиперпигментации, тромбофлебита, вторичных телеангиэктазий.

Предложена и внедрена модель прогнозирования вторичных телеангиэктазий на основании уровня сосудистого эндотелиального фактора роста А, определенного до оперативного вмешательства.

Вышеизложенное позволит выполнять индивидуальный подбор варианта хирургического лечения заболевания на основании прогноза развития осложнений и состояния эндотелиальной дисфункции у пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов после хирургического лечения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей отмечается снижение выраженности эндотелиальной дисфункции. В группе 1 отмечались тренды к снижению ММП-9, ТИМП-1, sP-селектин и повышению NO через 7 дней и через 1 месяц после операции. В группе 3 имелась схожая тенденция, отличающаяся лишь повышением ММП-9 через 1 месяц после операции. Группы 2 и 4 в большей степени отличались негативной динамикой перечисленных лабораторных показателей.

2. В послеоперационном периоде у пациентов было выявлено 9 (10,7%) случаев гиперпигментации, 5 (6%) случаев тромбофлебита, 1 (1,2%) случай термоиндуцированного тромбоза, 12 (14,3%) случаев вторичных телеангиэктазий, 1 (1,2%) случай реканализации просвета коагулированного ствола вены.

3. Фактором риска развития гиперпигментации после хирургического лечения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей было применение склерозирования варикозно расширенных притоков без приема препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции. Фактором риска тромбофлебита являлся исходно низкий уровень NO. Фактором риска вторичных телеангиэктазий являлся высокий индекс массы тела, а прием препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции снижал

шансы их развития.

4. Качество жизни пациентов по данным опросников CIVIQ-20 и SF-36 улучшалось через 6 месяцев после хирургического лечения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей. Вид коррекции варикозно расширенных притоков и факт приема пациентов препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции не влиял на динамику показателей качества жизни по данному показателю.

Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс

Результаты исследования внедрены в лечебную работу 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 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.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных выводов обеспечена проработкой литературы по теме диссертации. В работе освещен каждый этап исследования, приведены все полученные данные. Выборочная совокупность пациентов была приближена к генеральной совокупности пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей. Были использованы современные методы лабораторного и инструментального обследования пациентов, а также методы статистического анализа данных.

Основные результаты доложены и обсуждены на XXIX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (28 ноября 2023 г., Москва), XXVII Ежегодной сессии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской

конференцией молодых ученых и I Всероссийском кардиохирургическом саммите (26-28 мая 2024 г., Москва), European venous forum (27-29 июня 2024 г., Афины, Греция), X Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов (24–25 октября 2024 г., Рязань), 31st IUA WORLD CONGRESS (13-15 июня 2024 г., Порту, Португалия), XXVIII Ежегодной сессии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых и Всероссийским кардиохирургическим саммитом (18-20 мая 2025 г., Москва), XXXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (16-19 ноября 2025 г., Москва).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключался в анализе литературы по изучаемой проблеме, планировании и организации исследования, постановке цели и задач исследования, разработке дизайна исследования, наборе и ведении пациентов, статистической обработке результатов, анализе данных, написании текста диссертации, формулировке выводов и практических рекомендаций, подготовке публикаций по диссертационной работе.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия, а именно, п. 7 «Хирургическое, включая эндоваскулярное, лечение заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем» и п. 8. «Профилактика, диагностика и лечение осложнений хирургических, включая эндоваскулярные, методов лечения заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 13 научных трудов, в том числе 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертационных исследований. Получено решение о выдаче патента РФ на изобретение от 30.03.2026, заявка № 2025133432.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа построена по классическому типу, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация изложена на 148 страницах печатного текста, иллюстрирована 9 рисунками, 34 таблицами, 3 клиническими примерами. Список литературы содержит 119 отечественных и 102 зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре 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, одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, протокол № 2 от 13.09.2023.

В исследование было включено 84 пациента с ВРВНК.

Всем пациентам проводилась ЭВЛК несостоятельного ствола большой или малой подкожной вен. В зависимости от вида миниинвазивного удаления варикозно расширенных притоков и приема препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ) пациентов разделили на 4 группы: группа 1 – 22 пациента, которым проводилась минифлебэктомия расширенных притоков, назначались препараты МОФФ в послеоперационном периоде; группа 2 – 21 пациент, которым проводилась минифлебэктомия расширенных притоков, не назначались препараты МОФФ в послеоперационном периоде; группа 3 – 19 пациентов, которым проводилось склерозирование расширенных притоков Полидоканолом, назначались препараты МОФФ в послеоперационном периоде; группа 4 – 22 пациента, которым проводилось склерозирование расширенных

притоков Полидоканолом, не назначались препараты МОФФ в послеоперационном периоде. Исследование носило проспективный одноцентровой характер. Группы и подгруппы в исследовании были сопоставимы по большому количеству показателей. Несопоставимость групп по немногочисленным показателям либо объясняется дизайном исследования, либо не сыграла роли в дальнейшем статистическом анализе (Таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов в исследовании

Показатель	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=21)	Группа 3 (n=19)	Группа 4 (n=22)	p
Возраст, лет	45,5 (38-60)	39 (35-62)	47 (40,5-57)	43,5 (36-64)	0,804
ИМТ, кг/м ²	26,62 (23,42-31,5)	27,71 (24,15-31)	29 (23,84-31,3)	25,75 (21,71-29)	0,505
Пол, n (%)					
-мужской	8 (36,4)	13 (61,9)	5 (26,3)	6 (27,3)	0,063
-женский	14 (63,6)	8 (38,1)	14 (73,7)	16 (72,7)	
Стадия ХЗВ по СЕАР, n (%)					
-С1	0 (0)	0 (0)	7 (36,8)	4 (18,2)	0,044
-С2	13 (59,1)	14 (66,7)	8 (42,1)	10 (45,5)	
-С3	6 (27,3)	3 (14,3)	4 (21,1)	6 (27,3)	
-С4	3 (13,6)	4 (19)	0 (0)	2 (9,1)	
-С5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
-С6	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Примечание – ИМТ – индекс массы тела, ХЗВ – хронические заболевания вен, p – уровень значимости.					

Всем пациентам 1 и 3 групп, включенным в исследование, назначался препарат МОФФ в дозе 1000 мг в сутки в течение 2 мес.

Всем 84 исследуемым пациентам на первом этапе исследования выполнялся забор крови для определения маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) – матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 (ТИМП-1), растворимого Р-селектина (sP-селектин), оксида азота II (NO), сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A). Забор крови производили до операции и в дальнейшем через 7 дней и 1 месяц после оперативного лечения. Содержание ТИМП-1, ММП-9, sP-селектин, NO и VEGF-

А в крови производили методом иммуноферментного анализа с использованием сертифицированных тест-систем в соответствии с инструкциями производителя.

Период наблюдения за пациентами составил 6 месяцев. Пациентам проводилось ультразвуковое исследование вен нижних конечностей до операции, на 3 и 7 сутки, через 1 и 6 месяцев после оперативного вмешательства. Оценка КЖ проводилась пациентам до операции, через 3, 7 дней, через 1 и 6 месяцев после операции с помощью опросника CIVIQ-20 и SF-36.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели эндотелиальной дисфункции у исследуемых пациентов

Группы исследования, подгруппы исследования исходя из вида применяемой миниинвазивной коррекции варикозно расширенных притоков и факта применения препаратов МОФФ были сопоставимы по исследуемым показателям.

В группах исследования прослеживается снижение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов, которым проводилось склерозирование варикозно расширенных притоков: уровень ММП-9 снижался в группе 3 через 1 месяц после операции ($p=0,043$), уровень sP-селектина снижался в группе 4 через 7 дней ($p=0,017$) и через 1 месяц ($p=0,042$) после операции.

В подгруппах исследования согласно виду коррекции варикозно расширенных притоков выявлено, что у пациентов, которым проводилось склерозирование варикозно расширенных притоков, уровни ТИМП-1 ($p=0,036$) и sP-селектина ($p=0,019$) снижались через 1 месяц после операции. В подгруппах исследования согласно факту применения препаратов МОФФ выявлено, что у пациентов, принимающих МОФФ, снижался уровень ТИМП-1 через 1 месяц после операции ($p=0,022$), а у остальных пациентов – уровень sP-селектина в аналогичные сроки ($p=0,048$).

Дополнительно были получены среднескоростные линейные треки

(тренды, Таблица 2) исследуемых показателей в краткосрочной (7 дней после операции) и долгосрочной (1 месяц после операции) перспективе. В группе 1 отмечались тренды к снижению ММП-9, ТИМП-1, sP-селектина и повышению NO через 7 дней и через 1 месяц после операции. В группе 3 имелась схожая тенденция, отличающаяся лишь повышением ММП-9 через 1 месяц после операции. Группы 2 и 4 в большей степени отличались негативной динамикой перечисленных лабораторных показателей. Уровень VEGF A повышался во всех группах как через 7 дней, так и через 1 месяц после операции.

Таблица 2 – Среднескоростные линейные треки (тренды) лабораторных показателей в группах исследования

Группа	Визит	Дифференцированные коэффициенты влияния на формирование показателей				
		ММП-9	ТИМП-1	sP-селектин	NO	VEGF A
1	7 дней	-0,19	-0,04	-0,05	0,02	0,01
	1 месяц	-0,30	-0,07	-0,02	0,22	0,08
2	7 дней	-0,03	-0,03	0,01	-0,01	0,14
	1 месяц	0,04	0,08	0,17	0,15	0,18
3	7 дней	-0,31	-0,07	-0,01	0,17	0,11
	1 месяц	0,25	-0,04	-0,06	0,28	0,22
4	7 дней	0,06	-0,03	0,06	-0,05	0,06
	1 месяц	-0,52	-0,02	0,21	0,08	0,21

Примечание – ■ – позитивная динамика, ■ – слабо позитивная динамика, ■ – слабо негативная динамика, ■ – негативная динамика, ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9, ТИМП-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ 1, sP-селектин – растворимый P-селектин, NO – оксид азота II, VEGF-A – сосудистый эндотелиальный фактор роста A.

Снижение уровня ММП-9 ($p=0,043$) и sP-селектина через 7 дней ($p=0,017$) и через 1 месяц ($p=0,042$) в группе 3 и 4 соответственно, а также достоверное снижение ТИМП-1 и sP-селектина у пациентов после склерозирования при сравнении в подгруппах исследования ($p=0,036$ и $0,019$ соответственно) – положительный признак, который может свидетельствовать о проявлении краткосрочного биохимического ответа эндотелия на примененные методы вмешательства в рамках четырехнедельного периода наблюдения. Патогенетически это вероятно обусловлено подавлением дальнейшего

прогрессирования дегградации и ремоделирования внеклеточного матрикса и прогрессирования веноспецифического воспаления, способствующих дальнейшему развитию ЭД и выброса провоспалительных факторов, подавлением активации адгезивных процессов, устранением венозного стаза, нормализацией давления в микрососудистом русле и снижением гипоксии с уменьшением активации эндотелия, лежащих в основе современной теории сложного патогенетического механизма развития варикозной болезни (ВБ) на фоне проведения оперативного лечения.

Достоверное снижение уровня ТИМП-1 ($p=0,036$) и sP-селектина ($p=0,019$) у пациентов после склерозирования через 1 месяц после операции является закономерным процессом обусловленным устранением дальнейшего рефлюкса и венозного застоя, уменьшением выработки ММП-9- основной мишени ТИМП-1 и, как следствие, подавлением компенсаторной повышенной выработки ТИМП-1, а также подавлением веноспецифического воспаления и активации адгезивных процессов.

Благоприятная динамика по снижению уровня ТИМП-1 через 1 месяц после операции ($p=0,022$) у пациентов, получающих МОФФ в послеоперационном периоде свидетельствует потенциальном модулирующем эффекте МОФФ на протеолитическую активность и процессы ремоделирования сосудистой стенки.

Достоверное снижение уровня sP-селектина ($p=0,048$) в аналогичные сроки (через 1 мес после оперативного лечения) в независимости от приема МОФФ может указывать на подавление активации тромбоцитов и воспалительного ответа эндотелия на прогрессирование и дальнейшее усугубление венозной патологии после проведенного оперативного лечения.

Выявленные тренды к снижению большинства маркеров ЭД в группе 1: ММП-9, ТИМП-1, sP-селектин и повышению NO через 7 дней и через 1 месяц после операции, а также схожая тенденция в группе 3, которая отличалась лишь повышением ММП-9 через 1 месяц после операции, указывает на благоприятное воздействие препаратов МОФФ на купирование дальнейшего прогрессирования

ЭД и подавления системного воспаления.

Произведена оценка межгрупповых различий в группах исследования, подгруппах исследования исходя из вида применяемой миниинвазивной коррекции варикозно расширенных притоков и факта применения препаратов МОФФ. Выявлено, что пациенты группы 4 через 7 дней после операции имели более низкий уровень sP-селектина по сравнению с пациентами группы 2 ($p=0,037$).

В совокупности полученные данные свидетельствуют о том, что в раннем послеоперационном периоде (до 30 суток) склеротерапия сопровождается выраженным изменением уровня sP-селектина, ММП-9 и ТИМП-1. Подобная динамика может указывать на проявление значимого краткосрочного биохимического ответа эндотелия на проведенные вмешательства и возможной потенциальной роли самого метода хирургического вмешательства.

Послеоперационные осложнения у исследуемых пациентов и их взаимосвязь с показателями эндотелиальной дисфункции

В послеоперационном периоде у пациентов было выявлено 9 (10,7%) случаев гиперпигментации, 5 (6%) случаев тромбофлебита, 1 (1,2%) случай термоиндуцированного тромбоза (ТИТ), 12 (14,3%) случаев вторичных телеангиэктазий, 1 (1,2%) случай реканализации просвета коагулированного ствола вены. Распределение частот осложнений по группам исследования представлено в Таблице 3.

Таблица 3 – Осложнения оперативных вмешательств в группах исследования

Показатель	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=21)	Группа 3 (n=19)	Группа 4 (n=22)	p
Гиперпигментация, n (%)	0 (0)	1 (4,8)	1 (5,3)	7 (31,8)	0,003
ВТЭО, n (%)	1 (4,5)	0 (0)	1 (5,3)	4 (18,2)	0,112
Тромбофлебит	1 (4,5)	0 (0)	1 (5,3)	3 (13,6)	0,291
Термоиндуцированный тромбоз	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,5)	0,415
Вторичные телеангиэктазии, n (%)	1 (4,5)	6 (28,6)	1 (5,3)	4 (18,2)	0,081
Реканализация, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,5)	0,415
Примечание – ВТЭО – венозные тромбоземболические осложнения, p – уровень значимости.					

В 4 группе частота гиперпигментации была статистически значимо выше, чем в остальных группах. Гиперпигментация у данных пациентов обусловлена выраженным экстравазальным воспалением и посттравматическим гемосидерозом после ЭВЛК и склеротерапии. В группе 4 пациенты не получали препараты МОФФ, в отличие от группы 3, с чем и может быть связана большая частота развития осложнения.

В подгруппе пациентов, которым проводилось склерозирование была выявлена большая частота гиперпигментаций ($p=0,014$), а в подгруппе пациентов, принимающих МОФФ – большая частота гиперпигментаций ($p=0,03$) и вторичных телеангиэктазий ($p=0,016$).

Гиперпигментация у пациентов 4 группы обусловлена выраженным экстравазальным воспалением и посттравматическим гемосидерозом после ЭВЛК и склеротерапии, вследствие локального контролируемого ожога/повреждения эндотелия в месте воздействия.

Анализ полученных данных продемонстрировал метод-специфичность профиля осложнений: при склеротерапии достоверно чаще отмечалась гиперпигментация ($p=0,014$) вследствие особенности методики удаления расширенной вены: склерозирование сопровождается отложением пигмента, при минифлебэктомии же происходит удаление пораженного сегмента вены, без отложения пигмента.

В подгруппе пациентов, не принимающих МОФФ выявлена большая частота гиперпигментаций ($p=0,03$) и вторичных телеангиэктазий ($p=0,016$), что полностью согласуется с ранее проведенными исследованиями.

Произведена оценка исследуемых показателей ЭД у пациентов с выявленными и не выявленными осложнениями после оперативного вмешательства.

Статистический анализ показал, что средние значения NO до оперативного вмешательства у пациентов, у которых в дальнейшем был выявлен тромбофлебит, были ниже, чем у остальных пациентов ($p=0,008$). Исходные значения VEGF A у пациентов, у которых были выявлены вторичные

телеангиэктазии в послеоперационном периоде, были выше, чем у остальных пациентов ($p=0,032$). Через 1 месяц после операции у данных пациентов отмечен более низкий уровень ТИМП-1 ($p=0,013$).

По данным ROC-анализа прогностическим маркером вторичных телеангиэктазий в послеоперационном периоде являлся исходно высокий уровень VEGF-A в периферической венозной крови пациента (AUC $0,679 \pm 0,069$ с 95% ДИ: 0,544-0,815, $p=0,03$). Пороговое значение VEGF-A, определенное с помощью индекса Юдена, составило 19,5 нг/мл. Чувствительность и специфичность метода – 93,3% и 49,3%, соответственно (Рисунок 1). Современные данные показывают, что у пациентов с ВРВНК в периферической крови и плазме обнаруживается статистически значимо высокий уровень VEGF-A, PDGFA и TGF- α . Обзоры последних лет подтверждают, что VEGF-A является ключевым медиатором ангиогенеза и участвует в ремоделировании венозной стенки через повышение активности MMP-ферментов и изменение сосудистой проницаемости.

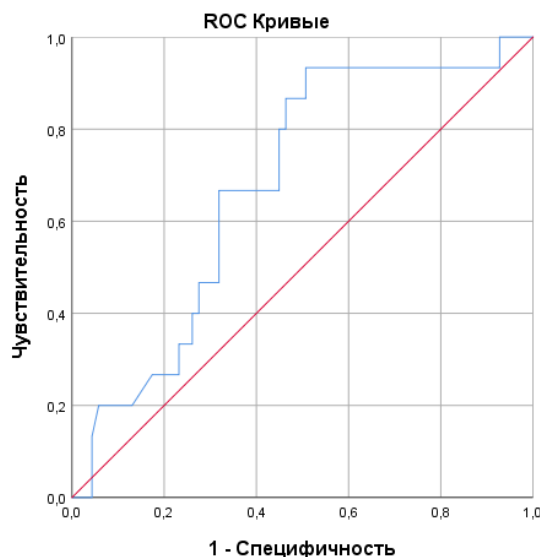


Рисунок 1 – ROC-кривые, отражающие прогностическую ценность VEGF-A в отношении развития вторичных телеангиэктазий

Примечание – VEGF-A – сосудистый эндотелиальный фактор роста А, ROC – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника

По данным однофакторного анализа шансы развития гиперпигментации были в 10,2 (1,2-85,53) раз выше у пациентов, которым проводилось

склерозирование варикозно расширенных притоков ($p=0,033$), точнее в группе 4 (ОШ 14, 95% ДИ 2,6-74,387, $p=0,002$). После проведения многофакторного анализа в отношении развития гиперпигментации играла роль именно принадлежность пациента группе 4 (ОШ 14, 95% ДИ 2,6-74,387, $p=0,002$), где проводилось склерозирование варикозно расширенных притоков и не применялись препараты МОФФ.

По данным однофакторного и многофакторного анализа фактором риска тромбоза являлся исходно низкий уровень NO (ОШ 0,988, 95% ДИ 0,979-0,997, $p=0,008$).

По данным однофакторного анализа факторами риска вторичных телеангиэктазий являлись высокий индекс массы тела (ИМТ) (ОШ 1,153, 95% ДИ 1,027-1,29, $p=0,016$), высокий уровень VEGF A (ОШ 1,016, 95% ДИ 1,003-1,03, $p=0,03$) и принадлежность пациента к группе 2 (ОШ 3,8, 95% ДИ 1,071-13,484, $p=0,039$), где проводилась минифлебэктомия варикозно расширенных притоков и не применялись препараты МОФФ. Прием препаратов МОФФ снижал шансы развития вторичных телеангиэктазий (ОШ 0,18, 95% ДИ 0,037-0,875, $p=0,034$). После проведения многофакторного анализа фактором риска вторичных телеангиэктазий являлся высокий ИМТ (ОШ 1,215, 95% ДИ 1,055-1,4, $p=0,007$), а прием препаратов МОФФ также снижал шансы их развития (ОШ 0,138, 95% ДИ 0,024-0,81, $p=0,028$).

Оценка качества жизни у пациентов в исследовании

Проведен анализ показателей КЖ у исследуемых пациентов. Произведена оценка сопоставимости групп исследования по показателям КЖ, динамика показателей и межгрупповые сравнения.

За период наблюдения оценка КЖ производилась пациентам пять раз: до операции, через 3, 7 дней, 1 и 6 месяцев после операции с использованием опросников CIVIQ-20 и SF-36. Группы исследования и подгруппы исследования исходя из факта применения препаратов МОФФ были сопоставимы по показателям КЖ.

Подгруппы исследования исходя из вида применяемой миниинвазивной коррекции варикозно расширенных притоков были сопоставимы по всем показателям, кроме психологического компонента здоровья – данный показатель был ниже у пациентов в подгруппе склерозирования варикозно расширенных притоков ($p=0,003$).

В группе 1 КЖ пациентов по данным опросника CIVIQ-20 улучшалось только через 6 месяцев после операции при сравнении с показателями до операции ($p<0,001$), через 3 дня ($p<0,001$) и через 7 дней после операции ($p<0,001$). Показатель физического компонента здоровья по данным опросника SF-36 снижался через 3 дня после операции ($p=0,008$), затем повышаясь через 1 месяц ($p=0,006$) и 6 месяцев ($p<0,001$) после операции. Показатель психологического компонента здоровья по данным опросника SF-36 не менялся за период наблюдения.

В группе 2 КЖ пациентов по данным опросника CIVIQ-20 также улучшалось только через 6 месяцев после операции при сравнении с показателями через 3 дня ($p=0,003$) и через 7 дней ($p=0,008$) после операции. Показатель физического компонента здоровья по данным опросника SF-36 снижался через 3 дня после операции ($p=0,013$), возвращаясь к исходным значениям уже через 7 дней после операции. Показатель психологического компонента здоровья по данным опросника SF-36 практически не менялись за период наблюдения.

В группе 3 КЖ пациентов по данным опросника CIVIQ-20 было выше через 6 месяцев после операции по сравнению с показателями через 3 дня ($p=0,001$) и через 7 дней ($p=0,009$) после операции. Показатель физического компонента здоровья по данным опросника SF-36 снижался через 3 дня после операции ($p=0,041$), возвращаясь к исходным значениям уже через 7 дней после операции. Показатель психологического компонента здоровья по данным опросника SF-36 через 6 месяцев был выше, чем показатель до операции ($p=0,009$).

В группе 4 КЖ пациентов по данным опросника CIVIQ-20 было выше

через 6 месяцев после операции по сравнению с показателями до операции ($p < 0,001$) через 3 дня ($p < 0,001$) и через 7 дней ($p < 0,001$), через 1 месяц ($p = 0,031$) после операции. Показатели физического компонента здоровья по данным опросника SF-36 через 6 месяцев после операции были выше, чем до операции ($p = 0,01$), через 3 дня ($p < 0,001$), через 7 дней ($p < 0,001$) после операции. Показатель психологического компонента здоровья по данным опросника SF-36 через 6 месяцев после операции был выше, чем до операции ($p < 0,001$), через 3 дня ($p < 0,001$) и через 7 дней ($p = 0,027$) после операции.

Дополнительно была произведена оценка прироста/убыли показателей КЖ относительно исходных значений с учетом несопоставимости групп по исходному уровню показателя психологического компонента здоровья. В группе склерозирования на всех этапах периода наблюдения отмечался больший прирост показателя психологического компонента здоровья.

Оба метода демонстрируют сопоставимую отдаленную эффективность в улучшении КЖ, связанного как с заболеванием вен (по опроснику CIVIQ-20), так и с общим физическим здоровьем (по шкале физического компонента SF-36) к 6 месяцу наблюдения. Вид коррекции варикозно расширенных притоков и факт приема пациентов препаратов МОФФ не влиял на динамику показателей качества жизни.

Минифлебэктомия и склеротерапия обеспечивают сопоставимое улучшение общего качества жизни пациентов, что подтверждается результатами опросников CIVIQ и физического компонента SF-36. В то же время склеротерапия демонстрирует преимущество в отношении восстановления психологического компонента здоровья, что может быть связано с меньшей травматичностью вмешательства и более быстрым возвращением пациентов к привычной социальной активности.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов после хирургического лечения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей отмечается снижение выраженности

эндотелиальной дисфункции. В группе 1 отмечались тренды к снижению ММП-9, ТИМП-1, sP-селектин и повышению NO через 7 дней и через 1 месяц после операции. В группе 3 имелась схожая тенденция, отличающаяся лишь повышением ММП-9 через 1 месяц после операции. Группы 2 и 4 в большей степени отличались негативной динамикой перечисленных лабораторных показателей. Пациенты, которым проводилось склерозирование варикозно расширенных притоков отличались снижением уровней ТИМП-1 ($p=0,036$) и sP-селектина ($p=0,019$) через 1 месяц после операции. В подгруппе пациентов, принимающих препараты микронизированной очищенной флавоноидной фракции выявлено снижение уровня ТИМП-1 через 1 месяц после операции ($p=0,022$), а в подгруппе, где пациенты не принимали препараты – снижение уровня sP-селектина через 1 месяц после операции ($p=0,048$).

2. В послеоперационном периоде у пациентов было выявлено 9 (10,7%) случаев гиперпигментации, 5 (6%) случаев тромбоза, 1 (1,2%) случай термоиндуцированного тромбоза, 12 (14,3%) случаев вторичных телеангиэктазий, 1 (1,2%) случай реканализации просвета коагулированного ствола вены. Частота гиперпигментации была статистически значимо выше у пациентов группы 4 ($p=0,003$), в подгруппе склерозирования ($p=0,014$) и среди пациентов, не принимающих препараты микронизированной очищенной флавоноидной фракции ($p=0,03$). Частота вторичных телеангиэктазий была выше среди пациентов, не принимающих препараты микронизированной очищенной флавоноидной фракции ($p=0,016$).

3. Фактором риска развития гиперпигментации после хирургического лечения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей на основании многофакторного анализа было склерозирование варикозно расширенных притоков без приема препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции (ОШ 14, 95% ДИ 2,6-74,387, $p=0,002$). Фактором риска тромбоза являлся исходно низкий уровень NO (ОШ 0,988, 95% ДИ 0,979-0,997, $p=0,008$). Фактором риска вторичных телеангиэктазий являлся высокий индекс массы тела (ОШ 1,215, 95% ДИ 1,055-1,4, $p=0,007$), а прием препаратов

микронизированной очищенной флавоноидной фракции снижал шансы их развития (ОШ 0,138, 95% ДИ 0,024-0,81, $p=0,028$).

4. Качество жизни пациентов по данным опросника CIVIQ-20 улучшалось через 6 месяцев после хирургического лечения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей. Вид коррекции варикозно расширенных притоков и факт приема пациентов препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции не влиял на динамику показателей качества жизни по данным опросника CIVIQ-20. Показатель физического компонента здоровья пациентов по данным опросника SF-36 снижался через 3 дня после оперативного вмешательства и повышался через 6 месяцев после хирургического лечения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей. Вид коррекции варикозно расширенных притоков и факт приема пациентов препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции не влиял на динамику показателей качества жизни по данному показателю. Показатель психологического компонента здоровья пациентов по данным опросника SF-36 повышался через 6 месяцев после хирургического лечения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей. В подгруппе склерозирования на всех этапах периода наблюдения отмечался большой прирост показателя психологического компонента здоровья.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. До проведения оперативного лечения пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей рекомендован забор периферической венозной крови для определения уровня VEGF А.

2. Выявление уровня VEGF А до операции более 19,5 нг/мл является прогностическим фактором развития вторичных телеангиэктазий в течение 6 месяцев после оперативного вмешательства. Таким пациентам рекомендовано наблюдение флеболога через 1 и 6 месяцев после операции.

3. Для снижения риска развития гиперпигментаций у пациента рекомендовано применение минифлебэктомии варикозно расширенных

притоков и прием препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции.

4. Для снижения риска развития вторичных телеангиэктазий рекомендован прием препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции и нормализация веса.

5. Для улучшения психологического восприятия оперативного вмешательства при варикозном расширении подкожных вен нижних конечностей рекомендовано проведение склерозирования варикозно расширенных притоков.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

2. **Климакова Ю.Р.**, Калинин Р.Е., Сучков И.А., Поваров В.О. Качество жизни пациентов после миниинвазивных методов лечения варикозной болезни нижних конечностей – Текст: непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. –2026.–Т.21, №1.–С.46-53.

3. **Климакова Ю.Р.**, Молянова М.В., Юдин В.А., Поваров В.О. Осложнения миниинвазивных вмешательств и их взаимосвязь с показателями эндотелиальной дисфункции у пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей – Текст: непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). –2026. - Т. 14, №1. – С. С. 51–64. doi: 10.23888/НМЖ202614151-64 EDN: KSGWHG

4. Комплексное лечение пациентов с варикозной болезнью: фокус на веноспецифическое воспаление / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Камаев, **Ю.Р. Климакова** // «Ангиология и сосудистая хирургия» Материалы XXXVIII конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и V конференция по патологии сосудов Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению: материалы съезда (Москва, 23–25 июня 2023 г.). – Т. 29, №2. –С. 362.

5. Сравнительная оценка послеоперационных осложнений при комплексном лечении варикозной болезни / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Камаев, **Ю.Р. Климакова** // Материалы конференции XV съезд хирургов России, IX конгресс Московских хирургов: материалы съезда (Москва, 24-26 октября 2023 г.).

6. Частота осложнений при различных вариантах миниинвазивных

вмешательств у пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей / **Ю.Р. Климакова**, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Камаев, В.О. Поваров // Материалы конференции ХХІХ Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов им. А.Н. Бакулева Минздрава России с Всероссийской конференцией молодых ученых: материалы съезда (Москва, 26-29 ноября 2023 г.).

7. Динамика качества жизни пациентов в зависимости от вида миниинвазивного вмешательства при варикозном расширении вен нижних конечностей / **Ю.Р. Климакова**, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Камаев, В.О. Поваров // Материалы конференции ХХVІІ Ежегодная сессия Национального Медицинского Исследовательского Центра Сердечно-Сосудистой Хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых и I Всероссийском кардиохирургическом саммите: материалы съезда (Москва, 26-28 мая 2024 г.).

8. **Klimakova, Y.R.** The frequency of complications in various variants of minimally invasive interventions in patients with varicose veins of the subcutaneous veins of the lower extremities. / Y.R. Klimakova, R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, A.A. Kamaev, V.O. Povarov // 31st IUA World Congress Porto Vascular Conference – 2024.

9. **Klimakova, Y.R.** Quality of Life and Level of Inflammatory Markers After Endovenous Laser Ablation / N.D. Mzhavanadze, R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, A.A. Kamaev, Y.R. Klimakova // Scientific Programme and Book of abstracts. 24th Annual Meeting of the European Venous Forum– 2024. ePosters Session (eP14)

10. Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции после миниинвазивных вмешательств у пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей: эффект терапии препаратами микронизированной очищенной флавоноидной фракции / **Ю.Р. Климакова**, А.А. Камаев, В.О. Поваров // Материалы конференции X Всероссийская научная конференция молодых специалистов, аспирантов, ординаторов: материалы съезда (Рязань, 24-25 октября 2024 г.).

11. Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции после минифлебэктомии и склеротерапии у пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей / **Ю.Р. Климакова**, В.О. Поваров, А.С. Пшенников, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания», Том 26, №3, 2025. Тезисы докладов ХХVІІІ Ежегодной сессии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России с Всероссийской конференцией молодых ученых. – Москва, 2025. – С.200.

12. **Klimakova, Y.R.** Biochemical markers of vein wall remodeling and endothelial dysfunction in patients with varicose veins after minimally invasive surgery / N.D. Mzhavanadze, I.A. Suchkov, R.E. Kalinin, Y.R. Klimakova, V.O. Povarov // XXIst World Congress of the International Union of Phlebology– 2025.

13. Уровень тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 как предиктор развития тромбофлебита у пациентов после оперативного лечения варикозной болезни/ **Ю.Р. Климакова**, В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, А.А.

Никифоров, И.А. Сучков // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания», Том 26, №6, 2025. Тезисы докладов XXXI Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов им. А.Н. Бакулева Минздрава России с Всероссийской конференцией молодых ученых. – Москва, 2025. – С.230.

14. **Климакова Ю.Р.**, Поваров В.О., Калинин Р.Е., Сучков И.А. Патент РФ на изобретение «Способ прогнозирования развития вторичных телеангиэктазий после проведения эндовазальной лазерной коагуляции у пациентов с варикозной болезнью». Заявка № 2025133432 от 28.11.2025; решение о выдаче патента от 30.03.2026.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СЕАР – Clinical, Etiological, Anatomical, Pathophysiological

CIVIQ – Chronic Venous Insufficiency Quality of Life Questionnaire

ММР – матриксные металлопротеиназы

NO – оксид азота II

p – уровень значимости

SF-36 – The Short Form-36 Health Survey

sP-селектин – растворимый P-селектин

ТИМР– тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

ВБ – варикозная болезнь

ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей

ВРВНК – варикозное расширение вен нижних конечностей

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ИМТ – индекс массы тела

КЖ – качество жизни

МОФФ – микронизированная очищенная флавоноидная фракция

ТИМП-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ 1

ТИТ – термоиндуцированный тромбоз

ЭВЛК – эндовазальную лазерную коагуляцию

ЭД – эндотелиальная дисфункция