

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Климакова Юлия Рашидовна

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

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Поваров Владислав Олегович

Рязань – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Эпидемиология, этиология и патогенез варикозной болезни.....	11
1.2 Проблема эндотелиальной дисфункции при варикозной болезни.....	24
1.3 Осложнения хирургического лечения варикозной болезни	35
1.4 Влияние препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции на течение послеоперационного периода и развитие осложнений хирургического лечения варикозной болезни	41
1.5 Оценка качества жизни у пациентов с варикозной болезнью	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
2.1 Регистрация и база проведения исследования	50
2.2 Характеристика исследуемой популяции	50
2.3 Характеристика оперативных вмешательств	51
2.4 Лабораторное обследование пациентов	52
2.5 Инструментальное обследование пациентов	53
2.6 Оценка качества жизни пациентов.....	54
2.7 Конечные точки исследования	55
2.8 Статистический анализ	55
2.9 Дизайн и график исследования	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	58
3.1 Клиническая характеристика исследуемых пациентов	58
3.2 Показатели эндотелиальной дисфункции у исследуемых пациентов	61
3.3 Послеоперационные осложнения у исследуемых пациентов и их взаимосвязь с показателями эндотелиальной дисфункции	73
3.4 Оценка качества жизни у пациентов в исследовании.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования 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. Женщины страдают варикозной болезнью нижних конечностей (ВБНК) значительно чаще мужчин – соотношение достигает 5:1. Ежегодный прирост заболеваемости оценивается в пределах 2,5%.

Теория эндотелиальной дисфункции занимает ключевую позицию в современном понимании патогенеза ВБНК. В настоящее время она рассматривается как одна из ведущих патогенетических концепций, объясняющих развитие и прогрессирование варикозной трансформации вен нижних конечностей. Эндотелий представляет собой монослой плоских клеток мезенхимального происхождения, выстилающих внутреннюю поверхность сосудистого русла. Он выполняет широкий спектр функций, включая вазомоторную, тромборезистентную, адгезивную и иммуномодулирующую. Нарушение этих функций свидетельствует о формировании эндотелиальной дисфункции, которая может носить как локализованный, так и системный характер.

Определение маркеров эндотелиальной дисфункции и дисплазии соединительной ткани при варикозной болезни (ВБ) 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 тромбозэмболические 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 ВРВНК.

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 исследования

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 А 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 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.

Практическая значимость работы

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 фактор роста А, определенного до оперативного вмешательства.

Применения результатов исследования в практике позволит выполнять индивидуальный подбор варианта хирургического лечения заболевания на основании прогноза развития осложнений и состояния эндотелиальной дисфункции у пациентов.

Методология и методы исследования

Выполненное исследование является проспективным одноцентровым. В исследование включались пациенты с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей на базе кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Период наблюдения за пациентами составил 6 месяцев.

Всем пациентам производился забор периферической венозной крови до операции, через 7 дней и 1 месяц после оперативного лечения. для определения маркеров эндотелиальной дисфункции – матриксной металлопротеиназы 9, тканевого ингибитора металлопротеиназ 1, растворимого Р-селектина, оксида азота II, сосудистого эндотелиального фактора роста А. Пациентам проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей до операции, на 3 и 7 сутки, через 1 и 6 месяцев после оперативного вмешательства для оценки состояние клапанного аппарата глубоких и поверхностных, (в том числе перфоратных) вен нижних конечностей, проходимость венозного русла, наличие и локализацию отека. Оценка качества жизни с использованием опросников CIVIQ-20 и SF-36 проводилась пациентам до операции, через 3, 7 дней, через 1 и 6 месяцев после операции.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, протокол №2 от 13.09.2023.

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 тромбоза, 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 тромбоза 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 пациентами препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции не влиял на динамику показателей качества жизни по данному показателю.

Внедрение результатов исследования

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.

Федерации.

Степень достоверности и апробация работы

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.

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, подана заявка на изобретение, регистрационный № 2025133432.

Конфликт интересов

Автор заявляет, что никаких финансовых и других конфликтных интересов, получения вознаграждения ни в какой форме от фирм-производителей не было.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология, этиология и патогенез варикозной болезни

На сегодняшний день заболевания сердечно-сосудистой системы остаются ведущей причиной заболеваемости и временной утраты трудоспособности в большинстве стран мира [24]. Существенную долю в структуре данной патологии занимают хронические заболевания вен (ХЗВ), среди которых наиболее часто встречается варикозное расширение вен нижних конечностей (ВРВНК). Варикозная болезнь (ВБ) представляет собой хроническое полиэтиологическое заболевание, характеризующееся стойким расширением поверхностных вен нижних конечностей, клапанной недостаточностью и нарушением венозного оттока. Клинические проявления варьируются от телеангиэктазий и ретикулярных вен до выраженного венозного стаза с трофическими язвами [158].

Согласно данным международных эпидемиологических исследований, ВРВНК диагностируется в среднем у каждого пятого взрослого человека, а среди женщин – почти вдвое чаще, чем среди мужчин, что обусловлено действием гормональных факторов, беременностью, особенностями образа жизни и наследственной предрасположенностью [203,30,132,144].

В Таблице 1 приведен сравнительный анализ распространенности ВБ в различных регионах.

Таблица 1 – Сравнительный анализ распространенности варикозной болезни

Регион	Женщины	Мужчины	Источник
Европа	25–33%	10–20%	Phlebology International, 2023
США	~40%	~25%	CDC, 2022
Россия	до 60%	до 30%	Минздрав РФ, 2021

Актуальная статистика по Российской Федерации свидетельствует о неблагоприятной эпидемиологической ситуации. По данным Минздрава России, варикозная болезнь диагностируется у:

- около 40% взрослого населения в возрасте от 18 до 50 лет;

- до 60% женщин старше 35 лет;
- около 30% мужчин старше 40 лет [14].

Более 70% пациентов не обращаются за медицинской помощью на ранних стадиях заболевания, что существенно снижает эффективность возможной терапии и увеличивает риск развития осложнений, таких как тромбофлебит, кровотечение из варикозно расширенных вен (ВРВ), хроническая венозная недостаточность (ХВН) и трофические язвы [51].

Особое внимание заслуживает тот факт, что около одной трети пациентов с диагностированной ВБ продолжают трудовую деятельность в условиях длительного статического положения (стоя или сидя), что усугубляет течение заболевания и способствует его прогрессированию. Ежегодно в России регистрируются десятки тысяч случаев осложненного течения ВБ, требующих госпитализации и хирургической коррекции [84].

Продолжая рассмотрение этиопатогенетических факторов ВБ, следует отметить, что характер распределения заболеваемости ВРВНК существенно варьирует в зависимости от социально-экономических условий региона. Так, как отмечают А.В. Алекберзаде, Е.М. Липницкий, ВБ является более типичной для населения экономически развитых стран, что обусловлено малоподвижным образом жизни, преобладанием офисной занятости и ограниченной двигательной активностью, а также высоким уровнем урбанизации, способствующим длительному пребыванию в статических позах – сидя или стоя [2].

В противоположность этому, в развивающихся странах, в которых большая часть населения вовлечена в физический труд, отмечается более низкий уровень распространенности ВБ. Физическая активность, сопровождающаяся регулярным вовлечением мышечно-венозной помпы нижних конечностей, способствует поддержанию эффективного венозного оттока и снижению внутривенного давления, тем самым играя роль защитного фактора [2].

На сегодняшний день хронические заболевания вен классифицируются в соответствии с международной системой CEAP (Clinical-Etiological-Anatomical-Pathophysiological). Согласно данным последних популяционных исследований,

основная часть пациентов относится к классам C0-C1, характеризующимся отсутствием объективных признаков заболевания или наличием телеангиэктазий и ретикулярных вен. Приблизительно у 25% пациентов диагностируется ВРВНК класса C2 – наличие варикозно расширенных подкожных вен, визуализируемых при осмотре. К более тяжелым формам – C3-C6 (отеки, трофические изменения кожи, язвы) – относится не более 5 % случаев, что подчеркивает значимость раннего выявления и профилактики прогрессирования патологии [221].

Факторы риска, способствующие развитию ВРВНК, являются мультифакторными и могут быть как врожденными, так и приобретенными. К числу наиболее значимых, согласно обобщенным данным различных авторов, относятся: генетическая предрасположенность, женский пол, возраст, беременность, избыточная масса тела, гиподинамия, длительное пребывание в вертикальном или сидячем положении, а также ослабление соединительнотканной структуры венозной стенки и клапанного аппарата [116].

Е.И. Селиверстов предлагает детализированную классификацию факторов риска, выделяя следующие ключевые группы:

1. Наследственная отягощенность (при наличии заболевания у одного или обоих родителей риск развития ВБ у потомства значительно повышается, что подтверждается результатами молекулярно-генетических исследований, выявляющих полиморфизмы генов, участвующих в формировании сосудистой стенки и клапанов (в частности, FOXC2, VEGF и др.)).

2. Профессиональные факторы (работа, связанная с длительным пребыванием в положении стоя (продавцы, парикмахеры, операционные медсестры) или сидя (офисные сотрудники, водители)), приводит к застойным явлениям в венозной системе нижних конечностей и развитию хронической венозной гипертензии.

3. Избыточный вес и ожирение (приводят к увеличению нагрузки на венозную систему, особенно в области малого таза и нижних конечностей, способствуя повышению внутрисосудистого давления и нарушению клапанного аппарата).

4. Возрастные изменения (с возрастом снижается эластичность венозной стенки и функциональность клапанов, что снижает эффективность венозного оттока и способствует прогрессированию венозной недостаточности).

5. Беременность (гормональные перестройки, увеличение объема циркулирующей крови и давление увеличивающейся матки на сосуды таза создают неблагоприятные условия для оттока крови из нижних конечностей, особенно в третьем триместре. Повышенный уровень прогестерона также способствует снижению тонуса венозной стенки, что дополнительно усугубляет венозный застой) [84].

Наследственная предрасположенность является одним из ключевых патогенетических факторов, определяющих как вероятность развития заболевания, так и тяжесть его клинического течения. Согласно клиническим рекомендациям, высокая частота выявления ВРВНК среди членов одной семьи и у близких родственников указывает на значимую роль генетических факторов в формировании хронической венозной патологии [51].

Одним из наиболее изученных генов в этом контексте является FOXC2, регулирующий морфогенез венозной системы, включая развитие клапанного аппарата [202]. Полиморфизмы данного гена, такие как rs7189489 C, rs4633732 T, rs34221221 C, rs1035550 C, rs34152738 T и rs12711457 G, ассоциированы с нарушением дифференцировки эндотелия клапанов, что может способствовать формированию первичной клапанной недостаточности как в поверхностных, так и в глубоких венах нижних конечностей. Мутации в FOXC2 также описываются при редких формах венозной дисплазии, таких как синдром гиперплазии вен и лимфатических сосудов [165].

Ген MCP-1 (также известный как CCL2) кодирует хемоаттрактант, участвующий в регуляции воспалительного ответа [131]. MCP-1 опосредует привлечение моноцитов, Т-лимфоцитов и базофилов к зоне воспаления, индуцируя активацию локального воспалительного процесса в венозной стенке. Он стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток в стенке вены, способствуя ремоделированию сосудистой стенки и прогрессированию венозной

недостаточности. Подобные процессы характерны для хронически текущего воспаления при варикозной трансформации сосудов.

Особое внимание в последние годы уделяется гомозиготному носительству аллеля rs1800562A в гене HFE (ассоциированному с наследственным гемохроматозом, мутация p.C282Y) [220]. Доказано, что избыточное накопление железа в тканях у таких пациентов может усиливать оксидативный стресс и провоцировать микрососудистые повреждения, что ведет к ухудшению репаративных процессов и способствует формированию трофических венозных язв. Итак, данная мутация может быть прогностическим маркером неблагоприятного течения ХЗВ.

Кроме вышеуказанных, активно исследуются и другие гены, вовлеченные в структурную организацию сосудистой стенки и ее ремоделирование. К ним относятся:

1. Procollagen (гены COL1A1, COL1A2) – кодируют основные компоненты коллагенового матрикса; мутации могут нарушать прочность и эластичность венозной стенки [204,83];

2. MMPs/TIMPs (матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы) – регулируют деградацию внеклеточного матрикса, а их дисбаланс способствует патологической перестройке сосудов [218,135,185,42,40];

3. VEGF (vascular endothelial growth factor) – отвечает за ангиогенез и сосудистую проницаемость, его избыточная экспрессия может усугублять венозную гипертензию и воспаление [134,141,156];

4. COL1A2 – мутации в этом гене также связаны с ослаблением соединительнотканного каркаса венозной стенки, снижением сопротивляемости растяжению и повышением риска дилатации вен [95,113].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что ВБ представляет собой мультигенное заболевание с полиморфной наследственной детерминацией [51]. Наследственные варианты отдельных генов в комплексе с внешними факторами – гиподинамией, беременностью, ожирением и возрастом – инициируют каскад молекулярных событий, приводящих к венозной гипертензии, клапанной

недостаточности, воспалительным реакциям и ремоделированию венозной стенки [116,117].

Эпидемиологические данные подтверждаются результатами крупных популяционных исследований. Так, в масштабной работе французских ученых Э. Рабе, Ф. Панье, проведенной на репрезентативной выборке взрослого населения, было установлено, что основными предикторами развития ВБ являются пол, возраст, наследственность и длительное статическое положение тела. Исследование позволило также выделить клинико-эпидемиологические профили пациентов с наибольшим риском прогрессирования болезни, что легло в основу современных рекомендаций по ранней диагностике и профилактике ХЗВ [198].

Согласно исследованию Е.И. Селиверстова, наряду с традиционно выделяемыми внутренними и поведенческими факторами, существенное значение приобретают экологические факторы, воздействие которых на организм человека рассматривается как один из потенциальных триггеров сосудистой патологии [84,27]. Загрязнение атмосферного воздуха, наличие в окружающей среде химических соединений промышленного происхождения, тяжелых металлов и органических растворителей, по мнению исследователя, оказывает выраженное негативное воздействие на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки, снижая ее эластичность и способствуя прогрессирующему нарушению венозного оттока.

Отдельного внимания заслуживает влияние климатических изменений. Повышение средней температуры окружающей среды, обусловленное глобальными климатическими трансформациями, способствует вазодилатации (расширению) сосудов, что, в условиях клапанной недостаточности, приводит к усугублению рефлюкса венозной крови, развитию венозной гипертензии и застойных явлений в нижних конечностях [84]. Таким образом, изменение климатических условий может не только провоцировать обострение уже имеющейся венозной патологии, но и способствовать ее первичному развитию у лиц с отягощенной наследственностью или иными факторами риска.

Сочетанное воздействие генетических детерминант и факторов внешней среды приводит к дезорганизации регуляции венозной гемодинамики, которая, в свою очередь, реализуется через механизм хронической венозной гипертензии – ключевого звена патогенеза варикозной болезни. Развитие ее способствует дальнейшим микроциркуляторным изменениям, гипоксии, воспалительным реакциям, ремоделированию венозной стенки и эпигенетическим вариациям, с важными системными последствиями [117].

Этиопатогенез ВРВНК представляет собой сложный, многоуровневый процесс, включающий нарушение венозной гемодинамики, клапанной недостаточности, воспаления, структурной перестройки сосудистой стенки, а также участие генетических, гормональных и внешнесредовых факторов. Центральным элементом в развитии патологии является дисфункция венозных клапанов, обеспечивающих физиологический антеградный (циркуляторно направленный вверх) ток крови от периферии к сердцу [51].

Принцип функционирования венозных клапанов представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Принцип работы венозных клапанов

На Рисунке 2 показано сравнение венозного клапана в физиологически нормальном состоянии и при варикозной трансформации.



Рисунок 2 – Венозный клапан нормальной и варикозной вены

В неизменной вене створки клапана плотно смыкаются, предотвращая обратный ток крови, что позволяет поддерживать стабильное внутрисосудистое давление и адекватный венозный отток. В то же время, при ВБ происходит их неполное смыкание или полная несостоятельность, что становится анатомическим субстратом для рефлюкса крови. В результате нарушения герметичности венозных клапанов и развития ретроградного кровотока происходит прогрессирующее расширение венозного просвета и структурная перестройка сосудистой стенки. Данные изменения сопровождаются снижением тонуса и эластичности вен, а также утратой нормальной архитектоники сосудов. Нарушение гемодинамики ведет к ухудшению микроциркуляции и трофики тканей, что проявляется отечностью, изменением окраски кожи и постепенным формированием локальных воспалительных и гипоксических процессов [52].

Развитие венозной гипертензии вызывает увеличение проницаемости

капилляров, в первую очередь – для жидкой части плазмы [152]. Вследствие этого наблюдается выход транссудата в интерстициальное пространство, и одним из первых клинических проявлений ВБ становится отек мягких тканей [128]. На начальных стадиях данный симптом носит обратимый характер и может уменьшаться при активизации венозного оттока – например, во время ходьбы или при подъеме нижних конечностей выше уровня таза, что облегчает возврат венозной крови к сердцу [45].

При прогрессировании венозной гипертензии происходят глубокие деструктивные изменения в микрососудистом русле, приводящие к утрате адаптационного потенциала капиллярной сети [45,46,37]. Одним из патофизиологических следствий этого процесса является выход в межклеточный матрикс плазменных белков, способствующих активации воспалительных клеток и формированию перикапиллярной инфильтрации – явления, известного в литературе как феномен Шварцмана [12]. Под влиянием хронического воспаления и тканевой гипоксии указанные белки подвергаются гиалинизации, в результате чего капилляры утрачивают свою эластичность, становятся ригидными, что значительно нарушает локальный кровоток и усугубляет ишемическое поражение тканей.

В условиях длительной ишемии и нарушенного метаболизма происходит дестабилизация фосфолипидных компонентов клеточных мембран, что способствует развитию трофических расстройств, проявляющихся в виде паравенозной экземы, хронического воспалительного дерматита и последующей деструкции кожных покровов [64,10]. Эти изменения наиболее выражены в дистальных отделах голени, особенно в области медиальной лодыжки, в которой анатомически располагаются нижние перфорантные вены [103]. Именно здесь наблюдается максимальное локальное венозное давление, способствующее формированию индукции подкожно-жировой клетчатки и периваскулярных тканей – плотного, фиброзно измененного участка с нарушением микроциркуляции [54].

Устойчивый венозный стаз и хроническая гипоксия вызывают выход

эритроцитов за пределы сосудистого русла, распад гемоглобина и отложение гемосидерина, что клинически проявляется в виде стойкой гиперпигментации кожи [128,57,64,10]. Хроническое воспаление и деградация тканей на этом фоне нередко завершаются формированием трофических язв, характеризующихся медленным заживлением, склонностью к рецидивированию и высоким риском бактериального инфицирования [89].

Постоянно сохраняющиеся отеки, гиперпигментация, индурация тканей и язвенные дефекты, особенно в сочетании с тяжестью, болью и судорогами в нижних конечностях, свидетельствуют о развитии хронической венозной недостаточности (ХВН) [102,89,10]. Данная стадия заболевания представляет собой выраженное нарушение венозного оттока с системными и местными проявлениями и требует комплексного терапевтического подхода, направленного на восстановление гемодинамики, купирование воспаления и профилактику рецидива трофических поражений [56].

Исследования П. Кольриджа-Смита, Р. Франса акцентируют внимание на ведущей роли клапанной недостаточности и хронической венозной гипертензии как основополагающих механизмов развития заболевания. Нарушение целостности и функциональной состоятельности венозных клапанов запускает каскад гемодинамических изменений, в первую очередь – ретроградный ток крови (рефлюкс), способствующий застою и перегрузке венозного русла. Такие процессы создают условия для перерастяжения венозной стенки, снижения венозного возврата и последующего вовлечения микроциркуляторного русла и тканей в патологический процесс [137].

Дополнительное подтверждение клинической значимости ХВН и ВБ содержится в исследованиях Д.С. Рыжковой, в которых подчеркивается системное влияние венозной патологии на качество жизни пациентов. Хронические симптомы – такие как боль, тяжесть, отеки, ночные судороги, зуд и ощущение распирания в нижних конечностях – значительно ограничивают повседневную двигательную активность, снижают работоспособность и эмоциональный комфорт. Указанные проявления, как отмечает автор, имеют тенденцию к нарастанию при отсутствии

своевременного лечения, что обуславливает необходимость раннего обращения к врачу-флебологу и внедрения адекватных лечебно-профилактических мероприятий [82].

Таким образом, на основании анализа эпидемиологических данных и механизмов развития ВРВНК можно выделить типичные клинические проявления, формирующие основу диагностики данного заболевания на различных стадиях его течения. К числу наиболее характерных симптомов относятся [128,102,89,146,125,149,55]:

- ощущение тяжести в ногах, возникающее преимущественно к концу дня и усиливающееся при длительном пребывании в положении стоя или сидя;
- быстрая утомляемость нижних конечностей, ограничивающая двигательную активность и снижающая качество жизни пациента;
- периодически возникающие отеки, локализующиеся в области голеней и лодыжек, преимущественно в вечернее время, с тенденцией к уменьшению после отдыха;
- видимые варикозно расширенные вены (ВРВ), а также сосудистые звездочки (телеангиэктазии) и ретикулярные вены, особенно в области медиальной поверхности бедра и голени;
- ночные судороги в икроножных мышцах, обусловленные нарушением венозного оттока и тканевой гипоксией;
- жжение, покалывание и болевые ощущения, возникающие в покое или при нагрузке, носящие постоянный или эпизодический характер;
- появление пигментных пятен на коже нижней трети голени, связанных с выходом эритроцитов и отложением гемосидерина в тканях;
- чувство распирания и напряжения в области голеней, особенно в вечерние часы или при длительном стоянии;
- формирование венозных узлов – плотных, извилистых участков варикозно измененных вен, хорошо визуализируемых под кожей;
- синюшность или цианоз кожных покровов нижних конечностей,

свидетельствующий о хронической венозной гипоксии.

Следует отметить, что выраженность клинической симптоматики напрямую коррелирует со стадией заболевания, индивидуальными анатомическими особенностями венозной системы и наличием сопутствующих патологий. Нередко на ранних этапах ВБ протекает бессимптомно, а выявляемые изменения носят косметический характер, что затрудняет своевременную диагностику и способствует ее прогрессированию [190,196]. Поэтому при появлении даже минимальных признаков венозной недостаточности рекомендуется проведение объективного клинико-инструментального обследования для подтверждения диагноза и определения тактики ведения пациента [143,136,51,29,174].

А.В. Алекберзаде, Е.М. Липницкий выделяют четыре последовательные стадии развития ВБ, отражающие степень выраженности клинической симптоматики и функциональных нарушений венозной системы.

I стадия – стадия компенсации. На этом этапе заболевание проявляется, как правило, лишь поверхностными косметическими изменениями, в частности, телеангиэктазиями («сосудистыми звездочками») или ретикулярными венами. Пациенты чаще всего не предъявляют выраженных жалоб, венозный отток компенсирован, а гемодинамические нарушения – минимальны.

II стадия – стадия начальной декомпенсации. Характеризуется появлением извитых и расширенных подкожных вен, незначительной отеком лодыжек, которая усиливается к вечеру. Могут возникать периодические болевые ощущения и дискомфорт, особенно после физической нагрузки или длительного пребывания на ногах.

III стадия – стадия субкомпенсации. Отмечаются устойчивые отеки, частые ночные судороги в икроножных мышцах, ощущение распирания и усталости в ногах. Появляются гиперпигментация кожи, уплотнения подкожно-жировой клетчатки и признаки начального венозного дерматита, что свидетельствует о нарушении трофики тканей и переходе процесса в фазу стабильной венозной недостаточности.

IV стадия – стадия декомпенсации. Данная фаза характеризуется тяжелой

симптоматикой: выраженными отеками стоп и голеней, интенсивными болями, зудом, воспалительными изменениями кожи, значительным расширением и взбуханием вен. На фоне прогрессирующей венозной гипертензии формируются трофические язвы, часто рецидивирующие и плохо поддающиеся терапии. Возможно развитие острого или хронического тромбофлебита, что требует неотложной медицинской помощи [2].

В настоящее время диагностика ВБ опирается не только на оценку клинических проявлений, но и на использование инструментальных методов визуализации, позволяющих объективизировать степень венозных нарушений. Наиболее информативным, неинвазивным и широкодоступным методом является ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС), которое позволяет визуализировать вены в режиме реального времени, определить наличие и выраженность венозного рефлюкса, анатомические особенности сосудов, а также функциональное состояние клапанного аппарата [143].

В ряде случаев для уточнения диагноза и планирования хирургического вмешательства применяются дополнительные методы, такие как:

- контрастная флебография – визуализация вен с использованием рентгеноконтрастного вещества;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) с ангиографией – при подозрении на глубокие анатомические аномалии;
- плетизмография и лазерная доплерография – для оценки венозной емкости и микроциркуляции.

Таким образом, ВБ – это прогрессирующее сосудистое заболевание, в основе которого лежит нарушение клапанного механизма, повышение венозного давления, а также воспалительно-деструктивные и гипоксические процессы в тканях. Факторами, определяющими риск развития заболевания и его клиническое течение, являются наследственная предрасположенность, образ жизни, гормональные и возрастные изменения, профессиональные нагрузки и экологические условия.

Комплексное понимание эпидемиологических, патогенетических и

клинических аспектов ВРВНК позволяет рационально подходить к выбору методов ее профилактики, диагностики и лечения, ориентируясь на индивидуальные характеристики пациента и стадию патологического процесса.

1.2 Проблема эндотелиальной дисфункции при варикозной болезни

Эндотелий представляет собой специализированный монослой клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, и играет ключевую роль в обеспечении структурной и функциональной целостности сосудистой стенки [121,127]. Он является неотъемлемой частью сосудистой системы и рассматривается как активный метаболически и регуляторно значимый орган, участвующий в поддержании гомеостаза на системном и тканевом уровнях [132,72].

Функциональная активность эндотелия реализуется посредством продукции и высвобождения широкого спектра биологически активных веществ (БАВ) – так называемых эндотелиальных вазоактивных факторов, действующих через эндокринные, паракринные и аутокринные механизмы [72]. Данные вещества регулируют важнейшие физиологические процессы, включая контроль сосудистого тонуса, поддержание антикоагулянтного и проагрегантного баланса, модуляцию воспалительных реакций, ангиогенез, пролиферацию и миграцию клеток сосудистой стенки, а также реакцию на окислительный стресс [142,159].

На сегодняшний день дисфункция эндотелия рассматривается как универсальный патогенетический механизм, лежащий в основе широкого спектра хронических заболеваний [201]. Установлено, что она играет важнейшую роль в формировании и прогрессировании ХЗВ, в частности ВРВНК [99,200]. Нарушения со стороны клапанного аппарата и развитие венозной гипертензии сопровождаются воспалительной активацией эндотелия, при которой механические изменения – например, снижение и деформация сдвигового напряжения (shear stress) – воспринимаются эндотелиальными клетками (ЭК) как стимул к экспрессии провоспалительных медиаторов, молекул адгезии и цитокинов [200].

В результате активируются лейкоциты, усиливается их адгезия к сосудистой стенке, трансэндотелиальная миграция и персистенция воспалительного процесса, который поддерживается эндотелием в форме хронического воспалительного каскада [108,153]. Итогом становится патологическое ремоделирование венозной стенки, прогрессирующее ухудшение венозного оттока и нарастание клинических проявлений ХЗВ.

Дисфункция эндотелия рассматривается как возможное патогенетическое звено, связывающее ВБ с тромбозом глубоких вен, поскольку нарушение баланса между сосудорасширяющими и сосудосуживающими факторами, а также анти- и прокоагулянтными механизмами способствует протромботическому состоянию [182].

Эндотелий образован однослойными ЭК, расположенными в слое интимы сосудов. У взрослого человека насчитывается приблизительно 10 миллиардов ЭК, что соответствует около 1,5 % от общей массы тела. ЭК занимают пограничное положение между кровью и сосудистой стенкой, активно взаимодействуя с циркулирующими клетками крови (лейкоцитами, тромбоцитами) и структурами сосудистой стенки, включая гладкомышечные клетки сосудов (ГМКС), перициты и клетки соединительной ткани [84].

Будучи границей между кровью и тканью, на ЭК влияют изменения состава крови и характера кровотока. Любое изменение этих параметров вызывает преобразование эндотелия из антитромботического, противовоспалительного и сосудорасширяющего фенотипа в прокоагулянтный, воспалительный и сосудосуживающий фенотип [121,127]. В здоровом состоянии ЭК синтезируют и высвобождают широкий спектр вазоактивных веществ, включая оксид азота II (NO) с соответствующими сосудорасширяющими и защитными функциями [72,142].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) возникает при дисбалансе продукции или биодоступности эндотелиального NO, приводящего к снижению вазодилаторной реакции, протромботическому и провоспалительному эндотелию [72,142].

Нарушения гемодинамики, характерные для хронической венозной

патологии, оказывают повреждающее воздействие на эндотелий, способствуя увеличению сосудистой проницаемости, трансапиллярному выходу жидкости, нарушению лимфатического оттока, накоплению лейкоцитов и, как следствие, развитию интерстициального отека. ЭК в норме синтезируют и секретируют широкий спектр БАВ – факторов роста, вазоактивных веществ (вазодилаторов и вазоконстрикторов), компонентов коагуляционного и антикоагулянтного каскадов, - которые обеспечивают комплексную регуляцию сосудистого тонуса, торможение агрегации тромбоцитов, адгезии и миграции лейкоцитов, ингибирование воспалительных реакций, подавление пролиферации ГМКС, активацию фибринолиза, а также поддержание морфофункциональной целостности сосудистого русла [48,36,72].

На Рисунке 3 представлены ключевые механизмы ЭД, играющие патогенетическую роль в развитии ВРВНК.



Рисунок 3 – Факторы эндотелиальной дисфункции при варикозной болезни

1. Увеличение уровня эндотелина-1. Эндотелин-1 – один из наиболее мощных вазоконстрикторов, продуцируемых ЭК. Его гиперпродукция при ВРВНК обуславливает стойкое спастическое сокращение сосудов, что приводит к ухудшению венозного оттока, повышению внутрисосудистого давления и нарушению микроциркуляции. У пациентов с ВБ концентрация эндотелина-1 достоверно превышает физиологические значения, что способствует усилению гипоксических и воспалительных изменений в венозной стенке [210,158,97].

2. Снижение уровня NO. NO является ключевым эндотелиальным вазодилататором, обладающим также антиагрегантными, противовоспалительными и антипролиферативными свойствами. При ЭД наблюдается дефицит биодоступного NO, что приводит к нарушению сосудистого тонуса, усилению сосудистой реактивности, развитию венозного спазма, активации тромбоцитов и клеток воспаления, а также к прогрессированию венозной гипертензии [210,80,100,170,76].

3. Увеличение уровня С-реактивного белка (CRP). CRP является высокочувствительным маркером системного воспаления. В контексте ВРВНК его повышение отражает наличие хронического воспалительного процесса, связанного с эндотелиальной активацией и повреждением. В условиях персистирующего воспаления CRP дополнительно усиливает экспрессию молекул адгезии, способствует миграции лейкоцитов и развитию сосудистого ремоделирования [97,170,158,65,172].

4. Нарушение барьерной функции эндотелия. Одним из важнейших проявлений ЭД является повышение сосудистой проницаемости. При ВБ это ведет к экстравазации плазмы и развитию отеков нижних конечностей. Нарушение барьерной функции эндотелия усугубляет застойные явления, нарушает тканевую перфузию и способствует дальнейшему прогрессированию симптоматики ХВН [80,170,76,207].

5. Повышение уровня сосудистой адгезивной молекулы-1 (VCAM-1). VCAM-1 экспрессируется активированными ЭК и играет ключевую роль в инициации воспалительного ответа. Повышение уровня VCAM-1 у пациентов с ВБ

способствует усиленной адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке, их трансэндотелиальной миграции и запуску локального воспаления, что ускоряет процессы повреждения и деструкции венозной стенки [97,170,158,207].

6. Повышение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). VEGF играет центральную роль в процессах ангиогенеза и регуляции сосудистой проницаемости. При варикозной трансформации вен его экспрессия значительно повышена, что связано с хронической гипоксией тканей и воспалительной активацией эндотелия. Избыточная активность VEGF способствует неоангиогенезу, формированию патологической сосудистой сети и увеличению проницаемости капилляров, что ведет к интерстициальным отекам и прогрессированию ХВН. Более того, VEGF стимулирует миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, усиливая ремоделирование венозной стенки и предрасполагая к рецидивам заболевания. Его уровень рассматривается как дополнительный биомаркер тяжести ЭД и неблагоприятного течения ВБ [100,170,76,207].

7. Увеличение уровня Р-селектина (P-selectin).

Р-селектин Р-селектин является ключевой молекулой адгезии, экспрессируемой активированными ЭК и тромбоцитами. Он обеспечивает прикрепление лейкоцитов к эндотелию и их последующую миграцию в зону воспаления. При ВБ повышение уровня растворимого Р-селектина (sP-selectin) отражает активацию как ЭК, так и тромбоцитов, что способствует усилению протромботического статуса. Доказано, что концентрация Р-селектина коррелирует с выраженностью воспалительного процесса, степенью ЭД и риском венозного тромбоза. Р-селектин рассматривается не только как маркер воспаления, но и как индикатор тромботических осложнений у пациентов с ХВН [97,158,172,207].

Указанные факторы представляют собой неотъемлемые звенья единого патогенетического каскада, лежащего в основе формирования и прогрессирования варикозной трансформации вен. Их динамическое наблюдение может служить

ценным инструментом для мониторинга эффективности лечения и прогнозирования клинического течения заболевания.

В своих исследованиях Р.Е. Калинин провел обзор экспериментальных моделей поражения венозного русла, ассоциированных с ЭД. С использованием модели L-NAME-индуцированной дисфункции удалось достоверно воспроизвести ключевые патофизиологические звенья венозного тромбоза, при этом методологически обеспечив высокую степень воспроизводимости и экономическую эффективность. Несмотря на то, что подавляющее большинство моделей ЭД разрабатывались применительно к артериальному руслу, предложенные подходы оказались не менее информативными и в контексте венозной патологии, позволяя детализировать особенности нарушений на уровне венозного эндотелия [41].

Нарушения микроциркуляции, приводящие к гипоксии тканей, сопровождаются воспалительными изменениями и ремоделированием внеклеточного матрикса. Данные процессы обуславливают утрату эластичности венозной стенки, ее повышенную растяжимость и развитие венозного фиброза.

Процесс сопровождается рядом выраженных негативных последствий, отражающих дестабилизацию функционального состояния сосудистой стенки: наблюдается повышение концентрации гидроксипролина, свидетельствующее о разрушении коллагеновой структуры; ослабляется защитная функция эндотелиального гликокаликса, нарушается работа кальциевых каналов, а внеклеточный матрикс теряет баланс между активностью металлопротеиназ и их тканевыми ингибиторами. Указанные изменения способствуют ускоренной деградации ГМКС, а также нарушению метаболизма NO, что усиливает воспалительную и протромботическую активность эндотелия [210,80,100,170,76,207].

Развитие ВРВНК напрямую связано с хроническим воспалением, без которого заболевание не может ни инициализироваться, ни прогрессировать [53]. Запуск воспалительной реакции сопровождается усиленной секрецией провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины IL-1 и IL-6, фактор некроза

опухоли-альфа (TNF- α), а также повышением уровня CRP. В ответ на эти изменения ЭК переходят в провоспалительный фенотип, что проявляется усиленной экспрессией молекул адгезии: E-селектина, VCAM-1 (сосудисто-клеточная адгезия) и ICAM-1 (межклеточная адгезия) [27].

При этом нарушается структура и функция гликокаликса – важного компонента эндотелиального барьера, а процессы механотрансдукции подвергаются патологической перестройке. Нарушение барьерной функции эндотелия сопровождается увеличением сосудистой проницаемости и лейкоцитарной инфильтрацией, что подтверждает наличие активного воспалительного ответа [117].

Развитие ЭД при ВРВНК обусловлено комплексом патологических факторов, среди которых ведущими являются повреждение ЭК, оксидативный стресс, ишемические проявления, нарушение сосудистого тонуса (в виде дисбаланса между вазоконстрикцией и вазодилатацией), а также влияние свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Указанные патогенетические механизмы способствуют переходу эндотелия из функционально активного в патологическое состояние [49,100,170,76,76].

В исследовании Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко и соавт. была проведена оценка динамики ЦЭК у пациентов с внутрикожной и сегментарной подкожной формами ВРВНК, не сопровождающимися патологическим вено-венозным сбросом. Согласно представленным данным, физиологическая норма содержания ЦЭК в венозном русле составляет $0-4 \times 10^4$ клеток/мл. Повышение уровня ЦЭК, рассматриваемое как эндотелиемия, служит достоверным индикатором повреждения сосудистого эндотелия. В исследуемой выборке выявлено, что примерно в 30 % случаев наличие внутрикожного и сегментарного варикоза сопровождается признаками ЭД, подтвержденной увеличением концентрации ЦЭК [116].

Анализ показателей эндотелиемии и данные ультразвуковых исследований у пациентов с ВРВНК свидетельствуют о наличии устойчивой корреляции между локализацией гемодинамических нарушений и уровнем ЦЭК. Так, максимальные

значения ЦЭК - до 16×10^4 клеток/мл – зафиксированы у пациентов с сегментарной несостоятельностью магистральных поверхностных вен, что указывает на выраженное эндотелиальное повреждение в зонах нарушенного венозного оттока.

У больных с распространенной формой ВБ, сопровождающейся патологическим рефлюксом в системах как поверхностных, так и перфорантных вен, наблюдается повышенная эндотелемия примерно в 26 % случаев, что отражает системный характер сосудистой дисфункции [80,100,170,76]. При этом развитие трофических язв не всегда сопровождается увеличением уровня ЦЭК, что, вероятно, связано с локальным характером деструктивных процессов и сниженной реактивностью эндотелия на терминальных стадиях ХВН.

Прогрессирование заболевания и нарастание ХВН ассоциированы с усугублением патологических изменений структурной деструкцией ЭК, что усиливает выраженность дисфункции. На фоне этого состояния усиливаются воспалительные каскады, нарушается сосудистая проницаемость и ухудшается регуляция тромбофилии.

Отмечается тесная патофизиологическая взаимосвязь между ЭД, ХЗВ и ТГВ. Отсутствие функциональной и структурной целостности эндотелия при данных патологиях служит катализатором воспалительной активности, прогрессирующего фиброза и клинического ухудшения состояния пациентов [63,115].

Аномально повышенное венозное давление оказывает прямое влияние на эндотелий, инициируя процессы дезадаптации и ремоделирования венозной стенки. В ответ на такие гемодинамические изменения наблюдается увеличение пролиферативной активности ЭК, ГМКС, а также повышение экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП) – группы цинк-зависимых эндопептидаз, обладающих универсальной способностью расщепления белковых молекул внеклеточного матрикса [41,135,199]. Экспрессия ММП сопровождает ключевые процессы венозного ремоделирования, поскольку деструкция компонентов матрикса нарушает структурную целостность сосудистой стенки. Согласно данным, при ВРВНК наиболее часто фиксируется повышение уровня ММП-1, ММП-2, ММП-3 и ММП-7, причем наибольшую активность проявляет ММП-2,

играющая ведущую роль в патогенезе дегенеративных изменений венозной стенки [41,115,186,217,218].

Дополнительные исследования, проведенные J.D. Raffetto и соавт. [199], продемонстрировали значимое повышение уровня MMP-10 в плазме крови у пациентов с ВБ. Данный показатель коррелирует с трансформацией эндотелия в протромботический и провоспалительный фенотип, что указывает на его вовлеченность в хронизацию патологического процесса и усиление сосудистой дисфункции.

Согласно данным G. Yu, K. Li и соавт., при варикозной трансформации большой подкожной вены наблюдается повышение уровня таких металлопротеиназ, как MMP-2 и MMP-9, а также их тканевых ингибиторов (TIMP) – TIMP-1 и TIMP-2. Наряду с увеличением содержания этих белков в венозной стенке, выявлена усиленная экспрессия соответствующих мРНК, что подтверждает активацию системы MMP-TIMP на молекулярном уровне. Отмечено, что степень экспрессии металлопротеиназ зависит от локализации, морфологического состояния и стадии поражения венозной ткани.

Иммуногистохимический анализ срезов венозной стенки при ВРВНК показал, что MMP-2 и MMP-9 преимущественно локализируются в ЭК интимы, гладкомышечных клетках медиа, сосудистых структурах адвентиции, а также в фибробластах стенок венозного русла. При этом выраженность экспрессии варьирует в зависимости от степени гипертрофии или атрофии исследуемых участков, что отражает гетерогенность патологического процесса [217].

Как отмечают R. Maringanti и соавт., хроническое механическое растяжение венозной стенки является одним из ключевых факторов активации MMP, что влечет за собой снижение сократительной способности вен. Развивающаяся на этом фоне гипоксия индуцирует экспрессию факторов, индуцируемых гипоксией (HIF), играющих промежуточную регуляторную роль между механическим напряжением и молекулярными механизмами сосудистой дезадаптации. В условиях венозной гипертензии и повышенного напряжения стенки вены экспрессия HIF и MMP достигает максимальных значений, что приводит к

нарушению сократительной активности, прогрессирующей дилатации венозного русла и, в конечном итоге, формированию участков варикозного расширения [186].

В свою очередь, исследование Н.А. Lee, Е.Ј. Choi и др. акцентирует внимание на взаимосвязи между нарушением метаболизма сосудистой стенки при ВБ, воспалительными реакциями и признаками ЭД. В выборке из 195 пациентов авторы проанализировали уровень экспрессии ICAM-1 и VCAM-1, интерпретируя их как достоверные биомаркеры воспаленного и функционально нарушенного эндотелия. Повышенные уровни данных молекул подтверждают вовлечение эндотелия в хронический воспалительный процесс и отражают степень сосудистой дисфункции при ВРВНК [181].

Разработка шкалы cMets, основанной на оценке уровня ICAM-1, позволила количественно соотнести рост этого маркера с увеличением рисков неблагоприятных сосудистых событий. Так, повышение ICAM-1 на одну условную единицу ассоциируется с увеличением вероятности развития острого воспалительного процесса в 1,25 раза (95% ДИ: 1,10–1,42), а также с ростом риска ЭД в 1,26 раза (95% ДИ: 1,11–1,43). Дополнительно установлена прямая зависимость между увеличением индекса массы тела (ИМТ) и уровня ICAM-1, что указывает на метаболическую предрасположенность к воспалению и сосудистой дисфункции [23,60,70,13,73,77,74].

Согласно данным Р.Е. Калинина и соавт., к ключевым механизмам патогенеза ЭД относится повреждение ЭК под воздействием оксидативного стресса и ишемических факторов. Существенную роль играют нарушения процессов вазоконстрикции и вазодилатации, обусловленные активностью свободных радикалов и продуктами пероксидного окисления липидов (ПОЛ) [48].

Совокупность физиологических функций эндотелия столь многообразна, что оценка его состояния при патологических изменениях требует комплексного подхода с анализом специфических биомаркеров, каждый из которых отражает нарушение отдельного функционального звена. Несмотря на высокую информативность таких биомаркеров, в настоящее время не разработано универсальных и стандартизированных диагностических тестов или клинических

протоколов, способных комплексно охарактеризовать ЭД. Их применение остается преимущественно в рамках клинических исследований.

Миниинвазивные методы лечения ВБ, включая эндовазальную лазерную коагуляцию (ЭВЛК), радиочастотную абляцию (РЧА), минифлебэктомию и склеротерапию, оказывают положительное влияние на биохимические маркеры сосудистой дисфункции [18,75,88,38,111,109,81]. Данные вмешательства способствуют снижению уровней эндотелина-1 и VCAM-1, что обуславливает нормализацию сосудистого тонуса и уменьшение воспалительных реакций [26].

Улучшение гемодинамики после устранения патологического венозного рефлюкса сопровождается ростом уровня NO, способствующего снижению венозного давления и восстановлению физиологических механизмов вазодилатации.

Снижение концентрации CRP отражает уменьшение воспаления в дистальных отделах нижних конечностей, что, в свою очередь, подтверждает системный эффект терапии.

Миниинвазивные вмешательства не только устраняют симптоматику варикозной болезни, но и способствуют восстановлению функционального состояния эндотелия за счет нормализации проницаемости сосудов, уменьшения отеков и стабилизации местных воспалительных процессов.

Таким образом, к основным патогенетическим механизмам ЭД при ВРВНК следует отнести повышение уровня эндотелина-1, снижение синтеза NO, увеличение концентрации CRP, нарушение барьерной функции эндотелия, усиленную экспрессию VCAM-1, повышение экспрессии VEGF, а также увеличение уровня P-селектина.

Миниинвазивные методы лечения способствуют достоверному снижению уровней маркеров воспаления и вазоконстрикции, а также восстановлению функциональной целостности сосудистой стенки. Указанные эффекты подчеркивают клиническую значимость своевременного вмешательства с целью предотвращения прогрессирования заболевания, профилактики осложнений и повышения качества жизни (КЖ) пациентов с ВБ.

1.3 Осложнения хирургического лечения варикозной болезни

Послеоперационные осложнения и рецидив ВБ остаются актуальными клиническими проблемами, несмотря на широкое внедрение в практику современных миниинвазивных методов лечения. Несмотря на то, что современные миниинвазивные методы оперативного лечения (ЭВЛК, РЧА, склеротерапия и минифлебэктомия значительно снизили частоту послеоперационных осложнений, полностью избежать их не удастся.

Ниже на Рисунке 4 перечислены распространенные послеоперационные осложнения ВБ.

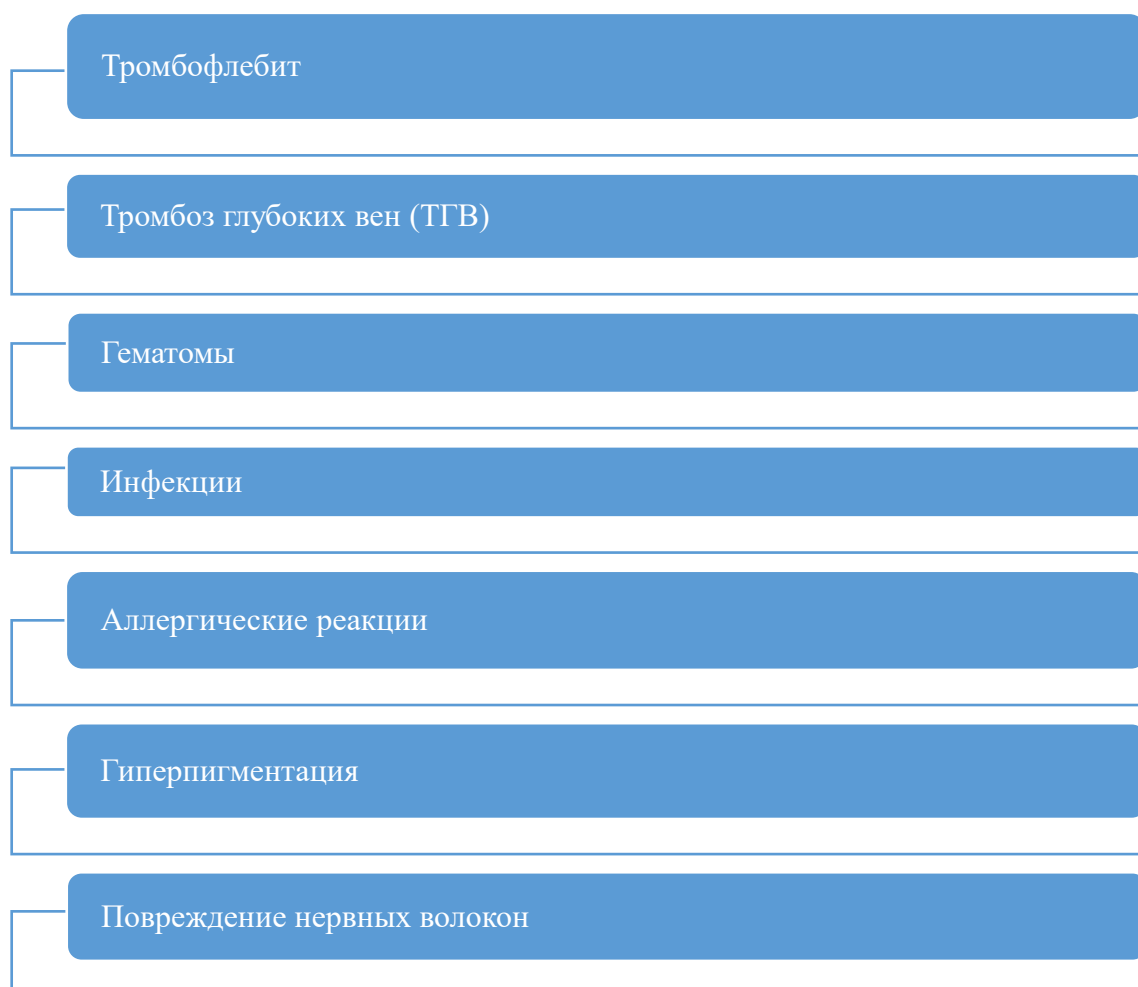


Рисунок 4 – Послеоперационные осложнения варикозной болезни

К наиболее часто встречающимся послеоперационным осложнениям после миниинвазивных вмешательств относятся:

– тромбофлебит (развивается в 1–5% случаев после хирургического лечения ВРВНК. Он может возникнуть как в зоне вмешательства, так и в соседних венах. Часто сопровождается болевым синдромом, локальной гиперемией и уплотнением по ходу вены. В некоторых случаях требует дополнительной антикоагулянтной терапии) [86,104,112,171];

– ТГВ и тромбоемболия легочной артерии (ТЭЛА) (встречаются реже – менее чем у 1% пациентов, однако представляют собой потенциально жизнеугрожающие состояния. Повышенному риску подвержены пациенты с ожирением, сопутствующими хроническими заболеваниями (сахарный диабет (СД), гипертоническая болезнь (ГБ), а также лица, перенесшие вмешательства на запущенной стадии ВБ. Несмотря на низкую частоту, ТГВ опасен возможностью развития ТЭЛА – смертельно опасного осложнения, требующего экстренной медицинской помощи) [28,93,171,189];

– гематомы (частое последствие миниинвазивных вмешательств, возникающее в местах прокола или доступа. Обычно не требуют специфического лечения и самостоятельно разрешаются) [104,112,178];

– инфекционные осложнения (возможны при нарушении правил асептики или при низком иммунном статусе пациента. Чаще развиваются в виде локального воспаления мягких тканей) [32,28,145];

– аллергические реакции (чаще возникают при склеротерапии, при использовании ряда склерозантов) [93,155,192];

– гиперпигментация кожи (стойкое изменение цвета кожи в области вмешательства, связанное с нарушением оттока и отложением пигмента гемосидерина) [124,183,205,91];

– повреждение нервных волокон (может быть следствием локальной травматизации нервных окончаний в том числе при минифлебэктомии, особенно в области голени, в которой поверхностные нервы близко расположены к венам) [104,32].

В работе «Диагностика и выбор метода лечения рецидивов варикозной болезни нижних конечностей» К. И. Касапов акцентирует внимание на необходимости профилактики тромботических осложнений после хирургического вмешательства, особенно у пациентов с отягощенным анамнезом. Автор подчеркивает, что применение антикоагулянтов и обязательное ношение компрессионного трикотажа должны входить в стандартный протокол послеоперационного ведения при ВБ.

Согласно выводам К. И. Касапова, минимизация рисков послеоперационных осложнений достигается преимущественно при использовании малоинвазивных методик – эндовазальной лазерной облитерации (ЭВЛО) и радиочастотной абляции (РЧА). Данные методы ассоциируются с меньшей вероятностью развития тромбофлебита и других осложнений по сравнению с традиционной флебэктомией [52].

Гематомы – одно из частых осложнений после операций при ВБ. По данным клинической практики, при классической флебэктомии их частота достигает 10–15%, тогда как при применении ЭВЛК и РЧА она снижается до 5–7%. Чаще всего гематомы локализуются в зонах введения иглы или катетера.

А. Н. Куликова, Д. Р. Гафурова в своем исследовании приходят к выводу, что лечение ВБ должно носить комплексный и индивидуализированный характер. Алгоритмизация диагностических и лечебных мероприятий позволяет повысить эффективность терапии, снизить частоту осложнений и обеспечить устойчивое улучшение КЖ пациентов. Особое значение при этом имеет точная дозировка анестетиков и контроль за состоянием системы гемостаза, что снижает риск образования гематом [62].

Инфекционные осложнения после миниинвазивных вмешательств при ВБ наблюдаются сравнительно редко, в 0,5–1% случаев. При их возникновении проводится антибактериальная терапия, основанная на чувствительности возбудителя к антибиотикам.

Аллергические реакции также не относятся к частым послеоперационным осложнениям – их частота составляет около 1%. Чаще всего они возникают в ответ

на применение анестезиологических препаратов или склерозирующих агентов, используемых при склеротерапии.

Гиперпигментация развивается у 5–10% пациентов и обусловлена отложением меланина в области травматического воздействия или введения склерозанта. Причиной может служить нарушение процессов разрушения пигмента, возникающее в ответ на локальное воспаление или микрососудистые изменения. В большинстве случаев пигментация носит временный характер, однако в отдельных клинических наблюдениях сохраняется более года.

Повреждение нервных волокон – еще одно потенциальное осложнение, встречающееся в 1–2% случаев. Оно может возникнуть при использовании термических методов абляции (например, ЭВЛК или РЧА) и проявляться в виде временной или стойкой гипестезии (снижения чувствительности) кожи в зоне проведения процедуры [53].

Одной из актуальных проблем в клинической практике по-прежнему остается рецидив ВБ. Как справедливо указывают А.Н. Куликова, Д.Р. Гафурова, на сегодняшний день ни один из существующих методов лечения не обеспечивает полной гарантии отсутствия рецидива, что обусловлено прогрессирующим и хроническим характером заболевания [62].

Авторы Ю.М. Стойко и В.Г. Гудымович в исследовании «Рецидивы варикозной болезни вен нижних конечностей: современное состояние проблемы» выделяют следующие причины рецидива ВБ:

1) формирование новых варикозных вен. Даже после проведенного успешного лечения пораженных вен, остается высоким риск появления новых варикозных вен в связи с продолжающейся слабостью венозных клапанов и стенок вен;

2) недооценка патологии. Если на начальных этапах исследование венозной системы пациента было неполным, то впоследствии это может привести к рецидиву заболевания;

3) неполная абляция вены. В случаях, когда абляция не охватывает всю длину пораженного участка вен, происходит возобновление кровотока в варикозной зоне,

что, в конечном результате приведет к рецидиву ВРВНК;

4) реканализация. Суть данного процесса сводится к тому, что закрытая вена может заново открыться и тем самым спровоцирует возобновление симптомов [94].

Рецидив ВБ нередко рассматривается через призму базовой этиологии заболевания, поскольку именно патогенетические механизмы, лежащие в основе ХВН, обуславливают высокую вероятность повторного появления симптомов даже после оперативного лечения. Выбор метода хирургического вмешательства, в частности, использование миниинвазивных технологий, напрямую связан с необходимостью учитывать факторы рецидива и возможности их предупреждения.

В исследовании Т.Ю. Черняго и соавторов проводится комплексная оценка ранних и отдаленных результатов лечения пациентов после миниинвазивных вмешательств. Отдельное внимание уделяется сопоставлению эффективности традиционной флебэктомии и современных малоинвазивных методик в контексте рецидива ВБ, что позволяет более объективно оценить перспективность минимально травматичных подходов к терапии. Существенный вклад в разработку алгоритмов действий при повторных проявлениях заболевания вносит работа Е.А. Кима, в которой обоснована тактика ведения больных с рецидивом ВРВНК на основе использования миниинвазивных технологий. Автор последовательно выстраивает схему диагностических и лечебных мероприятий, акцентируя внимание на индивидуализации подхода и обязательной коррекции ранее допущенных ошибок [108].

Отдельное значение имеет труд А.А. Царегородцева «Особенности диагностики и тактики в зависимости от причин послеоперационных рецидивов варикозного расширения вен нижних конечностей», в котором систематизируются причинные факторы рецидивов и выделяются приоритетные направления лечебной тактики. Автор подчеркивает значимость роли диагноста и указывает, что в 82,2% случаев рецидив ВБ напрямую связан с техническими ошибками, допущенными при первичном вмешательстве, включая неполноту абляции, нарушение алгоритмов или некорректный выбор метода. Лишь в 17,8% случаев рецидив носит самостоятельный характер, обусловленный прогрессированием заболевания вне

зависимости от тактики лечения [101].

А.А. Царегородцев указывает, что эффективная профилактика рецидивов ВБ невозможна без системного подхода, включающего как клинический мониторинг, так и коррекцию образа жизни пациента. В числе приоритетных мероприятий автор выделяет:

– регулярное ультразвуковое обследование венозной системы, позволяющее своевременно выявить начальные изменения, свидетельствующие о рецидиве заболевания, и оперативно скорректировать тактику лечения;

– компрессионную терапию, предполагающую ношение компрессионного трикотажа в послеоперационном периоде, что способствует снижению венозного давления, уменьшению риска повторного расширения вен и ускорению процессов реабилитации;

– профилактическое медикаментозное лечение, основанное на назначении венотонизирующих препаратов, которые поддерживают тонус венозной стенки и снижают выраженность застойных явлений;

– коррекцию образа жизни, включающую нормализацию массы тела, отказ от длительной гиподинамии, внедрение регулярной физической активности и предпочтение труда активного характера, направленного на улучшение венозного оттока [101].

Позицию, ориентированную на комплексное ведение пациента, разделяет и Е.И. Селиверстов. В своем исследовании он подчеркивает, что устойчивый результат лечения ВБ возможен лишь при условии грамотного сочетания хирургического вмешательства с последующей профилактикой, регулярным наблюдением за состоянием венозной системы и формированием у пациента приверженности к рекомендациям специалиста [85].

В течение последних двух десятилетий подходы к оценке эффективности хирургического лечения ВБ претерпели существенные изменения. Если в конце XX века рецидив рефлюкса или повторная ВБ однозначно трактовались как признаки неудачного лечения, то в современной флебологии данное представление подверглось переоценке.

Во-первых, установлено, что венозный рефлюкс следует рассматривать как гемодинамический феномен, который сам по себе не является обязательной причиной ни прогрессирования, ни рецидива варикозной трансформации. В ряде современных исследований подчеркивается, что рефлюкс может носить вторичный характер, то есть быть следствием варикозной трансформации венозной стенки, а не ее первопричиной. Соответственно, наличие или сохранение рефлюкса в послеоперационном периоде не может рассматриваться в качестве достоверного критерия неэффективности проведенного вмешательства.

Во-вторых, изменилась и парадигма оценки рецидива ВРВНК как индикатора некачественного лечения. В настоящее время принято, что частота рецидивов не находится в прямой зависимости ни от квалификации хирурга, ни от выбранной методики лечения. Подобная независимость объясняется хроническим, прогрессирующим характером заболевания, а также множественностью факторов, воздействующих на венозную стенку и клапанный аппарат [85].

Таким образом, послеоперационные осложнения и рецидивы ВБ сохраняют свою клиническую значимость, однако требуют комплексного и современного подхода к интерпретации. Понимание механизмов их формирования, а также выстраивание многоуровневой стратегии профилактики и ведения пациентов в послеоперационном периоде позволяет значительно снизить частоту неблагоприятных исходов. Рациональный выбор метода вмешательства, строгое соблюдение алгоритмов послеоперационного наблюдения и адекватный мониторинг динамики состояния венозной системы являются основополагающими элементами эффективного лечения и снижения риска рецидивов заболевания.

1.4 Влияние препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции на течение послеоперационного периода и развитие осложнений хирургического лечения варикозной болезни

Фармакотерапия является важным компонентом консервативного подхода в лечении ХЗВ. Ключевую роль в медикаментозной коррекции ВБ играют

биофлавоноиды, которые лежат в основе большинства современных флеботропных средств.

Особое значение принадлежит микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ), которая в клинической практике рассматривается как «золотой стандарт» флеботропной терапии. Основу МОФФ составляют диосмин и гесперидин – вещества, обладающие выраженными капилляропротективными, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Их фармакологическое действие также включает улучшение реологических характеристик крови, стимуляцию лимфатического дренажа и укрепление сосудистой стенки [87].

Благодаря такому механизму действия МОФФ оказывает положительное влияние на течение заболевания, способствует купированию основных симптомов (отечность, тяжесть в ногах, судороги и др.), а также улучшает процессы репарации тканей и ускоряет реабилитацию в послеоперационном периоде [71].

Данные клинических исследований подтверждают, что применение МОФФ у пациентов с различными формами ХЗВ, включая ВРВНК, способствует значимому улучшению КЖ, снижает выраженность воспалительных и гемодинамических нарушений, а также сокращает продолжительность восстановления, минимизирует риск развития осложнений и вероятность рецидива заболевания после проведения оперативного вмешательства.

Препараты МОФФ, обладая выраженной тропностью к венозному эндотелию, оказывают многоуровневое фармакологическое воздействие на звенья патогенеза ВРВНК. Их применение сопровождается противовоспалительным эффектом, снижением проницаемости капилляров, ингибированием адгезии лейкоцитов к активированному эндотелию, улучшением лимфатического дренажа, а также нормализацией реологических свойств крови. Комплексное действие данных препаратов направлено на купирование воспаления и других патогенетических механизмов, усугубляющих течение заболевания [50,71,87].

Согласно выводам А.А. Царегородцева, включение препаратов МОФФ в послеоперационную терапию пациентов с ВБ позволяет ускорить восстановление

и снизить риск развития рецидивов и прогрессирования ХВН [101].

Результаты клинических наблюдений Е.И. Селиверстова подтверждают, что у пациентов, получавших препараты МОФФ в составе комплексной терапии, наблюдалось значительное уменьшение болевого синдрома, отечности и воспалительных проявлений в послеоперационном периоде, что, в свою очередь, способствовало сокращению сроков госпитализации и улучшению общего самочувствия [85].

Более того, стабилизация микроциркуляции и усиление лимфооттока под действием МОФФ создают условия для активного восстановления тканевой трофики, что снижает вероятность развития таких осложнений, как трофические язвы. В совокупности это обуславливает повышение КЖ пациентов и способствует более благоприятному течению послеоперационного периода.

Применение препаратов МОФФ в комплексном лечении ВБ, особенно в послеоперационной реабилитации, представляется перспективным направлением современной флебологии. Как справедливо отмечает Е.И. Селиверстов, дальнейшее развитие схем применения данных препаратов и проведение углубленных исследований позволит расширить терапевтический потенциал МОФФ и улучшить отдаленные клинические результаты лечения ВБ [85].

В качестве патогенетически обоснованной меры терапии рассматривается применение флеботропных препаратов, которые, согласно данным клинических исследований, достоверно способствуют увеличению продукции NO, а также уменьшают уровень маркеров оксидативного стресса, таких как малоновый диальдегид (МДА) и активность супероксиддисмутазы (СОД) [49,50].

На сегодняшний день применение препаратов МОФФ активно обсуждается как в теоретической, так и в практической медицине. Особое внимание уделяется разработке оптимальных схем применения, а также изучению механизмов фармакологического воздействия на организм пациентов с ВБ. В числе ключевых направлений научных исследований – персонафикация терапии, предполагающая учет генетических, половых, возрастных и других биологических факторов, способных повлиять на индивидуальную ответную реакцию организма на

препараты МОФФ. Такой подход позволит повысить эффективность реабилитации, снизить риск послеоперационных осложнений и минимизировать вероятность рецидива заболевания.

В контексте клинической апробации эффективности МОФФ А.А. Шульц и соавторы провели исследование с участием 65 пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение ВРВНК. У всех пациентов наблюдался выраженный рефлюкс в бассейне большой подкожной вены, сопровождающийся клинически значимыми проявлениями венозной недостаточности.

Пациенты были разделены на три группы:

1. Контрольная группа (n=20) – пациенты не получали флеботропной поддержки в пери- и послеоперационном периоде;

2. Первая основная группа (n=22) – пациенты получали МОФФ в стандартной дозировке 1000 мг/сут на протяжении всего послеоперационного периода;

3. Вторая основная группа (n=23) – терапия включала МОФФ в повышенной дозе 3000 мг/сут в течение первых 7 дней после операции, с последующим снижением дозировки до 1000 мг/сут в течение последующего месяца [119].

Выбор методов объективной оценки эффективности терапии с применением МОФФ в послеоперационном периоде базировался на использовании визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) заболевания, специфического опросника CIVIQ, а также на измерении супрамалеолярной окружности голени и оценке эхогенности подкожно-жировой клетчатки в зоне вмешательства. Указанные показатели позволяют отслеживать клиническую динамику и степень выраженности воспалительных изменений.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали положительную динамику в обеих основных группах по сравнению с контрольной. Особенно выраженное улучшение наблюдалось у пациентов, получавших ударную дозу МОФФ (3000 мг/сут в течение первых 7 дней), несмотря на несколько более выраженный объем операционной травматизации. Уже к пятым суткам пациенты данной группы отмечали значительное снижение болевого синдрома и

восстановление бытовой и социальной активности. Указанные изменения подтверждаются результатами ультразвукового исследования (УЗИ), согласно которым отечность и признаки воспаления в подкожно-жировой клетчатке были минимальны.

Таким образом, стандартная схема применения МОФФ в дозе 1000 мг/сут в послеоперационном периоде способствует снижению частоты осложнений, однако не оказывает выраженного ускоряющего влияния на процессы реабилитации. В то время как усиленная схема применения препарата демонстрирует более быструю положительную клиническую динамику, особенно в раннем послеоперационном периоде.

В свою очередь, С.И. Ларин в ходе собственных исследований пришел к выводу, что динамическая компьютерная термография может служить надежным инструментом для подтверждения эффективности курсового применения МОФФ. По данным термографического мониторинга, у пациентов, получавших МОФФ, наблюдалось более быстрое восстановление кожной терморегуляции, что коррелировало со снижением интенсивности болевого синдрома после ЭВЛК. В течение двух месяцев приема препарата фиксировалось стабильное купирование воспаления в венозном русле, а также усиление эффекта традиционной компрессионной терапии. Отмечена статистически достоверная положительная корреляция между приемом МОФФ и улучшением субъективных показателей самочувствия, что подтверждает его важную роль в улучшении КЖ пациентов в послеоперационном периоде [63].

Положительное влияние МОФФ в контексте послеоперационного восстановления подтверждается в исследовании С.Е. Хмыровой. Автор отмечает, что применение препаратов данной группы у пациентов, перенесших хирургическое лечение ВБ, приводит к снижению частоты послеоперационных осложнений, а также к уменьшению выраженности болевого синдрома, что отслеживается при помощи системы мониторинга DEFANS. Высокая приверженность пациентов к курсовому приему флеботропных препаратов после склерозирования варикозно расширенных притоков коррелирует со стабильной

ремиссией заболевания на протяжении 5–9 лет. В указанный период наблюдается минимальное прогрессирование ВБ, что указывает на профилактический потенциал МОФФ в долгосрочной перспективе [98].

Особое внимание к комбинированной терапии с применением МОФФ уделяется в исследованиях Е.И. Селиверстова, который подчеркивает необходимость дальнейшего изучения взаимодействия данных препаратов с другими средствами, применяемыми при лечении ВБ. В частности, речь идет о возможности совместного назначения МОФФ с ангиопротекторами, антикоагулянтами, а также другими компонентами медикаментозной и хирургической терапии.

Анализ взаимодействий между различными препаратами и методами лечения позволяет не только повысить общую эффективность терапии, но и выработать персонализированные, безопасные и патогенетически обоснованные схемы ведения пациентов. По мнению автора, разработка таких схем комбинированного лечения становится необходимым условием для повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с ВБ, особенно в послеоперационном периоде [85].

К.И. Касапов указывает, что одним из перспективных направлений в терапии ВРВНК является изучение долгосрочных эффектов применения МОФФ. В частности, особое значение приобретают проспективные наблюдения за пациентами в течение длительного времени после хирургического вмешательства, позволяющие оценить стойкость достигнутого терапевтического эффекта, частоту отсроченных осложнений, а также влияние терапии на КЖ и трудоспособность пациентов [52].

Для достижения высокой эффективности терапии с использованием препаратов МОФФ необходимо уделять внимание внедрению современных технологий и методик диагностики. Повышение точности и оперативности мониторинга состояния венозной системы возможно за счет широкого применения ультразвуковых доплерографических исследований, методов контрастной МРТ, а также других высокотехнологичных способов визуализации. Использование таких

инструментов позволяет не только детализировать патологический процесс, но и своевременно адаптировать индивидуальные терапевтические схемы, обеспечивая персонализированный подход к лечению ВБ.

Не менее важным направлением совершенствования клинической практики является повышение уровня подготовки медицинских специалистов. Организация специализированных образовательных мероприятий – курсов повышения квалификации, тренингов и научно-практических семинаров – способствует формированию профессиональных компетенций в области рационального применения флеботропной терапии и интеграции МОФФ в комплексное лечение. Как подчеркивает Е.И. Селиверстов, высокий уровень профессиональной подготовки медицинского персонала напрямую влияет на качество оказываемой помощи, снижает частоту послеоперационных осложнений и риск рецидива заболевания, а также повышает общую эффективность лечения пациентов с ВБ [85].

Применение препаратов МОФФ в клинической практике требует интеграции современных научных данных, а также постоянного совершенствования профессиональных компетенций медицинского персонала. Эффективное лечение ВБ возможно лишь при комплексном подходе, охватывающем все этапы медицинской помощи – от ранней диагностики и индивидуализации терапевтических схем до послеоперационного ведения и реабилитации пациентов. Особое значение приобретает также оптимизация фармакотерапии, направленная на усиление венотонизирующего и противовоспалительного эффекта, снижение частоты рецидивов и улучшение КЖ больных.

Современные клинические исследования и внедрение новых комбинаций флеботропных препаратов, в том числе на основе МОФФ, открывают перспективы повышения эффективности лечения ХВН. В условиях активного развития персонализированной медицины необходимым становится не только фармакологическое сопровождение, но и всесторонняя поддержка пациента, включающая информационное сопровождение, психологическую помощь и наблюдение в динамике.

Таким образом, успешное применение МОФФ в терапии ВРВНК обусловлено системным подходом, сочетающим инновационные научные разработки, клиническую практику, образовательные инициативы и междисциплинарное взаимодействие специалистов. Такой подход позволяет не только достигать стойкой ремиссии заболевания, но и значительно улучшать долгосрочные прогнозы и КЖ пациентов.

1.5 Оценка качества жизни у пациентов с варикозной болезнью

Устоявшимся подходом в современной флебологии, одним из достоверных критериев эффективности проведенного лечения венозной патологии является оценка КЖ. Наряду с клиническим осмотром и ультразвуковой диагностикой, оценка КЖ должна оставаться рутинной и значимой практикой.

ВБ, как и многие хронические заболевания, несут значительное негативное влияние на многие сферы жизни человека, затрагивая не только физическое, но и психоэмоциональное состояние человека. Разработанные валидные опросники, позволяющие проводить систематическое изучение КЖ пациентов, всесторонне освещают истинную тяжесть страданий у пациентов с тем или иным заболеванием. Они позволяют выбрать оптимальную тактику лечения, а также всесторонне оценить его результаты. Приверженность терапии у пациентов значительно возрастает при условии понимания им, что данное лечение направлено в первую очередь на улучшения качества его жизни, а не только на устранение внешних проявлений заболевания.

Под КЖ понимается оцениваемое пациентом субъективно влияние хронического заболевания и его терапии на физическое, психоэмоциональное и социальное благополучие, что определяет его способность функционировать в соответствии с его жизненными целями и ожиданиями. С позиции ВБ оценка КЖ особенно актуальна ввиду несоответствия клинической стадии заболевания и субъективных ощущений.

Применяемые на сегодняшний день стандартизированные анкеты

(опросники) делятся на две группы:

Общие (генерализованные) опросники:

1. SF-36 (The Short Form-36 Health Survey), позволяющий оценить 8 параметров: физическое функционирование, социальное функционирование, ролевое функционирование, ограниченное физическим здоровьем, телесная боль, общее здоровье, ролевое функционирование, ограниченное эмоциональным состоянием, жизнеспособность и психическое здоровье [126].
2. EQ-5D- более упрощенный, который оценивает 5 параметров: самообслуживание, подвижность, обычную деятельность, дискомфорт/боль, депрессию/тревогу [148].

А также специфические опросники:

1. CIVIQ (Chronic Venous Insufficiency Quality of Life Questionnaire)- охватывающий физические, психологические и социальные аспекты [177,123].
2. VEINES-QOL/Sym (Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study), оценивает КЖ и различные симптомы у пациентов с ХЗВ [175].
3. AVVQ (Aberdeen Varicose Vein Questionnaire) включает 13 вопросов о внешнем виде, симптомах и применении компрессии, оценивающий результаты лечения ВРВНК.

Веноспецифический опросник CIVIQ-20 и общий опросник SF-36 позволяют всесторонне и комплексно оценить веноспецифические симптомы (отёк, боли, тяжесть), общее восприятие здоровья и ряд психосоциальных аспектов (тревожность, ограничения активности и др.). В литературе представлены исследования, посвященные оценке КЖ в послеоперационном периоде после хирургических вмешательств, в том числе у пациентов с ВБ [1,61]. Вместе с тем, динамика КЖ в периоперационном периоде при использовании современных миниинвазивных методов лечения ВРВНК изучена недостаточно [31].

Таким образом оценка КЖ является одним из неотъемлемых механизмов современной диагностики и оценки результатов лечения ВБ. Основываясь на данных об улучшении КЖ, являются убедительными и рациональными критериями в выборе методов в том числе оперативного лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Регистрация и база проведения исследования

Перспективное одноцентровое исследование выполнено 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. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, протокол №2 от 13.09.2023.

2.2 Характеристика исследуемой популяции

В исследование включались пациенты с ВРВНК. Все пациенты дали согласие на публикацию своих данных.

Критерии включения в исследование: наличие диагностированного ВРВНК клинического класса С1-С6 по классификации СЕАР, подписанная форма информированного согласия.

Критерии невключения в исследование: рецидив ВБ, обострение хронических заболеваний, вторичное варикозной расширение вен, ангиодисплазия, лимфедема нижних конечностей, хроническая артериальная недостаточность, перенесенные в последние 6 недель до включения в программу инфекционные заболевания, тромбоз глубоких вен в анамнезе в последний год и тромбофлебит поверхностных вен в последние 3 месяца до включения в программу, злоупотребление алкоголем или наркотическими средствами, иммобилизация пациента независимо от причины, для женщин –беременность, лактация.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от продолжения

участия в исследовании, летальный исход.

После включения в исследование пациенты были разделены на 4 группы по виду миниинвазивного удаления варикозно расширенных притоков и приема препаратов МОФФ:

1. Группа 1 – пациенты, которым проводилась минифлебэктомия расширенных притоков, назначались препараты МОФФ в послеоперационном периоде.

2. Группа 2 – пациенты, которым проводилась минифлебэктомия расширенных притоков, не назначались препараты МОФФ в послеоперационном периоде.

3. Группа 3 – пациенты, которым проводилось склерозирование расширенных притоков Полидоканолом, назначались препараты МОФФ в послеоперационном периоде.

4. Группа 4 – пациенты, которым проводилось склерозирование расширенных притоков Полидоканолом, не назначались препараты МОФФ в послеоперационном периоде.

2.3 Характеристика оперативных вмешательств

Всем пациентам под ультразвуковым контролем и инфльтрационной (тумесцентной) анестезией проводилась эндовазальная лазерная коагуляция (ЭВЛК) несостоятельного ствола большой или малой подкожной вен аппаратом Лахта-Милон с длиной волны 1470 нм и мощностью излучения 7-8 Вт с помощью радиального световода. Методика проведения ЭВЛК заключается в тепловом повреждающем действии на эндотелий стенки сосуда лазерного излучения с формированием в дальнейшем плотного сгустка крови, облитерирующего просвет вены. В дальнейшем вена трансформируется в соединительнотканый тяж, полное исчезновение которого констатируется в течении года.

Минифлебэктомия (по Мюллеру) заключается в сегментарном удалении варикозно-расширенных притоков через небольшие проколы/разрезы кожи

длиной 1-3 мм с помощью иглы 18G диаметром 1-2 мм. Таким образом удаляются большие сегменты вены через незначительное количество небольших проколов.

Склеротерапия включает введение детергента в варикозно-расширенный приток, что вызывает контролируемую местную воспалительную реакцию в эндотелии стенки сосуда, приводящему к спазму сосуда, асептическому воспалению, локальному тромбозу, склеиванию стенок и последующему фиброзу вены. В зависимости от размера вены его вводят в виде жидкости или пены.

Сразу после проведения оперативного лечения пациенту надевался компрессионный чулок 2 класса компрессии с рекомендациями немедленной ходьбы в течение 40 мин после проведения оперативного вмешательства. Ношение компрессионного изделия назначалось в течение 2 месяцев согласно клиническим рекомендациям по варикозному расширению вен. Всем пациентам для профилактики ВТЭО подкожно вводился эноксипарин натрия в профилактической дозе 1 раз в день сразу после проведения операции и до 7 дней при наличии показаний [79].

2.4 Лабораторное обследование пациентов

Всем пациентам забор периферической венозной крови производился утром натощак из локтевой вены. Центрифугирование материала проводилось при 3000 об/мин в течение 15 мин. Выделенную сыворотку без следов гемолиза подвергали заморозке и хранили при температуре -20°C . Полученная сыворотка использовалась для определения маркеров 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). Лабораторное обследование проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием сертифицированных тест-систем в соответствии с инструкциями производителя. Для определения уровня фактора роста эндотелия сосудов применялся набор SEA143Hu, уровня Тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1) – набор SEA552Hu, Селектина-Р (SELP)

–набор SEA569Hu, Эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) –набор SEA868Hu, Матриксной мелаллопротеиназы 9 (MMP-9) –набор SEA553Hu сэндвич-методом ИФА в сыворотке и плазме крови. Для этого использовался 96-луночный стрипованный планшет, сорбированный Precoated 96- well strip plate, пленка для заклейки 96-луночного планшета Plate sealer for 96 wells, стандарт, растворитель для стандарта, детектирующий реагент А, растворитель А, детектирующий реагент В, растворитель В, ТМБ, стоп-реагент, промывающий раствор (30х концентрат), Референсные значения исследуемых показателей отражены в Таблице 1.

Таблица 1 – Референсные значения исследуемых показателей

Показатель	Референсные значения
ММП-9, нг/мл	20-250
ТИМП-1, нг/мл	80-300
sP-селектин, пг/мл	18000-275000
NO, нг/мл	900-1800
VEGF-A, нг/мл	0-500
Примечание – 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.	

Всем пациентам забор периферической венозной крови проводился до операции, через 7 дней и 1 месяц после оперативного лечения.

2.5 Инструментальное обследование пациентов

Пациентам проводилось ультразвуковое исследование вен нижних конечностей до операции, на 3 и 7 сутки, через 1 и 6 месяцев после оперативного вмешательства. Исследование проводилось на аппарате экспертного класса Vivid T8 линейным мультислотным датчиком (частотой 5-13 МГц) в режиме серой шкалы (В-режим), режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсно-волнового доплеровского режима согласно стандартным протоколам в вертикальном и горизонтальном положении, что позволяло оценить состояние

клапанного аппарата глубоких и поверхностных, (в том числе перфоратных) вен нижних конечностей, проходимость венозного русла, наличие и локализацию отека. Оценка рефлюкса проводилась с помощью пробы Вальсальвы и компрессионных проб.

2.6 Оценка качества жизни пациентов

Для оценки КЖ применялся веноспецифический опросник CIVIQ-20, который состоит из 20 вопросов с пятью вариантами ответов, в зависимости от степени выраженности симптома от 1 (минимального) до 5 (максимально возможного) балла и учитывает ограничения, связанные с физическим, болевым, психологическим и социальными факторами. По формуле для расчета GIS: $(S - m) / (M - m) \times 100$ вычисляется обобщенный индекс GIS – Global Index Score, где S – сумма баллов, m – минимальная теоретическая сумма баллов при минимальных баллах по каждому вопросу, M – максимальная теоретическая сумма баллов при максимальных баллах по каждому вопросу. Оценка состояния КЖ пациента определяется в баллах от 0 до 100, где 0 соответствует наилучшему КЖ [177,123].

В дополнение применялся общий опросник SF-36, который оценивает общее состояние здоровья и КЖ при различных заболеваниях, выявляет качество жизни больных комплексно (в том числе социальные и психологические нарушения). Применяется с целью сравнения показателей до и после операции, опросник позволяет выбрать метод, который не только эффективен клинически, но и дает лучшее качество жизни. Он включает в себя 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование (PF), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, ограниченное физическим здоровьем (RP), телесная боль (BP), общее здоровье (GH), ролевое функционирование, ограниченное эмоциональным состоянием (RE), жизнеспособность (VT) и психическое здоровье (MH). Ответы по каждому вопросу кодируются баллами. Баллы суммируются по шкалам. Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья». Баллы переводятся в шкалу от 0 и до

100, где 100 представляет полное здоровье [126].

Оценка КЖ проводилась пациентам до операции, через 3, 7 дней, через 1 и 6 месяцев после операции.

2.7 Конечные точки исследования

Первичные конечные точки исследования.

1. Развитие осложнений хирургического лечения ВБ (гиперпигментация, венозные тромбозэмболические осложнения, вторичные телеангиоэктазии, реканализация вены) у исследуемых пациентов за период наблюдения.

Вторичные конечные точки исследования.

1. Отклонения от нормальных значений исследуемых показателей эндотелиальной дисфункции у пациентов за период наблюдения.

2. Повышение или понижение показателей КЖ по данным опросников CIVIQ-20 и SF-36 у пациентов за период наблюдения.

2.8 Статистический анализ

Базы данных по исследуемым пациентам были сформированы в таблицах MS Office Excel (Microsoft, США). Для проведения статистического анализа использовалась программа IBM SPSS 26 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, United States). Качественные показатели представлялись абсолютными числами (n) и процентами (%), для их анализа применялись критерий Хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Распределение количественных показателей оценивалось с применением критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Учитывая распределение показателей, отличное от нормального, средние значения представлялись медианой и межквартильным интервалом (Me, Q1-Q3), для сравнения несвязанных совокупностей применялся критерий Манна-Уитни, связанных – Уилкоксона. При множественном сравнении использовался дисперсионный анализ, в том числе критерии Краскелла-Уоллеса и Фридмана с

дальнейшими апостериорными попарными сравнениями. Прогностические модели строились с использованием ROC-анализа, бинарной логистической регрессии и оценки отношения шансов (ОШ). Критический уровень значимости – $p < 0,05$ (двусторонняя p).

2.9 Дизайн и график исследования

Период наблюдения за пациентами составил 6 месяцев. Визиты пациентов были рассчитаны для проведения опроса, физикального обследования, лабораторного и инструментального обследования, оценки конечных точек исследования. Дизайн описанного исследования представлен на Рисунке 5. График исследования представлен в Таблице 2.

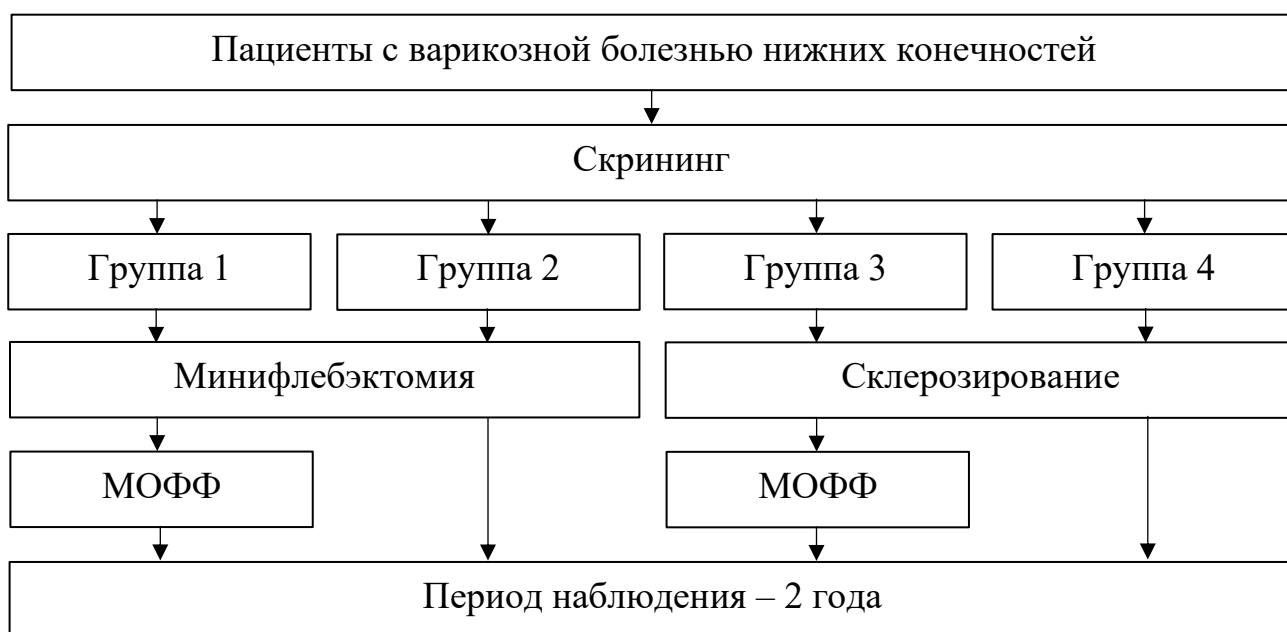


Рисунок 5 – Дизайн исследования

Примечание – МОФФ – препараты микронизированной очищенной флавоноидной фракции.

Таблица 2 – График исследования

Обследование	Период наблюдения				
	V0, включение в исследование	V1, 3 день	V2, 7 день	V3, 1 месяц	V4, 6 месяцев
Подписание информированного согласия	X	-	-	-	-
Физикальное обследование	X	X	X	X	X
Забор периферической крови	X	-	X	X	-
УЗДС вен нижних конечностей	X	X	X	X	X
Оценка качества жизни	X	X	X	X	X
Оценка конечных точек исследования	-	X	X	X	X
Примечание – УЗДС – ультразвуковое исследование.					

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клиническая характеристика исследуемых пациентов

В исследование было включено 84 пациента с ВРВНК. В 1 группу вошли 22 пациента, во 2 – 21 пациент, в 3 – 19 пациентов, в 4 – 22 пациента. Клиническая характеристика пациентов в исследуемых группах представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов в исследовании

Показатель	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=21)	Группа 3 (n=19)	Группа 4 (n=22)	р
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)	
Сопутствующие заболевания, n (%)					
-ГБ	5 (22,7)	11 (52,4)	5 (26,3)	7 (31,8)	0,173
-ИБС	0 (0)	2 (9,5)	0 (0)	0 (0)	0,105
-ХСН	1 (4,5)	1 (4,8)	0 (0)	0 (0)	0,582
-ИМ в анамнезе	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,5)	0,415
-ОНМК в анамнезе	0 (0)	1 (4,8)	0 (0)	0 (0)	0,386
-Сахарный диабет	1 (4,5)	0 (0)	2 (10,5)	1 (4,5)	0,485
Примечание – ИМТ – индекс массы тела, ХЗВ – хронические заболевания вен, ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда в анамнезе, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, р – уровень значимости.					

Статистический анализ показал, что группы исследования были сопоставимы по всем показателям, за исключением распределения по стадиям СЕАР. Пациентам с классом ХЗВ С1 по классификации СЕАР проводилось склерозирование расширенных ретикулярных вен и телеангиоэктазий в виду невозможности проведения иного оперативного лечения в бассейне пораженных притоков.

Произведена оценка сопоставимости подгрупп исследования исходя из вида применяемой миниинвазивной коррекции варикозно расширенных притоков (Таблица 4).

Таблица 4 – Клиническая характеристика пациентов в исследовании согласно виду коррекции варикозно расширенных притоков

Показатель	Минифлебэктомия (n=43)	Склерозирование (n=41)	р
Возраст, лет	44 (36-60)	46 (36-58)	0,651
ИМТ, кг/м ²	27,01 (23,94-31,25)	26,8 (22,2-30,48)	0,378
Пол, n (%)			
-мужской	21 (48,8)	11 (26,8)	0,038
-женский	22 (51,2)	30 (73,2)	
Стадия ХЗВ по СЕАР, n (%)			
-С1	0 (0)	12 (29,2)	0,006
-С2	26 (60,5)	18 (43,9)	
-С3	10 (20,9)	10 (24,4)	
-С4	7 (16,3)	2 (4,9)	
-С5	0 (0)	0 (0)	
-С6	0 (0)	0 (0)	
Сопутствующие заболевания, n (%)			
-ГБ	16 (37,2)	12 (29,3)	0,44
-ИБС	2 (4,7)	0 (0)	0,494
-ХСН	2 (4,7)	0 (0)	0,494
-ИМ в анамнезе	0 (0)	1 (2,4)	0,488
-ОНМК в анамнезе	1 (2,3)	0 (0)	1
-Сахарный диабет	1 (2,3)	3 (7,3)	0,354

Примечание – ИМТ – индекс массы тела, ХЗВ – хронические заболевания вен, ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда в анамнезе, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, р – уровень значимости.

Подгруппы исследования согласно виду коррекции варикозно расширенных притоков были сопоставимы по всем показателям, кроме пола и стадии ВБ по классификации СЕАР. Преобладание пациенток женского пола связано с особенностью проявления этого заболевания (чаще ВРВНК страдают лица женского пола). Пациентам с классом ХЗВ С1 по классификации СЕАР проводилось склерозирование расширенных ретикулярных вен и телеангиэктазий в виду невозможности проведения иного оперативного лечения в бассейне пораженных притоков.

Произведена оценка сопоставимости подгрупп исследования исходя из факта применения препаратов МОФФ (Таблица 5).

Таблица 5 – Клиническая характеристика пациентов в исследовании согласно факту применения препаратов МОФФ

Показатель	МОФФ (n=41)	Без МОФФ (n=43)	p
Возраст, лет	46 (39-59)	39 (35,5-62)	0,463
ИМТ, кг/м ²	27,1 (23,42-31,37)	26,45 (23,73-30,09)	0,661
Пол, n (%)			
-мужской	13 (31,7)	19 (44,2)	0,239
-женский	28 (68,3)	24 (55,8)	
Стадия ХЗВ по СЕАР, n (%)			
-С1	7 (17,1)	5 (11,6)	0,699
-С2	21 (51,2)	23 (53,5)	
-С3	10 (24,4)	9 (20,9)	
-С4	3 (7,3)	6 (14)	
-С5	0 (0)	0 (0)	
-С6	0 (0)	0 (0)	
Сопутствующие заболевания, n (%)			
-ГБ	10 (24,4)	18 (41,9)	0,09
-ИБС	0 (0)	2 (4,7)	0,494
-ХСН	1 (2,4)	1 (2,3)	1
-ИМ в анамнезе	0 (0)	1 (2,3)	1
-ОНМК в анамнезе	0 (0)	1 (2,3)	1
-Сахарный диабет	3 (7,3)	1 (2,3)	0,354

Примечание – МОФФ – препараты микронизированной очищенной флавоноидной фракции, ИМТ – индекс массы тела, ХЗВ – хронические заболевания вен, ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда в анамнезе, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, p – уровень значимости.

Подгруппы исследования согласно факту применения препаратов МОФФ были сопоставимы по всем показателям.

Таким образом, группы и подгруппы в исследовании были сопоставимы по большему количеству показателей. Несопоставимость групп по немногочисленным показателям либо объясняется дизайном исследования, либо не сыграла роли в дальнейшем статистическом анализе.

3.2 Показатели эндотелиальной дисфункции у исследуемых пациентов

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

За период наблюдения забор периферической венозной крови производился пациентам три раза: до операции, через 7 дней и через 1 месяц после операции. Группы исследования, подгруппы исследования исходя из вида применяемой миниинвазивной коррекции варикозно расширенных притоков и факта применения препаратов МОФФ были сопоставимы по исследуемым показателям (Таблицы 6-8).

Таблица 6 – Исходные значения лабораторных показателей в группах исследования

Показатель	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=21)	Группа 3 (n=19)	Группа 4 (n=22)	Р
ММП-9, нг/мл	60,2 (35,8-93,5)	75,2 (68-102,4)	87,8 (56,4-147,8)	62,3 (48,2-102,1)	0,332
ТИМП-1, нг/мл	33 (21,43-44,5)	46,4 (21,98-62,5)	33,9 (17,195-52,8)	45 (12,53-57,6)	0,63
sP-селектин, пг/мл	45955 (29885-53150)	44215 (35620-80750)	39175 (28903-55275)	41325 (35750-52850)	0,322
NO, нг/мл	30 (17,1-40)	22 (14,4-80)	24 (13,85-35,3)	20,85 (14,5-50)	0,906
VEGF A, нг/мл	18,615 (7,8-31,2)	13,37 (2,6-21,29)	11,87 (5,755-24,73)	16,41 (3,71-33,44)	0,436
Примечание – 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, р – уровень значимости.					

Таблица 7 – Исходные значения лабораторных показателей согласно виду коррекции варикозно расширенных притоков

Показатель	Минифлебэктомия (n=43)	Склерозирование (n=41)	p
-ММП-9, нг/мл	74,6 (48-97,75)	76,2 (53,4-126,4)	0,552
-ТИМП-1, нг/мл	35,4 (21,705-50,7)	36,04 (16,48-57,6)	0,833
-P-селектин, пг/мл	44480 (35485-60450)	40810 (31850-53800)	0,157
-NO, нг/мл	25,6 (14,85-50)	20,9 (14-39,5)	0,505
-VEGF A, нг/мл	15,17 (5,735-24,43)	13,65 (5,2-31,2)	0,778

Примечание – 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, p – уровень значимости.

Таблица 8 – Исходные значения лабораторных показателей согласно факту применения препаратов МОФФ

Показатель	МОФФ (n=41)	Без МОФФ (n=43)	p
-ММП-9, нг/мл	77 (50,8-104,5)	75 (49,6-102,25)	0,993
-ТИМП-1, нг/мл	33,9 (21,21-44,8)	46,4 (18,66-58)	0,269
-P-селектин, пг/мл	44480 (29885-53800)	43000 (35890-56150)	0,516
-NO, нг/мл	25,6 (14,4-38,6)	20,9 (14,45-60)	0,788
-VEGF A, нг/мл	16,28 (6,31-25,86)	13,65 (3,645-29,285)	0,4

Примечание – МОФФ – препараты микронизированной очищенной флавоноидной фракции, 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, p – уровень значимости.

Произведена оценка динамики исследуемых показателей в группах исследования, подгруппах исследования исходя из вида применяемой миниинвазивной коррекции варикозно расширенных притоков и факта применения препаратов МОФФ (Таблицы 9-11).

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 (Таблица 9).

Таблица 9 – Динамика лабораторных показателей в группах исследования

Группа	Показатель	До операции (0)	Через 7 дней (1)	Через 1 месяц (2)	р
1	ММП-9, нг/мл	60,2 (35,8-93,5)	65 (35-86,2)	58,25 (25,2-89)	p ₀₋₁ =0,506 p ₀₋₂ =0,638 p ₁₋₂ =0,935
	ТИМП-1, нг/мл	33 (21,43-44,5)	30,615 (16-41,76)	27,3 (16,8-40)	p ₀₋₁ =0,516 p ₀₋₂ =0,211 p ₁₋₂ =0,306
	sP-селектин, пг/мл	45955 (29885-53150)	37930 (14240-60100)	45482,5 (27215-71600)	p ₀₋₁ =0,506 p ₀₋₂ =0,527 p ₁₋₂ =0,445
	NO, нг/мл	30 (17,1-40)	22,4 (12-40)	24,5 (16-60)	p ₀₋₁ =0,548 p ₀₋₂ =0,555 p ₁₋₂ =0,17
	VEGF A, нг/мл	18,615 (7,8-31,2)	17,3 (3,58-24,75)	15,255 (6,5-26,24)	p ₀₋₁ =0,306 p ₀₋₂ =0,067 p ₁₋₂ =0,961
2	ММП-9, нг/мл	75,2 (68-102,4)	73,5 (48-101,8)	77,5 (42-121)	p ₀₋₁ =0,689 p ₀₋₂ =0,715 p ₁₋₂ =1
	ТИМП-1, нг/мл	46,4 (21,98-62,5)	23,08 (15,82-62,5)	29,68 (16-48)	p ₀₋₁ =0,52 p ₀₋₂ =0,289 p ₁₋₂ =0,876
	sP-селектин, пг/мл	44215 (35620-80750)	44285 (33230-75350)	39700 (30120-54900)	p ₀₋₁ =0,986 p ₀₋₂ =0,322 p ₁₋₂ =0,498
	NO, нг/мл	22 (14,4-80)	20 (11,2-24,2)	17,6 (9,6-50)	p ₀₋₁ =0,305 p ₀₋₂ =0,266 p ₁₋₂ =0,566
	VEGF A, нг/мл	13,37 (2,6-21,29)	7,48 (2,6-21,78)	9,75 (2,28-19,3)	p ₀₋₁ =0,889 p ₀₋₂ =0,958 p ₁₋₂ =0,578
3	ММП-9, нг/мл	87,8 (56,4-147,8)	62,4 (42,45-135,5)	66,8 (30,4-129,35)	p ₀₋₁ =0,494 p ₀₋₂ =0,043 p ₁₋₂ =0,295
	ТИМП-1, нг/мл	33,9 (17,195-52,8)	30 (17,69-41)	23,4 (16,41-35,615)	p ₀₋₁ =0,235 p ₀₋₂ =0,059 p ₁₋₂ =0,349
	sP-селектин, пг/мл	39175 (28903-55275)	45475 (23953-67575)	39975 (25633-51023)	p ₀₋₁ =0,717 p ₀₋₂ =0,227 p ₁₋₂ =0,091
	NO, нг/мл	24 (13,85-35,3)	20 (14,4-44,05)	14,5 (9,05-48)	p ₀₋₁ =0,687 p ₀₋₂ =0,968 p ₁₋₂ =0,872
	VEGF A, нг/мл	11,87 (5,755-24,73)	15,94 (3,39-29,54)	21,92 (3,895-30,695)	p ₀₋₁ =0,658 p ₀₋₂ =0,314 p ₁₋₂ =0,277

Примечание – 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, р – уровень значимости.

Продолжение Таблицы 9

4	ММП-9, нг/мл	62,3 (48,2-102,1)	57,55 (34,8-124,3)	65,7 (25,2-123,4)	p ₀₋₁ =0,884 p ₀₋₂ =0,948 p ₁₋₂ =0,935
	ТИМП-1, нг/мл	45 (12,53-57,6)	26,505 (17-45,94)	29,355 (21,98-38,02)	p ₀₋₁ =0,178 p ₀₋₂ =0,249 p ₁₋₂ =0,485
	sP-селектин, пг/мл	41325 (35750-52850)	32827,5 (20960-46485)	32262,5 (16665-42748)	p ₀₋₁ =0,017 p ₀₋₂ =0,042 p ₁₋₂ =0,858
	NO, нг/мл	20,85 (14,5-50)	20 (10,4-38,5)	19,35 (12-50)	p ₀₋₁ =0,935 p ₀₋₂ =0,848 p ₁₋₂ =0,974
	VEGF A, нг/мл	16,41 (3,71-33,44)	15,94 (3,9-20,06)	17,635 (6,5-37,92)	p ₀₋₁ =0,987 p ₀₋₂ =0,987 p ₁₋₂ =0,223
Примечание – 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, p – уровень значимости.					

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 (Таблица 10). 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 ($p=0,048$, Таблица 11).

Дополнительно были получены среднескоростные линейные треки (тренды) 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 имела 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 12).

Таблица 10 – Динамика лабораторных показателей согласно виду коррекции варикозно расширенных притоков

Группа	Показатель	Исходные (0)	Через 7 дней (1)	Через 1 месяц (2)	p
М	ММП-9, нг/мл	74,6 (48-97,75)	65,5 (37,3-89,3)	63 (28,5-103,9)	p ₀₋₁ =0,433 p ₀₋₂ =0,595 p ₁₋₂ =0,976
	ТИМП-1, нг/мл	35,4 (21,71-50,7)	27,15 (15,91-50,7)	29,35 (16,4-43,8)	p ₀₋₁ =0,45 p ₀₋₂ =0,106 p ₁₋₂ =0,454
	sP-селектин, пг/мл	44480 (35485- 60450)	42680 (28230- 61100)	42075 (27240- 70125)	p ₀₋₁ =0,51 p ₀₋₂ =0,184 p ₁₋₂ =0,913
	NO, нг/мл	25,6 (14,85-50)	20,7 (12-29)	22,4 (13,05-54)	p ₀₋₁ =0,15 p ₀₋₂ =0,736 p ₁₋₂ =0,196
	VEGF A, нг/мл	15,17 (5,735-24,43)	16,34 (3,46-22,28)	11,7 (5,37-23,82)	p ₀₋₁ =0,51 p ₀₋₂ =0,184 p ₁₋₂ =0,913
С	ММП-9, нг/мл	76,2 (53,4-126,4)	62,4 (37,6-125,3)	66,8 (27,6-127,1)	p ₀₋₁ =0,609 p ₀₋₂ =0,181 p ₁₋₂ =0,5
	ТИМП-1, нг/мл	36,04 (16,48-57,6)	28,58 (17,25-45,9)	26,71 (17,03-37,7)	p ₀₋₁ =0,057 p ₀₋₂ =0,036 p ₁₋₂ =0,835
	sP-селектин, пг/мл	40810 (31850- 53800)	35990 (21480- 53800)	35190 (23225- 44570)	p ₀₋₁ =0,138 p ₀₋₂ =0,019 p ₁₋₂ =0,251
	NO, нг/мл	20,9 (14-39,5)	20 (13,8-40)	17,6 (10-50)	p ₀₋₁ =0,741 p ₀₋₂ =0,995 p ₁₋₂ =0,897
	VEGF A, нг/мл	13,65 (5,2-31,2)	15,94 (3,9-26,98)	20,01 (5,19-36,64)	p ₀₋₁ =0,731 p ₀₋₂ =0,547 p ₁₋₂ =0,111

Примечание – М – подгруппа «Минифлебэктомия», С – подгруппа «Склерозирование», 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, p – уровень значимости.

Таблица 11 – Динамика лабораторных показателей согласно факту применения препаратов МОФФ

Группа	Показатель	Исходные (0)	Через 7 дней (1)	Через 1 месяц (2)	p
МОФФ	ММП-9, нг/мл	77 (50,8-104,5)	64,5 (39,6-103,9)	63 (27,6-97)	p ₀₋₁ =0,315 p ₀₋₂ =0,09 p ₁₋₂ =0,472
	ТИМП-1, нг/мл	33,9 (21,21-44,8)	30,56 (17,25-41,76)	27 (16,8-37,5)	p ₀₋₁ =0,209 p ₀₋₂ =0,022 p ₁₋₂ =0,158
	sP- селектин, пг/мл	44480 (29885- 53800)	40120 (24940- 61400)	42430 (27215-66700)	p ₀₋₁ =0,761 p ₀₋₂ =0,953 p ₁₋₂ =0,627
	NO, нг/мл	25,6 (14,4-38,6)	20,8 (12,8-40)	22,3 (12,8-50)	p ₀₋₁ =0,5 p ₀₋₂ =0,767 p ₁₋₂ =0,375
	VEGF A, нг/мл	16,28 (6,31-25,86)	17,3 (3,6-27)	19,6 (6,18-30,19)	p ₀₋₁ =0,257 p ₀₋₂ =0,484 p ₁₋₂ =0,429
Без МОФФ	ММП-9, нг/мл	75 (49,6-102,25)	66,5 (36-119,85)	76,5 (30,9-122,2)	p ₀₋₁ =0,735 p ₀₋₂ =0,777 p ₁₋₂ =0,89
	ТИМП-1, нг/мл	46,4 (18,66-58)	25,49 (16-55)	29,68 (19,285-45,2)	p ₀₋₁ =0,176 p ₀₋₂ =0,116 p ₁₋₂ =0,754
	sP- селектин, пг/мл	43000 (35890- 56150)	38500 (24920- 53000)	36520 (24663-44968)	p ₀₋₁ =0,128 p ₀₋₂ =0,048 p ₁₋₂ =0,595
	NO, нг/мл	20,9 (14,45-60)	20 (10,8-31,2)	18,7 (10,8-50)	p ₀₋₁ =0,409 p ₀₋₂ =0,54 p ₁₋₂ =0,74
	VEGF A, нг/мл	13,65 (3,645- 29,285)	15,9 (3,48-21,235)	16,6 (3,76-28,315)	p ₀₋₁ =0,957 p ₀₋₂ =0,923 p ₁₋₂ =0,522
Примечание – МОФФ – препараты микронизированной очищенной флавоноидной фракции, 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, p – уровень значимости.					

Таблица 12 – 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. Учитывая облитерацию вены, вследствие применения лазерной коагуляции и склерозирования, происходит замещение ее соединительной тканью (фиброзом). Патогенетически что вероятно обусловлено подавлением дальнейшего прогрессирования деградации и ремоделирования внеклеточного матрикса и прогрессирования веноспецифического воспаления, способствующих дальнейшему развитию эндотелиальной дисфункции 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 на фоне проведения оперативного лечения. Так в работе Калинина Р.Е. и др. и Ковалева В.А. подтверждается выявленная закономерность по снижению уровня ММП-9 у пациентов после устранения венозного рефлюкса и как следствие подавление протеолитической активности и нормализации уровня ММП [44,59]. В работе Покровского А.В. и Швальба П.Г. доказано снижение уровня растворимых молекул адгезии, включая Р-селектин после нормализации венозного оттока и удалении варикозных вен [78,114]. Согласно проведенному исследованию М.А. Чернявского после 1-3 мес после ЭВЛК отмечается достоверное снижение молекул адгезии и ММП-9, свидетельствующее о регрессе эндотелиальной дисфункции [105]. Ранее также в проведенных работах Камаева А.А. и соав. отмечалась тенденция к повышению уровня ТИМП-1 и ММП-9 соответственно с прогрессированием хронической венозной недостаточности. Следует отметить закономерное снижение данных показателей после проведения оперативного лечения [47].

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. Полученные данные подтверждаются в работах И.А. Сучкова, А.В. Гавриленко, Р.Е. Калинина, М.А. Чернявского и И.А. Золотухина, указывающих на снижение данных маркеров после устранения патологического вено-венозного сброса на фоне проведенного оперативного лечения [96,17,43,106,25].

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. Так в работе Калинина Р.Е., Богачева В.Ю., Ю.М. Стойко и Чернявского М.А. отмечалось венопротективное и противовоспалительное действие препаратов

МОФФ у пациентов после миниинвазивного лечения варикозной болезни [34,11,107,90].

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 эндотелиальной дисфункции 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 эндотелиальной дисфункции 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 ($p=0,037$, Таблица 13).

Таблица 13 – Межгрупповые различия лабораторных показателей в группах исследования через 7 дней (1) и через 1 месяц (2) после операции

Показатель	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=21)	Группа 3 (n=19)	Группа 4 (n=22)	p
ММП-9, нг/мл (1)	65 (35-86,2)	73,5 (48-101,8)	62,4 (42,5-135,5)	62,4 (37,6-125,3)	$p_{1-2}=0,56$ $p_{1-3}=0,425$ $p_{1-4}=0,489$ $p_{2-3}=0,979$ $p_{2-4}=0,789$ $p_{3-4}=0,522$
ТИМП-1, нг/мл (1)	30,62 (16-41,76)	23,08 (15,82-62,5)	30 (17,69-41)	28,58 (17,25-45,9)	$p_{1-2}=0,894$ $p_{1-3}=0,927$ $p_{1-4}=0,925$ $p_{2-3}=0,83$ $p_{2-4}=0,894$ $p_{3-4}=0,927$

Продолжение Таблицы 13

sP-селектин, ПГ/мл (1)	37930 (14240-60100)	44285 (33230-75350)	45475 (23953-67575)	35990 (21480-53800)	p ₁₋₂ =0,206 p ₁₋₃ =0,48 p ₁₋₄ =0,313 p ₂₋₃ =0,421 p ₂₋₄ =0,037 p ₃₋₄ =0,129
NO, нг/мл (1)	22,4 (12-40)	20 (11,2-24,2)	20 (14,4-44,05)	20 (13,8-40)	p ₁₋₂ =0,388 p ₁₋₃ =0,865 p ₁₋₄ =0,963 p ₂₋₃ =0,592 p ₂₋₄ =0,489 p ₃₋₄ =0,886
VEGF A, нг/мл (1)	17,3 (3,58-24,75)	7,48 (2,6-21,78)	15,94 (3,39-29,54)	15,94 (3,9-26,98)	p ₁₋₂ =0,215 p ₁₋₃ =0,548 p ₁₋₄ =0,557 p ₂₋₃ =0,555 p ₂₋₄ =0,519 p ₃₋₄ =0,896
ММП-9, нг/мл (2)	58,25 (25,2-89)	77,5 (42-121)	66,8 (30,4-129,4)	65,7 (25,2-123,4)	p ₁₋₂ =0,319 p ₁₋₃ =0,522 p ₁₋₄ =0,542 p ₂₋₃ =0,748 p ₂₋₄ =0,865 p ₃₋₄ =0,979
ТИМП-1, нг/мл (2)	27,3 (16,8-40)	29,68 (16-48)	23,4 (16,41-35,6)	29,355 (22-38,02)	p ₁₋₂ =0,369 p ₁₋₃ =0,814 p ₁₋₄ =0,446 p ₂₋₃ =0,307 p ₂₋₄ =0,771 p ₃₋₄ =0,32
sP-селектин, ПГ/мл (2)	45482,5 (27215-71600)	39700 (30120-54900)	39975 (25633-51023)	32262,5 (16665-42748)	p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,418 p ₁₋₄ =0,082 p ₂₋₃ =0,728 p ₂₋₄ =0,215 p ₃₋₄ =0,239
NO, нг/мл (2)	24,5 (16-60)	17,6 (9,6-50)	14,5 (9,05-48)	19,35 (12-50)	p ₁₋₂ =0,263 p ₁₋₃ =0,178 p ₁₋₄ =0,398 p ₂₋₃ =0,936 p ₂₋₄ =0,601 p ₃₋₄ =0,488
VEGF A, нг/мл (2)	15,255 (6,5-26,24)	9,75 (2,28-19,3)	21,92 (3,895-30,7)	17,635 (6,5-37,92)	p ₁₋₂ =0,307 p ₁₋₃ =0,734 p ₁₋₄ =0,605 p ₂₋₃ =0,236 p ₂₋₄ =0,211 p ₃₋₄ =0,705

Примечание – 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, p – уровень значимости.

В подгруппах исследования согласно виду коррекции варикозно расширенных притоков и факту применения препаратов МОФФ межгрупповых различий показателей через 7 дней и через 1 месяц не выявлено (Таблица 14 и 15).

Уровень sP-селектина, отражающий степень активации тромбоцитов и воспалительного ответа и повреждения сосудистой стенки, статистически значимо различался в группе 2 и 4 на 7 сутки после оперативного лечения. Такой показатель свидетельствует о том, что в раннем послеоперационном периоде в группе минифлебэктомии происходит выраженная активация адгезивных процессов, способных усугубить эндотелиальную дисфункцию. Склерозирование же, в виду отсутствия траматизации паравазальных тканей, носит контролируемый и локальный характер, приводит к ограниченному химическому воздействию на стенку сосуда, тем самым исключает проявление системной воспалительной реакции, ограничиваясь сосудистой стенкой и быстро купируется. Минифлебэктомия же напротив даже при малых доступах травмирует паравазальные ткани, приводя к более выраженной активации системы гемостаза, сопровождается выбросом провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, включая P-селектин [147,151,215,180,216,29]. Так в работе авторов El-Sheikha J. и Ferroni P. подтверждается, что дополнительные разрезы способствуют травматизации тканей по сравнению с инъекционными методами, и как следствие, большему выбросу маркеров повреждения [147,151].

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.

Таким образом, проведенный межгрупповой анализ показал, что метод хирургического вмешательства оказывает точечное влияние на отдельные биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции, в частности на уровень sP-селектина, ТИМП-1 и ММП-9 при склерозировании.

Таблица 14 – Межгрупповые различия лабораторных показателей согласно виду коррекции варикозно расширенных притоков через 7 дней (1) и через 1 месяц (2) после операции

Показатель	Минифлебэктомия (n=43)	Склерозирование (n=41)	p
ММП-9, нг/мл (1)	65,5 (37,3-89,3)	62,4 (37,6-125,3)	0,516
ТИМП-1, нг/мл (1)	27,15 (15,91-50,7)	28,58 (17,25-45,94)	0,925
sP-селектин, пг/мл (1)	42680 (28230-61100)	35990 (21480-53800)	0,236
NO, нг/мл (1)	20,7 (12-29)	20 (13,8-40)	0,694
VEGF A, нг/мл (1)	16,34 (3,46-22,28)	15,94 (3,9-26,98)	0,996
ММП-9, нг/мл (2)	63 (28,5-103,9)	66,8 (27,6-127,1)	0,781
ТИМП-1, нг/мл (2)	29,35 (16,4-43,8)	26,71 (17,03-37,69)	0,809
sP-селектин, пг/мл (2)	42075 (27240-70125)	35190 (23225-44570)	0,129
NO, нг/мл (2)	22,4 (13,05-54)	17,6 (10-50)	0,537
VEGF A, нг/мл (2)	11,7 (5,365-23,815)	20,01 (5,19-36,64)	0,243

Примечание – 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, p – уровень значимости.

Таблица 15 – Межгрупповые различия лабораторных показателей согласно факту применения препаратов МОФФ через 7 дней (1) и через 1 месяц (2) после операции

Показатель	МОФФ (n=41)	Без МОФФ (n=43)	p
ММП-9, нг/мл (1)	64,5 (39,6-103,9)	66,5 (36-119,9)	0,806
ТИМП-1, нг/мл (1)	30,6 (17,3-41,8)	25,5 (16-55)	0,982
sP-селектин, пг/мл (1)	40120 (24940-61400)	38500 (24920-53000)	0,869
NO, нг/мл (1)	20,8 (12,8-40)	22,3 (12,8-50)	0,667
VEGF A, нг/мл (1)	17,3 (3,6-27)	15,9 (3,5-21,2)	0,405
ММП-9, нг/мл (2)	63 (27,6-97)	76,5 (30,9-122,2)	0,471
ТИМП-1, нг/мл (2)	27 (16,8-37,5)	29,7 (19,3-45,2)	0,191
sP-селектин, пг/мл (2)	42430 (27215-66700)	36520 (24662,5-44967,5)	0,345
NO, нг/мл (2)	20 (10,8-31,2)	18,7 (10,8-50)	0,638
VEGF A, нг/мл (2)	19,6 (6,2-30,2)	16,6 (3,8-28,3)	0,658

Примечание – МОФФ – препараты микронизированной очищенной флавоноидной фракции, 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, p – уровень значимости.

3.3 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 тромбоза, 1 (1,2%) случай термоиндуцированного тромбоза, 12 (14,3%) случаев вторичных телеангиэктазий, 1 (1,2%) случай реканализации просвета коагулированного ствола вены. Нами не зарегистрированы тяжелые осложнения, такие как тромбоз глубоких вен, некроз кожных покровов, лимфорея, парестезии и значимые гематомы. Экхимозы, наблюдавшиеся после ЭВЛК, рассматривались как физиологическое следствие теплового воздействия, не требовали дополнительного лечения и не оказывали влияния на самочувствие и трудоспособность пациентов. Пациенты также не предъявляли жалоб на нарушения чувствительности в послеоперационном периоде. Распределение частот осложнений по группам исследования представлено в Таблице 16.

Таблица 16 – 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
Тромбоз	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 тромбозы, р – 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.

Частоты послеоперационных осложнений в подгруппах пациентов исходя из вида применяемой миниинвазивной коррекции варикозно расширенных притоков и факта применения препаратов МОФФ отражены в Таблице 17 и 18.

Таблица 17 – Осложнения оперативных вмешательств согласно виду коррекции варикозно расширенных притоков

Показатель	Минифлебэктомия (n=43)	Склерозирование (n=41)	p
Гиперпигментация, n (%)	1 (2,3)	8 (19,5)	0,014
ВТЭО, n (%)	1 (2,3)	5 (12,2)	0,105
Тромбофлебит, n (%)	1 (2,3)	4 (9,8)	0,197
Тромбоз глубоких вен, n (%)	0 (0)	1 (2,4)	0,488
Вторичные телеангиэктазии, n (%)	7 (16,3)	5 (12,2)	0,593
Реканализация, n (%)	0 (0)	1 (2,4)	0,488
Примечание – ВТЭО – венозные тромбозэмболические осложнения, p – уровень значимости.			

Таблица 18 – Осложнения оперативных вмешательств согласно виду коррекции варикозно расширенных притоков

Показатель	МОФФ (n=41)	Без МОФФ (n=43)	p
Гиперпигментация, n (%)	1 (2,4)	8 (18,6)	0,03
ВТЭО, n (%)	2 (4,9)	4 (9,3)	0,676
Тромбофлебит, n (%)	2 (4,9)	3 (7,0)	1
Тромбоз глубоких вен, n (%)	0 (0)	1 (2,3)	1
Вторичные телеангиэктазии, n (%)	2 (4,9)	10 (23,3)	0,016
Реканализация, n (%)	0 (0)	1 (2,3)	1
Примечание – МОФФ – препараты микронизированной очищенной флавоноидной фракции, ВТЭО – венозные тромбозэмболические осложнения, p – уровень значимости.			

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 после склеротерапии варикозно расширенных притоков встречается по данным Данелян Б.А. и др. с частотой от 2,5 до 30% [20]. После проведения ЭВЛК она развивается, как правило, при лазерной коагуляции

надфасциальных сегментов вены с частотой от 2,5 до 5,2%, а также при подаче высокой линейной энергетической плотности лазера [67,92].

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. Гиперпигментация представляет собой одно из наиболее продолжительно сохраняющихся и эстетически неблагоприятных последствий склеротерапии. Низкие шансы развития этого осложнения у пациентов, получающих МОФФ в послеоперационном периоде, может указывать на определенную клиническую эффективность данного медикаментозного средства в снижении риска кожных осложнений и согласуется с ранее опубликованными данными отечественных и зарубежных клинических исследований, согласно которым флавоноидные препараты обладают выраженным ангиопротективным, противовоспалительным и лимфотропным действием, тем самым подавляют воспалительный ответ на склерозант или лазерный ожог. Отсутствие такой поддержки может усугубить пигментацию. Механизм действия МОФФ заключается в подавлении выработки провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов), ингибировании адгезии лейкоцитов к эндотелию, снижении проницаемости капилляров, уменьшении и ограничении экстравазации воспаления сосудистой стенки, вызванного флебосклерозирующим препаратом или лазерным лучом [49,36,50,68,206]. Согласно проведенным исследованиям Калинина Р.Е., Богачева В.Ю., Stucker M., Coleridge-Smith, Максимова М.Л., доказано, что у пациентов, получающих препараты МОФФ в до- и послеоперационном периоде, интенсивность и частоты гиперпигментации была значительно ниже [49,36,206,139,5].

Развитие тромбофлебита, как и гиперпигментации, обусловлено химическим или термическим воздействием, приводящим к повреждению эндотелия, денатурации коллагена и активации внутреннего пути свертывания крови. Частота тромбофлебита, по данным литературы очень переменчива и в среднем находится на уровне 5% по данным рандомизированного клинического исследования

Carradice D. и др., проведенного мета-анализа [130,214]. Развитие данного осложнения находится в прямой зависимости от объема выполненного оперативного вмешательства. Kumar S. и др. сообщают, что данное осложнение встречается у 24% пациентов после выполненного ЭВЛК и минифлебэктомии. После склеротерапии тромбофлебит носит ограниченный характер в месте введения склерозанта [173]. Согласно исследованию Merchant R.F. частота тромбофлебита после проведения склеротерапии значительно превышает частоту данного осложнения после других миниинвазивных (РЧА, ЭВЛК) и хирургических методов лечения. ЭВЛК же лидирует по частоте проявления термоиндуцированного тромбоза [187].

Факторами риска развития термоиндуцированного тромбоза являются анатомические особенности сафено-поплитеального и сафено-фemorального соустья и технические ошибки при позиционировании кончика световода [67,179].

Согласно проведенному исследованию В.Ю.Богачева основная причина развития тромбофлебита у пациентов после миниинвазивных методов лечения это не столько сам метод оперативного лечения, сколько ошибки и недочеты в тактике: недостаточность компрессии, поздняя активация пациента и отказ от применения МОФФ в послеоперационном периоде [8], чем можно объяснить повышенную частоту выявленного осложнения у пациентов 4 группы.

Вторичные телеангиэктазии или мэттинг выявляются у пациентов как после проведения минифлебэктомии, так и после склерозирования и является результатом местной реакции кожи на воспаление или механическую травму. По литературным данным риск развития вторичных телеангиэктазий после склеротерапии составляет около 5-24%. В свою очередь, после минифлебэктомии вероятность осложнения значительно ниже – около 7-8%, особенно при сочетанных методах лечения или при недостаточной компрессионной терапии [9]. В связи с развитием асептического воспаления в послеоперационной зоне активируется выброс факторов роста и цитокинов, стимулирующих адаптивный процесс- неoангиогенез в зоне травматического послеоперативного воздействия, с целью доставки кислорода к месту «травматизации». В том числе запускается

процесс перераспределения кровотока при удалении крупных притоков, а также вследствие особенности проведения манипуляции (препарат введен быстро или под большим давлением).

Согласно проведенным исследованиям Goldman M.P., E. Rabe, Д.А. Чурикова развитие неоангиогенеза является результатом воспалительного ответа, высвобождения факторов роста эндотелия сосудов и гиперкоррекцией ВБ [161,197,110,144]. Применение препаратов МОФФ в послеоперационном периоде является профилактикой развития данного осложнения. Так в исследовании Incandela L. Автор доказывает, что прием препаратов МОФФ снижает проницаемость капилляров и улучшает резистентность сосудистой стенки, что способствует уменьшению неоангиогенеза [168]. Согласно проведенному систематическому обзору Coleridge-Smith P. назначение венотоников в периоперационном периоде способствует снижению отека, болевого синдрома и выраженности воспалительной реакции [138]. Ibegbuna V. и соавт. в своем исследовании с помощью доплеровской флоуметрии продемонстрировали, что у пациентов, принимающих венотоники после склерозирования, значительно быстрее нормализовался капиллярный кровоток и была меньше зона периваскулярного воспаления [166]. Исследование, проведенное Богачевым В.Ю. с соавт. продемонстрировали, что у пациентов, получающих венотоники в периоперационном периоде, частота развития телеангиэктазий была статистически ниже, чем у тех, кто эти препараты не получал [6].

Реканализация просвета коагулированной вены выявлено в 1 случае (4,5%) у пациентов 4 группы. По данным Proebstle T.M. и др. реканализация просвета коагулированного ствола БПВ или МПВ наблюдается в отдаленные периоды в 9,6-13,1% случаях [194]. Согласно проведенным исследованиям, профилактика развития данного вида осложнений сводится к применению тумесцентной анестезии в достаточном объеме (минимум 10 мл на 1 см длины вены), линейной плотности энергии > 60-80 Дж/см в зависимости от диаметра вены [216].

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: так Богачевым В.Ю. и Cesarona V.R. доказано, что назначение венотоников (МОФФ) снижает частоту стойкой гиперпигментации и уровень VEGF в плазме крови- главного стимулятора неоангиогенеза за счет приема препаратов МОФФ [7,133].

Произведена оценка исследуемых показателей эндотелиальной дисфункции у пациентов с выявленными и не выявленными осложнениями после оперативного вмешательства (Таблицы 19-21).

Таблица 19 – Средние значения лабораторных показателей у пациентов с/без гиперпигментации до операции (0), через 7 дней (1) и через 1 месяц (2)

Показатель	Нет гиперпигментации (n=75)	Гиперпигментация (n=9)	p
ММП-9 (0)	75 (51,6-103,45)	77 (35,8-93,4)	0,598
ТИМП-1 (0)	36,04 (20,39-54,2)	32,4 (20,4-58,4)	0,8
sP-селектин (0)	43980 (32790-55150)	42085 (40810-54700)	0,483
NO (0)	24 (14,45-46)	30 (11,2-36,8)	0,908
VEGF A (0)	14,95 (5,37-27,91)	19,17 (5,9-28,22)	0,68
ММП-9 (1)	65,5 (37,4-107,6)	66,8 (39,6-171,4)	0,659
ТИМП-1 (1)	27,7 (16,96-45,97)	19,45 (13,93-49,8)	0,75
sP-селектин (1)	40120 (24962,5-58550)	36215 (21215-45940)	0,778
NO (1)	20,5 (11,95-39,25)	22,4 (15-32)	0,767
VEGF A (1)	15,94 (3,295-23,345)	18,55 (15,94-33,68)	0,203
ММП-9 (2)	64 (27,9-113,8)	87,5 (38-123,4)	0,492
ТИМП-1 (2)	29,13 (17,015-38,61)	22,2 (15,82-44,8)	0,834
sP-селектин (2)	40175 (24407,5-55975)	39360 (26560-40725)	0,691
NO (2)	20 (12,6-54)	24 (6,4-50)	0,795
VEGF A (2)	16,8 (5,685-29,42)	22,28 (2,93-37,32)	0,948

Примечание – 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, p – уровень значимости.

Таблица 20 – Средние значения лабораторных показателей у пациентов с/без тромбозов до операции (0), через 7 дней (1) и через 1 месяц (2)

Показатель	Нет тромбозов (n=79)	Тромбоз (n=5)	p
ММП-9 (0)	75 (49,2-103,45)	93,4 (64,4-102,1)	0,396
ТИМП-1 (0)	35,4 (19,98-53,44)	57,6 (35,16-73)	0,25
Р-селектин (0)	43980 (34642-54900)	40445 (30260-57200)	0,755
NO (0)	42 (30-435,4)	24 (14,2-40)	0,008
VEGF A (0)	14,63 (5,37-27,26)	19,39 (16,28-33,44)	0,472
ММП-9 (1)	65,5 (37,4-110,5)	66,8 (48,6-122,2)	0,673
ТИМП-1 (1)	27,15 (16-45,97)	34 (27,18-60)	0,242
Р-селектин (1)	40120 (24647,5-58550)	34155 (32325-46485)	0,869
NO (1)	60 (28,1-110)	20 (12-31,2)	0,072
VEGF A (1)	15,94 (3,46-23,345)	18,55 (17,3-37,47)	0,375
ММП-9 (2)	64 (27,9-111,5)	178,4 (100,4-222,5)	0,069
ТИМП-1 (2)	29 (16,4-39,6)	27 (22,53-38,02)	0,519
Р-селектин (2)	39975 (24662,5-57100)	39360 (34320-40390)	0,461
NO (2)	20,1 (12,2-50)	20 (14-32)	0,942
VEGF A (2)	16,8 (5,685-29,42)	22,38 (1,86-37,92)	0,797

Примечание – ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9, ТИМП-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ 1, sP-селектин – растворимый Р-селектин, NO – оксид азота II, VEGF-A – сосудистый эндотелиальный фактор роста А, p – уровень значимости.

Таблица 21 – Средние значения лабораторных показателей у пациентов с/без телеангиэктазий до операции (0), через 7 дней (1) и через 1 месяц (2)

Показатель	Нет телеангиэктазий (n=72)	Телеангиэктазии (n=12)	p
ММП-9 (0)	74,75 (49,6-100,3)	93,45 (49,35-146,45)	0,388
ТИМП-1 (0)	35,72 (19,98-54,8)	35,01 (19,31-51,55)	0,863
Р-селектин (0)	42517,5 (32192,5-54900)	48357,5 (40217-56775)	0,421
NO (0)	24,4 (14,4-50)	24,6 (15,55-34,5)	0,711
VEGF A (0)	7,32 (5,53-15,26)	17,47 (4,62-30,78)	0,032
ММП-9 (1)	65,5 (38,6-113,5)	53,8 (30,9-170,75)	0,779
ТИМП-1 (1)	27,44 (16-45,17)	26,44 (14,5-60,11)	0,969
Р-селектин (1)	39372,5 (23440-54500)	46125 (32425-69100)	0,338
NO (1)	20,6 (11,95-40)	21,2 (17,1-27,65)	0,883
VEGF A (1)	16,18 (2,95-28,34)	8,8 (5,04-17,93)	0,531
ММП-9 (2)	65,4 (28,5-120,7)	55,55 (25,2-140,1)	0,72
ТИМП-1 (2)	29,52 (18,23-43,4)	16,4 (10,12-25,94)	0,013
Р-селектин (2)	40075 (25650-57100)	37275 (18572,5-47822,5)	0,539
NO (2)	20,55 (12,8-59)	14,65 (5,4-28,2)	0,136
VEGF A (2)	18,49 (6,25-31,75)	9,63 (1,88-22,15)	0,143

Примечание – ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9, ТИМП-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ 1, sP-селектин – растворимый Р-селектин, NO – оксид азота II, VEGF-A – сосудистый эндотелиальный фактор роста А, p – уровень значимости.

Статистический анализ показал, что средние значения NO до оперативного вмешательства у пациентов, у которых в дальнейшем был выявлен тромбоз, 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 ($p=0,013$).

NO является ключевым эндотелиальным вазодилататором, обладающим антиагрегантными свойствами. Учитывая, что при дисфункции эндотелия наблюдается дефицит биодоступного NO, это приводит к усилению сосудистой реактивности, развитию венозного спазма, активации тромбоцитов и клеток воспаления. Можно предположить, что низкий уровень NO провоцирует тромбоз и воспаление (флебит). Согласно исследованию Loscalzo J. недостаток NO снижает синтез простациклина и повышает экспрессию молекул адгезии (P-селектин), что способствует в дальнейшем тромбообразованию [184]. В статье Hollingsworth S.J. было показано что у пациентов с ВРВНК уровень NO был достоверно ниже, тем самым исходная ЭД является фоном с возможным послеоперационным развитием тромбоза [164]. Согласно проведенному исследованию Giannotti G. показано, что при травматическом воздействии на эндотелий здорового сосуда должен выделяться NO для подавления адгезии тромбоцитов и вазодилатации. Если такого резерва нет (низкий уровень NO), то может развиваться тромбоз и воспаление [154]. В исследовании Cooke J. P. показано, что при сниженной продукции NO эндотелием повышается уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, ФНО- α), являющиеся маркерами тромбоза [140].

Возникновение вторичных телеангиэктазий после малоинвазивных вмешательств на подкожных венах представляется следствием локально ограниченного неоангиогенеза, индуцированного процессами ремоделирования сосудистой стенки и нарушениями микроциркуляции в дермальном сосудистом сплетении. Центральным медиатором ангиогенной активации признаётся сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A). Согласно исследованию

Rabe E. у пациентов с выявленными вторичными телеангиэктазиями после склерозирования был констатирован статистически значимо более высокий уровень VEGF-A в сыворотки крови через 7 и 30 дней после процедуры, чем у пациентов без проявления мэттинга [195]. В исследовании Ferrara N. показано, что VEGF-A является мощным стимулятором роста новых сосудов [150].

Пониженный уровень ТИМП-1, являющегося регулятором внеклеточного матрикса, ферментом, инактивирующим матриксные металлопротеиназы, способствует активации ММП, тем самым приводящее к разрушению стромы ткани. Это создает благоприятные условия для миграции эндотелиальных клеток и прорастания новых капилляров. Согласно исследованию Johnson M.D. автор продемонстрировал что экзогенный ТИМП-1 дозозависимо подавляет ангиогенез. Это доказывает, что пониженный уровень ТИМП-1 является условием для неоангиогенеза [169]. В исследовании Hasenstab D. на модели травмы артерии продемонстрировано, что в случае отсутствия компенсаторного повышения уровня ТИМП-1 ремоделирование идет по патологическому пути с избыточным ангиогенезом [163]. Также согласно исследованию, проведенному Vaalamo M. обнаружено, что в участках с избыточным неоангиогенезом экспрессия ТИМП-1 была достоверно снижена, что позволило ММП свободно расчищать путь для новых капилляров [212].

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 6). Современные данные показывают, что у пациентов с ВРВНК в периферической крови и плазме обнаруживается статистически значимо высокий уровень VEGF-A, PDGFA и TGF- α [219]. Обзоры последних лет подтверждают, что VEGF-A является ключевым медиатором ангиогенеза и участвует в ремоделировании венозной стенки через повышение активности ММП-ферментов и изменение сосудистой проницаемости [141].

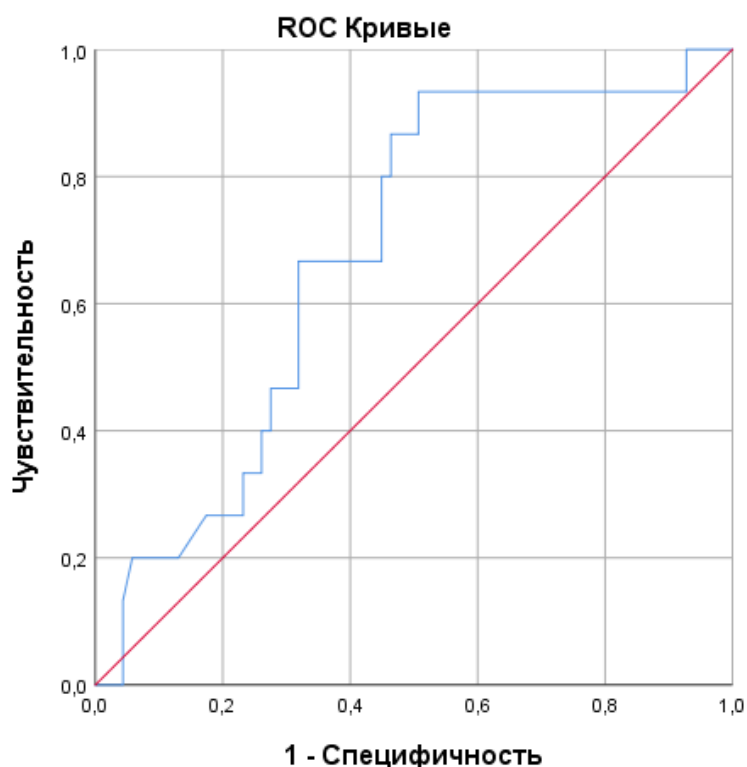


Рисунок 6 – ROC-кривые, отражающие прогностическую ценность VEGF-A в отношении развития вторичных телеангиэктазий

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

Для дальнейшей оценки факторов риска использовался метод бинарной логистической регрессии. После проведения однофакторного анализа проводился многофакторный анализ с показателями, значимость которых была $<0,1$. 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 (Таблица 22). Более низкие шансы развития этого осложнения у пациентов, получающих МОФФ в послеоперационном периоде может указывать на определенную клиническую эффективность данного медикаментозного средства в снижении риска кожных осложнений и согласуется с ранее опубликованными данными

отечественных и зарубежных клинических исследований, согласно которым флавоноидные препараты обладают выраженным ангиопротективным, противовоспалительным и лимфотропным действием. Механизм действия МОФФ заключается в подавлении и ограничении экстравазации воспаления сосудистой стенки, вызванного флебосклерозирующим препаратом [49,36,50,68,206].

По данным однофакторного и многофакторного анализа фактором риска тромбоза являлся исходно низкий уровень NO (ОШ 0,988, 95% ДИ 0,979-0,997, $p=0,008$, Таблица 23). Общеизвестно что NO – универсальный модулятор различных биохимических реакций- обладает вазодилатирующим, дезагрегантным эффектом, снижает адгезию и агрегацию тромбоцитов посредством активации гуанилатциклазы [94].

По данным однофакторного анализа факторами риска вторичных телеангиэктазий являлись высокий 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, $p=0,028$, Таблица 24). Избыточная масса тела создает комплекс неблагоприятных условий, среди которых гормональный дисбаланс, гипоксия, являющаяся мощнейшим стимулом для выработки фактора роста эндотелия сосудов – главного медиатора ангиогенеза, хроническое воспаление и венозная гипертензия значительно повышают риск развития неоваскулогенеза [116].

Таблица 22 – Факторы риска гиперпигментации у исследуемых пациентов (данные регрессионного анализа)

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст	0,99 (0,94-1,04)	0,599	-	-
Индекс массы тела	1,025 (0,91-1,2)	0,698	-	-
Пол				
-мужской	0,79 (0,184-3,4)	0,756	-	-
-женский	1,26 (0,292-5,4)			
Стадия ХВН по СЕАР				
-С1	2,1 (0,376-11,7)	0,399	-	-
-С2	1,15 (0,7-18,45)	0,84	-	-
-С3	0,4 (0,046-3,4)	0,397	-	-
-С4	1,05 (0,115-9,5)	0,968	-	-
Прием МОФФ	0,28 (0,054-1,4)	0,125	-	-
Вид коррекции варикозно расширенных притоков				
-Минифлебэктомия	0,1 (0,012-0,8)	0,033	0,43 (0,025-7,2)	0,557
-Склерозирование	10,2 (1,2-85,53)		2,3 (0,14-39,4)	
Группа исследования				
-1	-	-	-	-
-2	0,34 (0,04-2,9)	0,328	-	-
-3	0,4 (0,046-3,4)	0,397	-	-
-4	14 (2,6-74,387)	0,002	14 (2,6-74,387)	0,002
Исходные значения исследуемых параметров				
-ММП-9	0,99 (0,98-1,01)	0,378	-	-
-ТИМП-1	1,003 (0,97-1,03)	0,829	-	-
-sP-селектин	0,999989 (0,99996-1)	0,514	-	-
-NO	0,9997 (0,99-1,01)	0,948	-	-
-VEGF A	0,995 (0,972-1,018)	0,644	-	-
Примечание – ХВН – хроническая венозная недостаточность, МОФФ – препараты микронизированной очищенной флавоноидной фракции, 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, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, р – уровень значимости.				

Таблица 23 – Факторы риска тромбоза у исследуемых пациентов (данные регрессионного анализа)

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	0,988 (0,92-1,059)	0,742	-	-
Индекс массы тела	0,937 (0,78-1,128)	0,493	-	-
Пол				
-мужской	0,387 (0,041-3,62)	0,406	-	-
-женский	2,583 (0,276-24,2)			
Стадия ХВН по СЕАР				
-С1	1,73 (0,175-17,03)	0,641	-	-
-С2	0,587 (0,093-3,71)	0,571	-	-
-С3	0,847 (0,089-8,07)	0,885	-	-
-С4	2,219 (0,22-22,35)	0,499	-	-
Прием МОФФ	0,719 (0,114-4,54)	0,726	-	-
Вид коррекции варикозно расширенных притоков				
-Минифлебэктомия	0,22 (0,024-2,058)	0,185	-	-
-Склерозирование	4,54 (0,486-42,46)			
Группа исследования				
-1	0,69 (0,073-6,534)	0,747	-	-
-2	-	-	-	-
-3	0,847 (0,089-8,07)	0,885	-	-
-4	4,74 (0,736-30,49)	0,102	-	-
Исходные значения исследуемых параметров				
-ММП-9	1,001 (0,989-1,013)	0,867	-	-
-ТИМП-1	1,026 (0,988-1,065)	0,178	-	-
-sP-селектин	0,99998 (0,99993-1,00003)	0,47	-	-
-NO	0,988 (0,979-0,997)	0,008	0,988 (0,979-0,997)	0,008
-VEGF A	1,013 (0,9996-1,026)	0,057	0,998 (0,975-1,021)	0,846
Примечание – ХВН – хроническая венозная недостаточность, МОФФ – препараты микронизированной очищенной флавоноидной фракции, 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, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости.				

Таблица 24 – Факторы риска вторичных телеангиэктазий у исследуемых пациентов (данные регрессионного анализа)

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	0,993 (0,949-1,04)	0,772	-	-
Индекс массы тела	1,153 (1,027-1,29)	0,016	1,215 (1,055-1,4)	0,007
Пол				
-мужской	1,19 (0,344-4,132)	0,783	-	-
-женский	0,84 (0,242-2,911)			
Стадия ХВН по СЕАР				
-С1	0,56 (0,065-4,855)	0,602	-	-
-С2	0,895 (0,263-3,04)	0,858	-	-
-С3	1,167 (0,282-4,83)	0,831	-	-
-С4	1,86 (0,337-10,23)	0,774	-	-
Прием МОФФ	0,18 (0,037-0,875)	0,034	0,138 (0,024-0,81)	0,028
Вид коррекции варикозно расширенных притоков				
-Минифлебэктомия	1,4 (0,406-4,931)	0,594	-	-
-Склерозирование	0,714 (0,207-2,46)			
Группа исследования				
-1	0,221 (0,027-1,82)	0,16	-	-
-2	3,8 (1,071-13,484)	0,039	1,508 (0,273-8,32)	0,637
-3	0,273 (0,033-2,26)	0,229	-	-
-4	1,5 (0,403-5,578)	0,545	-	-
Исходные значения исследуемых параметров				
-ММП-9	0,999 (0,99-1,008)	0,855	-	-
-ТИМП-1	1,012 (0,986-1,039)	0,36	-	-
-sP-селектин	1,000013 (0,99999-1,00004)	0,287	-	-
-NO	0,994 (0,979-1,009)	0,453	-	-
-VEGF A	1,016 (1,003-1,03)	0,03	1,018 (0,99-1,038)	0,069
Примечание – ХВН – хроническая венозная недостаточность, МОФФ – препараты микронизированной очищенной флавоноидной фракции, 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, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости.				

Клинические примеры

Клинический пример № 1. Пациентка Н. 39 лет – работник паспортного стола (длительное время нахождение в положении сидя). Обратилась за медицинской помощью 09.2021 г. с жалобами на чувство тяжести, распирающая в левой нижней конечности, судороги в икроножных мышцах в ночное время. Пациентке был поставлен диагноз варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей, клинический класс C1sEpAsPr по классификации CEAP.

По данным УЗДС вен нижних конечностей определялась несостоятельность остиального клапана и рефлюкс крови по стволу большой подкожной вены слева. Перфорантные вены не изменены. Глубокие вены проходимы, клапаны их состоятельны.

В рамках хирургического лечения проведены ЭВЛК несостоятельного ствола большой подкожной вены слева с использованием лазерного аппарата Лахта-Милон с длиной волны 1470 нм, радиальным световодом. Мощность энергии составила 7,8 Вт, линейная плотность энергии 70 Дж/см². Одновременно выполнено склерозирование ретикулярных вен по задней и внутренней поверхности левой голени жидким раствором натрия тетрадецилсульфат 0,5%. В послеоперационном периоде пациентка не получала дополнительную терапию препаратами МОФФ. Пациентке был рекомендован компрессионный трикотаж 2 класса компрессии в течение 2 месяцев.

При клинических осмотрах, выполненных на 30-й день после операции, в зоне проведённого склерозирования ретикулярных вен были выявлены признаки гиперпигментации, которые сохранялись на протяжении как минимум 1 мес с последующим полным разрешением на фоне местного использования венотонизирующих гелей.

Признаки гиперпигментации после хирургического лечения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей у пациентки Н. и восстановление нормальной пигментации представлены на Рисунке 7.



Рисунок 7 – Гиперпигментация после хирургического лечения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей у пациентки Н. (слева), восстановление пигментации кожных покровов (справа)

Клинический пример № 2. Пациентка К. 49 лет – парикмахер (длительное время нахождение в положении стоя). Обратилась за медицинской помощью с жалобами на боли, чувство тяжести, усталости к концу рабочего дня в левой нижней конечности, судороги в икроножных мышцах в ночное время. Пациентке был поставлен диагноз варикозное расширение подкожных вен левой нижней конечности, клинический класс C2sEpAsPr по классификации CEAP.

По данным УЗДС вен нижних конечностей определялась несостоятельность остиального клапана и рефлюкс крови по стволу большой подкожной вены слева. Варикозно расширенные притоки проходимы. Перфорантные вены не изменены. Глубокие вены проходимы, клапаны их состоятельны.

В рамках хирургического лечения проведены ЭВЛК несостоятельного ствола большой подкожной вены слева с использованием лазерного аппарата Лахта-Милон с длиной волны 1470 нм, радиальным световодом. Мощность энергии

составила 8,0 Вт, линейная плотность энергии 70 Дж/см². Одновременно проведена пенная склеротерапия варикозно расширенных притоков по внутренней поверхности левого бедра и наружной поверхности левой голени раствором натрия тетрадецилсульфат 1% по методу Tessari. В послеоперационном периоде пациентка не получала дополнительную терапию МОФФ. Пациентке был рекомендован компрессионный трикотаж 2 класса компрессии в течение 2 мес.

По результатам лабораторного исследования, уровень NO до оперативного вмешательства составил 15,3 нг/мл. При клинических осмотрах, выполненных на 7-й день после операции, в зоне проведённого склерозирования были выявлены признаки тромбоза, которые сохранялись на протяжении как минимум 7 суток. Пациентке назначены местная и системная противовоспалительная терапия с полным купированием признаков тромбоза в течение 14 суток.

Признаки тромбоза у пациентки К. показаны на Рисунке 7.



Рисунок 8 – Варикозное расширение подкожных вен левой нижней конечности у пациентки К. (слева), явления поверхностного тромбоза (справа)

Клинический пример № 3. Пациентки Г., 65 лет – пенсионер. Обратилась за медицинской помощью с жалобами на боли, распирающие, чувство тяжести, усталости в правой нижней конечности, мучительные судороги в икроножных мышцах в ночное время. Был поставлен диагноз варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей, клинический класс C1,2,3,4asEpAspPr по классификации CEAP.

По данным УЗДС вен нижних конечностей определялась несостоятельность клапана сафено-поплитеального соустья и рефлюкс крови по стволу малой подкожной вены справа. Варикозно расширенные притоки проходимы. Несостоятельные расширенные перфорантные вены на голени. Глубокие вены проходимы, клапаны их состоятельны.

В рамках хирургического лечения проведены ЭВЛК несостоятельного ствола малой подкожной вены справа с использованием лазерного аппарата Лахта-Милон с длиной волны 1470 нм, радиальным световодом. Мощность энергии составила 7,2 Вт, линейная плотность энергии 70 Дж/см². Одновременно проведена минифлебэктомия варикозно расширенных притоков по заднемедиальной поверхности правой голени и внутренней поверхности правого бедра и перевязка перфоратных вен по Коккету. В послеоперационном периоде пациентка не получала дополнительную терапию МОФФ. Пациентке был рекомендован компрессионный трикотаж 2 класса компрессии в течение 2 месяцев.

По результатам лабораторного исследования, уровень VEGF-A до оперативного вмешательства составил 37,55 пг/мл. При клинических осмотрах, выполненных на 30-й день после операции, в зоне проведённой минифлебэктомии были выявлены признаки формирования телеангиэктазий, что подтверждало прогностическую значимость высокого исходного уровня VEGF-A. В дальнейшем, через шесть месяцев после первичного вмешательства, с целью коррекции выявленных изменений было проведено дополнительное склерозирование.

Признаки вторичных телеангиэктазий у пациентки Г. показаны на Рисунке 8.



Рисунок 9 – Варикозное расширение подкожных вен правой нижней конечности у пациентки К. (слева), явления вторичных телеангиэктазий (справа)

3.4 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 (Таблицы 25-27).

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 ($p=0,003$, таблица 27).

Таблица 25 – Исходные значения показателей качества жизни в группах исследования

Показатель	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=21)	Группа 3 (n=19)	Группа 4 (n=22)	p
CIVIQ-20, баллов	21,3 (11,3-37,5)	10 (5-21,3)	18,75 (9,4-25,6)	21,9 (12,5-25)	0,133
SF-36 Физический компонент здоровья, баллов	77,75 (64,5-88,5)	86 (72-87,3)	84 (72-87,3)	74,4 (61-87,3)	0,496
SF-36 Психологический компонент здоровья, баллов	84,75 (80,4-88,5)	85,6 (68,8-92,3)	79,4 (61,8-83,7)	73,9 (57,5-80)	0,334

Примечание – p – уровень значимости.

Таблица 26 – Исходные значения показателей качества жизни согласно факту применения препаратов МОФФ

Показатель	МОФФ (n=41)	Без МОФФ (n=43)	p
CIVIQ-20, баллов	18,75 (10-32,5)	16,3 (10-25)	0,274
SF-36 Физический компонент здоровья, баллов	78,5 (68,5-87,8)	77,3 (61,3-89,8)	0,996
SF-36 Психологический компонент здоровья, баллов	82,4 (66,8-87)	77 (66,6-89,8)	0,632

Примечание – МОФФ – препараты микронизированной очищенной флавоноидной фракции, p – уровень значимости.

Таблица 27 – Исходные значения показателей качества жизни согласно виду коррекции варикозно расширенных притоков

Показатель	Минифлебэктомия (n=43)	Склерозирование (n=41)	p
CIVIQ-20, баллов	16,3 (9,4-34,4)	20,1 (11,3-25)	0,812
SF-36 Физический компонент здоровья, баллов	82,2 (63,3-90,5)	76,1 (64,9-87,6)	0,651
SF-36 Психологический компонент здоровья, баллов	84,8 (70,8-91,2)	76,7 (58-83,2)	0,006

Примечание – p – уровень значимости.

Произведена оценка динамики показателей КЖ в группах исследования, подгруппах исследования исходя из вида применяемой миниинвазивной коррекции варикозно расширенных притоков и факта применения препаратов МОФФ.

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 ($p < 0,001$). КЖ пациентов было выше через 1 месяц после операции, чем через 3 дня ($p = 0,001$) и через 7 дней ($p = 0,01$) после операции. 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. Показатели через 6 месяцев после операции также были выше при сравнении с показателями до операции ($p = 0,036$), через 7 дней ($p < 0,001$) и через 1 месяц ($p = 0,049$) после операции. Показатель психологического компонента здоровья по данным опросника SF-36 не менялся за период наблюдения ($p = 0,279$).

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. Показатели КЖ через 6 месяцев после операции были выше, чем показатели через 3 дня ($p < 0,001$) и через 7 дней ($p = 0,021$) после операции. Показатель психологического компонента здоровья по данным опросника SF-36 практически не менялись за период наблюдения. Только показатель через 6 месяцев был выше, чем показатель через 3 дня после операции ($p = 0,044$).

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. Показатели КЖ через 6 месяцев после операции были выше, чем показатели через

3 дня ($p < 0,001$) и через 7 дней ($p = 0,012$) 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. КЖ через 1 месяц было выше, чем через 3 дня после операции ($p = 0,036$). 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. КЖ через 1 месяц было выше, чем через 3 дня после операции ($p = 0,012$). 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. КЖ через 1 месяц было выше, чем до операции ($p = 0,008$) и через 3 дня после операции ($p = 0,012$, Таблица 28).

Анализ КЖ в подгруппах согласно факту применения препаратов МОФФ показал, что по данным опросника CIVIQ-20 КЖ пациентов, принимающих препараты МОФФ, улучшается через 6 месяцев после операции по сравнению с показателями до операции ($p < 0,001$), через 3 дня ($p < 0,001$), через 7 дней ($p < 0,001$) и через 1 месяц ($p = 0,01$) после операции. Показатели через 1 месяц также были лучше, чем через 3 дня ($p = 0,001$) и через 7 дней после операции ($p = 0,03$). По данным опросника SF-36 показатель физического компонента здоровья снижался через 3 дня после операции ($p < 0,001$), восстанавливается через 1 месяц после операции и повышается через 6 месяцев ($p = 0,009$). Показатели через 1 месяц и через 6 месяцев после операции превосходят показатели через 3 дня ($p = 0,001$ и $p < 0,001$) после операции. Показатели КЖ через 6 месяцев также выше, чем показатели через 7 дней после операции ($p < 0,001$). Показатели психологического компонента здоровья через 6 месяцев после операции были выше, чем показатели до операции ($p = 0,013$) и через 3 дня после операции ($p = 0,019$).

Таблица 28 – Динамика показателей качества жизни в группах исследования

Группа	Показатель	До операции (0)	Через 3 дня (1)	Через 7 дней (2)	Через 1 месяц (3)	Через 6 месяцев (4)	p
1	CIVIQ-20, баллов	21,3 (11,3-37,5)	30 (20-43,75)	22,5 (16,3-43,8)	11,9 (8,8-32,2)	5 (0-10)	p ₀₋₁ =1 p ₀₋₂ =1 p ₀₋₃ =0,066 p ₀₋₄ <0,001 p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,01 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,319
	SF-36 Физический компонент здоровья, баллов	77,75 (64,5-88,5)	53,4 (37,8-74,5)	54,9 (38,3-76)	78,2 (65,5-85,5)	91,75 (85,5-94,3)	p ₀₋₁ =0,008 p ₀₋₂ =0,221 p ₀₋₃ =1 p ₀₋₄ =0,036 p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,006 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,171 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,049
	SF-36 Психологический компонент здоровья, баллов	84,75 (80,4-88,5)	77,4 (59,8-91,1)	81,75 (61,9-92,3)	86,05 (67,8-93,8)	90,4 (80,8-94,8)	p=0,279

Продолжение Таблицы 28

2	CIVIQ-20, баллов	10 (5-21,3)	25 (12,5-38,8)	23,75 (11,3-32,5)	16,25 (6,3-30)	6,25 (0-12,5)	p ₀₋₁ =0,971 p ₀₋₂ =1 p ₀₋₃ =1 p ₀₋₄ =0,51 p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =1 p ₁₋₄ =0,003 p ₂₋₃ =1 p ₂₋₄ =0,008 p ₃₋₄ =0,054
	SF-36 Физический компонент здоровья, баллов	86 (72-87,3)	54,5 (42,8-79)	63,5 (50,3-85,3)	79 (50,8-91,5)	95,5 (86,8-98,8)	p ₀₋₁ =0,013 p ₀₋₂ =1 p ₀₋₃ =1 p ₀₋₄ =1 p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,073 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =1 p ₂₋₄ =0,021 p ₃₋₄ =0,454
	SF-36 Психологический компонент здоровья, баллов	85,6 (68,8-92,3)	73,45 (55,35-91)	82,7 (59,8-91,3)	84 (67,1-89)	88,8 (84-93,5)	p ₀₋₁ =1 p ₀₋₂ =1 p ₀₋₃ =1 p ₀₋₄ =1 p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,989 p ₁₋₄ =0,044 p ₂₋₃ =1 p ₂₋₄ =0,06 p ₃₋₄ =1

Продолжение Таблицы 28

3	CIVIQ-20, баллов	18,75 (9,4-25,6)	20 (11,9-43,1)	21,3 (15-32,5)	16,25 (11,9-23,8)	12,5 (5-20)	p ₀₋₁ =0,648 p ₀₋₂ =1 p ₀₋₃ =1 p ₀₋₄ =0,402 p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =1 p ₁₋₄ =0,001 p ₂₋₃ =1 p ₂₋₄ =0,009 p ₃₋₄ =0,119
	SF-36 Физический компонент здоровья, баллов	84 (72-87,3)	65,8 (46-78,8)	71 (50-82,8)	77,8 (63-85,3)	90,3 (78,5-94,3)	p ₀₋₁ =0,041 p ₀₋₂ =1 p ₀₋₃ =1 p ₀₋₄ =0,811 p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,577 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =1 p ₂₋₄ =0,012 p ₃₋₄ =0,066
	SF-36 Психологический компонент здоровья, баллов	79,4 (61,8-83,7)	80,5 (67,35-86,4)	81,6 (70,15-87,9)	83,3 (63,3-90,4)	86,5 (78,95-89,4)	p ₀₋₁ =1 p ₀₋₂ =0,402 p ₀₋₃ =0,402 p ₀₋₄ =0,009 p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =1 p ₁₋₄ =0,103 p ₂₋₃ =1 p ₂₋₄ =1 p ₃₋₄ =1

4	CIVIQ-20, баллов	21,9 (12,5-25)	21,9 (16,3-32,5)	18,1 (11,3-27,5)	12,5 (7,5-17,5)	5 (1,25-8,8)	p ₀₋₁ =1 p ₀₋₂ =1 p ₀₋₃ =1 p ₀₋₄ <0,001 p ₁₋₂ =0,777 p ₁₋₃ =0,036 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =1 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,031
	SF-36 Физический компонент здоровья, баллов	74,4 (61-87,3)	69,4 (52-78,5)	77,3 (52-81)	86 (70,3-90,5)	95,25 (86,5-98)	p ₀₋₁ =0,359 p ₀₋₂ =1 p ₀₋₃ =1 p ₀₋₄ =0,01 p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,012 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,404 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,319
	SF-36 Психологический компонент здоровья, баллов	73,9 (57,5-80)	73,9 (58-87,8)	80,6 (64,3-87,9)	87,5 (75,8-93)	89,3 (82,9-93,8)	p ₀₋₁ =1 p ₀₋₂ =1 p ₀₋₃ =0,008 p ₀₋₄ <0,001 p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,012 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,565 p ₂₋₄ =0,027 p ₃₋₄ =1
Примечание – p – уровень значимости.							

У пациентов, не принимающих МОФФ, КЖ по данным опросника CIVIQ-20 было выше через 6 месяцев после операции по сравнению с показателями до операции ($p < 0,001$), через 3 дня ($p < 0,001$), через 7 дней ($p < 0,001$) и через 1 месяц ($p = 0,01$) после операции. По данным опросника SF-36 показатель физического компонента здоровья снижался через 3 дня после операции ($p < 0,001$), восстанавливается через 1 месяц после операции и повышается через 6 месяцев ($p = 0,007$). Показатели через 1 месяц и через 6 месяцев после операции превосходят показатели через 3 дня ($p < 0,001$) после операции. Показатели КЖ через 6 месяцев также выше, чем показатели через 7 дней ($p < 0,001$) и через 1 месяц ($p = 0,034$) после операции. Показатели психологического компонента здоровья через 6 месяцев после операции были выше, чем показатели до операции ($p < 0,001$), через 3 дня ($p < 0,001$) и через 7 дней ($p < 0,001$) после операции. Показатели через 1 месяц были выше, чем показатели через 3 дня после операции ($p = 0,005$, Таблица 29).

При анализе динамики КЖ в обеих подгруппах исследования согласно виду коррекции варикозно расширенных притоков по опроснику CIVIQ-20 КЖ пациентов оставалось стабильным в течение 1 месяца после оперативного вмешательства, а через 6 месяцев отмечалось улучшение показателя КЖ по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$). Уровень КЖ был выше через 1 месяц при сравнении с КЖ через 3 ($p < 0,001$) и 7 дней ($p < 0,001$) после операции.

При анализе физического компонента здоровья в обеих подгруппах согласно данным опросника SF-36 отмечалось ухудшение КЖ через 3 дня после операции ($p < 0,001$). В дальнейшем КЖ повышалось через 6 месяцев после операции ($p = 0,03$ и $p = 0,002$). Уровень КЖ также был выше через 1 месяц после операции при сравнении с уровнем КЖ через 3 дня ($p < 0,001$) после операции. При анализе психологического компонента здоровья в обеих группах отмечалось постепенное улучшение КЖ, более выраженное в подгруппе склерозирования. Показатели КЖ в группе склерозирования через 1 и 6 месяцев после операции были выше, чем исходные значения ($p = 0,001$ и $p < 0,001$) и значения через 3 дня после операции ($p = 0,017$ и $p < 0,001$), в группе минифлебэктомии показатели через 6 месяцев были выше, чем через 3 ($p = 0,002$) и 7 дней ($p = 0,011$) после операции (Таблица 30).

Таблица 29 – Динамика показателей качества жизни согласно факту применения препаратов МОФФ

Группа	Показатель	До операции (0)	Через 3 дня (1)	Через 7 дней (2)	Через 1 месяц (3)	Через 6 месяцев (4)	p
МОФФ	CIVIQ-20, баллов	18,75 (10-32,5)	28,75 (16,25-43,8)	22,5 (16,3-36,2)	15 (8,8-26,3)	7,5 (2,5-18,8)	p ₀₋₁ =0,278 p ₀₋₂ =1 p ₀₋₃ =0,937 p ₀₋₄ <0,001 p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,03 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,01
	SF-36 Физический компонент здоровья, баллов	78,5 (68,5-87,8)	59,5 (43,3-77,8)	64 (42-81,5)	77,8 (65,5-85,5)	90,5 (81,8-94,3)	p ₀₋₁ <0,001 p ₀₋₂ =0,072 p ₀₋₃ =1 p ₀₋₄ =0,009 p ₁₋₂ =0,871 p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,361 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,001
	SF-36 Психологический компонент здоровья, баллов	82,4 (66,8-87)	79,2 (61,6-88,9)	81,6 (63,3-88,8)	84,2 (68,8-92,3)	86,6 (79-93,3)	p ₀₋₁ =1 p ₀₋₂ =1 p ₀₋₃ =0,394 p ₀₋₄ =0,013 p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,505 p ₁₋₄ =0,019 p ₂₋₃ =1 p ₂₋₄ =0,505 p ₃₋₄ =1

Продолжение Таблицы 29

He МОФФ	CIVIQ-20, баллов	16,3 (10-25)	23,75 (15,6-33,75)	18,75 (11,25-31,9)	13,75 (6,9-28,8)	5 (1,3-11,9)	p ₀₋₁ =0,204 p ₀₋₂ =1 p ₀₋₃ =1 p ₀₋₄ <0,001 p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,078 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =1 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001
	SF-36 Физический компонент здоровья, баллов	77,3 (61,3-89,8)	58,5 (46,4-78,8)	73 (51,4-83,5)	83,5 (66,3-90,5)	95,5 (86,7-98,8)	p ₀₋₁ =0,002 p ₀₋₂ =0,762 p ₀₋₃ =1 p ₀₋₄ =0,007 p ₁₋₂ =0,48 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,267 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,034
	SF-36 Психологический компонент здоровья, баллов	77 (66,6-89,8)	73,9 (58-88,6)	81,8 (60,9-88,95)	85,9 (69,85-92,5)	88,8 (83,45-93,7)	p ₀₋₁ =1 p ₀₋₂ =1 p ₀₋₃ =0,097 p ₀₋₄ <0,001 p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,005 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,143 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =1
Примечание – МОФФ – препараты микронизированной очищенной флавоноидной фракции, p – уровень значимости.							

Таблица 30 – Динамика показателей качества жизни согласно виду коррекции варикозно расширенных притоков

Группа	Показатель	До операции (0)	Через 3 дня (1)	Через 7 дней (2)	Через 1 месяц (3)	Через 6 месяцев (4)	p
М	CIVIQ-20, баллов	16,3 (9,4-34,4)	28,2 (18,8-43,2)	23,2 (14,4-36,3)	15,7 (6,3-31,9)	5,7 (0-11,9)	p ₀₋₁ =0,591 p ₀₋₂ =1 p ₀₋₃ =1 p ₀₋₄ <0,001 p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,007 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,104 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,003
	SF-36 Физический компонент здоровья, баллов	82,2 (63,3-90,5)	54,9 (41,4-76,9)	61,2 (42-82,3)	78,2 (52,6-87,9)	93 (86,2-98,4)	p ₀₋₁ <0,001 p ₀₋₂ =0,07 p ₀₋₃ =1 p ₀₋₄ =0,03 p ₁₋₂ =0,431 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,366 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,004
	SF-36 Психологический компонент здоровья, баллов	84,8 (70,8-91,2)	74,5 (54,8-91)	80,4 (66,2-94,1)	84,8 (66,2-94,1)	89,8 (81-94,3)	p ₀₋₁ =1 p ₀₋₂ =1 p ₀₋₃ =1 p ₀₋₄ =0,337 p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,152 p ₁₋₄ =0,002 p ₂₋₃ =0,506 p ₂₋₄ =0,011 p ₃₋₄ =1

Продолжение Таблицы 30

С	СIVIQ-20, баллов	20,1 (11,3-25)	20 (15-36,9)	19,4 (12,5-29,4)	13,8 (8,8-21,3)	8,8 (3,2-17,6)	p ₀₋₁ =0,08 p ₀₋₂ =1 p ₀₋₃ =1 p ₀₋₄ <0,001 p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,019 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =1 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,002
	SF-36 Физический компонент здоровья, баллов	76,1 (64,9-87,6)	68,8 (48,5-78,8)	77,2 (52-82,7)	80,8 (68,2-89)	92,7 (82,4-97,6)	p ₀₋₁ =0,007 p ₀₋₂ =0,832 p ₀₋₃ =1 p ₀₋₄ =0,002 p ₁₋₂ =0,966 p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,259 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,011
	SF-36 Психологический компонент здоровья, баллов	76,7 (58-83,2)	77,2 (61,9-87,7)	81,7 (64,9-87,7)	86,9 (71,2-92,2)	86,8 (79,8-93,2)	p ₀₋₁ =1 p ₀₋₂ =0,058 p ₀₋₃ =0,001 p ₀₋₄ <0,001 p ₁₋₂ =0,518 p ₁₋₃ =0,017 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =1 p ₂₋₄ =0,052 p ₃₋₄ =1
Примечание – М – подгруппа «Минифлебэктомия», С – подгруппа «Склерозирование», р – уровень значимости.							

Произведена оценка межгрупповых различий в группах исследования, подгруппах исследования исходя из вида применяемой миниинвазивной коррекции варикозно расширенных притоков и факта применения препаратов МОФФ (Таблицы 31-33). Межгрупповых различий по показателям КЖ выявлено не было.

Таблица 31 – Межгрупповые различия качества жизни в группах исследования через 3 дня (1), через 7 дней (2) и через 1 месяц (3) и через 6 месяцев (4) после операции

Показатель	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=21)	Группа 3 (n=19)	Группа 4 (n=22)	p
CIVIQ-20, баллов (1)	30 (20-43,75)	25 (12,5-38,8)	20 (11,9-43,1)	21,9 (16,3-32,5)	p=0,599
CIVIQ-20, баллов (2)	22,5 (16,3-43,8)	23,75 (11,3-32,5)	21,3 (15-32,5)	18,1 (11,3-27,5)	p=0,6
CIVIQ-20, баллов (3)	11,9 (8,8-32,2)	16,25 (6,3-30)	16,25 (11,9-23,8)	12,5 (7,5-17,5)	p=0,722
CIVIQ-20, баллов (4)	5 (0-10)	6,25 (0-12,5)	12,5 (5-20)	5 (1,25-8,8)	p=0,189
SF-36, ФКЗ, баллов (1)	53,4 (37,8-74,5)	54,5 (42,8-79)	65,8 (46-78,8)	69,4 (52-78,5)	p=0,341
SF-36, ФКЗ, баллов (2)	54,9 (38,3-76)	63,5 (50,3-85,3)	71 (50-82,8)	77,3 (52-81)	p=0,268
SF-36, ФКЗ, баллов (3)	78,2 (65,5-85,5)	79 (50,8-91,5)	77,8 (63-85,3)	86 (70,3-90,5)	p=0,471
SF-36, ФКЗ, баллов (4)	91,75 (85,5-94,3)	95,5 (86,8-98,8)	90,3 (78,5-94,3)	95,25 (86,5-98)	p=0,246
SF-36, ПКЗ, баллов (1)	77,4 (59,8-91,1)	73,45 (55,35-91)	80,5 (67,35-86,4)	73,9 (58-87,8)	p=0,883
SF-36, ПКЗ, баллов (2)	81,75 (61,9-92,3)	82,7 (59,8-91,3)	81,6 (70,15-87,9)	80,6 (64,3-87,9)	p=0,985
SF-36, ПКЗ, баллов (3)	86,05 (67,8-93,8)	84 (67,1-89)	83,3 (63,3-90,4)	87,5 (75,8-93)	p=0,71
SF-36, ПКЗ, баллов (4)	90,4 (80,8-94,8)	88,8 (84-93,5)	86,5 (78,95-89,4)	89,3 (82,9-93,8)	p=0,764
Примечание – ФКЗ – физический компонент здоровья, ПКЗ – психологический компонент здоровья, p – уровень значимости.					

Таблица 32 – Межгрупповые различия качества жизни согласно факту применения препаратов МОФФ через 3 дня (1), через 7 дней (2) и через 1 месяц (3) и через 6 месяцев (4) после операции

Показатель	МОФФ (n=41)	Без МОФФ (n=43)	p
CIVIQ-20, баллов (1)	28,75 (16,25-43,8)	23,75 (15,6-33,75)	p=0,403
CIVIQ-20, баллов (2)	22,5 (16,3-36,2)	18,75 (11,25-31,9)	p=0,215
CIVIQ-20, баллов (3)	15 (8,8-26,3)	13,75 (6,9-28,8)	p=0,516
CIVIQ-20, баллов (4)	7,5 (2,5-18,8)	5 (1,3-11,9)	p=0,253
SF-36, ФКЗ, баллов (1)	59,5 (43,3-77,8)	58,5 (46,4-78,8)	p=0,388
SF-36, ФКЗ, баллов (2)	64 (42-81,5)	73 (51,4-83,5)	p=0,222
SF-36, ФКЗ, баллов (3)	77,8 (65,5-85,5)	83,5 (66,3-90,5)	p=0,187
SF-36, ФКЗ, баллов (4)	90,5 (81,8-94,3)	95,5 (86,7-98,8)	p=0,056
SF-36, ПКЗ, баллов (1)	79,2 (61,6-88,9)	73,9 (58-88,6)	p=0,439
SF-36, ПКЗ, баллов (2)	81,6 (63,3-88,8)	81,8 (60,9-88,95)	p=0,717
SF-36, ПКЗ, баллов (3)	84,2 (68,8-92,3)	85,9 (69,85-92,5)	p=0,697
SF-36, ПКЗ, баллов (4)	86,6 (79-93,3)	88,8 (83,45-93,7)	p=0,466

Примечание – ФКЗ – физический компонент здоровья, ПКЗ – психологический компонент здоровья, p – уровень значимости.

Таблица 33 – Межгрупповые различия качества жизни согласно виду коррекции варикозно расширенных притоков через 3 дня (1), через 7 дней (2) и через 1 месяц (3) и через 6 месяцев (4) после операции

Показатель	Минифлебэктомия (n=43)	Склерозирование (n=41)	p
CIVIQ-20, баллов (1)	28,2 (18,8-43,2)	20 (15-36,9)	0,232
CIVIQ-20, баллов (2)	23,2 (14,4-36,3)	19,4 (12,5-29,4)	0,338
CIVIQ-20, баллов (3)	15,7 (6,3-31,9)	13,8 (8,8-21,3)	0,683
CIVIQ-20, баллов (4)	5,7 (0-11,9)	8,8 (3,2-17,6)	0,145
SF-36, ФКЗ, баллов (1)	54,9 (41,4-76,9)	68,8 (48,5-78,8)	0,097
SF-36, ФКЗ, баллов (2)	61,2 (42-82,3)	77,2 (52-82,7)	0,154
SF-36, ФКЗ, баллов (3)	78,2 (52,6-87,9)	80,8 (68,2-89)	0,329
SF-36, ФКЗ, баллов (4)	93 (86,2-98,4)	92,7 (82,4-97,6)	0,771
SF-36, ПКЗ, баллов (1)	74,5 (54,8-91)	77,2 (61,9-87,7)	0,744
SF-36, ПКЗ, баллов (2)	80,4 (66,2-94,1)	81,7 (64,9-87,7)	0,788
SF-36, ПКЗ, баллов (3)	84,8 (66,2-94,1)	86,9 (71,2-92,2)	0,993
SF-36, ПКЗ, баллов (4)	89,8 (81-94,3)	86,8 (79,8-93,2)	0,525

Примечание – ФКЗ – физический компонент здоровья, ПКЗ – психологический компонент здоровья, p – уровень значимости.

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 большой прирост показателя психологического компонента здоровья. Также на 3 и 7 день после операции в группе минифлебэктомии КЖ по данному показателю в среднем снижалось, а в группе склерозирования повышалось (Таблица 34).

Таблица 34 – Сравнение прироста/убыли показателя психологического компонента здоровья по данным опросника SF-36 согласно виду коррекции варикозно расширенных притоков через 3 дня (1), через 7 дней (2) и через 1 месяц (3) и через 6 месяцев (4) после операции

Показатель	Минифлебэктомия (n=43)	Склерозирование (n=41)	p
SF-36, ПКЗ (1)	-0,0485 (-0,2071 - +0,0349)	+0,0471 (-0,0748 - +0,2036)	0,003
SF-36, ПКЗ (2)	-0,0128 (-0,1735 - +0,0579)	+0,0594 (-0,0089 - +0,2273)	0,002
SF-36, ПКЗ (3)	+0,0163 (-0,0881 - +0,0877)	+0,1371 (+0,0134 - +0,3172)	0,002
SF-36, ПКЗ (4)	+0,0455 (-0,0337 - +0,1748)	+0,1642 (+0,0126 - +0,4595)	0,019
Примечание – ПКЗ – психологический компонент здоровья, p – уровень значимости.			

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. Это подтверждает ранее сложившийся в литературе консенсус о том, что современные миниинвазивные технологии (ЭВЛК, РЧА, склеротерапия, минифлебэктомия) являются высокоэффективными и взаимозаменяемыми методами с точки зрения основных клинических исходов – устранения рефлюкса, улучшения симптоматики и профилактики прогрессирования заболевания [21,118]. Наши данные дополняют эту картину, показывая, что конечный положительный эффект на жизнь пациента достигается независимо от выбранного метода коррекции притоков, если основная стволовая недостаточность успешно ликвидирована с помощью ЭВЛК. Однако выявлено различие в динамике восстановления и различия в психологическом компоненте здоровья между группами. Анализ показал, что в группе 1 отмечалось более выраженное временное

ухудшение качества жизни на 3-и и 7-е сутки после операции. Это полностью согласуется с патофизиологическими механизмами послеоперационного периода. Минифлебэктомия, хотя и считается малотравматичной, все же предполагает травматизацию кожных покровов, которая сопровождается формированием локального отека, гематом и болевого синдрома в зоне вмешательства [4]. Эти явления закономерно отражаются на субъективном состоянии пациента в первые дни, влияя на повседневную активность и комфорт. В группе склерозирования, где воздействие осуществляется химическим агентом без нарушения целостности кожных покровов, местная воспалительная реакция и болезненность, как правило, менее выражены, что и приводит к более мягкому течению раннего послеоперационного периода [21,118]. Ключевой механизм, объясняющий полученные различия в психологическом компоненте здоровья (по SF-36) на отдаленном сроке, по-видимому, лежит не только в физической травме, но и в психологической нагрузке, связанной с инвазивностью процедуры. Даже минимальные разрезы ассоциируются у пациента с концепцией «операции», что может провоцировать предоперационную тревогу, стресс от пребывания в операционной и страх перед послеоперационными рубцами. Склерозирование, будучи, по сути, инъекционной методикой, часто воспринимается пациентами как более простая и менее «пугающая» процедура. Это наблюдение коррелирует с данными Закирова Г. Э и соавт., которые также указывали на лучшие психологические исходы у пациентов после неинвазивных и малоинвазивных методик [22]. Таким образом, можно говорить о том, что склерооблитерация в комбинации с ЭВЛК обеспечивает не только физическое, но и психологическое благополучие пациента, что становится значимым фактором выбора метода для лиц с высокой медицинской тревожностью или повышенным вниманием к косметическому результату. Выявленные различия в психологическом компоненте не были обусловлены разной эффективностью лечения, так как объективные показатели (оценка по CIVIQ-20, физический компонент SF-36) к 6 месяцу сравнивались. Это указывает на то, что психологический дистресс, связанный с самим характером вмешательства, может иметь отдаленные последствия для

субъективного восприятия здоровья, даже после полного физического восстановления. Данный аспект часто остается за пределами внимания при оценке результатов лечения, ориентированной преимущественно на технический успех и отсутствие рецидивов.

Оба изученных метода миниинвазивного лечения ВБ демонстрируют сопоставимую эффективность в отношении улучшения качества жизни на отдаленных сроках наблюдения. При этом ЭВЛК в сочетании со склерозированием варикозно-расширенных притоков ассоциируется с лучшими показателями психологического компонента здоровья, что может быть учтено при выборе метода лечения, особенно у пациентов с исходно повышенным уровнем тревожности.

Проведенный анализ подтвердил, что 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей хроническое многофакторное заболевание периферического венозного русла, затрагивающее значительный процент людей трудоспособного возраста, и важная медико-социальная проблема здравоохранения. По различным оценкам, хронические заболевания вен встречаются с частотой от 2-60% в зависимости от региона и континента. Чаще этой патологией подвержены женщины старше 20 лет, мужчины же страдают ею в 5 раз реже. Ежегодный прирост заболеваемости ВРВНК достигает 2,5%.

Омоложение заболевания и поражение ею лиц трудоспособного возраста, прогрессирующее течение заболевания с развитием декомпенсированных форм приводит к возрастанию затрат на лечение данной патологии, снижению качества жизни, а порой и инвалидизации населения.

Происходящие на микро- и макроциркуляторном уровне изменения венозного русла, пресущие данному заболеванию, изучаются многими учеными, сохраняют на сегодняшний день свою значимость и актуальность. Многие аспекты его развития требуют дальнейших исследований и понимания. Так, предикторами развития хронических заболеваний вен на макроциркуляторном уровне являются венозная обструкция или динамическая венозная гипертензия, обусловленная клапанной недостаточностью, что в конечном итоге приводит к нарушению венозного оттока.

Изменения, характерные для микроциркуляторного уровня активно изучаются, полученные данные ежегодно обновляются. Теория эндотелиальной дисфункции, занимающая лидирующую позицию в понимании многих аспектов патогенеза на сегодняшний день, рассматривается многими авторами как одна из основных патогенетических моделей развития и прогрессирования заболевания. Теория эндотелиальной дисфункции вносит свои коррективы в процесс понимания патофизиологических аспектов микроциркуляторных изменений в развитии варикозной болезни.

Выделяемые эндотелием в нормальных физиологических условиях и при патологической стимуляции биологически активные вещества определяют целостную работу системы кровообращения. Определение динамики некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции и дисплазии соединительной ткани у пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей является наиболее приоритетным направлением на сегодняшний день для понимания механизмов микроциркуляторного развития заболевания, диагностики эндотелиальной дисфункции на ранней стадии для предотвращения прогрессирования заболевания и подбора оптимальной фармакологической и хирургической коррекции патологии.

Применяемые на сегодняшний день миниинвазивные методы хирургической коррекции варикозной болезни занимают лидирующую позицию. Золотым стандартом миниинвазивного оперативного лечения варикозной болезни является эндовазальная лазерная коагуляция. Однако сочетание его с минифлебэктомией, пенной или жидкостной формой склерозирования определяется хирургом исходя из его предпочтений и стремления к косметичности и пациентоориентированности процедуры.

Актуальной считается проблема рецидивов ВБ и осложнений после хирургических вмешательств, таких как некрозы, пигментации, вторичные телеангиоэктазии, тромбофлебиты и другие, исследователи активно работают над поисками возможностей предсказать и избежать таких исходов.

Определение концентрации некоторых биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции могло бы стать определяющим в выборе определенного мининвазивного метода хирургической коррекции заболевания и позволило избежать возникновения различных послеоперационных осложнений.

Исследование выполнено 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

В исследование включили 84 пациента с диагнозом ВРВНК клинических классов С1-С6, которых разделили на 4 группы по виду миниинвазивного удаления варикозно расширенных притоков и приема препаратов МОФФ:

Группа 1 – пациенты, которым проводилась минифлебэктомия расширенных притоков, назначались препараты МОФФ в послеоперационном периоде.

Группа 2 – пациенты, которым проводилась минифлебэктомия расширенных притоков, не назначались препараты МОФФ в послеоперационном периоде.

Группа 3 – пациенты, которым проводилось склерозирование расширенных притоков Полидоканолом, назначались препараты МОФФ в послеоперационном периоде.

Группа 4 – пациенты, которым проводилось склерозирование расширенных притоков Полидоканолом, не назначались препараты МОФФ в послеоперационном периоде.

Период наблюдения составил 6 месяцев. Всем исследуемым пациентам выполнялся забор периферической крови для определения содержания 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) в крови производили методом иммуноферментного анализа с использованием сертифицированных тест-систем в соответствии с инструкциями производителя.

Пациентам проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) вен нижних конечностей до операции, на 3 и 7 сутки, через 1 и 6 месяцев после оперативного вмешательства. Для оценки КЖ применялся веноспецифический опросник CIVIQ-20 и SF-36. Оценка КЖ проводилась пациентам до операции, через 3, 7 дней, через 1 и 6 месяцев после операции.

В ходе проведенного исследования отмечено 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. Выявлено, что у пациентов, которым проводилось склерозирование варикозно расширенных притоков отмечалось снижение 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 ($p=0,048$).

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 ($p=0,016$). Анализ полученных данных продемонстрировал метод-специфичность профиля осложнений: при склеротерапии достоверно чаще отмечалась гиперпигментация вследствие особенности методики удаления расширенной вены: склерозирование сопровождается отложением пигмента, при минифлебэктомии же происходит удаление пораженного сегмента вены, без отложения пигмента.

Также отмечено, что фактором риска развития гиперпигментации после хирургического лечения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей на основании многофакторного анализа была 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 микронизированной очищенной флавоноидной фракции.

Фактором риска тромбоза являлся исходно низкий уровень NO (ОШ 0,988, 95% ДИ 0,979-0,997, $p=0,008$). Общеизвестно что NO – универсальный

модулятор различных биохимических реакций- обладает вазодилатирующим, дезагрегантным эффектом, снижает адгезию и агрегацию тромбоцитов посредством активации гуанилатциклазы.

Фактором риска вторичных телеангиэктазий являлся высокий ИМТ (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, $p=0,028$). Избыточная масса тела создает комплекс неблагоприятных условий, среди которых гормональный дисбаланс, гипоксия, являющаяся мощнейшим стимулом для выработки фактора роста эндотелия сосудов – главного медиатора ангиогенеза, хроническое воспаление и венозная гипертензия значительно повышают риск развития неоваскулогенеза.

Более низкие шансы развития осложнений у пациентов, получающих МОФФ в послеоперационном периоде может указывать на определенную клиническую эффективность данного медикаментозного средства и согласуется с ранее опубликованными данными отечественных и зарубежных клинических исследований, согласно которым флавоноидные препараты обладают выраженным ангиопротективным, противовоспалительным и лимфотропным действием. Механизм действия МОФФ заключается в подавлении и ограничении экстравазации воспаления сосудистой стенки.

Качество жизни пациентов по данным опросника CIVIQ-20 улучшалось через 6 месяцев после хирургического лечения варикозной болезни. В подгруппе склерозирования на всех этапах периода наблюдения отмечался больший прирост показателя психологического компонента здоровья. Проведенный анализ подтвердил, что 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 тромбофлебита, 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 больший 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 СОКРАЩЕНИЙ

- AVVQ – Aberdeen Varicose Vein Questionnaire
- BP – телесная боль
- B-режим – режим серой шкалы
- CEAP – Clinical, Etiological, Anatomical, Pathophysiological
- CIVIQ – Chronic Venous Insufficiency Quality of Life Questionnaire
- CRP – С-реактивного белка
- GH – общее здоровье
- GIS – Global Index Score
- ICAM-1 – Молекула межклеточная адгезия
- MH – психическое здоровье
- NO – оксид азота II
- p – уровень значимости
- PF – физическое функционирование
- RE – ограниченное эмоциональным состоянием
- RP – ограниченное физическим здоровьем
- SF – социальное функционирование
- SF-36 – The Short Form-36 Health Survey
- sP-селектин – растворимый P-селектин
- TIMP – Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ
- TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа
- VCAM-1 – сосудистая адгезивная молекула-1
- VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor
- VEINES-QOL/Sym – Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study
- VT – жизнеспособность
- БАВ – биологически активные вещества
- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ВБ – варикозная болезнь

ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей
ВРВ – варикозно расширенные вены
ВРВНК – варикозное расширение вен нижних конечностей
ВТЭО – Венозные тромбозмболические осложнения
ГБ – Гипертоническая болезнь
ГМКС – гладкомышечные клетки сосудов
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КЖ – качество жизни
МДА – малоновый диальдегид
ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9
ММР – матриксные металлопротеиназы
МОФФ – микронизированная очищенная флавоноидная фракция
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ – отношения шансов
ПОЛ – продукты перекисного окисления липидов
СД – сахарный диабет
СОД – супероксиддисмутаза
ТГВ – Тромбоз глубоких вен
ТИМП-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ 1
ТИТ – Термоиндуцированный тромбоз
ТЭЛА – тромбозмболия легочной артерии
УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО-а – Фактор некроза опухоли альфа
ХВН – хроническая венозная недостаточность
ХЗВ – хронические заболевания вен
ХСН – Хроническая сердечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦДК – режим цветового доплеровского картирования

ЦЭК – Циркулирующие эндотелиальные клетки

ЭВЛК – эндовазальную лазерную коагуляцию

ЭД – Эндотелиальная дисфункция

ЭК – эндотелиальные клетки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агапов, А.Б. Оценка качества жизни с помощью опросников у пациентов с заболеванием вен нижних конечностей / А.Б. Агапов – Текст: непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2015. – № 3 (23). – С. 126-133. – DOI: 10.17816/PAVLOVJ20153126-133.
2. Алекберзаде, А.В. Варикозная болезнь нижних конечностей: учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов / А.В. Алекберзаде, Е.М. Липницкий – Текст: непосредственный. – Москва: Изд-во ФГБОУ ВО Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова, 2017. – 255 с.
3. Алуханян, О.А. Гиперпигментация после склеротерапии; современные возможности профилактики и лечения / О.А. Алуханян, Б.В. Болдин, О.А. Алуханян [и др.] – Текст: непосредственный // Амбулаторная хирургия. – 2023. – № 20 (1). – С. 81-93. – DOI: 10.21518/akh2023-012.
4. Алуханян, О.А. Значение малоинвазивных методов лечения в одномоментном устранении варикозной болезни в бассейне большой и малой подкожных вен нижних конечностей / О.А. Алуханян, Р.Э. Габибуллаев, А.О. Алуханян [и др.] – Текст: непосредственный // Амбулаторная хирургия. – 2022. – № 2. – С. 145-151.
5. Богачев, В.Ю. Влияние микронизированной очищенной флавоноидной фракции на частоту осложнений после склеротерапии / В. Ю. Богачев, О. В. Голованова – Текст: непосредственный // International Angiology. – 2017. – Т. 36, № 2. – С. 150-156. – DOI: 10.23736/S0392-9590.16.03699-5.
6. Богачев, В.Ю. Возможности профилактики осложнений склеротерапии у больных с телеангиэктазиями и ретикулярным варикозом / В. Ю. Богачев, Б. В. Болдин, В. Н. Лобанов – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 87-91.
7. Богачев, В.Ю. Возможности профилактики пигментации кожи после склеротерапии ретикулярных вен и телеангиэктазий / В. Ю. Богачев, О. В. Голованова, А. Н. Кузнецов, А. О. Шекьян – Текст: непосредственный //

Ангиология и сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 87-93.

8. Богачев, В.Ю. Осложнения миниинвазивных методов лечения варикозной болезни / В. Ю. Богачев, О. В. Голованова – Текст: непосредственный // Флебология. – 2021. – Т. 15, № 2. – С. 112-118. – DOI: 10.17116/flebo202115021112.

9. Богачев, В.Ю. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению С1 клинического класса хронических заболеваний вен (ретикулярный варикоз и телеангиэктазии) / В.Ю. Богачев, Д.А. Росуховский, Д.А. Борсук [и др.] – Текст: непосредственный // Амбулаторная хирургия. – 2020. – № 3–4. – С. 140–206. – DOI: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-140-206.

10. Богачев, В.Ю. Трофические язвы венозной этиологии: современное состояние проблемы / В.Ю. Богачев, О.В. Голованова – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 17-24.

11. Богачев, В.Ю. Фармакологическая поддержка миниинвазивных вмешательств при варикозной болезни: влияние на биомаркеры ремоделирования венозной стенки / В. Ю. Богачев, О. В. Голованова, Б. В. Болдин – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 85-92. – DOI: 10.33529/ANGIO2020312.

12. Бокарев, И.Н. Тромбофилии и их роль в развитии венозных тромбозов / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова – Текст: непосредственный // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84, № 5. – С. 4-10.

13. Бондарь, И. А. Молекулы адгезии и их роль в развитии сосудистых осложнений у пациентов с ожирением / И. А. Бондарь [и др.] – Текст: непосредственный // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 134-142. – DOI: 10.14341/DM12654.

14. Варикозное расширение вен нижних конечностей: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2024. – 98 с. – Текст: непосредственный.

15. Вахитов, М.Ш. Генезис облитерации большой подкожной вены и ее клинические проявления после эндовенозной лазерной коагуляции в сочетании с

кроссэктомией при лечении варикозной болезни / М.Ш. Вахитов, З.М. Улимбашева, А.Н. Рыжов [и др.] – Текст : непосредственный // Вестник хирургии. – 2013. – № 172 (1). – С. 16-19. – DOI: 10.24884/0042-4625-2013-172-1-016-019.

16. Воронков, А.В. Обзор современных флеботропных препаратов на основе флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов при лечении хронических заболеваний вен / А.В. Воронков, О.Ю. Гамзелова – Текст: непосредственный // Амбулаторная хирургия. – 2019. – № 1-2. – С. 27-33. – DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-405-415.

17. Гавриленко, А. В. Влияние хирургической коррекции венозного оттока на уровень растворимых молекул адгезии у больных с варикозной болезнью / А. В. Гавриленко, П. Г. Швальб – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 3. – С. 27-32. – DOI: 10.33529/ANGI02015327.

18. Гавриленко, А. В. Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции после эндовенозной лазерной коагуляции у пациентов с варикозной болезнью / А. В. Гавриленко, Е. С. Павлова – Текст : непосредственный // Амбулаторная хирургия. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 72-79. – DOI: 10.21518/1995-1477-2021-18-3-72-79.

19. Гребенчиков, О.А. Эндотелиальная дисфункция как важнейший патогенетический фактор развития критического состояния / О.А. Гребенчиков, В.Т. Долгих, М.Д. Прокофьев – Текст: непосредственный // Вестник СурГУ. Медицина. – 2021. – № 3(49). – С. 51-60. – DOI: 10.34822/2304-9448-2021-3-51-60.

20. Данелян, Б.А. Сочетанная микропенная склеротерапия с минифлебэктомией как оптимальный метод лечения варикозно расширенных притоков после эндовенозной лазерной коагуляции / Б.А. Данелян, О.П. Манджикян, З.А. Адырхаев [и др.] – Текст: непосредственный // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2022. – № 2. – С. 21-27. – DOI: 10.21518/1995-1477-2022-19-2-22-28.

21. Дудецкая, Ю.С. Современные методы хирургического лечения варикозного расширения вен нижних конечностей / Ю.С. Дудецкая, А.К. Старикова, Н.И. Ибадов – Текст: непосредственный // Журнал Актуальные

исследования. – 2023. – № 52. – С. 19-21.

22. Закирова, Г.Э. Оценка качества жизни пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей до и после оперативного вмешательства / Г.Э. Закирова, Т.Э. Яйцева, М.Р. Янборисова – Текст: непосредственный // Форум молодых ученых. – 2017. – № 12(16). – С. 687-694.

23. Занозина, О. В. Циркулирующие молекулы адгезии и их связь с антропометрическими показателями у пациентов с ожирением / О. В. Занозина [и др.] – Текст: непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 284-291. – DOI: 10.14341/omet12765.

24. Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики (Росстат). – Москва, 2023. – С. 54-60. – Текст: непосредственный.

25. Золотухин, И.А. Биохимические предикторы результатов лечения варикозной болезни / И. А. Золотухин, Е. А. Илюхин – Текст: непосредственный // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, № 4. – С. 56-63. – DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-56-63.

26. Золотухин, И.А. Динамика уровней эндотелина-1 и оксида азота после радиочастотной абляции при варикозной болезни / И. А. Золотухин [и др.] – Текст: непосредственный // Флебология. – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 24-31. – DOI: 10.17116/flebo20231701124.

27. Золотухин, И.А. Распространенность хронических заболеваний вен: результаты популяционного эпидемиологического исследования / И.А. Золотухин, Е.И. Селиверстов, Ю.Н. Шевцов, И.П. Авакьянц, А.С. Никишков, А.М. Татаринцев, А.И. Кириенко – Текст: непосредственный // Флебология. – 2016. – № 3 (10). – С. 119-125.

28. Золотухин, И.А. Результаты применения эндовенозной лазерной облитерации у пациентов с высоким риском тромботических осложнений / И. А. Золотухин [и др.] – Текст: непосредственный // Флебология. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 268-276. – DOI: 10.17116/flebo202317041268.

29. Золотухин, И.А. Хронические заболевания вен: от диагностики к

лечению / И.А. Золотухин, Е.И. Селиверстов – Текст: непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2017. – Т. 25, № 15. – С. 1112-1117.

30. Золотухин, И.А. Эпидемиология хронических заболеваний вен в Российской Федерации: результаты многоцентрового исследования / И.А. Золотухин, Е.И. Селиверстов, А.И. Кириенко – Текст: непосредственный // Флебология. – 2021. – Т. 15, № 2. – С. 104-112.

31. Ибрагимов, С.В. Качество жизни пациентов при лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей с применением малоинвазивных технологий / С.В. Ибрагимов, И.Н. Нурмеев, Л.М. Миролюбов [и др.] – Текст: непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 2. – С. 69–72.

32. Казаков, А. Ю. Анализ осложнений эндовенозной радиочастотной абляции / А. Ю. Казаков, Ю. В. Червяков, О. А. Власенко – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 28, № 3. – С. 87-93. – DOI: 10.33029/1027-6661-2022-28-3-87-93.

33. Калинин, Р.Е. Варианты экспериментального моделирования венозной эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников, А.Н. Новиков – Текст: непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2014. – № 3 (22). – С. 143-147.

34. Калинин, Р.Е. Влияние микронизированной очищенной флавоноидной фракции на динамику матриксных металлопротеиназ после эндовенозной лазерной коагуляции / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. А. Егоров [и др.] – Текст: непосредственный // Флебология. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 292-299. – DOI: 10.17116/flebo201913041292.

35. Калинин, Р.Е. Влияние уровня магния на концентрацию матриксных металлопротеиназ у пациентов с варикозной болезнью / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников, А.А. Камаев – Текст: непосредственный // Флебология. – 2016. – № 10 (4). – С. 171-175. – DOI: 10.17116/flebo2016104171-175.

36. Калинин, Р.Е. Возможности фармакотерапии хронической венозной недостаточности препаратами диосмина с позиции функционального состояния

эндотелия / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников, Н.Д. Мжаванадзе – Текст: непосредственный // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2015. – № 3 (21). – С. 91-97.

37. Калинин, Р.Е. Генетические аспекты ремоделирования соединительной ткани при варикозной болезни / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников, А.А. Виноградов – Текст: непосредственный // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. – 2015. – Т. 23, № 3. – С. 117-122.

38. Калинин, Р.Е. Динамика маркеров дисфункции эндотелия после эндовазальной лазерной коагуляции у пациентов с варикозной болезнью / Р. Е. Калинин [и др.] – Текст: непосредственный // *Лазерная медицина*. – 2021. – Т. 25, № 3. – С. 22-28. – DOI: 10.37895/2071-8004-2021-25-3-22-28.

39. Калинин, Р.Е. Дисфункция эндотелия у пациентов с имплантируемыми сердечно-сосудистыми электронными устройствами (обзор литературы) / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, В.О. Поваров – Текст: непосредственный // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. – 2016. – № 3. – С. 84-92.

40. Калинин, Р.Е. Структурно-функциональная оценка венозной стенки при моделировании венозного тромбоза и применении микронизированной очищенной фракции флавоноидов / Р. Е. Калинин, М. В. Мнихович, И. А. Сучков, А.Н. Новиков // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2014. – Т. 50, № 2. – С. 82-85.

41. Калинин, Р.Е. Концентрация матриксных металлопротеиназ и ионов магния при варикозной болезни вен нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников, А.А. Камаев, Н.Д. Мжаванадзе – Текст: непосредственный // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2016. – № 4 (22). – С. 24-29.

42. Калинин, Р.Е. Патогенез варикозной болезни: роль матриксных металлопротеиназ и ионов магния / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Камаев, А.С. Пшенников – Текст: непосредственный // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 88-91.

43. Калинин, Р.Е. Р-селектин как маркер эффективности хирургического

лечения варикозной болезни / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. С. Пшенников – Текст: непосредственный // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 12, № 5. – С. 432-436. – DOI: 10.17116/kardio201912051432.

44. Калинин, Р.Е. Ремоделирование венозной стенки при варикозной болезни / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников – Текст: непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № 2. – С. 123-129.

45. Калинин, Р.Е. Ремоделирование венозной стенки при варикозной болезни нижних конечностей / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. А. Егоров [и др.] – Текст: непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № 3. – С. 144-150.

46. Калинин, Р.Е. Современные представления о патогенезе варикозной болезни (обзор литературы) / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников, А.А. Виноградов – Текст: непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2015. – № 4. – С. 87-94.

47. Калинин, Р.Е. Эндотелиальная дисфункция у пациентов на программном гемодиализе / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Егоров, Н.Н. Никулина, А.А. Никифоров – Текст: непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2019. – № 1 (7). – С. 79-85.

48. Калинин, Р.Е. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с вторичной лимфедемой и способы ее коррекции (обзор литературы) / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Д.А. Максаев – Текст: непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2019. – № 2 (7). – С. 283-293.

49. Калинин, Р.Е. Эндотелиотропные эффекты венотонизирующих препаратов при лечении больных с варикозной болезнью / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Камаев, В.И. Звягина, А.А. Крылов – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – № 4 (24). – С. 72-75.

50. Калинин, Р.Е. Эндотелиотропные эффекты микронизированной очищенной фракции флавоноидов при различных экспериментальных моделях венозной эндотелиальной дисфункции / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, М.В.

Мнихович, А.Н. Новиков, А.С. Пшенников, С.Р. Жеребятъева – Текст: непосредственный // Флебология. – 2014. – № 4 (8). – С. 29-36.

51. Камаев, А.А. Варикозное расширение вен / А.А. Камаев, В.Л. Булатов, П.Е. Вахрастьян [и др.] – Текст: непосредственный // Флебология. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 41-108. – DOI: 10.17116/flebo20221601141

52. Касапов, К.И. Диагностика и выбор метода лечения рецидивов варикозной болезни нижних конечностей: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.27 – Хирургия / К.И. Касапов – Текст: непосредственный. – Москва, 2005. – 120 с.

53. Ким, Е.А. Миниинвазивные вмешательства в лечении рецидива варикозной болезни: автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук: 14.01.26 / Е.А. Ким – Текст: непосредственный. – Москва, 2011. – 25 с.

54. Кириенко, А.И. Венозная гипертензия как ключевое звено патогенеза трофических нарушений при варикозной болезни / А.И. Кириенко, Р.А. Григорян – Текст: непосредственный // Российский медицинский журнал. – 2017. – № 15. – С. 1102-1107.

55. Кириенко, А.И. Клинические проявления хронических заболеваний вен / А.И. Кириенко, И.А. Золотухин, Е.И. Селиверстов – Текст: непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2018. – Т. 26, № 7 (I). – С. 42-47.

56. Кириенко, А.И. Современные принципы ведения пациентов с хроническими заболеваниями вен / А.И. Кириенко, И.А. Золотухин, Е.И. Селиверстов – Текст: непосредственный // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 1. – С. 101-106. – DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201323.

57. Кириенко, А.И. Хроническая венозная недостаточность: от патогенеза к клиническим проявлениям / А.И. Кириенко, Р.А. Григорян – Текст: непосредственный // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 7.1 (Хирургия). – С. 3-7.

58. Кириенко, А.И. Хронические заболевания вен нижних конечностей у работников промышленных предприятий Москвы (результаты эпидемиологического исследования) / А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев, С.Г.

Гаврилов, И.А. Золотухин, О.В. Голованова, О.В. Журавлева, А.Ю. Брюшков – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – № 1 (10). – С. 77-86.

59. Ковалев, В. А. Влияние эндовенозной лазерной коагуляции на показатели системы матриксных металлопротеиназ у пациентов с варикозной болезнью / В. А. Ковалев, С. В. Иванов – Текст: непосредственный // Флебология. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 98-104. – DOI: 10.17116/flebo20191302198.

60. Ковалева, О. Н. Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с абдоминальным ожирением / О. Н. Ковалева [и др.] – Текст: непосредственный // Украинский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 27, № 2. – С. 67-74. – DOI: 10.31928/1608-635X-2020.2.6774.

61. Комарова, Л.Н. Результаты лечения больных варикозной болезнью нижних конечностей за 10 лет / Л.Н. Комарова, Р.Н. Ряхин, Ф.Ш. Алиев, С.А. Звезда – Текст: непосредственный // Флебология. – 2018. – Т. 8, № 3(41). – С. 215–218. – DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-215-218.

62. Куликова, А.Н. Основные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения рецидива варикозной болезни нижних конечностей: догмы, гипотезы, мнения / А.Н. Куликова, Д.Р. Гафурова – Текст: непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3-2. – С. 419-424.

63. Ларин, С.И. Микронизированная очищенная флавоноидная фракция в комплексном лечении пациентов с варикозной болезнью после эндовазальной лазерной облитерации / С.И. Ларин, Т.В. Замечник, А.Ю. Андриянов – Текст: непосредственный // Флебология. – 2011. – № 1 (5). – С. 36-40.

64. Лосев, Р.З. Роль нарушений микроциркуляции и метаболизма в развитии трофических язв венозной этиологии / Р.З. Лосев, Ю.А. Буров, Г.К. Золотухин – Текст: непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – Т. 14, № 3 (55). – С. 45-51.

65. Лукашевич, А. Воспалительные биомаркеры у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей / А. Лукашевич [и др.] – Текст: непосредственный // Флебология. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 148-155. – DOI:

10.17116/flebo201812031148.

66. Мазайшвили, К.В. Распространенность хронических заболеваний вен нижних конечностей в Петропавловске-Камчатском / К.В. Мазайшвили, В.И. Чен – Текст: непосредственный // Флебология. – 2008. – № 2 (4). – С. 52-54.

67. Мазайшвили, К.В. Структура и особенности осложнений эндовенозной лазерной коагуляции / К.В. Мазайшвили, С.С. Акимов, В.Д. Семкин, В.А. Ангелова – Текст: непосредственный // Флебология. – 2017. – № 11 (4). – С. 212-217. – DOI: 10.17116/flebo2017114212-217.

68. Максимов, М.Л. Хронические заболевания вен: особенности патогенеза и рациональные подходы к терапии / М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева, А.А. Вознесенская, А.К. Стародубцев – Текст: непосредственный // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – № 4. – С. 25-29.

69. Маркитан, Г.С. Современные представления о патогенетических аспектах варикозной болезни нижних конечностей и роли биофлавоноидов в ее коррекции / Г.С. Маркитан – Текст: непосредственный // Наука Молодых (Eruditio Juvenium). – 2025. – № 2 (13). – С. 333-344. – DOI: 10.23888/HMJ2025132333-344.

70. Маркова, Т. Н. Эндотелиальная дисфункция и маркеры воспаления при ожирении / Т. Н. Маркова [и др.] – Текст: непосредственный // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 4. – С. 45-52. – DOI: 10.14341/probl12478.

71. Мельников, М.В. К механизму действия микронизированной очищенной фракции флавоноидов на гладкомышечный аппарат стенки вены при варикозной болезни / М.В. Мельников, Н.П. Ерофеев, Е.А. Щирая – Текст: непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 119-123.

72. Мельникова, Ю.С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю.С. Мельникова, Т.П. Макарова – Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2015. – № 4. – DOI: 10.17750/KMJ2015-659.

73. Недосугова, Л. В. Ожирение и эндотелиальная дисфункция: роль молекул адгезии / Л. В. Недосугова [и др.] – Текст: непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 3785. – DOI: 10.15829/1560-

4071-2020-3785.

74. Олейник, О. А. Клинико-диагностическое значение молекул адгезии при метаболическом синдроме / О. А. Олейник [и др.] – Текст: непосредственный // Клиническая медицина. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 432-438. – DOI: 10.30629/0023-2149-2019-97-6-432-438.

75. Павлова, Е. С. Влияние миниинвазивных методов лечения на эндотелиальную дисфункцию при варикозной болезни нижних конечностей / Е. С. Павлова, А. В. Гавриленко – Текст: непосредственный // Флебология. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 98-105. – DOI: 10.17116/flebo20221602198.

76. Павлова, Е. С. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе варикозной болезни нижних конечностей / Е. С. Павлова, А. В. Гавриленко – Текст: непосредственный // Амбулаторная хирургия. – 2020. – № 3-4. – С. 62-69. – DOI: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-62-69.

77. Петрова, Е. Н. Влияние индекса массы тела на уровень провоспалительных цитокинов и молекул адгезии / Е. Н. Петрова [и др.] – Текст: непосредственный // Медицинский академический журнал. – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 45-53. – DOI: 10.17816/MAJ108765.

78. Покровский, А. В. Эндотелиальная дисфункция при варикозной болезни и возможности ее коррекции хирургическими методами / А. В. Покровский, В. Н. Дан, А. Е. Зотиков – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 15-20.

79. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в хирургии и других областях медицины: национальные рекомендации / Ассоциация флебологов России, Российское общество хирургов. – Москва, 2021. – 112 с.

80. Рапопорт, К. Эндотелиальная дисфункция при варикозной болезни: роль вазоактивных пептидов / К. Рапопорт [и др.] – Текст: непосредственный // Флебология. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 198-205. – DOI: 10.17116/flebo202115031198.

81. Росуховский, Д. А. Влияние различных методов эндовенозной термооблитерации на маркеры эндотелиальной дисфункции / Д. А. Росуховский [и др.] – Текст: непосредственный // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2022. – Т.

181, № 3. – С. 45-52. – DOI: 10.24884/0042-4625-2022-181-3-45-52.

82. Рыжкова, Д.С. Варикозная болезнь вен нижних конечностей / Д.С. Рыжкова, Т.А. Ершова, Е.И. Фадеева – Текст: непосредственный // Молодой ученый. – 2022. – № 33 (428). – С. 47-49.

83. Севергина, Л.О. Иммуногистохимическое обоснование общности патогенеза варикозной трансформации вен при варикоцеле и варикозном расширении вен нижних конечностей / Л.О. Севергина, В.В. Студенникова, Л.М. Рапопорт, Н.А. Коровин, Д.О. Королев – Текст: непосредственный // Андрология и генитальная хирургия. – 2023. – Т. 24, № 2. – С. 77-84.

84. Селиверстов, Е.И. Эпидемиология хронических заболеваний вен / Е.И. Селиверстов, И.П. Авакьянц, А.С. Никишков, И.А. Золотухин – Текст: непосредственный // Флебология. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 35-43. – DOI: 10.17116/flebo201610135-42.

85. Селиверстов, Е.И. Эпидемиология, патогенез и веносохраняющая стратегия лечения варикозной болезни нижних конечностей: автореферат диссертации ... доктора медицинских наук: 14.01.17 / Е.И. Селиверстов – Текст: непосредственный. – Москва, 2021. – 45 с.

86. Сонькин, И. Н. Частота и структура осложнений эндовенозной лазерной облитерации в лечении варикозной болезни / И. Н. Сонькин, С. А. Атаманов, А. Н. Кузнецов – Текст: непосредственный // Флебология. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 120-126. – DOI: 10.17116/flebo202216021120.

87. Степанова, Э.Ф. Флебопротекторы на базе флавоноидов: лекарственные формы, биофармацевтическая характеристика, технологические особенности / Э.Ф. Степанова, И.П. Ремезова, А.М. Шевченко – Текст: непосредственный // Фармация и фармакология. – 2020. – № 6. – С. 405-415. – DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-405-415.

88. Стойко, Ю. М. Изменение показателей воспаления и эндотелиальной функции после радиочастотной абляции при варикозной болезни / Ю. М. Стойко [и др.] – Текст: непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 8. – С. 45-51. – DOI: 10.17116/hirurgia202008145.

89. Стойко, Ю.М. Липодерматосклероз: патогенез, диагностика и принципы лечения / Ю.М. Стойко, М.И. Лыткин – Текст: непосредственный // Стационарзамещающие технологии. Амбулаторная хирургия. – 2021. – № 1-2. – С. 36-43.

90. Стойко, Ю. М. Оптимизация результатов миниинвазивного лечения варикозной болезни с применением микронизированной очищенной флавоноидной фракции / Ю. М. Стойко, М. Н. Рябов, А. Ю. Замятин – Текст: непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 5. – С. 54-61. – DOI: 10.17116/hirurgia202205154.

91. Стойко, Ю.М. Осложнения склеротерапии вен нижних конечностей: классификация, причины / Ю. М. Стойко, С. Е. Харитонова, А. В. Цыплящук, К. В. Мазайшвили – Текст: непосредственный // Медицинский совет. – 2015. – № 11. – С. 126-128.

92. Стойко, Ю.М. Особенности послеоперационного периода и профилактика осложнений после лазерной хирургии варикозной болезни / Ю.М. Стойко, В.Г. Гудымович, К.В. Мазайшвили – Текст: непосредственный // Медицинский совет. – 2011. – № 3-4. – С. 118-122.

93. Стойко, Ю. М. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений во флебологической практике (результаты многоцентрового исследования) / Ю. М. Стойко, В. Г. Гудымович, Ю. С. Лященко – Текст : непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 8. – С. 64-71. – DOI: 10.17116/hirurgia202108164.

94. Стойко, Ю.М. Эндотелиальная дисфункция с позиции современной оценки патогенеза варикозной трансформации вен нижних конечностей и возможности ее коррекции / Ю.М. Стойко, В.Г. Гудымович, А.М. Никитина – Текст: непосредственный // Хирургия. Приложение к журналу Consilium medicum. – 2012. – № 1. – С. 10-13.

95. Студенникова, В.В. Патогенез несостоятельности стенки вены при варикозной болезни / В.В. Студенникова, Л.О. Севергина, Г.В. Синявин, Л.М. Рапопорт, И.А. Коровин – Текст: непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И.

Пирогова. – 2019. – № 10. – С. 69-74. – DOI: 10.17116/hirurgia201910169.

96. Сучков, И. А. Динамика показателей системы матриксных металлопротеиназ у пациентов с варикозной болезнью после эндовенозной лазерной коагуляции / И. А. Сучков, Р. Е. Калинин, А. А. Егоров [и др.] – Текст: непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2018. – Т. 26, № 2. – С. 234-241. – DOI: 10.23888/PAVLOVJ2018262234-241.

97. Урбанек, М. Роль эндотелина-1 и воспалительных маркеров при хронической венозной недостаточности / М. Урбанек [и др.] – Текст: непосредственный // Журнал физиологии и фармакологии. – 2020. – Т. 71, № 2. – С. 231-238. – DOI: 10.26402/jpp.2020.2.04.

98. Хмырова, С.Е. Прогнозирование риска развития послеоперационных рецидивов у больных неосложненными формами варикозной болезни нижних конечностей: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.27 / С.Е. Хмырова – Текст: непосредственный. – Москва, 2006. – 103 с.

99. Хачатрян, Э. В. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе варикозной болезни вен нижних конечностей / Э. В. Хачатрян, Г. С. Акопян, В. Г. Акопян – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 3. – С. 27-32.

100. Холлингсворт, С. Дж. Дисфункция эндотелия и нарушения венозного тонуса при варикозной болезни / С. Дж. Холлингсворт – Текст: непосредственный // Журнал сосудистых исследований. – 2018. – Т. 55, № 4. – С. 211-220. – DOI: 10.1159/000491023.

101. Царегородцев, А.А. Особенности диагностики и тактики в зависимости от причин послеоперационных рецидивов варикозного расширения вен нижних конечностей: диссертация ... кандидата медицинских наук / А.А. Царегородцев – Текст: непосредственный. – Рязань, 2008. – 112 с.

102. Цуканов, Ю.Т. Отечный синдром при хронической венозной недостаточности нижних конечностей / Ю.Т. Цуканов, А.Ю. Цуканов – Текст: непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 8. – С. 61-

66.

103. Цуканов, Ю.Т. Роль перфорантных вен голени в патогенезе трофических расстройств при варикозной болезни / Ю.Т. Цуканов, А.Ю. Цуканов – Текст: непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 5. – С. 72-78.

104. Черных, К. П. Осложнения эндовенозной лазерной облитерации при варикозной болезни вен нижних конечностей (систематический обзор) / К. П. Черных, Р. Е. Калинин, И. А. Сучков – Текст: непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 601-610. – DOI: 10.23888/HMJ202194601-610.

105. Чернявский, М. А. Динамика маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции после эндовенозной лазерной облитерации у пациентов с варикозной болезнью / М. А. Чернявский, Н. Ф. Дрюк, В. В. Родионов – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 34-40. – DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-34-40.

106. Чернявский, М. А. Ремоделирование сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция после эндовенозной лазерной облитерации: динамика биомаркеров / М. А. Чернявский, В. В. Родионов, Н. Ф. Дрюк – Текст: непосредственный // Флебология. – 2021. – Т. 15, № 1. – С. 24-31. – DOI: 10.17116/flebo20211501124.

107. Чернявский, М. А. Роль микронизированной очищенной флавоноидной фракции в коррекции эндотелиальной дисфункции после эндовенозной лазерной облитерации / М. А. Чернявский, В. В. Родионов – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 45-52. – DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-45-52.

108. Черняго, Т.Ю. Методы оценки функционального состояния эндотелия у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей: перспективы лечебной тактики / Т.Ю. Черняго, В.С. Фомина, О.В. Федык, М.Н. Яшкин – Текст : непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 1 (16). – С. 145-150.

109. Чупин, А. В. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции после миниинвазивных вмешательств на венах нижних конечностей / А. В. Чупин [и др.] – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 27, № 2. – С. 32-38. – DOI: 10.33529/ANGIO2021204.

110. Чуриков, Д. А. Склеротерапия в лечении хронических заболеваний вен / Д. А. Чуриков, А. И. Кириенко – Текст: непосредственный // Флебология. – 2007. – Т. 1, № 1. – С. 23-28.

111. Шайдаков, Е. В. Влияние эндовенозной лазерной облитерации на эндотелиальную функцию у пациентов с варикозной болезнью / Е. В. Шайдаков [и др.] – Текст: непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 34-41. – DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-34-41.

112. Шайдаков, Е. В. Ранние послеоперационные осложнения эндовенозной лазерной облитерации / Е. В. Шайдаков, Е. А. Илюхин, А. А. Цыбин [и др.] – Текст: непосредственный // Амбулаторная хирургия. – 2020. – № 3-4. – С. 72-79. – DOI: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-72-79.

113. Шанаев, И.Н. Современные представления о механизмах развития варикозной и посттромботической болезней / И.Н. Шанаев – Текст : непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27, № 1. – С. 105-125.

114. Швальб, П. Г. P-селектин как маркер повреждения эндотелия при хронической венозной недостаточности / П. Г. Швальб, А. В. Гавриленко – Текст: непосредственный // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 66-70. – DOI: 10.17116/kardio20147466-70.

115. Шевченко, Ю.Л. Гликокаликс – определяющий фактор в развитии эндотелиальной венозной дисфункции и возможности ее коррекции / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, В.Г. Гудымович, Т.Ю. Черняго – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2020. – № 4 (26). – С. 71-77.

116. Шевченко, Ю.Л. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе венозной

трансформации / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин, В.Г. Гудымович – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – № 1 (14). – С. 15-20.

117. Шевченко, Ю.Л. Эндотелиальный гликокаликс в обеспечении функции сердечно-сосудистой системы / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, В.Г. Гудымович, Т.Ю. Черняго – Текст: непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 1 (15). – С. 107-112.

118. Ширинбек, О. Оценка качества жизни у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей после эндовенозных вмешательств / О. Ширинбек, Г.В. Мнацаканян, С.Н. Одиноква – Текст: непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № 4(18). – С. 27–31. – DOI: 10.25881/20728255_2023_18_4_27.

119. Шульц, А.А. Выбор оптимальной послеоперационной дозировки микронизированной очищенной флавоноидной фракции у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей / А.А. Шульц, О.Г. Шульц, Д.В. Грошевой [и др.] – Текст: непосредственный // Флебология. – 2009. – № 2 (3). – С. 12-17.

120. Balistreri, C.R. Promising Strategies for Preserving Adult Endothelium Health and Reversing Its Dysfunction: From Liquid Biopsy to New Omics Technologies and Noninvasive Circulating Biomarkers / C.R. Balistreri – Text: visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – No 14 (23). – P. 7548.

121. Balta, S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease / S. Balta – Text: visual // Current Vascular Pharmacology. – 2021. – No 3 (19). – P. 243-249.

122. Baylis, R.A. Epidemiology and genetics of venous thromboembolism and chronic venous disease / R.A. Baylis, N.L. Smith, D. Klarin, E. Fukaya – Text: visual // Circulation Research. – 2021. – № 12 (128). – P. 1988-2002.

123. Biemans, A.A. Validation of the CIVIQ-20 questionnaire in patients with chronic venous insufficiency / A.A. Biemans, S.K. van der Velden, C.M. Bruijninx [et al.] – Text: visual // Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2011. – Vol. 42, № 2. – P. 246-253. – DOI: 10.1016/j. ejvs.2011.04.007.

124. Bihari, I. Injection sclerotherapy for varicosities of the lower limb: 25 years of experience with 115000 injections / I. Bihari – Text: visual // *Orvosi Hetilap*. – 2007. – Vol. 148, № 2. – P. 51-58.

125. Bradbury, A. The relationship between lower limb symptoms and varicose veins: the Edinburgh Vein Study / A. Bradbury, C. Evans, P. Allan [et al.] – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 1999. – Vol. 30, № 2. – P. 289-296. – DOI: 10.1016/S0741-5214(99)70138-7.

126. Brazier, J.E. Validation the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care / J.E. Brazier, R. Harper, N.M. Jones [et al.] – Text: visual // *BMJ*. – 1992. – Vol. 305, № 6846. – P. 160-164. – DOI: 10.1136/bmj.305.6846.160.

127. Broekhuizen, L.N. Endothelial glycocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease / L.N. Broekhuizen, H.L. Mooij, J.J. Kastelein [et al.] – Text: visual // *Current Opinion in Lipidology*. – 2009. – № 1 (20). – P. 57-62.

128. Browse, N.L. The cause of venous ulceration / N.L. Browse, K.G. Burnand – Text: visual // *British Journal of Surgery*. – 1982. – Vol. 69, № 10. – P. 615-616. – DOI: 10.1002/bjs.1800691023.

129. Bruczko-Goralewska, M. Peptide growth factors and their receptors in the vein wall / M. Bruczko-Goralewska, L. Romanowicz, J. Bączyk [et al.] – Text: visual // *Journal of Investigative Medicine*. – 2019. – № 8 (67). – P. 1149-1154.

130. Carradice, D. A comparison of the efficacy of calf muscle exercise plus compression hosiery versus compression hosiery alone in the prevention of superficial venous thrombosis after elective major general surgery / D. Carradice, N. Samuel, A. Handa [et al.] – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2014. – № 2 (3). – P. 261-269. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2014.03.003.

131. Castro-Ferreira, R. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease / R. Castro-Ferreira, R. Cardoso, A. Leite-Moreira, A. Mansilha – Text: visual // *Annals of vascular surgery*. – 2018. – № 46. – P. 380-393. – DOI: 10.1016/j.avsg.2017.06.131.

132. Castro-Ferreira, R. The role of hormonal factors in the pathogenesis of chronic venous disease / R. Castro-Ferreira, R. Cardoso, A. Leite-Moreira, A. Mansilha

– Text: visual // *International Angiology*. – 2018. – Vol. 37, № 4. – P. 269-275.

133. Cesarone, M. R. Comparison of Pycnogenol and Daflon in treating chronic venous insufficiency: a prospective, controlled study / M. R. Cesarone, G. Belcaro, P. Rohdewald [et al.] – Text: visual // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2006. – T. 12, № 1. – C. 51-56. – DOI: 10.1177/107602960601200108.

134. Chen, N. Predictive value of P-selectin and endothelin-1 for vascular restenosis after interventional procedures for peripheral artery disease / N. Chen, L. Chen, S. Jiang [et al.] – Text: visual // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2019. – Vol. 17, № 5. – P. 3907-3912. – DOI: 10.3892/etm.2019.7407.

135. Chen, Y. Matrix metalloproteinases in remodeling of lower extremity veins and chronic venous disease / Y. Chen, W. Peng, J.D. Raffetto, R.A. Khalil – Text: visual // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. – 2017. – № 147. – P. 267-299.

136. Coleridge-Smith, P. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs -- UIP consensus document. Part II: Anatomy / P. Coleridge-Smith, N. Labropoulos, H. Partsch [et al.] – Text: visual // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2006. – Vol. 31, № 3. – P. 288-299. – DOI: 10.1016/j.ejvs.2005.07.020.

137. Coleridge-Smith, P. Venous disease: investigation and treatment, fact or fiction? / P. Coleridge-Smith, R. France – Text: visual // *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. – 2020. – No 3 (72). – P. 188-192.

138. Coleridge-Smith, P. Venous leg disease: a systematic review of the place of venoactive drugs in the perioperative period / P. Coleridge-Smith, C. Lok, A. A. Ramelet – Text: visual // *Phlebology*. – 2005. – T. 20, № 4. – C. 184-192. – DOI: 10.1258/026835505774341509.

139. Coleridge-Smith, P. Venous tone and the MPFF mechanism of action / P. Coleridge-Smith, C. Lok – Text: visual // *Phlebology*. – 2015. – DOI: 10.1177/0268355515575970.

140. Cooke, J. P. The pivotal role of nitric oxide for vascular health / J. P. Cooke – Text: visual // *The Canadian Journal of Cardiology*. – 2004. – T. 20, № Suppl B. – C.

7B-15B. – DOI: 10.1016/s0828-282x(04)80003-1.

141. Costa, D. Molecular Determinants of Chronic Venous Disease: A Comprehensive Review / D. Costa, M. Andreucci, N. Ielapi [et al.] – Text: visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – № 3 (24). – P. 1928. – DOI: 10.3390/ijms24031928.

142. Deanfield, J.E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink – Text: visual // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 10. – P. 1285-1295. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859.

143. De Maeseneer, M.G. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs -- UIP consensus document. Part I: Basic principles / M.G. De Maeseneer, S.K. Kakkos, T. Aherne [et al.] – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2020. – Vol. 59, № 5. – P. 696-705. – DOI: 10.1016/j.ejvs.2019.12.033.

144. De Maeseneer, M.G. Editor's Choice -- European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs / M.G. De Maeseneer, S.K. Kakkos, T. Aherne [et al.] – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2022. – Vol. 63, № 2. – P. 184-267.

145. Dermody, M. Thromboembolic complications of endovenous laser ablation and radiofrequency ablation: A systematic review / M. Dermody, M. W. Schul, T. F. O'Donnell – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2020. – Vol. 71, № 3. – P. 1060-1068. – DOI: 10.1016/j.jvs.2019.06.231.

146. Eklöf, B. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement / B. Eklöf, R.B. Rutherford, J.J. Bergan [et al.] – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2004. – Vol. 40, № 6. – P. 1248-1252. – DOI: 10.1016/j.jvs.2004.09.027.

147. El-Sheikha, J. Systematic review of the effect of additional procedures performed after endovenous laser ablation on the development of residual varicose veins and recurrence / J. El-Sheikha, S. Nandhra, T. Wallace [et al.] – Text: visual // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2016. – Vol. 4, № 2. – P. 245-

252. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2015.09.003.

148. EuroQol- a new facility for the measurement of health- related quality of life / EuroQol Group – Text: visual // Health Policy. – 1990. – Vol. 16, № 3. – P. 199-208. – DOI: 10.1016/0168-8510(90)90421-9.

149. Evans, C.J. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study / C.J. Evans, F.G. Fowkes, C.V. Ruckley [et al.] – Text: visual // Journal of Epidemiology & Community Health. – 1999. – Vol. 53, № 3. – P. 149-153. – DOI: 10.1136/jech.53.3.149.

150. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H. P. Gerber, J. LeCouter – Text: visual // Nature Medicine. – 2003. – T. 9, № 6. – C. 669-676. – DOI: 10.1038/nm0603-669.

151. Ferroni, P. Platelet activation and postoperative bleeding / P. Ferroni, F. Martini, S. Riondino [et al.] – Text: visual // Current Pharmaceutical Design. – 2010. – Vol. 16, № 36. – P. 4072-4083. – DOI: 10.2174/138161210794519246.

152. Gardner, A.M.N. The Return of Blood to the Heart: Venous Pumps in Health and Disease / A.M.N. Gardner, R.H. Fox – Text: visual – John Libbey & Co Ltd. – 1989. – 160 p. – ISBN 0861960742

153. Gawas, M. A Comprehensive Review on Varicose Veins: Preventive Measures and Different Treatments / M. Gawas [et al.] – Text: visual // Journal of the American Nutrition Association. – 2022. – Vol. 41, № 5. – P. 499-510. – DOI: 10.1080/07315724.2021.1909510.

154. Giannotti, G. Endothelial dysfunction as an early link between atherosclerosis and its risk factors: NO perspective / G. Giannotti, U. Landmesser – Text: visual // Herz. – 2007. – T. 32, № 5. – C. 378-385. – DOI: 10.1007/s00059-007-2966-5.

155. Gillet, J. L. Side-effects and complications of foam sclerotherapy of the great and small saphenous veins: a controlled multicentre prospective study / J. L. Gillet, J. M. Guedes, J. J. Guex [et al.] – Text: visual // Phlebology. – 2021. – Vol. 36, № 5. – P. 358-366. – DOI: 10.1177/0268355520979925.

156. Gloviczki, P. The 2024 update of the CEAP classification for chronic venous disorders / P. Gloviczki, P.F. Lawrence, S.M. Wasan [et al.] – Text: visual // Journal of

Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2024. – Vol. 12, № 2. – P. 101-112.

157. Gloviczki, P. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum / P. Gloviczki, A.J. Comerota, M.C. Dalsing [et al.] – Text: visual // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2023. – Vol. 11, № 5. – P. 789-807. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2023.01.015.

158. Glowinski, J. Basilic vein transposition in the forearm for secondary arteriovenous fistula / J. Glowinski, I. Glowinska, J. Malyszko, M. Gacko – Text: visual // Angiology. – 2014. – Vol. 4, № 65. – P. 330-2. – DOI: 10.1177/0003319713484790.

159. Godo, S. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / S. Godo, H. Shimokawa – Text: visual // Cardiovascular Research. – 2020. – Vol. 116, № 6. – P. 1091-1104. – DOI: 10.1093/cvr/cvaa030.

160. Godo, S. Endothelial functions / S. Godo, H. Shimokawa – Text: visual // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2017. – № 9 (37). – P. e108-e114.

161. Goldman, M. P. Cutaneous necrosis, telangiectatic matting, and hyperpigmentation following sclerotherapy / M. P. Goldman, N. S. Sadick, R. A. Weiss – Text: visual // Dermatologic Surgery. – 1995. – T. 21, № 1. – C. 19-29. – DOI: 10.1111/j.1524-4725.1995.tb00166.x.

162. Gue, Y.X. Assessment of endogenous fibrinolysis in clinical practice using novel tests: ready for clinical roll-out / Y.X. Gue, W.Y. Ding, G.Y. Lip, D.A. Gorog – Text: visual // SN Applied Sciences. – 2021. – № 5 (3). – P. 1-10.

163. Hasenstab, D. Plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 increase after arterial injury in rats / D. Hasenstab, R. Forough, A. W. Clowes – Text: visual // Circulation Research. – 1997. – T. 80, № 4. – C. 553-560. – DOI: 10.1161/01.RES.80.4.553.

164. Hollingsworth, S. J. The role of nitric oxide in venous insufficiency: A preliminary study / S. J. Hollingsworth, C. B. Tang, M. L. Dijkstra [et al.] – Text: visual // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2014. – T. 2, № 4. – C. 405-409. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2014.03.005.

165. Huang, J. Association of FOXC2 gene polymorphism with varicose veins in Chinese population / J. Huang, J. Fu [et al.] – Text: visual // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2017. – Vol. 10, № 4. – P. 6958-6964.
166. Ibegbuna, V. The effect of a phlebotonic agent on the microcirculation of the lower limb after sclerotherapy / V. Ibegbuna, O. S. Alimi, L. Mäkivaara – Text: visual // International Angiology. – 2007. – T. 26, № 2. – C. 137-142.
167. Ihnatovich, I. The multimodal treatment approaches to varicose veins: Preservation versus thermal ablation of the incompetent great saphenous vein / I. Ihnatovich, E.M. Bakirci, J. Dabravolskaj [et al.] – Text: visual // International Journal of Vascular Surgery and Medicine. – 2022. – № 1 (8). – P. 001-007.
168. Incandela, L. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon) in improving microcirculation and preventing capillary damage in chronic venous hypertension / L. Incandela, M. T. De Sanctis, M. R. Cesarone – Text: visual // Angiology. – 2001. – T. 52, № 1_suppl. – C. S35-S40. – DOI: 10.1177/000331970105200107.
169. Johnson, M. D. Inhibition of angiogenesis by tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) / M. D. Johnson, H. R. C. Kim, L. Chesler [et al.] – Text: visual // Journal of Cellular Physiology. – 1994. – T. 160, № 2. – C. 289-296. – DOI: 10.1002/jcp.1041600215.
170. Kaczmar, B.U. Accurate determination of $^{14}\text{CO}_2$ by expulsion from blood / R. Kaczmar, R. Mamet – Text: visual // International journal of radiation applications and instrumentation. Part A. 1987. – Vol. 7, № 38. – P. 577-8. – DOI: 10.1016/0883-2889(87)90210-3.
171. Kheirelseid, E. A. H. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating long-term outcomes of endovenous laser ablation versus radiofrequency ablation for great saphenous vein insufficiency / E. A. H. Kheirelseid [et al.] – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2020. – Vol. 72, No. 5. – P. 1797-1808. – DOI: 10.1016/j.jvs.2020.04.511.
172. Korecka, M.A. Evaluation of performance of new, isotopically labeled internal standard ($[^{13}\text{C}_2\text{d}_4]\text{RAD001}$) for everolimus using a novel high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method / M.A. Korecka, R. Patel, L.M.

Shaw – Text: visual // Therapeutic Drug Monitoring. – 2011. – Vol. 4, № 33 – P. 460-3. – DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182219af8.

173. Kumar, S. Incidence of superficial venous thrombosis after venous surgery / S. Kumar, A. Anwar, R. Kansay [et al.] – Text: visual // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2017. – № 5 (6). – P. 882-883.

174. Labropoulos, N. Natural history of the saphenous vein / N. Labropoulos, A. Gasparis – Text: visual // Phlebology. – 2012. – Vol. 27, Suppl. 1. – P. 102-107. – DOI: 10.1258/phleb.2011.012s14.

175. Lamping, D.L. Evaluation of outcomes in chronic venous disorders of the leg: development of a scientifically rigorous, patient-reported measure of symptoms and quality of life / D.L. Lamping, S. Schroter, X. Kurz [et al.] – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2003. – Vol. 37, № 2. – P. 410–419. – DOI: 10.1067/mva.2003.152.

176. Lang, P.P. Blockade of intercellular adhesion molecule-1 prevents angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction / P.P. Lang, J. Bai, Y.L. Zhang [et al.] – Text: visual // Laboratory Investigation. – 2020. – № 3 (100). – P. 378-386.

177. Launois, R. Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ) / R. Launois, J. Reboul-Marty, B. Henry – Text: visual // Quality of Life Research. – 1996. – Vol. 5, № 6. – P. 539-554. – DOI: 10.1007/BF00439228.

178. Lawaetz, M. Endovenous laser ablation, radiofrequency ablation and foam sclerotherapy for varicose veins: a 5-year RCT / M. Lawaetz, J. Serup, B. Lawaetz [et al.] – Text: visual // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2023. – Vol. 11, № 3. – P. 485-493. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2022.11.004.

179. Lawrence, P.F. Endovenous laser ablation of the saphenous vein: A review of techniques and outcomes / P. F. Lawrence, A. Chandra – Text: visual // Seminars in Vascular Surgery. – 2019. – DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2019.01.002.

180. Lawrence, P.F. The risk of thromboembolic complications after endovenous thermal ablation / P.F. Lawrence, A. Chandra, M. Wu [et al.] – Text: visual // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2013. – Vol. 1, № 3. – P. 237-

242. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2012.10.059.

181. Lee, H.A. The association between metabolic components and markers of inflammatory and endothelial dysfunction in adolescents, based on the Ewha Birth and Growth Cohort Study / H.A. Lee, E.J. Choi, B. Park [et al.] – Text: visual // PLoS One. – 2020. – № 5 (15). – e0233469.

182. Leite, A.R. Novel biomarkers for evaluation of endothelial dysfunction / A.R. Leite, M. Borges-Canha, R. Cardoso [et al.] – Text: visual // Angiology. – 2020. – № 5 (71). – P. 397-410.

183. Lopez, L. Cutaneous hyperpigmentation following venous sclerotherapy treated with deferoxamine mesylate / L. Lopez, R. B. Dilley, J. A. Henriquez – Text: visual // Dermatologic Surgery. – 2001. – Vol. 27, № 7. – P. 95-798.

184. Loscalzo, J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis / J. Loscalzo – Text: visual // Circulation Research. – 2001. – T. 88, № 8. – C. 756-762. – DOI: 10.1161/hh2301.100928.

185. MacColl, E. Matrix Metalloproteinases as Regulators of Vein Structure and Function: Implications in Chronic Venous Disease / E. MacColl, R.A. Khalil – Text: visual // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2015. – Vol. 355, № 3. – P. 410-428. – DOI: 10.1124/jpet.115.227330.

186. Maringanti, R. Contributions of Wall Stretch and Shear Stress to Vascular Regulation: Molecular Mechanisms of Homeostasis and Expansion / R. Maringanti, E. Meijer, M.M. Brandt [et al.] – Text: visual // Vascular Mechanobiology in Physiology and Disease. – 2021. – P. 21-46.

187. Merchant, R. F. Long-term outcomes of endovenous radiofrequency obliteration of saphenous vein reflux: The VNUS closure procedure / R. F. Merchant, O. Pichot – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2018. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2017.08.092.

188. Michiels, C. Role of hypoxia in the pathogenesis of chronic venous insufficiency / C. Michiels [et al.] – Text: visual // International Angiology. – 2002. – № 21 (2 Suppl 1). – P. 18-25.

189. Nemoto, H. Incidence and risk factors of deep vein thrombosis after

endovenous laser ablation / H. Nemoto [et al.] – Text: visual // *Phlebology*. – 2021. – Vol. 36, № 9. – P. 724-730. – DOI: 10.1177/02683555211017544.

190. Nicolaides, A.N. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence / A.N. Nicolaides, S.K. Kakkos, N. Labropoulos [et al.] – Text: visual // *International Angiology*. – 2018. – Vol. 37, № 3. – P. 181-254. – DOI: 10.23736/S0392-9590.18.03999-8.

191. Ortega, M.A. Understanding chronic venous disease: a critical overview of its pathophysiology and medical management / M.A. Ortega, O. Fraile-Martínez, C. García-Montero [et al.] – Text: visual // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – № 15 (10). – P. 3239.

192. Pihlaja, T. Post-procedural compression after endovenous laser ablation / T. Pihlaja, P. Ronsi, P. Ohtonen [et al.] – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2022. – Vol. 10, № 2. – P. 321-328. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2021.08.019.

193. Prochaska, J.H. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: a population study / J.H. Prochaska, N. Arnold, A. Falcke [et al.] – Text: visual // *European Heart Journal*. – 2021. – № 40 (42). – P. 4157-4165.

194. Proebstle, T.M. Three-year European follow-up of endovenous radiofrequency-powered segmental thermal ablation of the great saphenous vein with or without treatment of calf varicosities / T.M. Proebstle, J. Alm, O. Göckeritz [et al.] – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2011. – № 54 (1). – P. 146-152. – DOI: 10.1016/j.jvs.2010.12.051.

195. Rabe, E. Elevated serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with recurrent telangiectasias after sclerotherapy / E. Rabe, F. Pannier, S. Ko [et al.] – Text: visual // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2009. – T. 60, № 3. – C. AB18. – DOI: 10.1016/j.jaad.2008.09.021.

196. Rabe, E. Epidemiology of chronic venous diseases / E. Rabe, F. Pannier – Text: visual // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. – 2016. – Vol. 166, No. 9-10. – P. 260-263. – DOI: 10.1007/s10354-016-0467-y.

197. Rabe, E. Sclerotherapy of varicose veins – Indications, techniques and

results / E. Rabe, F. Pannier – Text: visual // *Phlebology*. – 2013. – T. 28, № 1_suppl. – C. 100-103. – DOI: 10.1177/0268355513477067.

198. Rabe, E. Skin changes caused by venous diseases / E. Rabe, F. Pannier – Text: visual. – 2nd ed. – 2008. – 144 p.

199. Raffetto, J.D. Mechanisms of lower extremity vein dysfunction in chronic venous disease and implications in management of varicose veins / J.D. Raffetto, R.A. Khalil – Text: visual // *Vessel Plus*. – 2021. – № 5. – P. 36.

200. Raffetto, J. D. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation / J. D. Raffetto, R. A. Khalil – Text: visual // *Phlebology*. – 2021. – Vol. 36, № 7. – P. 507-520. – DOI: 10.1177/02683555211008954.

201. Rajendran, P. The role of endothelial cell dysfunction in chronic diseases / P. Rajendran [et al.] – Text: visual // *International Journal of Biological Sciences*. – 2013. – Vol. 9, № 10. – P. 1057-1069. – DOI: 10.7150/ijbs.7502.

202. Sabine, A. FOXC2 and fluid shear stress stabilize postnatal lymphatic vasculature / A. Sabine, E. Bovay, C.S. Demir [et al.] – Text: visual // *The Journal of Clinical Investigation (JCI)*. – 2015. – Vol. 125, № 10. – P. 3861-3877.

203. Salim, S. Global epidemiology of chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis / S. Salim, M. Machin, B.O. Patterson [et al.] – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2023. – Vol. 11, № 3. – P. 672-682.

204. Sansilvestri-Morel, P. Imbalance in the synthesis of collagen type I and collagen type III in smooth muscle cells derived from human varicose veins / P. Sansilvestri-Morel, A. Rupin, C. Badier-Commander [et al.] – Text: visual // *Journal of Vascular Research*. – 2001. – Vol. 38, № 6. – P. 560-568. – DOI: 10.1159/000051092.

205. Scultetus, A. H. Microthrombectomy reduces postsclerotherapy pigmentation: multicenter randomized trial / A. H. Scultetus [et al.] – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2003. – Vol. 38, № 5. – P. 896-903.

206. Stücker, M. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF) for the treatment of venous symptoms: A review of the evidence / M. Stücker, E. S. Debus – Text: visual // *Phlebology*. – 2019. – DOI: 10.1177/0268355519837488.

207. Takaya, S. Молекулярные механизмы нарушения эндотелиального барьера при хронических заболеваниях вен / S. Takaya [et al.] – Text: visual // Журнал дерматологической науки. – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 152-159. – DOI: 10.1016/j.jdermsci.2020.03.008.

208. Theofilis, P. Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction / P. Theofilis, M. Sagris, E. Oikonomou [et al.] – Text: visual // Biomedicines. – 2021. – № 7 (9). – P. 781.

209. Tisato, V. Endothelial cells obtained from patients affected by chronic venous disease exhibit a pro-inflammatory phenotype / V. Tisato, G. Zauli, R. Voltan [et al.] – Text: visual // PLoS One. – 2012. – № 6 (7). – e39543.

210. Tsui, J.C. A role for endothelin-1 in peripheral vascular disease. / J.C. Tsui, M.R. Dashwood – Text: visual // Current Vascular Pharmacology. – 2005. – Vol. 4, № 3. – P. 325-332.

211. Urbanek, M. The role of genetic variation in the lamin a/c gene in the etiology of polycystic ovary syndrome / M. Urbanek, G. Nampiaparampil, J. D'Souza [et al.] – Text: visual // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2020. – Т. 7, № 94. – P. 2665-2669.

212. Vaalamo, M. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1, -2, -3, and -4) in normal and aberrant wound healing / M. Vaalamo, T. Leivo, U. Saarialho-Kere – Text: visual // Human Pathology. – 1999. – Т. 30, № 7. – С. 795-802.

213. Van Den Bos, R.R. Endovenous laser ablation-induced complications: review of the literature and new cases / R.R. Van Den Bos, M. Neumann, K.P. De Roos, T. Nijsten – Text: visual // Dermatologic Surgery. – 2009. – № 8 (35). – P. 1206-1214. – DOI: 10.1111/j.1524-4725.2009.01215.x.

214. Van den Bos, R. R. Technical review of endovenous laser therapy and its complications: A meta-analysis / R. R. Van den Bos, M. A. Kockaert – Text: visual // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2020. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2020.02.014.

215. Van den Bos, R.R. Endovenous laser ablation and radiofrequency ablation

of the saphenous vein: a meta-analysis / R.R. van den Bos, M.A. Kockaert, H.A.M. Neumann [et al.] – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2009. – Vol. 49, № 1. – P. 230-239. – DOI: 10.1016/j.jvs.2008.08.067.

216. Wittens, C. Editor's Choice -- Management of chronic venous disease: clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) / C. Wittens, A.H. Davies, N. Bækgaard [et al.] – Text: visual // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2015. – Vol. 49, № 6. – P. 678-737. – DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.02.007.

217. Yan, L. Imbalance in matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases from splenic veins and great saphenous veins under high hemodynamics / L. Yan, J. Tang, X. Hu [et al.] – Text: visual // *Phlebology*. – 2020. – Vol. 35, № 1. – P. 18-26. – DOI: 10.1177/0268355519842.

218. Yu, G. The expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the vein wall following superficial venous thrombosis / G. Yu, K. Li, Y. Xu [et al.] – Text: visual // *Phlebology*. – 2022. – Vol. 37, № 1. – P. 63-71. – DOI: 10.1177/02683555211043.

219. Zalewski, D. Key Regulators of Angiogenesis and Inflammation Are Dysregulated in Patients with Varicose Veins / D. Zalewski, P. Chmiel, P. Kołodziej [et al.] – Text: visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – № 12 (25). – P. 67-85. – DOI: 10.3390/ijms25126785.

220. Zamboni, P. Hemochromatosis C282Y gene mutation increases the risk of venous leg ulceration / P. Zamboni, S. Tognazzo, M. Izzo [et al.] – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2005. – Vol. 42, № 2. – P. 309-314.

221. Zolotukhin, I.A. Prevalence and risk factors for chronic venous disease in the general Russian population / I.A. Zolotukhin, E.I. Seliverstov, Y.N. Shevtsov [et al.] – Text: visual // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2017. – Vol. 54, № 6. – P. 752-758. – DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.08.03.