

ХАНТЫ-МАНСИЙСКИЙ АВТОНОМНЫЙ ОКРУГ – ЮГРА
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Агаларов Ришал Мамедович

ОПТИМИЗАЦИЯ СПОСОБА ДОСТАВКИ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
В ВЕНУ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ВЕН
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

14.01.17 – хирургия

Диссертация
на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Мазайшвили Константин Витальевич

Сургут, 2020 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА I. ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДА ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Общая характеристика условий и средств проведения исследования.....	27
2.2. Модифицированный цилиндрический световод с ptfe-покрытием.....	27
2.3. Материалы и методы экспериментальной части исследования.....	29
2.4. Материалы и методы клинической части исследования.....	35
2.5. Статистическая обработка полученных результатов.....	39
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
ГЛАВА IV. КОМПЛЕКСНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ.....	55
ГЛАВА V. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	77
ВЫВОДЫ.....	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	83
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	85
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Одним из наиболее распространенных методов лечения варикозной болезни вен нижних конечностей (ВБВНК) на сегодняшний день является эндовенозная лазерная облитерация (ЭВЛО) [28, 73, 113]. Переломный момент в развитии метода, позволивший ему стать «золотым стандартом» лечения, пришелся на период активного применения радиальных световодов. Использование радиальных световодов позволило не только снизить количество осложнений и нежелательных явлений, но и упростило технику выполнения ЭВЛО, облегчив проведение световода по вене и его позиционирование. Появилась возможность эффективной облитерации вен большого диаметра [79].

Несмотря на это, до сих пор остаются нерешенными вопросы карбонизации и пригорания световода к вене в процессе облитерации. Фрагментации (отрывы защитной колбы) световода, возникающие вследствие пригорания световода к вене, являются серьезной проблемой [14, 18, 41]. В отдельных случаях они требуют экстренной конверсии, что лишает ЭВЛО одного из главных преимуществ - миниинвазивности. Рывкообразные движения световода в процессе экстракции, возникающие вследствие пригорания световода, могут быть причиной неравномерного прогревания вены, что также может привести к реканализации облитерированной вены.

Нагар, образующийся на поверхности защитной колбы в процессе ЭВЛО, может вызвать снижение линейной плотности энергии лазерного излучения. Это может быть причиной недостаточного прогревания вены в процессе ЭВЛО и ее дальнейшей реканализации.

Не последнее значение имеет техническая сторона выполнения ЭВЛО при постоянных пригораниях световода. Даже при наличии аппарата автоматической экстракции световода, хирург вынужден постоянно выполнять дополнительную ручную экстракцию световода для исключения его пригорания.

Степень разработанности темы

Проблеме усовершенствования ЭВЛО уделяется большое внимание. При этом в существующих на сегодняшний день публикациях все усилия в основном направлены на изменение параметров лазерной облитерации (длины волны, мощности лазерного излучения, скорости экстракции световода, суммарного потока энергии) [25, 33, 67]. По мнению авторов, оптимальные параметры должны привести к более равномерному повреждению венозной стенки при ЭВЛО, что повысит эффективность методики и снизит выраженность болевого синдрома по ходу коагулированной вены.

Для улучшения результатов ЭВЛО были созданы световоды с двухкольцевым (2ring) радиальным диффузором, основной задачей которых также является более равномерное прогревание и разрушение вены, снижение послеоперационного болевого синдрома [61]. Однако морфологическое исследование вен после ЭВЛО двухкольцевыми световодами продемонстрировало неоднородность термических повреждений [125]. К конфигурации самого диффузора также остаются вопросы: «Почему именно 2 диффузора, а не 3 и более? На каком расстоянии друг от друга должны находиться диффузоры на рабочей части световода?».

В 2016 году Артюшенко В. Г. с соавт. разработали и запатентовали световод с цилиндрическим диффузором (патент на изобретение № RU 2571322 С1). Широкий луч лазерного излучения должен был компенсировать рывкообразные движения световода, предотвращая при этом неравномерное прогревание вены.

Однако проблема карбонизации и пригорания защитной колбы световода к вене в процессе облитерации до сих пор остается нерешенной. Мы не нашли работ, направленных на изучение причин и устранение пригорания световода к вене в процессе ЭВЛО.

Для устранения карбонизации и пригорания нами было разработано и запатентовано антипригарное покрытие защитной колбы световода: патент на изобретение № RU 2707912 С2 (приложение № 1).

Сочетание цилиндрического диффузора и антипригарного покрытия защитной колбы световода позволит в достаточной мере прогреть стенку вены, компенсировать незначительные рывки световода в вене и исключить карбонизацию и пригорание световода к вене в процессе ЭВЛО.

Данный световод мы сравнили с наиболее распространенным и рутинно используемым радиальным световодом производства «Violitec» (Германия).

Световоды с цилиндрическим диффузором и антипригарным покрытием произведены компанией ЛАХТА-МИЛОН (г. Санкт-Петербург).

Цель исследования - улучшить результаты лечения пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей методом эндовенозной лазерной облитерации путем увеличения времени воздействия лазерного излучения на стенку вены и исключения пригорания световода к вене.

Задачи исследования

1. В эксперименте на животных провести сравнительную морфологическую оценку непосредственных результатов эндовенозной лазерной облитерации модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием, эндовенозной лазерной облитерации радиальным световодом Violitec и нетермальных нетумесцентных методов.

2. В эксперименте на животных провести сравнительную морфологическую оценку отдаленных результатов эндовенозной лазерной облитерации модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием, эндовенозной лазерной облитерации радиальным световодом Violitec и нетермальных нетумесцентных методов.

3. В клиническом исследовании оценить эффективность и безопасность эндовенозной лазерной облитерации с использованием модифицированного цилиндрического световода с ptfe-покрытием.

4. В клиническом исследовании оценить отдаленные результаты эндовенозной лазерной облитерации с использованием модифицированного цилиндрического световода с ptfe-покрытием.

5. Определить основные технические отличия эндовенозной лазерной облитерации модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием и радиальным световодом Biolitec.

На реализацию научно-исследовательской работы в 2017 году получен грант «УМНИК» Фонда содействия инновациям (договор о предоставлении гранта на НИР №12389ГУ/2017 от 12.02.2018).

Научная новизна исследования

1. Запатентован световод с антипригарным ptfe-покрытием защитной колбы.
2. Впервые в эксперименте на животных изучены ближайшие и отдаленные результаты ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием в сравнении с наиболее популярными методами лечения ВБВНК.
3. Впервые проведено пилотное рандомизированное клиническое исследование ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием в сравнении с ЭВЛО радиальным световодом Biolitec.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведен ряд экспериментальных работ по изучению химических и физических свойств запатентованного лазерного световода с антипригарным ptfe-покрытием защитной колбы.

В эксперименте на животных проведена морфологическая оценка непосредственных и отдаленных результатов ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием в сравнении с ЭВЛО радиальным световодом Biolitec и НТНТ.

Проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности в рандомизированном клиническом исследовании ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием и радиальным световодом Biolitec.

Доказано, что использование модифицированного цилиндрического световода с ptfe-покрытием снижает выраженность болевого синдрома по ходу коагулированной вены в первые 14 дней после ЭВЛО.

При ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием полностью отсутствуют пригорания защитной колбы к вене.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования стало последовательное использование методов научного познания. Экспериментальная и клиническая части исследования выполнены в дизайне проспективного рандомизированного исследования с использованием гистологического метода, метода дифференциальной сканирующей калориметрии, клинических, инструментальных, лабораторных методов исследования, аналитических и статистических методов обработки результатов исследования.

Реализация результатов исследования

Результаты исследовательской работы включены в учебный процесс на кафедре хирургических болезней Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», внедрены в клиническую практику в Сургутской окружной клинической больнице, Окружном кардиологическом диспансере «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», группе флебологических центров «Антирефлюкс».

Степень достоверности и апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конференциях:

- II НПК «Современный пациент-ориентированный подход во флебологии: от инноваций к реальной практике», г. Ярославль, 11-12 мая 2018 г.
- XII НПК Ассоциации флебологов России «Актуальные вопросы флебологии», г. Рязань, 31 мая – 2 июня 2018 г.
- Всероссийская НПК «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере», г. Сургут, 20 – 21 октября 2018 г.

- XXIV Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов, г. Москва, 25-28 ноября 2018 г.
- XI Санкт-Петербургский венозный форум (Рождественские встречи), г. Санкт-Петербург, 29 ноября – 1 декабря 2018 г.
- II Северо-Западная конференция с международным участием «Проблемные вопросы флебологии», г. Петрозаводск, 31 мая – 1 июня 2019 г.
- VII Съезд хирургов Сибири, г. Красноярск, 13 – 14 ноября 2019 г.
- XII Санкт-Петербургский венозный форум (Рождественские встречи), г. Санкт-Петербург, 28 - 30 ноября 2019 г.
- International Union of Phlebology Chapter Meeting (Заседание Международного Союза флебологов), г. Краков (Польша), 25 – 27 августа 2019 г.
- III Межрегиональная НПК Байкальский Венозный Форум, г. Иркутск, 21-22 февраля 2020 г.

Публикации

По материалам исследования опубликовано 14 работ, в том числе в рецензируемых научных журналах 6, получен патент России № 2707921.

Личный вклад автора

Автор принимал активное участие в проведении экспериментального исследования, выполнял доступы, эндовенозные лазерные облитерации. Проводил секцию и забор облитерированных вен на исследования в контрольные сроки.

Автором проведен отбор, рандомизация и включение пациентов с ВБВНК в исследование. Самостоятельно выполнены все оперативные вмешательства и послеоперационное наблюдение пациентов в клинической части исследования.

Составлена база данных в электронном и бумажном виде. Проведена статистическая обработка полученных данных, их анализ и интерпретация.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с паспортом научной специальности 14.01.17 – «Хирургия» (медицинские науки) исследовательская работа посвящена лечению ВБВНК методом ЭВЛО.

Запатентован световод с антипригарным ptfe-покрытием защитной колбы для ЭВЛО вен. Проведен анализ химических и физических свойств запатентованного световода.

В экспериментальном исследовании на животных проведена морфологическая оценка изменений в венозной стенке, возникающих на 1, 7 и 100 сутки после вмешательств (ЭВЛО и НТНТ).

В рандомизированном клиническом исследовании проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием и радиальным световодом Biolitec. Проанализированы отдаленные результаты ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием и радиальным световодом Biolitec.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. При ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием полностью отсутствуют пригорания защитной колбы к вене. На поверхности защитной колбы световода не образуется нагар.

2. При ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием происходит тотальное повреждение всех 3 слоев венозной стенки, полное разрушение коллагенового каркаса венозной стенки (100% денатурация коллагена), что свидетельствует о невозможности восстановления стенки вены.

3. После ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием отсутствует лейкоцитарная инфильтрация венозной стенки вследствие разрушения vasa vasorum.

4. Выраженность болевого синдрома по ходу коагулированной вены после ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием значительно ниже, чем после ЭВЛО радиальным световодом Biolites, благодаря минимальным проявлениям флебита облитерированной вены.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственного материала, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Иллюстрирована 16 таблицами и 25 рисунками. Список литературы содержит перечень 128 источников, из них 31 отечественных и 97 зарубежных.

ГЛАВА I

ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДА ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

На протяжении почти целого столетия КФ была «золотым стандартом» лечения ВБВНК. Но время не стоит на месте. На смену традиционному хирургическому лечению пришли методы термооблитерации. Они быстро набирали популярность по всему миру, в том числе и в России [6, 7, 17]. Благодаря амбулаторности, минимальной инвазивности, высокой эффективности и безопасности в сочетании с относительно недорогой себестоимостью, ЭВЛО всего за 20 лет стала методом выбора в лечении варикозной болезни. При этом развитие технологий приводит к появлению все новых методов устранения рефлюксов по поверхностным венам нижних конечностей. Некоторые из них позиционируются как альтернатива ЭВЛО. Фактически они позволяют провести лечение всего из одного прокола, что снижает инвазивность до минимума. В этой связи возникает вопрос: «Не повторит ли ЭВЛО судьбу КФ в ближайшее время? Не останется ли она в тени более новых и современных методик?».

Одним из инструментов ответа на подобные вопросы является модель жизненного цикла медицинской инновации, предложенная J. McKinlay в 1981 году [77]. Она позволяет проследить путь, который проходит любая медицинская технология с момента появления до момента ее вытеснения с рынка [39, 104]. Данная модель включает в себя семь этапов:

Этап 1 - перспективные отчеты: восторженные сообщения об инновациях в средствах массовой информации и/или медицинских журналах.

Этап 2 - профессиональное одобрение: инновации принимаются профессиональными ассоциациями и медицинскими учреждениями.

Этап 3 - общественное признание и стороннее одобрение: инновация признается полезной (эффективной и безопасной), принимается системой здравоохранения и страховщиками.

Этап 4 - стандартная процедура: инновация становится частью обычной клинической помощи, исследования представлены в форме докладов интересных случаев, ретроспективных и сравнительных исследований.

Этап 5 – рандомизированные клинические исследования инноваций.

Этап 6 – профессиональная критика результатов рандомизированных клинических исследований: существующая практика отличается от данных, полученных в результате рандомизированных клинических исследований.

Этап 7 - эрозия и дискредитация: происходит по мере появления более критических отчетов или появления новых и, по-видимому, более привлекательных инноваций.

Стоит отметить, что медицинская инновация не обязательно должна последовательно проходить все перечисленные этапы. Она может одновременно находиться на нескольких этапах, или пропускать некоторые из них [77]. Данная модель является универсальной, она не только объясняет многие неудачи, но и обладает предсказательной силой в различных медицинских направлениях [39, 104, 124]. Следует особо подчеркнуть, эта модель не служит маркетинговым целям (хотя и соотносится с ними). Она предназначена именно для врачей. Важнейшим положением J. McKinlay является то, что новая технология получает всеобщее одобрение и становится стандартом до получения объективных свидетельств ее эффективности и безопасности в результате рандомизированных клинических исследований. Этап РКИ – это вершина или плато в судьбе метода, после которого начинается его критика и постепенная стагнация.

Исходя из того, что флебологическое сообщество перманентно находится перед выбором возникающих новых технологий, мы решили поделиться произведенным анализом жизненного цикла ЭВЛО в соответствии с моделью J. McKinlay (1981). Был проведен литературный поиск в базе данных PubMed по 31 декабря 2017 года. Поиск проводился, по ключевым словам, «endovenous laser» в разных вариантах. В работу были включены только англоязычные публикации для исключения дублирования работ. Таким образом мы попытались избежать систематической ошибки, связанной с многократной публикацией одного и того

же материала. Также отбирались публикации, относящиеся к устранению рефлюксов в поверхностных венах нижних конечностей нетумесцентными нетермальными методами: механохимической облитерацией и цианоакрилатным клеем. Каждая статья была отнесена только к одному из семи этапов жизненного цикла. Критерием включения статьи в исследование была возможность отнести ее к одному из семи этапов жизненного цикла.

Всего в исследование было включено и проанализировано 684 публикации. Распределение количества публикаций по этапам жизненного цикла представлено на рисунке 1.1. В первый этап включено 3 статьи, опубликованных в 2001 и 2002 годах. Второй этап – 21 сообщение с 2002 по 2004 годы. Третий этап – 44 публикации с 2003 по 2009 годы. Максимальный интерес на данной стадии приходится на 2005 год. Четвертый этап включает в себя основную долю всех проанализированных статей – 473 (почти 70%), пик публикаций приходится на 2014-2017 годы. Пятый этап – 90 статей с 2005 по 2017 годы. В шестой этап - не включено ни одной публикации. Седьмой этап – 53 публикации. Количество сообщений на этой стадии увеличивается с каждым годом. Общее количество статей на каждом этапе отображено на рисунке 1.2.

На 2016 год приходится перекрест: количество публикаций 7 этапа начинает превышать количество публикаций по результатам РКИ.

С полным перечнем и самими 684 проанализированными статьями можно ознакомиться в группе, созданной нами в мессенджере сбора и каталогизации библиографической информации «Mendeley», по адресу: <https://www.mendeley.com/community/mckinlay>.

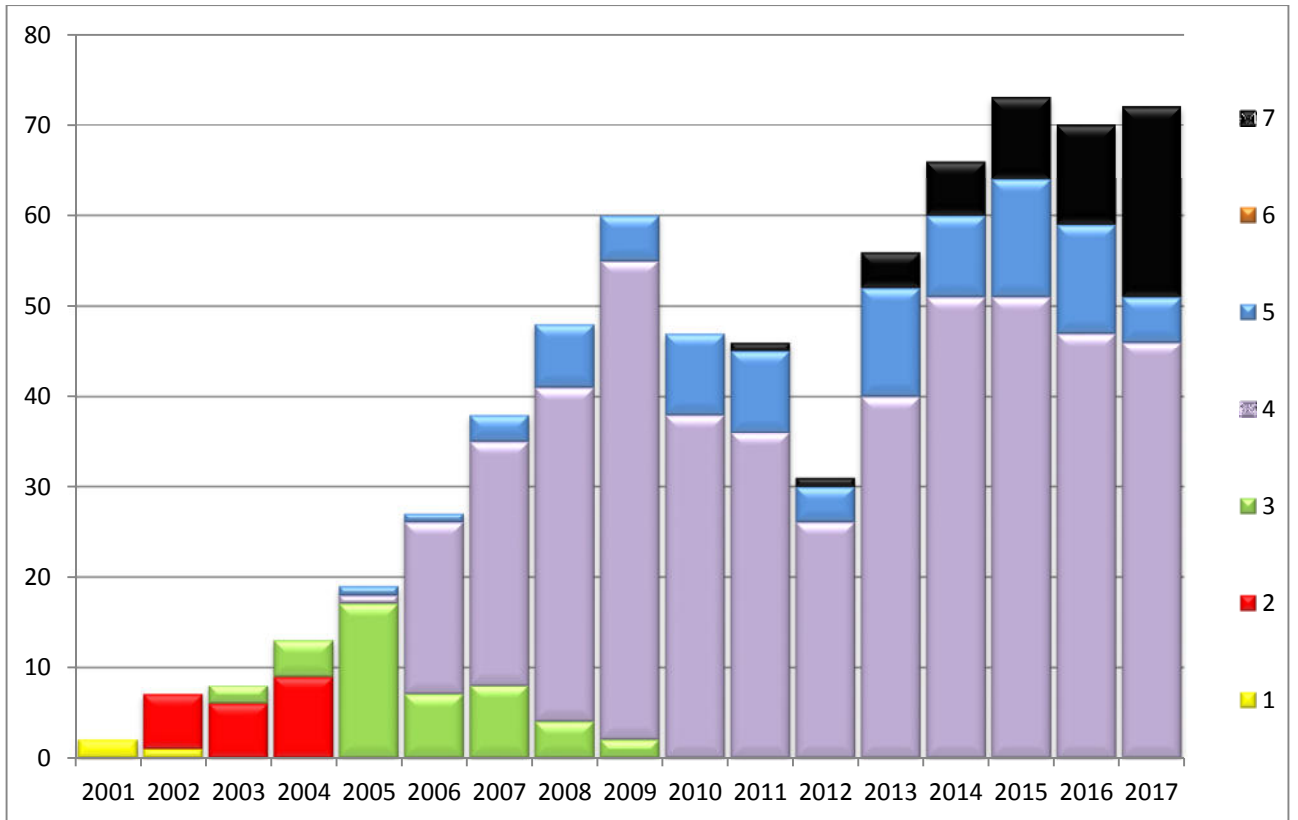


Рисунок 1.1. Распределение публикаций по этапам жизненного цикла модели J. McKinlay.

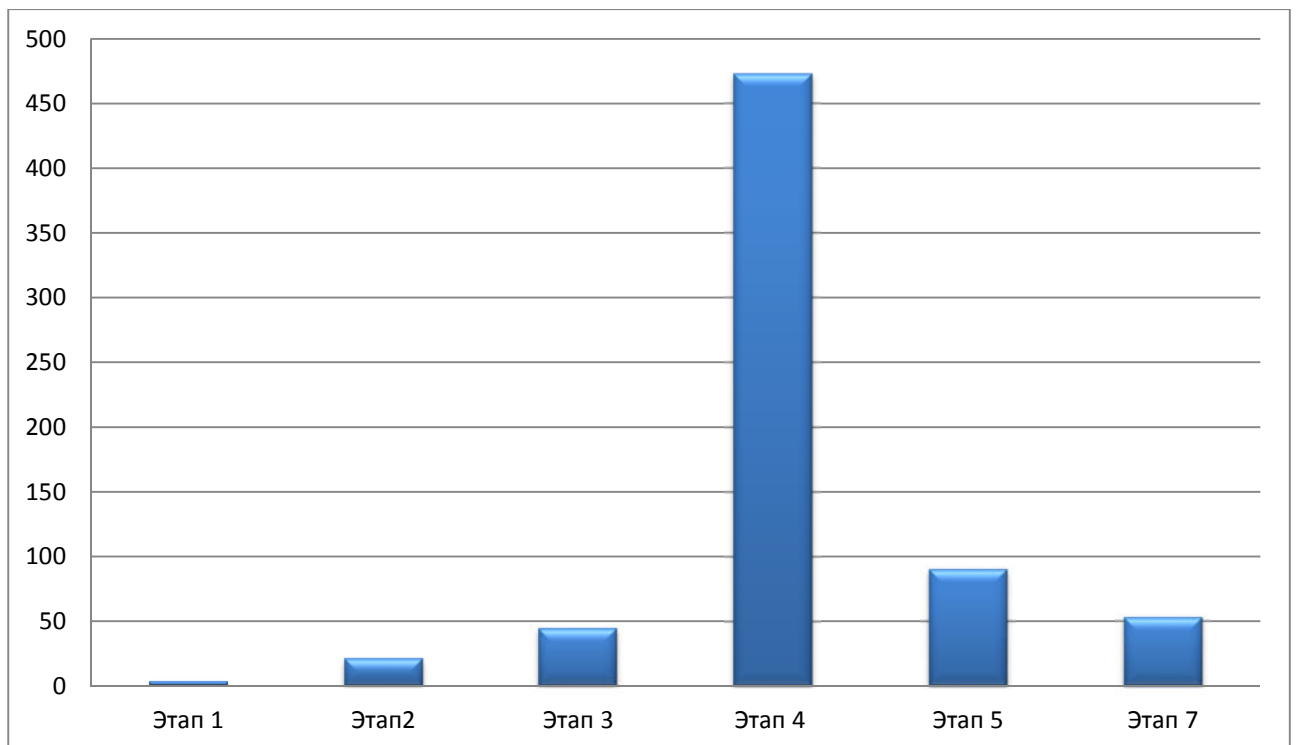


Рисунок 1.2. Общее количество статей на каждом этапе жизненного цикла модели J. McKinlay.

Этап 1. Перспективные отчеты.

Первая эндовенозная лазерная облитерация была выполнена Chang С. и Chua J. еще в январе 1996 года. В 2002 году авторы представили результаты ЭВЛО 252 больших подкожных вен (БПВ), эффективность процедуры составила 97% в сроке наблюдения до 28 месяцев. Все процедуры сопровождалась кроссэктомией для исключения роста тромба в бедренную вену через сафено-фemorальное соустье (СФС) [47]. Годом ранее, в 2001, свои данные о новом методе опубликовали Navarro L., Min R., Vone С. Они представили результаты ЭВЛО 40 больших подкожных вен. Полная облитерация вены наблюдалась в 100% случаев в сроке наблюдения до 14 месяцев [84]. В том же году Min R. et al. сообщили о ЭВЛО 90 БПВ, эффективность процедуры составила 99% в сроке наблюдения 9 месяцев [80]. Назаренко Г. с соавт. опубликовали результаты ЭВЛО у 75 пациентов. Стоит отметить, что оценка эффективности процедур проводилась на основании субъективных данных пациентов [16]. Ни в одной из работ не сообщалось о серьезных осложнениях, побочных эффектах. Процедура ЭВЛО была представлена как инновационный, минимально инвазивный, эффективный и безопасный способ лечения ВБВНК, который можно проводить в амбулаторных условиях.

Появилась новая методика, которая выглядела проще, чем комбинированная флебэктомия. Оказалось, что для устранения вертикального сброса по стволовым подкожным венам не обязательно пересекать и перевязывать вены. Достаточно лишь нагреть ее до температуры, при которой происходит повреждение венозной стенки и запускается каскад реакций, приводящих к ее облитерации.

Этап 2. Профессиональное одобрение.

На фоне позитивных сообщений хирурги по всему миру, в том числе и в России, достаточно быстро начали апробировать новый метод [2, 20, 30]. В 2002 году Gerard J. et al. представили результаты ЭВЛО БПВ у 20 пациентов. Во всех случаях наблюдалась полная окклюзия вены в сроке наблюдения до 30 дней.

Особый акцент был сделан на амбулаторность метода: процедура не требовала госпитализации, наркоза, пациент активизировался сразу после операции [59]. Proebstle T. Et al. сообщили о высокой эффективности ЭВЛО в лечении ВБНК у 26 пациентов. Ими было выдвинуто предположение, что ключевую роль в повреждении венозной стенки играет разогретая лазерным излучением кровь, точнее пары воды, которые из нее образуются [99]. Высокую эффективность ЭВЛО продемонстрировал также и Weiss R в эксперименте на козах, получив 100% облитерацию целевых яремных вен [123]. В 2003 году были впервые продемонстрированы результаты ЭВЛО в системе малой подкожной вены (МПВ) на 41 нижней конечности. Большая часть пациентов относилась к С5-С6 по СЕАР [94]. Полученные данные оказались сопоставимы с результатами лечения БПВ этим же методом. К этому этапу относится и ряд экспериментальных исследований по изучению механизмов альтерации венозной стенки «гемоглобиновым» лазером [91, 127].

Положительный опыт применения ЭВЛО показал ее высокий потенциал. Основным преимуществом перед существующим на тот момент «золотым стандартом» - комбинированной флебэктомией являлась минимальная инвазивность и амбулаторность метода. Возможность лечения пациентов без привязки к стационару и без отрыва от трудовой деятельности внушала оптимизм не только хирургам. Такие преимущества, как отсутствие наркоза, разрезов и шрамов, длительной реабилитации не оставляют равнодушным ни одного пациента.

Несмотря на определенный успех, у хирургов не было полного понимания процессов, происходящих в стенке вены после ЭВЛО. Также не было понимания, какие группы пациентов могут быть пролечены лазером. Все это вызывало вполне обоснованный скепсис, который еще предстояло развеять.

Основное опасение на раннем этапе вызывал возможный рост термоиндуцированного тромба в бедренную вену, что, во многом, сдерживало хирургов старой школы. Proebstle T. et al. в своей работе в 2002 году описали результаты ЭВЛО на 31 нижней конечности. В сроке наблюдения до 1 месяца не

было выявлено тенденции роста термоиндуцированного тромба в проксимальном направлении. Верхушка тромба располагалась в среднем в 11 мм от сафено-фemorального соустья [96]. Тем не менее, на ранних этапах некоторые хирурги предпочитали перестраховаться, и наряду с лазерной облитерацией ствола подкожной вены, выполняли еще и кроссэктомию [46, 63, 72]. Как выяснилось впоследствии, она никак не влияла на безопасность и отдаленную эффективность лечения, при этом отнимала у лазерного лечения одно из его главных преимуществ – миниинвазивность [69].

Этап 3. Общественное признание и стороннее одобрение.

С накоплением опыта происходило и усовершенствование технологии. Эффективность ЭВЛО поначалу напрямую связывали с повышением суммарного потока энергии лазерного излучения на венозную стенку. Ранние реканализации также считались следствием «недостаточной» энергии [98, 116]. Proebstle T. et al. в 2003 году одни из первых описали раннюю реканализацию БПВ после ЭВЛО. В сроке наблюдения до 12 месяцев частичная реканализация отмечалась в 5 случаях, а полная реканализация – в 4 случаях из 109 пролеченных вен [97]. Основным методом устранения повторного рефлюкса после ЭВЛО была комбинированная флебэктомия, как наиболее радикальный метод лечения ВБВНК. В поисках решения проблемы реканализации вены применялись разные модификации. В 2005 году в сравнительном исследовании на 282 пациентах было продемонстрировано, что увеличение длины волны лазерного излучения позволяет снизить как количество энергии, подаваемой в вену, так и побочные эффекты лечения. Лазерная облитерация при длине волны 1320 нм вызывала меньший болевой синдром в послеоперационном периоде, чем ЭВЛО при 940 нм [95]. Стали появляться экспериментальные и теоретические работы, посвященные данному методу. В 2007 году в математической модели было показано, что длина волны 1320 нм лучше поглощается венозной стенкой, чем микронные длины, а значит и лучше повреждает венозную стенку [81]. С этого

момента технология стала усовершенствованной, благодаря внедрению полуторамикронных лазеров.

Чем больше ЭВЛО оправдывала ожидания, тем шире становились показания для ее применения [10, 19]. В 2007 г Uchino I. описал случай успешный лазерной облитерации перфорантной вены на голени [117]. Стали появляться публикации о результатах лечения стойких рецидивирующих трофических язв, в комплексе которого выполнялось ЭВЛО несостоятельных перфорантных вен. Появились работы об ЭВЛО нежелательных вен на руках [66, 108]. С учетом достаточно ограниченного арсенала лечения, особым успехом можно считать использование ЭВЛО в лечении врожденных пороков. В 2005 году Sidhu M. et al. представили результаты лечения 8 венозных мальформаций. Во всех случаях пациенты отмечали значимое уменьшение болевого синдрома после лазерной облитерации [110].

С увеличением общего количества выполненных облитераций появлялись и нежелательные эффекты [9, 29]. В 2005 году Mozes G. et al. опубликовали результаты лазерной облитерации 56 БПВ у 41 пациента. В 3 случаях в послеоперационном периоде наблюдалось распространение тромба в бедренную вену по данным ультразвукового ангиосканирования. Пациентам была проведена антикоагулянтная терапия. С учетом бессимптомного течения осложнения, авторы считают целесообразным рутинное УЗАС пациентов в послеоперационном периоде [82]. В 2006 году Dunst K. et al. описали случай возникновения флегмоны (гнойного флебита) после ЭВЛО [52].

Нередким осложнением периода использования торцевых световодов были также и артерио-венозные свищи после ЭВЛО [119, 128]. В 2009 году Theivasumar N., Gough M. сообщили о трех случаях возникновения артерио-венозных свищей: 2 после облитерации БПВ и 1 после облитерации МПВ. В одном случае понадобилось хирургическое лечение осложнения [114].

На этом же этапе происходили и первые сравнения двух наиболее известных методов термооблитерации – лазерной и радиочастотной. В 2006 году в эксперименте ex-vivo на бычьих венах Schmedt C. et al. продемонстрировали

преимущество радиочастотной облитерации над ЭВЛО с применением торцевого световода. Радиочастотное воздействие вызывало более равномерное повреждение венозной стенки, тогда как лазерное излучение нередко приводило к перфорации вены [107].

Несовершенство торцевого световода для лазерной облитерации было связано напрямую с механизмом его воздействия на венозную стенку. Распространение излучения в прямом направлении (в просвет вены) приводило к нагреву внутрипросветной крови и опосредованному повреждению стенки вены через разогретую кровь. Прямое же воздействие торцевого световода на венозную стенку нередко приводило к перфорации ее стенки и повреждению паравазальных тканей. Именно с этим связывали болевой синдром в послеоперационном периоде у пациентов после ЭВЛО [13, 106].

Для дальнейшей эволюции метода требовалась модернизация способа доставки лазерного излучения в вену. Необходимо было избавиться от осложнений и нежелательных эффектов торцевого световода. Также предстояло выдержать конкуренцию с главной альтернативой лазеру – РЧО.

Этап 4. Стандартная процедура.

Всего за несколько лет ЭВЛО стала стандартной процедурой для лечения варикозной болезни нижних конечностей [22]. Основная масса публикаций на данном этапе подчеркивает преимущества методов лечения с использованием лазерного излучения [27, 31, 35, 48, 90, 92, 102]. Уже в 2006 году Agus G. et al. представили результаты лечения ВБНК на 1076 нижних конечностях. В сроке наблюдения до 36 месяцев полная окклюзия вены наблюдалась в 97% случаев [32]. В 2007 году Desmyttère J. et al. опубликовали результаты ЭВЛО 511 больших подкожных вен у 500 пациентов. Полная облитерация целевой вены в сроке наблюдения до 4 лет отмечена в 97% случаев [48].

В том же году Proebstle T., Herdemann S. сообщили о высокой эффективности ЭВЛО в лечении несостоятельных перфорантных вен у 67 пациентов [93]. В 2011

году Corcos L. et al. представили результаты ЭВЛО 511 перфорантных вен на нижних конечностях. Эффективность процедуры составила свыше 92%. В случае рецидива выполнялась повторная ЭВЛО или склерооблитерация вен [47].

Постепенно увеличивалось количество пролеченных МПВ методом ЭВЛО. Park S. et al. отметили 100% эффективность ЭВЛО в лечении 96 МПВ в сроке наблюдения до года [92]. По данным Huisman L. et al. из 168 МПВ, подвергшихся лазерной облитерации, полная облитерация вены в сроке наблюдения до 3 месяцев отмечалось в 98% случаев [64]. В 2010 году Desmyttère J. et al. сообщили о 147 успешно выполненных ЭВЛО МПВ у 128 пациентов. Эффективность составила свыше 97% в сроке наблюдения до 3 лет [49].

Стало расти количество публикаций, посвященных фундаментальным вопросам ЭВЛО, проводился морфологический анализ венозной стенки после воздействия на нее лазерного излучения [24, 67, 71, 125]. В 2013 году Thomis S. et al. продемонстрировали результаты экспериментальной работы на козах по сравнению ЭВЛО и РЧО. По данным гистологического исследования были выявлены обширные повреждения венозной стенки с незначительным вовлечением в процесс паравазальных тканей. Отличий между методами термооблитерации не обнаружено [115]. По данным Ignatieva N. et al., представленным в 2017 году, температура, необходимая для денатурации коллагенового каркаса венозной стенки, определяется в первую очередь мощностью лазерного излучения и скоростью экстракции световода, а не суммарным потоком энергии [65].

В этот период изучалась также и системная реакция организма при лечении ВБНК. В 2014 году Dzieciuchowicz L., Espinosa G., Páramo J. опубликовали работу, в которой изучалась активация гемостаза и воспалительного ответа после 3 методов лечения ВБНК: КФ, ЭВЛО и РЧО. По данным авторов, методы термооблитерации вызывают гораздо меньший системный воспалительный ответ и активацию гемостаза, чем традиционное хирургическое лечение [54]. По данным Uruski P. et al., полученным при анализе сыворотки крови пациента после лечения, ЭВЛО лучше, чем КФ сохраняет системную функциональность

эндотелия сосудов и модулирует локальный и системный профиль провоспалительных медиаторов [118].

Не последняя роль отводилась изучению тромбоза глубоких вен нижних конечностей после ЭВЛО [21, 45, 87]. По данным ретроспективного анализа, представленного Marsh P. Et al., из 350 выполненных ЭВЛО только в 4 случаях встречался ТГВ. При этом 3 из них представляли собой ЕНПТ разной степени выраженности. Отличий по ТГВ между ЭВЛО и РЧО выявлено не было [76]. В 2013 году Venarroch-Gampel J. et al. представили результаты ретроспективного анализа 977 ЭВЛО. Частота ТГВ составила менее 2%. Обращает на себя внимание тот факт, что при наличии трофической язвы, ТГВ встречался в 2 раза чаще [37].

Рецидив варикозного расширения вен является достаточно серьезной проблемой, требующей более деликатного подхода к лечению. Долгое время единственной альтернативой КФ являлась склерооблитерация вен. В 2009 году van Groenendael L. et al. продемонстрировали результаты сравнительного исследования ЭВЛО и КФ в лечении рецидива ВРВНК. ЭВЛО оказалась эффективной альтернативой хирургическому лечению [122].

Появление радиальных световодов вызвало новую волну исследований. В 2014 году Hirokawa M., Kurihara N. представили результаты ретроспективного анализа 453 ЭВЛО, выполненных торцевым и радиальным световодами. Сравнение показало, что выраженность болевого синдрома и экхимозов была значительно ниже у пациентов, пролеченных радиальным световодом [62]. Их применение повысило эффективность ЭВЛО, снизив риск некоторых нежелательных явлений. Но при этом появились осложнения, с которыми ранее не приходилось сталкиваться. В 2013 году Vozoglan O. et al. описали случай фрагментации радиального световода по типу отрыва защитной колбы его головки. Фрагмент световода был удален из вены хирургическим путем [41]. В 2014 году Селиверстов Е. с соавт. опубликовали схожий клинический случай. Фрагмент световода (головка радиального световода) находился в приустьевом отделе БПВ, что послужило поводом для экстренной кроссэктомии с извлечением инородного тела [18]. В 2017 году Мазайшвили К. В. и соавт. представили

результаты опроса хирургов, практикующих ЭВЛО. По данным авторов, каждый третий в своей практике встречался с фрагментацией (отрывом головки) радиального световода. Нередко это приводило к конверсии, удалению фрагмента хирургическим путем [14].

Множество публикаций на этом этапе демонстрировали отдаленные результаты лазерного лечения ВБВНК [68, 75, 86]. Основным выводом во всех случаях была мысль о том, что ЭВЛО является эффективной и безопасной альтернативой КФ в лечении ВБВНК. Во всеобщем тренде минимально инвазивной хирургии ЭВЛО прочно заняла лидирующие позиции в лечении варикозной болезни вен нижних конечностей.

Этап 5. Рандомизированные клинические исследования.

Несмотря на всеобщее одобрение, ЭВЛО предстояло еще доказать свою эффективность и безопасность в рандомизированных клинических исследованиях. Первые сравнительные исследования проводились между ЭВЛО с микронной длиной волны и традиционной комбинированной флебэктомией. Ближайшие результаты в обеих группах оказались сопоставимы, однако в группе ЭВЛО уровень послеоперационной боли и гематом был значительно ниже [43, 101]. Долгосрочные наблюдения также не выявили существенных различий в эффективности двух методик [100, 120]. По данным Samuel N. et al., представленным в 2013 году, отличий между ЭВЛО и КФ в лечении несостоятельных МПВ также не выявлено [105]. Все данные говорили о том, что ЭВЛО обладает схожими с комбинированной флебэктомией ближайшими и отдаленными результатами при значительно меньшей травматичности.

В сравнении с альтернативным методом (РЧО) ЭВЛО с «гемоглобиновой» длиной волны также показала схожие результаты эффективности и безопасности, но уступала в уровне послеоперационной боли и экхимозов [85, 109]. Однако этот недостаток нивелировался при использовании полуторамикронных лазеров [61, 74]. В 2010 году Doganci S. и Demirkilic U. в хорошо спланированном

исследовании продемонстрировали преимущество полуторамикронного лазера с радиальным световодом перед микронным лазером с торцевым световодом в исследовании с участием 60 пациентов [51]. В 2015 году Mese V. et al. опубликовали результаты сравнительного исследования ЭВЛО 1470 с радиальным световодом и РЧО. Они показали большую эффективность ЭВЛО для вен большого диаметра [79]. При сопоставимых результатах, ЭВЛО является более предпочтительной методикой с финансовой точки зрения, поэтому и получила более широкое распространение.

Еще одной нерешенной проблемой оставалась кроссэктомия при ЭВЛО. В 2008 году Disselhoff V. et al. опубликовали результаты работы, сравнивающей ЭВЛО с кроссэктомией и без нее. Двухлетние наблюдения не показали преимуществ перевязки вены. При этом возникала проблема неоваскуляризации в зоне рубца [50]. В 2013 году Flessenkämper I. et al. представили результаты многоцентрового РКИ, в котором не выявили преимуществ кроссэктомии при ЭВЛО. А выраженность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде после изолированной ЭВЛО оказалась ниже [57]. По данным Flessenkämper I. et al., опубликованным в 2016 году, различий по частоте рецидива в сроке наблюдения до 6 лет между ЭВЛО с кроссэктомией и без нее не выявлено [58].

Интересную, хоть и во многом субъективную, работу по оценке удобства применения различных миниинвазивных методов лечения ВБНК провели Dzieciuchowicz Ł. et al. Наиболее простым методом лечения авторы называют ЭВЛО с использованием радиального световода. Особым преимуществом отмечена визуализация дистальной части световода при УЗАС, что значительно снижает риск неправильного позиционирования световода при работе [53].

Стоит также отметить, что рандомизированным исследованиям подвергались различные техники выполнения тумесцентной анестезии [78], а также различная температура тумесцента [89]. Некоторые хирурги считали, что от этих факторов может зависеть конечная эффективность ЭВЛО. Однако исследования этого не подтвердили.

По данным мета-анализов, в которых систематизированы РКИ, сравнивающие КФ, ЭВЛО, РЧО, эффективность и безопасность методов в отдаленные сроки наблюдения сопоставима [60, 111, 121].

Этап 6. Профессиональная критика результатов рандомизированных клинических исследований.

В отдаленном периоде ЭВЛО продемонстрировала высокую эффективность и сходное число рецидивов в сравнении с комбинированной флебэктомией. Также не было выявлено специфических для ЭВЛО опасных осложнений, ставящих под угрозу жизни пациентов и сам метод. Вообще, количество осложнений при ЭВЛО было минимальным. Поэтому в данный этап не было включено ни одной публикации.

Этап 7. Эрозия и дискредитация.

С начала второго десятилетия XXI века стали появляться сообщения о методах, которые позиционировались как альтернатива термооблитерации. Основным их преимуществом считается отсутствие необходимости выполнения тумесцентной анестезии и менее выраженный болевой синдром, как во время операции, так и в послеоперационном периоде. В 2012 году Elias S и Raines J продемонстрировали результаты облитерации 30 БПВ механохимическим способом. Эффективность процедуры составила 96% в сроке наблюдения до 6 месяцев [55]. В 2014 году Bishawi M. et al. опубликовали схожие результаты на основе многоцентрового исследования с участием 126 пациентов [38]. Аналогичные результаты были получены и в крупном одноцентровом исследовании (393 вены) в 2017 году [112].

Цианоакрилатный клей достаточно давно используется в хирургии, в частности для облитерации варикозно расширенных вен пищевода при кровотечениях. В последние годы композицию на его основе стали внедрять и для устранения рефлюксов по магистральным подкожным венам. В 2015 году Almeida

J. et al. представили результаты лечения 38 пациентов с помощью цианоакрилатного клея. Эффективность процедуры превысила 95% [34]. В 2016 году в проспективном сравнительном исследовании, включавшем 310 пациентов, эндовенозная лазерная и цианоакрилатная облитерации показали сопоставимые результаты [39]. Интерес к альтернативным методам лечения варикозного расширения вен нижних конечностей растет с каждым годом. В 2016 году количество публикаций этапа эрозии и дискредитации впервые превысило количество публикаций по результатам РКИ. В 2017 году этот разрыв еще более увеличился. Работ, которые напрямую дискредитировали бы ЭВЛО, мы не нашли. Поэтому для ЭВЛО этот этап правильнее называть эрозией.

Общее количество публикаций, посвященных ЭВЛО, остается на стабильно высоком уровне. Между тем, структура этих публикаций динамично меняется. На сегодняшний день очевидно отсутствие роста числа публикаций по результатам РКИ, но при этом растет число работ, посвященных альтернативным методам. Одним из преимуществ новых нетермических методов лечения больных варикозным расширением вен считают отсутствие необходимости ношения компрессионного трикотажа в послеоперационном периоде. Хотя по данным некоторых РКИ ношение компрессионного трикотажа после термооблитерации также не оказывает существенного влияния на эффективность лечения [36, 126]. Фактически, единственным концептуальным отличием в технике проведения ЭВЛО от нетермальных методов можно назвать необходимость выполнения тумесцентной анестезии.

Таким образом, этапы жизненного цикла, которые комбинированная флебэктомия неторопливо проходила 100 лет, ЭВЛО «проскочила» всего за 20, то есть в 5 раз быстрее. Она стала стандартом лечения варикозной болезни еще до проведения РКИ, а фундаментальные методы исследования сыграли малую роль в ее судьбе. Современные технологии привели к появлению новых альтернативных методов лечения варикозной болезни, обеспечив наступление этапа эрозии и дискредитации.

Проведенный анализ показывает, что к настоящему времени ЭВЛО достигла этапа «эрозии и дискредитации» в соответствии с моделью жизненного цикла медицинских инноваций по J McKinlay. Само по себе это не говорит о том, что данный метод в ближайшее время уступит лидирующие позиции в лечении ВБНК новым, более перспективным технологиям. Однако, по формальным признакам, он для этого уже «созрел».

Исходя из этого, в методику ЭВЛО необходимо внести «поддерживающую» инновацию. Иначе с ростом популярности и эволюцией альтернативных методов, лазерная облитерация может оказаться лишь пассивным наблюдателем, не способным повлиять на расклад сил.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика условий и средств проведения исследования

Проведение работы одобрено комитетом по этике Сургутского государственного университета, выписка из протокола №12 от 06.07.2018 (приложение № 2). Данная научно-исследовательская работа состоит из экспериментальной и клинической частей.

Экспериментальная часть исследования проводилась в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях [4]. Работа проведена на базе Филиала БУ ХМАО-Югры «Ветеринарный центр» в городе Сургут. Все животные до и после операций содержались на ферме в отдельном вольере под круглосуточным наблюдением и уходом [5].

Клиническая часть исследования проводилась в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях) [26]. Работа проведена на базе флебологического центра «Антирефлюкс» в городе Сургут.

Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей проводилось на аппарате Sonoscape S6 pro, Sonoscape medical corporation (Китай). ЭВЛО проводилась на лазерном аппарате ЛАХТА-МИЛОН (Россия). Гистологическое исследование проводилось на цифровом сканере микропрепаратов Aperio AT2, Leica (США). Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) проводилась на аппарате DSC 204F Phoenix, Netzsch (Германия).

2.2 Модифицированный цилиндрический световод с ptfe-покрытием

За основу для создания антипригарного покрытия взят световод с цилиндрическим диффузором (патент на изобретение № RU 2571322 С1).

Антипригарное покрытие представляет собой слой политетрафторэтилена (ptfe), нанесенный на кварцевую защитную колбу световода. Политетрафторэтилен - искусственный полимер, обладающий чрезвычайно высокой химической и физической стойкостью, в том числе и биологической. Он обладает антиадгезивным и антифрикционным свойством с коэффициентом трения по стали 0,04, нулевым водопоглощением, диапазоном рабочих температур ptfe колеблется от -269°C до $+260^{\circ}\text{C}$ [3]. Это позволяет использовать материал в разных областях, в том числе и в медицине (сосудистые протезы, клапаны сердца, оксигенаторы).

Модифицированные цилиндрические световоды с ptfe-покрытием в количестве 10 штук протестированы в лаборатории нефти Сургутского государственного университета, результаты представлены в виде заключения (приложение № 3).

Проанализированы продукты распада при высоких температурах (свыше 100°C). Анализ проводился методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии на приборе PerkinElmer Clarus 500MS, подвижным элементом которого был инертный газ гелий.

Методика измерений включала нагрев и выдержку световода с ptfe-покрытием кварцевой защитной колбы при 110°C в испарителе газового хроматографа в потоке гелия с улавливанием выделяющихся продуктов неподвижной фазой CPSil 5 на входе в капиллярную колонку хроматографа. После концентрирования продуктов десорбции их состав определялся методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии на приборе PerkinElmer Clarus 500MS при ионизации методом электронного удара с энергией электронов 70 эВ.

Во всех 10 образцах газообразные продукты, выделяющиеся при нагревании световода с ptfe-покрытием кварцевой защитной колбы, представляют собой компоненты газовых составляющих атмосферного воздуха - азота, кислорода, воды, двуокиси углерода. Вероятно, они были десорбированы с материалов световода – ptfe-покрытия кварцевой защитной колбы и фрагментов защитного полимерного капилляра основной части световода.

При температуре 110° С не было обнаружено продуктов деструкции полимерных материалов - защитного капилляра и ptfe-покрытия кварцевой защитной колбы световода.

При нагревании до более высоких температур ($\approx 210^{\circ}$ С) фиксировались продукты деструкции материала защитного капилляра, но не ptfe-покрытия кварцевой защитной колбы световода.

Учитывая то, что температура на поверхности световода во время манипуляций колеблется в пределах 80-90⁰ С (в случае отсутствия нагара и пригорания световода), а контакт с рабочей поверхностью происходит не более 4 секунд (при скорости экстракции световода 0,75 мм/сек и ширине цилиндрического диффузора 3 мм), световод с ptfe покрытием можно считать безопасным с точки зрения токсичности покрытия.

2.3 Материалы и методы экспериментальной части исследования

Исследование проводилось совместно с ветеринарными врачами, которые отслеживали состояние животных до, вовремя и после операций, проводили анестезиологическое пособие. В качестве экспериментальных животных выбран малый рогатый скот – овцы (международное научное название – *ovis aries*) по причине сопоставимости магистральных вен конечностей с человеческими венами. Объем выборки – 15 голов. Средний возраст животного 11 +/- 1,7 месяцев. Средний вес – 32 +/- 3,3 кг. Средний диаметр оперированной вены 4 +/- 0,5 мм. За сутки до проведения экспериментального исследования животные были осмотрены ветеринарным врачом, проведен забор крови на общий анализ крови и бруцеллез. Все животные признаны соматически здоровыми. Каждому животному присвоен идентификационный номер методом биркования.

В день проведения исследования животные повторно осматривались ветеринарным врачом. Все операции проведены под общей анестезией (внутримышечное введение 2% раствора ксилазина гидрохлорида из расчета 0,02 мл на кг массы тела животного). ЭВЛО выполнялось также под тумесцентой анестезией (паравазальное введение 0,06 % раствора лидокаина). В качестве

премедикации за 30 минут до процедуры подкожно вводили 0,05% раствор атропина сульфата из расчета 0,01 мг на кг массы тела и 3 мл 0,5% раствора метоклопрамида.

На каждой из четырех конечностей животного выполнено одно вмешательство:

- ЭВЛО с радиальным световодом Biolitec (Германия);
- ЭВЛО с модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием;
- механохимическая облитерация системой Flebogrif (Польша);
- цианоакрилатная облитерация системой Venaseal (США).

Конечности под конкретную методику рандомизировались методом конвертов. Венами для оперативного вмешательства выбраны подкожные вены предплечья и голени овец.

Дизайн экспериментальной части исследования представлен на рисунке 2.3.1.

Протокол исследования: все операции на животных выполнены с 09⁰⁰ до 17⁵⁰ 22 июля 2018 года. Работа проводилась параллельно на 2 операционных столах. На одном столе выполнялись ЭВЛО, на другом столе – НТНТ. После проведения общей анестезии животное укладывалось на один бок, выполнялись вмешательства на одной стороне (на правых или левых конечностях). Затем животное перекладывалось на другой бок, выполнялись операции на других конечностях. После выполнения одного из типов вмешательств (ЭВЛО или НТНТ), животное перекладывалось на соседний операционный стол, проводились следующие операции. В это время на первый операционный стол подавалось следующее животное.

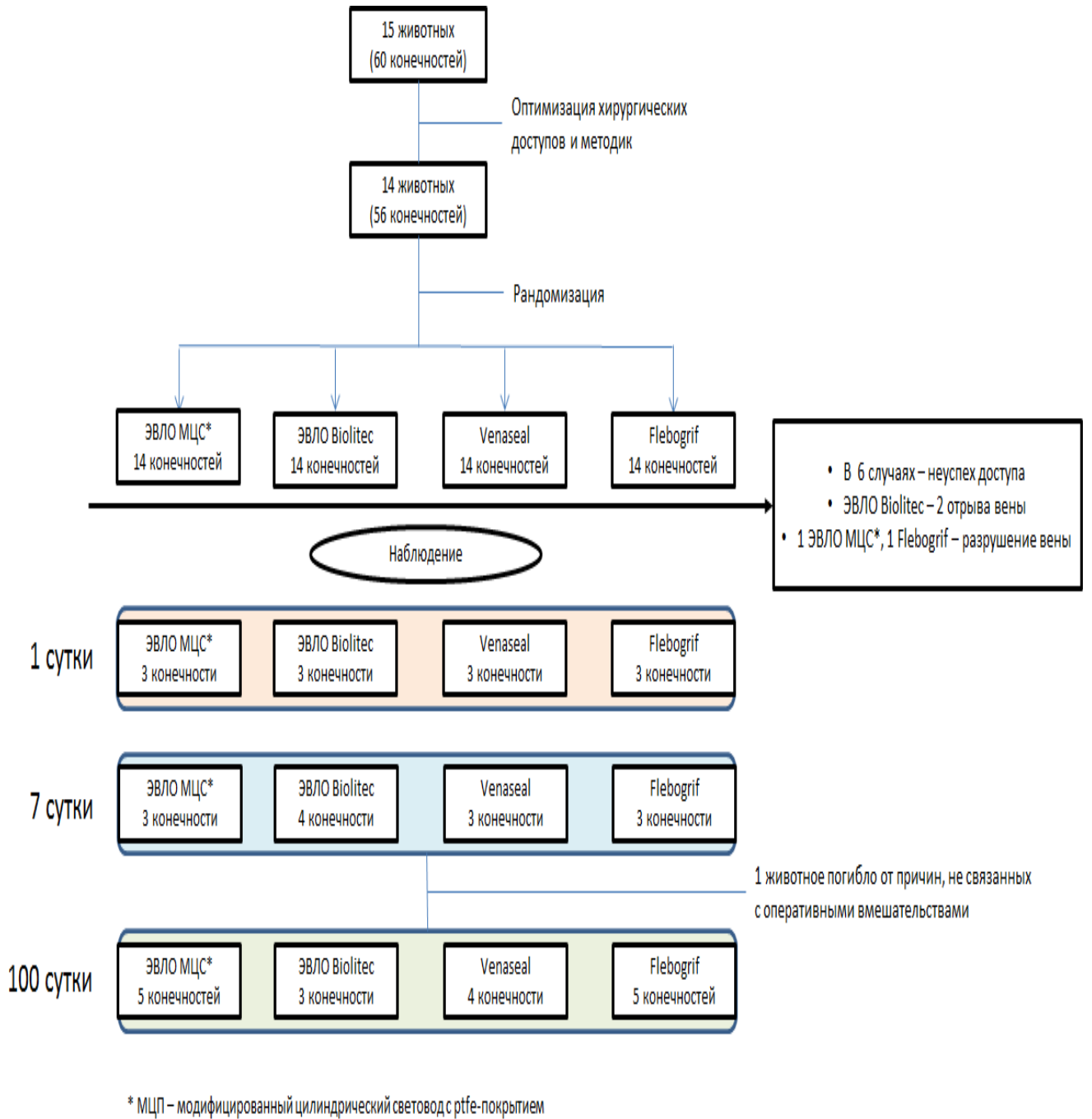


Рисунок 2.3.1. Дизайн экспериментальной части исследования.

После стандартной антисептической обработки операционного поля выполнялся доступ к вене разрезом кожи до 20 мм в дистальной части голени. Под визуальным контролем вена пунктировалась иглой 16G, в вену заводился проводник, далее по проводнику устанавливался интродьюсер. Затем выполнялось одно из четырех вмешательств на протяжении 10 см вены.

ЭВЛО проводилась при длине волны лазерного излучения 1470 нм, мощности лазерного излучения 6 Вт и автоматической экстракции световода со скоростью 0,75 мм в секунду. Механохимическая и цианоакрилатная облитерации выполнялись в строгом соответствии с инструкцией по применению метода на людях. На коже в проекции начальной и конечной точки воздействия делалась пометка для более точного забора материала на исследование. После окончания операции конечность повторно обрабатывалась антисептиками, накладывалась асептическая давящая повязка.

Выведение животных из наркоза проводилось на заранее огороженной территории ветеринарного центра под наблюдением ветеринарных врачей.

Контрольными сроками для наблюдения были 1, 7 и 100 сутки.

После выведения животных из эксперимента, обработанные участки вен забирались для исследования. С проксимального и дистального конца вены иссекался участок длиной 10 мм для исключения из анализа пограничной зоны воздействия. Каждый образец вены, полученной на 1 и 7 сутки, разделялся на 2 фрагмента: один погружался в буферизированный формалин для дальнейшего гистологического исследования, другой высушивался для дифференциальной сканирующей калориметрии [65]. Вены, полученные на 100 сутки, изучались только гистологическим методом. Это связано с тем, что к 100 суткам в процессе пролиферации образуются рубцовые ткани, содержащие коллаген. При этом результаты ДСК будут отражать не только остаточный коллаген венозной стенки, но и вновь образованный коллаген, что приведет к неверной интерпретации данных (табл. 2.3).

Таблица 2.3

Контрольные сроки и методы изучения вен.

	Гистологическое исследование вены	Дифференциальная сканирующая калориметрия вены
1 сутки	●	●
7 сутки	●	●
100 сутки	●	

Препараты для гистологического исследования окрашивались Гематоксилином-эозином по причине высокой информативности и доступности. Дополнительно выполнена окраска по Ван Гизону препаратов цианоакрилатной облитерации, полученных на 100 сутки после вмешательства для выявления макрофагов.

Гистологическое исследование проводилось на базе патологоанатомического отделения государственной окружной клинической больницы (г. Сургут) при помощи световой микроскопии при увеличении x100, x200, x400.

На первые сутки оценивалась глубина повреждения венозной стенки и ранний воспалительный ответ.

На 7 сутки оценивалась глубина некроза венозной стенки и максимальный воспалительный ответ.

На 100 сутки оценивалась степень организации (пролиферации) поврежденной вены.

Оценка препаратов на первые и седьмые сутки проводилась по нескольким параметрам:

- сохранность эндотелия
- глубина некроза венозной стенки
- лейкоцитарная инфильтрация венозной стенки
- денатурация коллагена венозной стенки

Для оценки сохранности эндотелия вена делилась на 8 равных сегментов (рис. 2.3.2А). Определяли наличие или отсутствие эндотелия в каждом сегменте. Далее изучалось, есть ли отличия в распространенности повреждения эндотелия при описанных четырех методах.

Для оценки глубины некроза окрашенных гистологических препаратов использовался поперечный срез вены. Окружность вены условно делилась на 4 равных сегмента, в каждом из которых определялась максимальная глубина некроза по направлению от интимы к адвентиции (рисунок 2.3.2В). В зависимости

от глубины, каждому сегменту присваивались баллы: 1 балл – некроз <25% глубины вены, 2 балла – 25-50%, 3 балла – 50-75%, 4 балла - >75%.

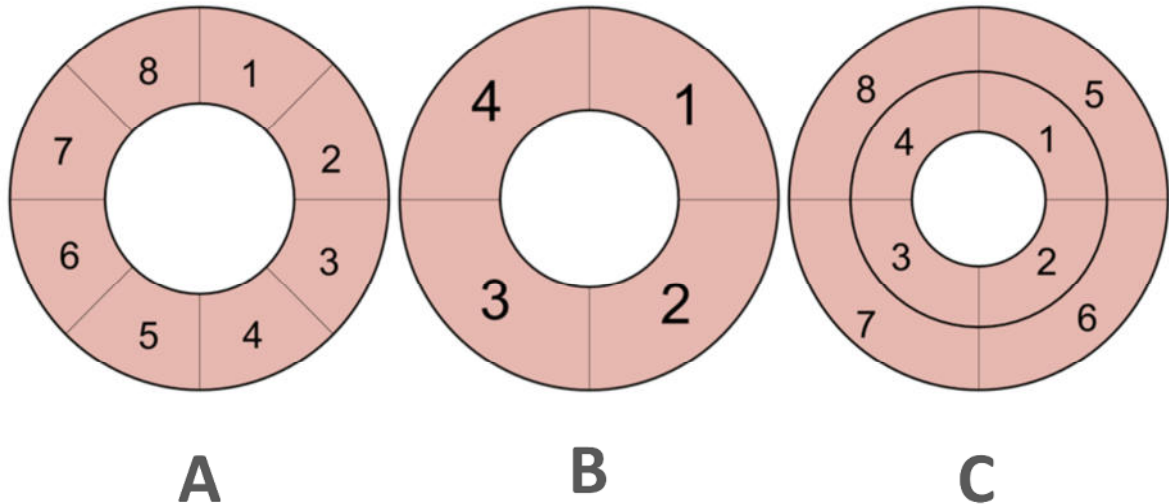


Рисунок 2.3.2. Сегментирование поперечного среза вен для оценки:
А) сохранности эндотелия В) глубины некроза ее стенки; С) лейкоцитарной инфильтрации.

Для оценки лейкоцитарной инфильтрации вена (медиа) условно делилась на 8 сегментов: четыре внутренних (прилежащих к интиме) и четыре наружных (прилежащих к адвентиции), в каждом из которых определялось наличие или отсутствие лейкоцитарной инфильтрации (рисунок 2.3.2С).

Изучение полноты денатурации коллагена венозной стенки проводили методом дифференциальной сканирующей калориметрии на базе МГУ им. М.В. Ломоносова (г. Москва). Это исследование позволяет интегрально оценить полноту повреждения коллагена - основного структурного белка венозной стенки. Показано, что от полноты его денатурации зависит исчезновение трубчатой структуры венозной стенки и, соответственно, невозможность восстановления просвета обработанной вены [65]. Контрольной точкой в процентных значениях денатурации коллагена венозной стенки считали 95%. При разрушении такой доли коллагена в стенке вены шансы на ее восстановление становятся крайне

низки. Изучали, есть ли различия в методах воздействия на вену между образцами, где денатурация коллагена составила 95% и выше.

2.4 Материалы и методы клинической части исследования

Дизайн исследования: это пилотное одноцентровое простое слепое проспективное рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности эндовенозной лазерной облитерации с использованием модифицированного цилиндрического световода с ptfe-покрытием в лечении варикозной болезни вен нижних конечностей.

Критерии включения пациентов в исследование:

- первичный распространенный варикоз с рефлюксом (более 0,5 секунд в положении стоя при дистальной компрессионной пробе) по большой подкожной вене С2 по СЕАР;
- возраст от 20 до 60 лет;
- максимальный диаметр большой подкожной вены в области сафено-фemorального соустья 12 мм.

Критерии не включения пациентов в исследование:

- отказ пациента от участия в исследовании;
- повторная операция по поводу варикозного расширения вен на целевой конечности;
- беременность;
- сахарный диабет;
- ангиодисплазии;
- острый венозный тромбоз, перенесенный в последние 6 месяцев;
- суммарный балл по шкале Caprini > 4 [11, 12].

За период с 01.08.2018 по 11.03.2019 в клинику за оперативным лечением с варикозным расширением вен нижних конечностей обратилось 206 пациентов. На

основании критериев включения и не включения в исследование было отобрано 62 нижних конечности у 59 пациентов (из них 56 пациентов с варикозной болезнью в системе БПВ на одной нижней конечности, у 3 пациентов – на обеих нижних конечностях). Конечности были рандомизированы в 2 равные группы методом конвертов (первичные данные пациентов по группам представлены в приложении № 4). Группе «R» выполнялась эндовенозная лазерная облитерация с применением радиального световода Biolitec. Группе «С» - эндовенозная лазерная облитерация с применением модифицированного цилиндрического световода с ptfe-покрытием. Все процедуры эндовенозной лазерной облитерации выполнены одним хирургом.

Критерий эффективности: полная облитерация целевой вены (отсутствие кровотока по ЦДК на всем протяжении лазерного воздействия).

Критерий безопасности: отсутствие пригораний световода к вене в процессе облитерации.

Гипотеза: ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием не уступает в эффективности и безопасности ЭВЛО радиальным световодом Biolitec в лечении варикозной болезни вен нижних конечностей. При этом ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием превосходит ЭВЛО радиальным световодом Biolitec в удобстве использования хирургом за счет отсутствия пригорания защитной колбы световода в процессе облитерации вены и необходимости постоянной дополнительной ручной экстракции световода. Плавное движение в процессе ЭВЛО модифицированного цилиндрического световода с ptfe-покрытием приводит к более полному и равномерному повреждению вены, предотвращая флебит облитерированной вены за счет vasa vasorum. Отсутствие пригорания защитной колбы модифицированного цилиндрического световода с ptfe-покрытием снижает риск фрагментации световода или отрыва вены по типу инвагинационного стриппинга в процессе ЭВЛО.

Пациенты, включенные в исследование, были обследованы по стандартному протоколу, принятому в центре. Обследование включало в себя анкетирование

пациентов, сбор жалоб, анамнеза, осмотр, УЗАС нижних конечностей в положении «стоя» с дистальными компрессионными пробами, лабораторные исследования (развернутый анализ крови, Д-димер, анализ крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С).

На основании жалоб были выделены симптомы, которые могли быть следствием ВБВНК (приложение № 5). Эти симптомы не являются патогномоничными, но могут свидетельствовать о наличии у пациента венозной патологии нижних конечностей, особенно если они усугубляются в жаркую погоду, во второй половине дня и купируются во время отдыха [88]. Стоит отметить, что у одного пациента может быть несколько симптомов одновременно. Повторная оценка симптомов проводилась через 6 месяцев после ЭВЛО. У пациентов, не явившихся на шестимесячный прием, оценка жалоб проведена по телефону.

На протяжении всего периода послеоперационного наблюдения проводилась регистрация осложнений ЭВЛО (приложение № 6).

График послеоперационного наблюдения пациентов с объемом исследований представлен в таблице 2.4.1. Всего было 4 контрольных визита: 1 сутки, 14 суток, 2 месяца и 6 месяцев.

Таблица 2.4.1

График наблюдения пациентов и объем исследования

	Оценка жалоб	Осмотр	УЗАС	Оценка ВАШ	Динамика симптомов	Осложнения
до ЭВЛО	●	●	●		●	●
1 визит (1 сутки)	●	●	●	●		●
2 визит (14 суток)	●	●	●	●		●
3 визит (2 месяца)	●	●	●			●
4 визит (6 месяцев)	●	●	●		●	●

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.4.2. Медиана возраста в группе ЭВЛО радиальным световодом Biolitec (группе «R») составила 41 год (межквартильный диапазон 34 – 47), в группе ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом (группе «С») – 42 года (межквартильный диапазон 34 – 51). Соотношение мужчин и женщин в группе «R» составило 8 (26%) к 23 (74%), в группе «С» - 11 (35%) к 20 (65%). Медиана диаметра облитерируемой вены в обеих группах составила 9 мм (межквартильный диапазон 8 – 10). Исследуемые группы не отличались между собой по полу, возрасту и диаметру облитерируемой вены ($p > 0,05$).

По риску ВТЭО в послеоперационном периоде (суммарному баллу по шкале Carini) статистически значимых отличий между группами также не выявлено: в обеих группах медиана составила 3 балла (межквартильный диапазон 3 – 3).

Таблица 2.4.2

Клиническая характеристика пациентов

Клиническая характеристика пациентов	группа «R»	группа «С»	р-значение
пациенты, n	31	31	$\chi^2 0,683 <$
• женщины, n	23	20	$\chi^2_{кр.} 3,841, df = 1,$
• мужчины, n	8	11	$p = 0,409$
возраст, лет	41(34, 47)	42 (34, 51)	$p = 0,3455$
диаметр вены, мм	9 (8, 10)	9 (8, 10)	$p = 0,7891$
шкала Carini, балл	3 (3, 3)	3 (3, 3)	$p = 0,8603$

Дизайн клинической части исследования представлен на рисунке 2.4.

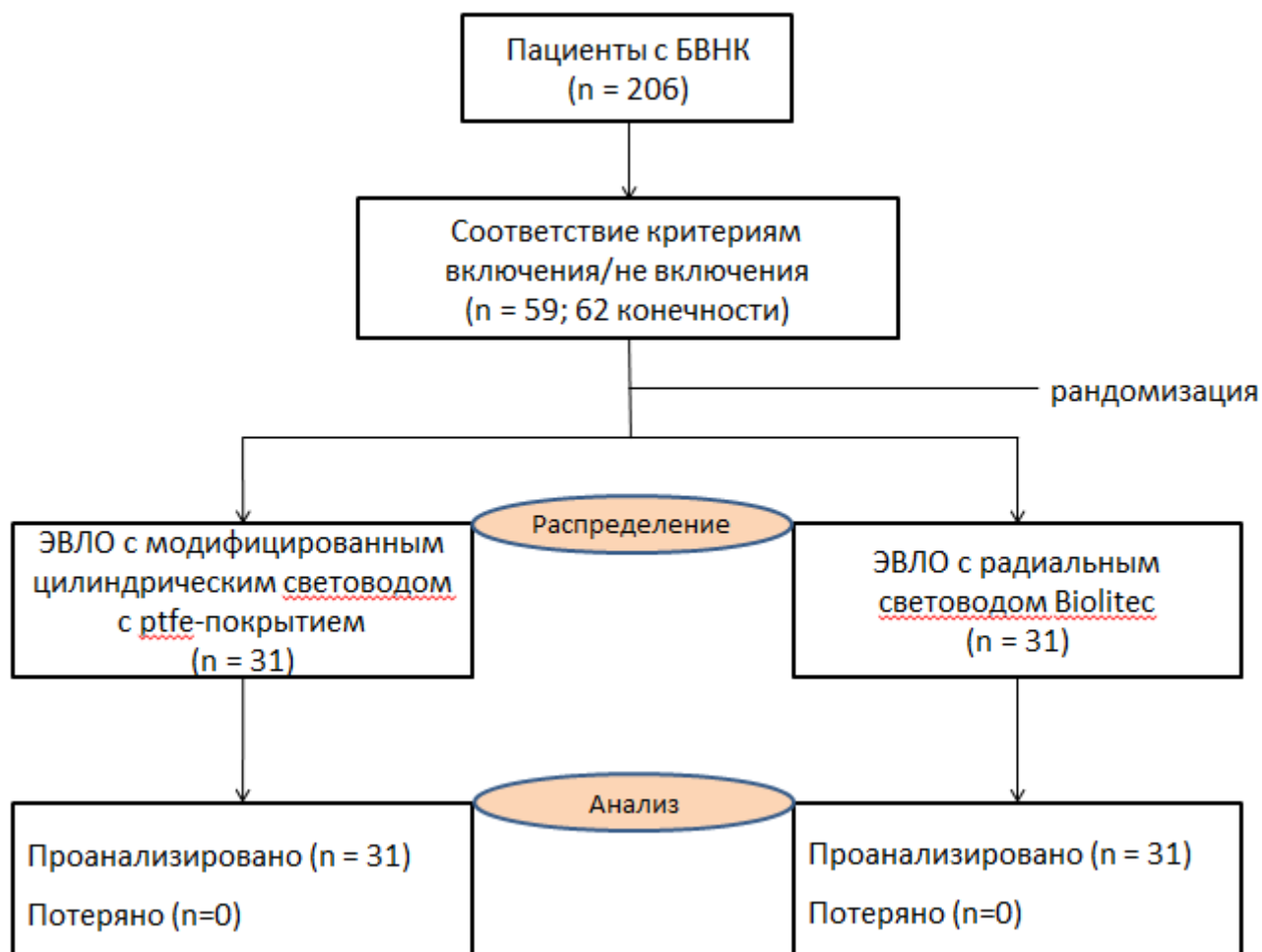


Рисунок 2.4. Дизайн клинической части исследования.

2.5 Статистическая обработка полученных результатов

Сравнительный статистический анализ данных проведен в программе STATISTICA 12 с использованием непараметрических критериев Mann – Whitney, Kruskal – Wallis, χ^2 [56, 83].

Разницу в результатах считали статистически значимой при $p < 0,05$.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общие сведения

Всего выполнено 56 оперативных вмешательств на 15 овцах. В 6 случаях отмечена техническая неудача при выполнении доступа к вене (диаметр вены менее 2 мм). В 2 случаях при ЭВЛО радиальным световодом Biolitec в результате множественных пригораний защитной колбы световода произошло повреждение вены в виде ее отрыва и инвагинации. При ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием пригораний световодов не было. В 1 случае при ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием и в 1 случае при механохимической облитерации отмечено повреждение вены (при ее выделении были обнаружены только мелкие фрагменты, непригодные для анализа). Успех достигнут в 46 вмешательствах:

- 11 ЭВЛО радиальным световодом Biolitec;
- 12 ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом;
- 12 механохимических облитераций системой Flebogrif;
- 11 цианоакрилатных облитераций системой Venaseal.

В 1 случае зафиксирована остановка сердечной деятельности после индукции наркоза с успешной реанимацией животного.

Одно животное потеряно на 94 сутки от причин, не связанных с оперативными вмешательствами.

На 1 сутки из эксперимента было выведено 3 животных. Получено и проанализировано 12 вен: по 3 образца вен для каждой из 4 исследуемых методик облитерации.

На 7 сутки из эксперимента выведено 5 животных. Получено и проанализировано 13 вен: по 3 образца вен для ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием, механохимической и

цианоакрилатной облитераций и 4 образца вен для ЭВЛО радиальным световодом Biolitec.

На 100 сутки из эксперимента выведены оставшиеся 5 животных. Получено и проанализировано 17 образцов вен: по 5 образцов вен для ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием и механохимической облитерации, 4 образца для цианоакрилатной облитерации, 3 образца для ЭВЛО радиальным световодом Biolitec.

3.2. Непосредственные результаты экспериментального исследования (1 сутки)

На рисунке 3.2.1 представлена гистологическая картина образцов вен, полученных через 5 часов после оперативных вмешательств.

Во всех 12 образцах вен общая структура стенки вены сохранена. Перфораций венозной стенки не было выявлено ни в одном случае.

В образцах ЭВЛО стенка вены с выраженными признаками термического повреждения (вапоризация, мукоидное набухание), сохранены лишь контуры структур. Обращает на себя внимание однозначное термическое повреждение паравазальной клетчатки. В просвете вены определяются фрагменты отслоенной интимы.

Отличительной особенностью образцов ЭВЛО радиальным световодом Biolitec является слабо выраженная диффузная сегментоядерная инфильтрация меди и паравазальной клетчатки. В образцах ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием лейкоцитарная инфильтрация венозной стенки полностью отсутствует.

В образцах НТНТ наблюдается умеренное мукоидное набухание сегментов меди, прилежащих к интимае. Определяется выраженная диффузная сегментоядерная инфильтрация меди и адвентициальной оболочки.

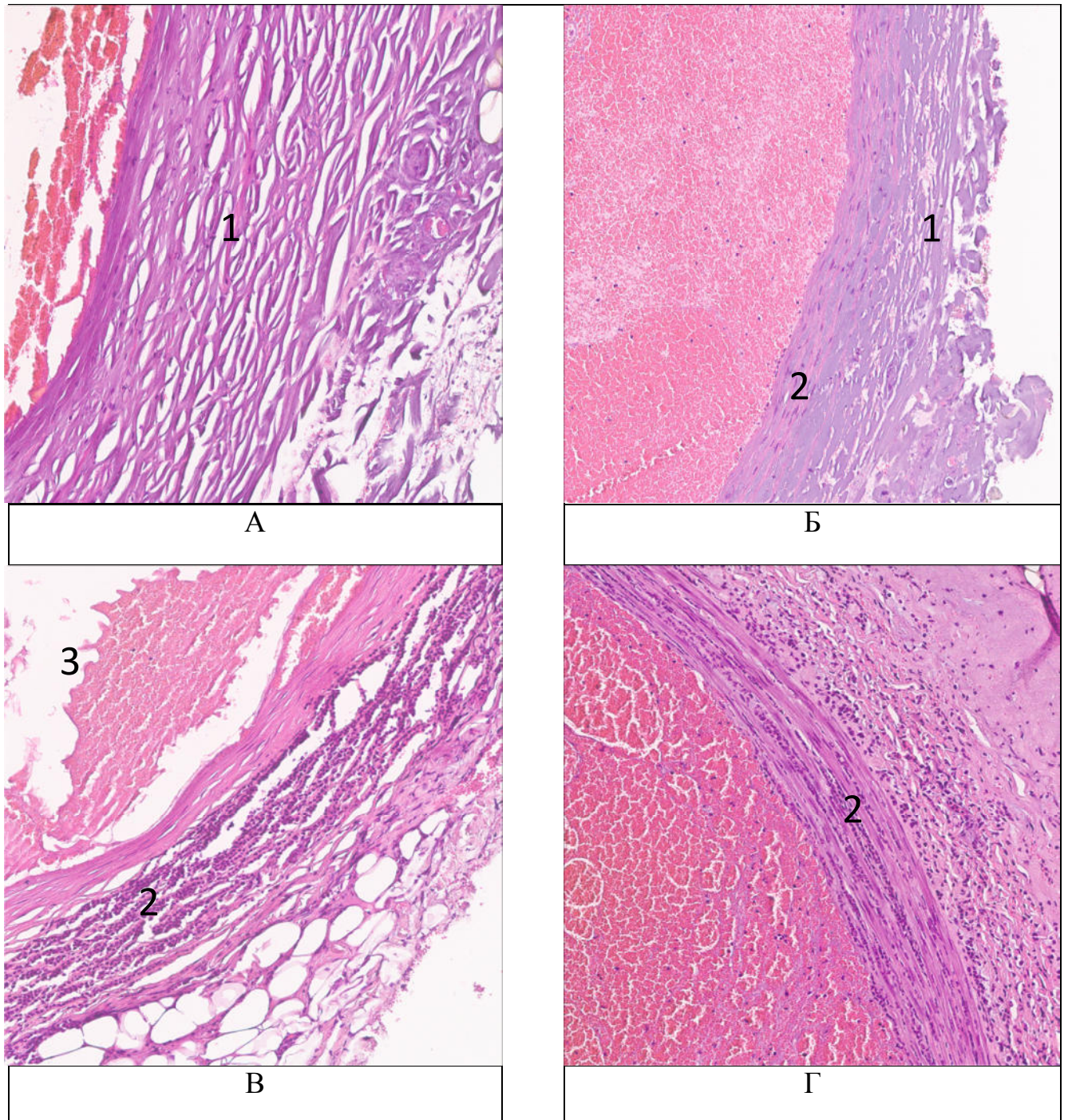


Рисунок 3.2.1. Стенка вены через 5 часов после ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом (А), ЭВЛО радиальным световодом Biolitec (Б), цианоакрилатной облитерации системой Venaseal (В), механохимической облитерации системой Flebogrif (Г). Окраска гематоксилином и эозином, x200.

- 1 – участок вапоризации (ячеистого строения) меди**
- 2 – лейкоцитарная инфильтрация меди**
- 3 – клей в просвете вены**

Паравазальная клетчатка во всех образцах интактна. В просвете вен визуализируются лишь отдельные фрагменты интимы.

Отличительной особенностью образцов цианоакрилатной облитерации системой Venaseal является клей, заполняющий весь просвет вены.

Данные о повреждении эндотелиальной выстилки венозной стенки представлены в таблице 3.2.1. При ЭВЛО вне зависимости от вида световода достигается полное повреждение эндотелия. Вены после НТНТ имеют меньшую степень повреждения эндотелиальной выстилки. Отличия между ЭВЛО и НТНТ по повреждению эндотелия являются статистически значимыми.

Таблица 3.2.1

Повреждение эндотелия венозной стенки через 5 часов после 4 видов
эндовенозной облитерации

	есть эндотелий	нет эндотелия		
МЦС*	0	24	$\chi^2 = \text{NaN}$ $\chi^2_{\text{крит.}} = 3,841$ $df = 1$ $p = 1,0000$	$\chi^2 = 5,275$ $\chi^2_{\text{крит.}} = 3,841$ $df = 1$ $p = 0,022$
Biolitec	0	24		
Flebogrif	4	20		
Venaseal	1	23		

*МЦС – модифицированный цилиндрический световод с ptfe-покрытием.

Отличия в глубине повреждения венозной стенки представлены в таблице 3.2.2. Обращает на себя внимание большая однородность глубины поражения стенки вены при ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием. Однако, статистически значимых отличий от ЭВЛО радиальным световодом Biolitec не выявлено. В целом, глубина поражения венозной стенки при ЭВЛО ожидаемо больше, чем при НТНТ. Отличия статистически значимы при $p < 0,0001$.

Глубина повреждения венозной стенки через 5 часов после 4 видов
эндовенозной облитерации

	n	Median	Min	Max	25%	75%	p-значение	
МЦС	12	4	4	4	4	4	Kr-W test: H (1, N=24) =1,0000 p =0,3173 Kr-W test: H (3, N= 48) =41,5995 p < 0,0001	
Biolitec	12	4	2	4	4	4		
Flebogrif	12	1	1	2	1	2		
Venaseal	12	1	1	2	1	1		

*МЦС – модифицированный цилиндрический световод с ptfe-покрытием.

Отличия в выраженности лейкоцитарной инфильтрации венозной стенки представлены в таблице 3.2.3. Спустя 5 часов после ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием не выявлено лейкоцитарной инфильтрации меди в отличие от ЭВЛО радиальным световодом Biolitec. Несмотря на то, что статистически значимых отличий между группами не было ($p > 0,05$), само по себе наличие лейкоцитарной инфильтрации в меди свидетельствует о сохранности vasa vasorum, то есть о неполном повреждении меди. После НТНТ отмечается выраженная лейкоцитарная инфильтрация меди. Отличия между ЭВЛО и НТНТ являются статистически значимыми при $p < 0,001$.

Лейкоцитарная инфильтрация венозной стенки через 5 часов после 4 видов
эндовенозной облитерации

	есть лейкоцитарная инфильтрация	нет лейкоцитарной инфильтрации		
МЦС	0	24	$\chi^2 = 1,021$ $\chi^2_{\text{крит.}} = 3,841$	$\chi^2 = 25,215$ $\chi^2_{\text{крит.}} = 6,635$ $df = 1$ $p < 0,001$
Biolitec	1	23	$df = 1$ $p = 0,313$	
Flebogrif	10	14	$\chi^2 = 0,336$ $\chi^2_{\text{крит.}} = 3,841$	
Venaseal	12	12	$df = 1$ $p = 0,563$	

*МЦС – модифицированный цилиндрический световод с ptfe-покрытием.

Денатурация коллагена венозной стенки отражена на рисунке 3.2.2. Диаграмма наглядно демонстрирует, что во всех случаях применения ЭВЛО по результатам ДСК была достигнута 100% денатурация коллагена – основного структурного белка венозной стенки. При этом для НТНТ медиана денатурации составила только 62,5% (межквартильный диапазон 48 – 92 %). Отличия в объеме денатурации коллагена венозной стенки между ЭВЛО и НТНТ были статистически значимы при $p < 0.05$.

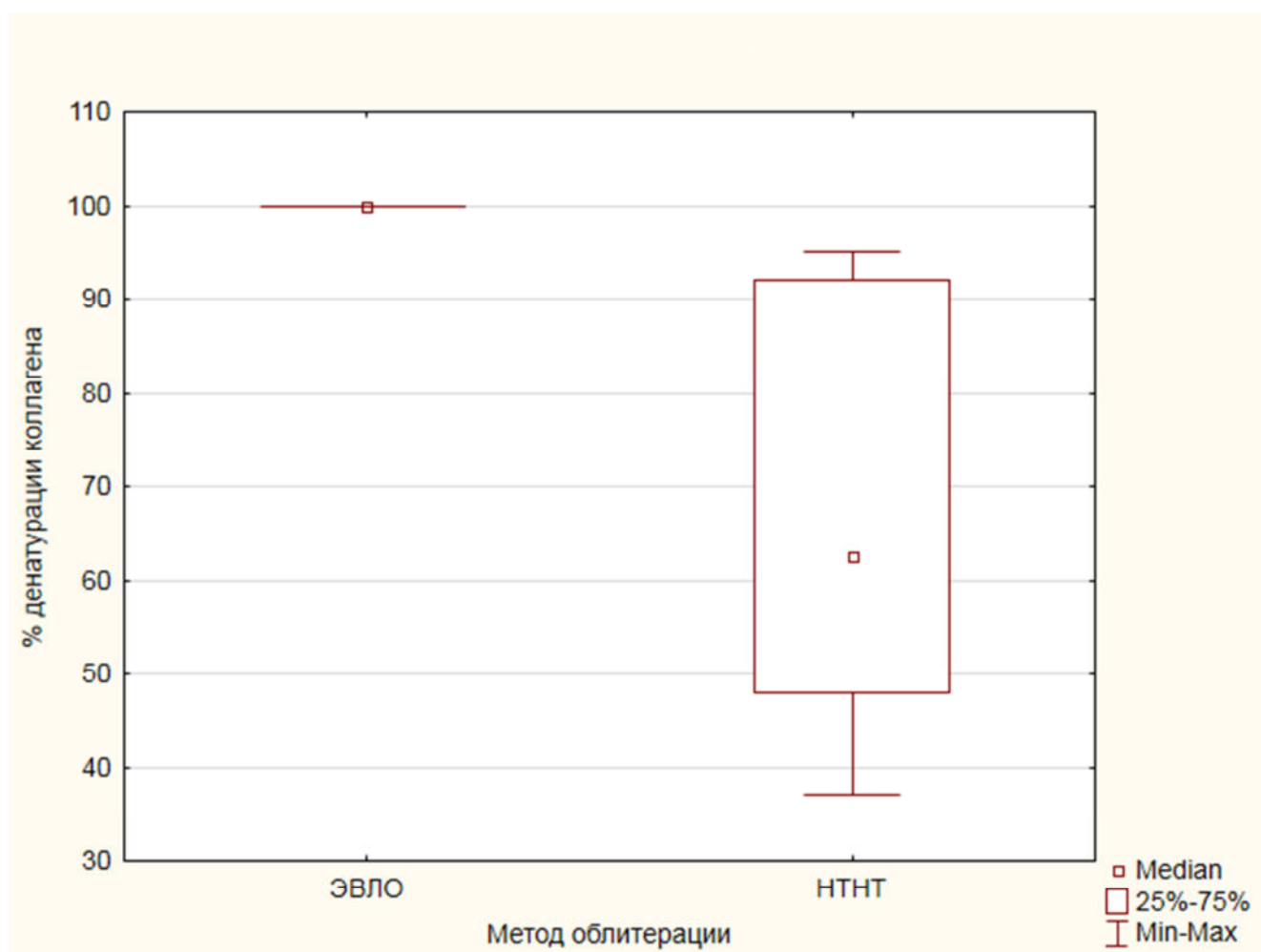


Рисунок 3.2.2. Диаграмма, отражающая процент денатурации коллагена венозной стенки через 5 часов после воздействия ЭВЛО и НТНТ.

3.3. Результаты экспериментального исследования на 7 сутки

На рисунке 3.3.1 представлена гистологическая картина образцов вен, полученных на 7 сутки после оперативных вмешательств.

Гистологическая картина во многом схожа с картиной, полученной на первые сутки. Во всех 13 образцах вен общая структура стенки вены сохранена, перфораций венозной стенки не выявлено.

В образцах ЭВЛО стенка вены с выраженными признаками термического повреждения (вапоризация, мукоидное набухание), сохранены лишь контуры структур. Определяется однозначное термическое повреждение периваскулярного пространства. В просвете вены определяются фрагменты отслоенной интимы, лизированные эритроциты.

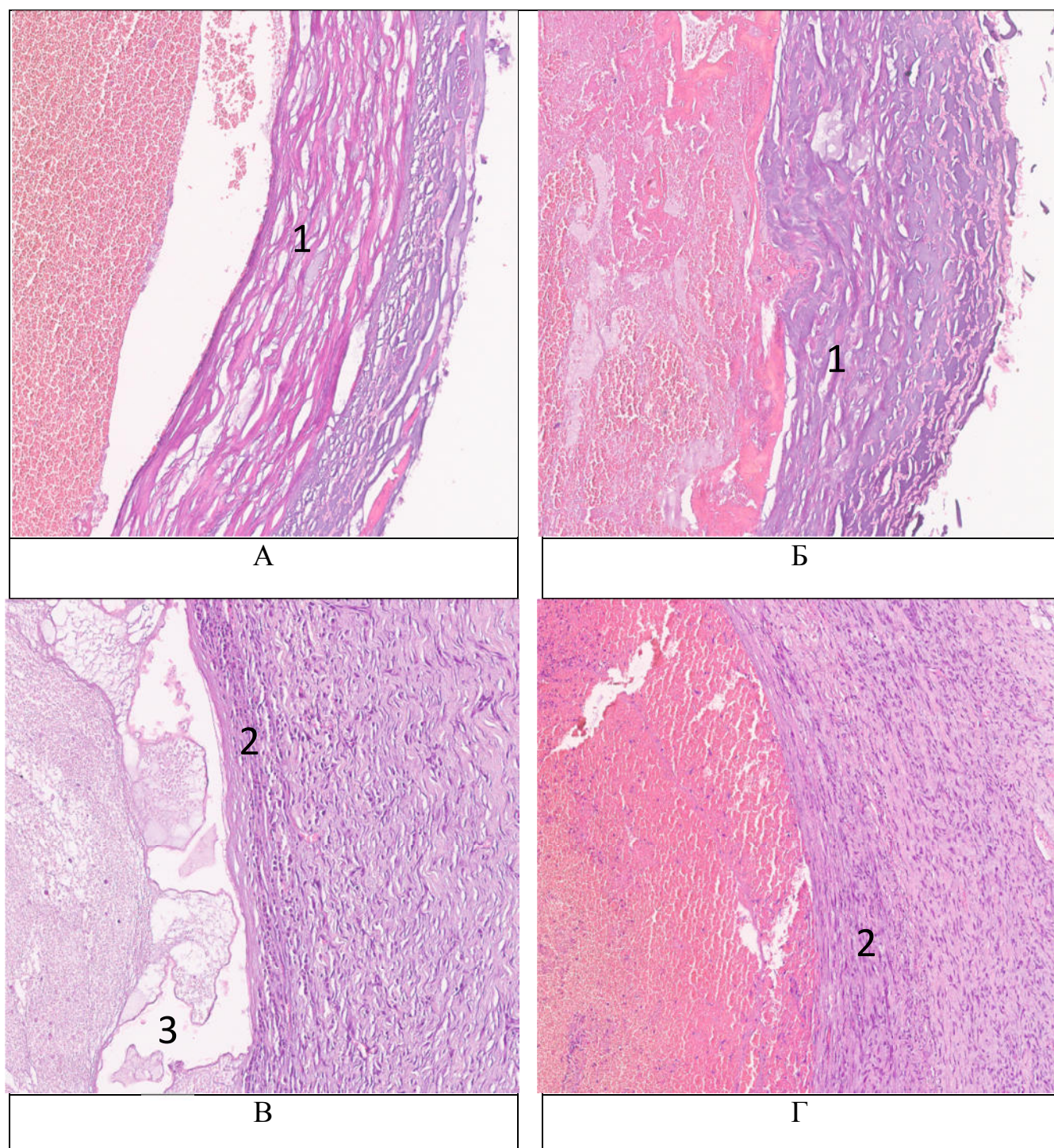


Рисунок 3.3.1. Стенка вены на 7 сутки после ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом (А), ЭВЛО радиальным световодом Biolitec (Б), цианоакрилатной облитерации системой Venaseal (В), механохимической облитерации системой Flebogrif (Г). Окраска гематоксилином и эозином, х200.

1 – участок вапоризации (ячеистого строения) меди

2 – лейкоцитарная инфильтрация меди

3 – клей в просвете вены

Отличительной особенностью образцов ЭВЛО радиальным световодом Biolitec, также, как и на первые сутки, является слабо выраженная диффузная сегментоядерная инфильтрация меди и перивенозного пространства. В образцах ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием лейкоцитарная инфильтрация венозной стенки полностью отсутствует.

В образцах НТНТ наблюдается умеренное мукоидное набухание сегментов меди, прилежащих к интиме. Определяется выраженная диффузная сегментоядерная инфильтрация меди и адвентициальной оболочки. Паравазальная клетчатка во всех образцах интактна. В просвете вен визуализируются лишь отдельные фрагменты интимы.

Отличительной особенностью образцов цианоакрилатной облитерации системой Venaseal является клей, заполняющий весь просвет вены.

Данные о повреждении эндотелиальной выстилки венозной стенки представлены в таблице 3.3.1. При ЭВЛО вне зависимости от вида световода достигается полное разрушение эндотелия. Такая же картина выявлена при цианоакрилатной облитерации. Вены после механохимической облитерации имеют меньшую степень повреждения эндотелиальной выстилки.

Таблица 3.3.1

Повреждение эндотелия венозной стенки на седьмые сутки после 4 видов эндовенозной облитерации

	есть эндотелий	нет эндотелия		
МЦС	0	24	$\chi^2 = \text{NaN}$ $\chi^2_{\text{крит.}} = 3,841$ $df = 1$ $p = 1,0000$	$\chi^2 = 14,351$ $\chi^2_{\text{крит.}} = 6,635$ $df = 1$ $p < 0,001$
Biolitec	0	32		
Flebogrif	11	13	$\chi^2 = 14,270$ $\chi^2_{\text{крит.}} = 6,635$ $df = 1$	
Venaseal	0	24	$p < 0,001$	

*МЦС – модифицированный цилиндрический световод с ptfe-покрытием.

Глубина повреждения венозной стенки отражена в таблице 3.3.2. Обращает на себя внимание большая однородность глубины поражения стенки вены при ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием. Однако, статистически значимых отличий от ЭВЛО радиальным световодом Biolitec не выявлено. В целом, глубина поражения венозной стенки при ЭВЛО ожидаемо больше, чем при НТНТ. Отличия статистически значимы при $p < 0,0001$.

Таблица 3.3.2

Глубина повреждения венозной стенки на седьмые сутки после 4 видов эндовенозной облитерации

	n	Median	Min	Max	25%	75%	p-значение	
МЦС	12	4	4	4	4	4	Kr-W test: H (1, N=28) =2,4231 p =0,1196 Kr-W test: H (3, N= 52) =45,4832 p < 0,0001	
Biolitec	16	4	2	4	4	4		
Flebogrif	12	1	1	2	1	1		
Venaseal	12	1	1	2	1	1		

*МЦС – модифицированный цилиндрический световод с ptfe-покрытием.

Отличия в степени лейкоцитарной инфильтрации венозной стенки представлены в таблице 3.3.3. На 7 сутки после воздействия отмечается полное отсутствие лейкоцитарной инфильтрации при ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием. При ЭВЛО радиальным световодом Biolitec определяются сегменты с лейкоцитарной инфильтрацией. Но статистических отличий между группами не было ($p > 0,05$). При НТНТ выявлена

выраженная лейкоцитарная инфильтрация меди. Отличия между ЭВЛО и НТНТ являются статистически значимыми при $p < 0,01$.

Таблица 3.3.3

Лейкоцитарная инфильтрация венозной стенки на седьмые сутки после 4 видов эндовенозной облитерации

	есть лейкоцитарная инфильтрация	нет лейкоцитарной инфильтрации		
МЦС	0	24	$\chi^2 = 1,556$ $\chi^2_{\text{крит.}} = 3,841$	$\chi^2 = 8,844$ $\chi^2_{\text{крит.}} = 6,635$
Biolitec	2	30	df = 1 p = 0,213	
Flebogrif	5	19	$\chi^2 = 0,118$ $\chi^2_{\text{крит.}} = 3,841$	
Venaseal	6	18	df = 1 p = 0,732	

*МЦС – модифицированный цилиндрический световод с ptfe-покрытием.

Денатурация коллагена венозной стенки на 7 сутки после вмешательств отражена на рисунке 3.3.2. По результатам ДСК при ЭВЛО медиана денатурации коллагена составила 100% (межквартильный диапазон 90 – 100 %). При этом денатурация коллагена во всех образцах ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием составила 100%. Для НТНТ медиана денатурации составила только 39,5% (межквартильный диапазон 0 – 60 %). Обращает на себя внимание большая неоднородность показателя денатурации коллагена в группе НТНТ. Отличия в объеме денатурации коллагена венозной стенки между ЭВЛО и НТНТ были статистически значимы при $p < 0,05$.

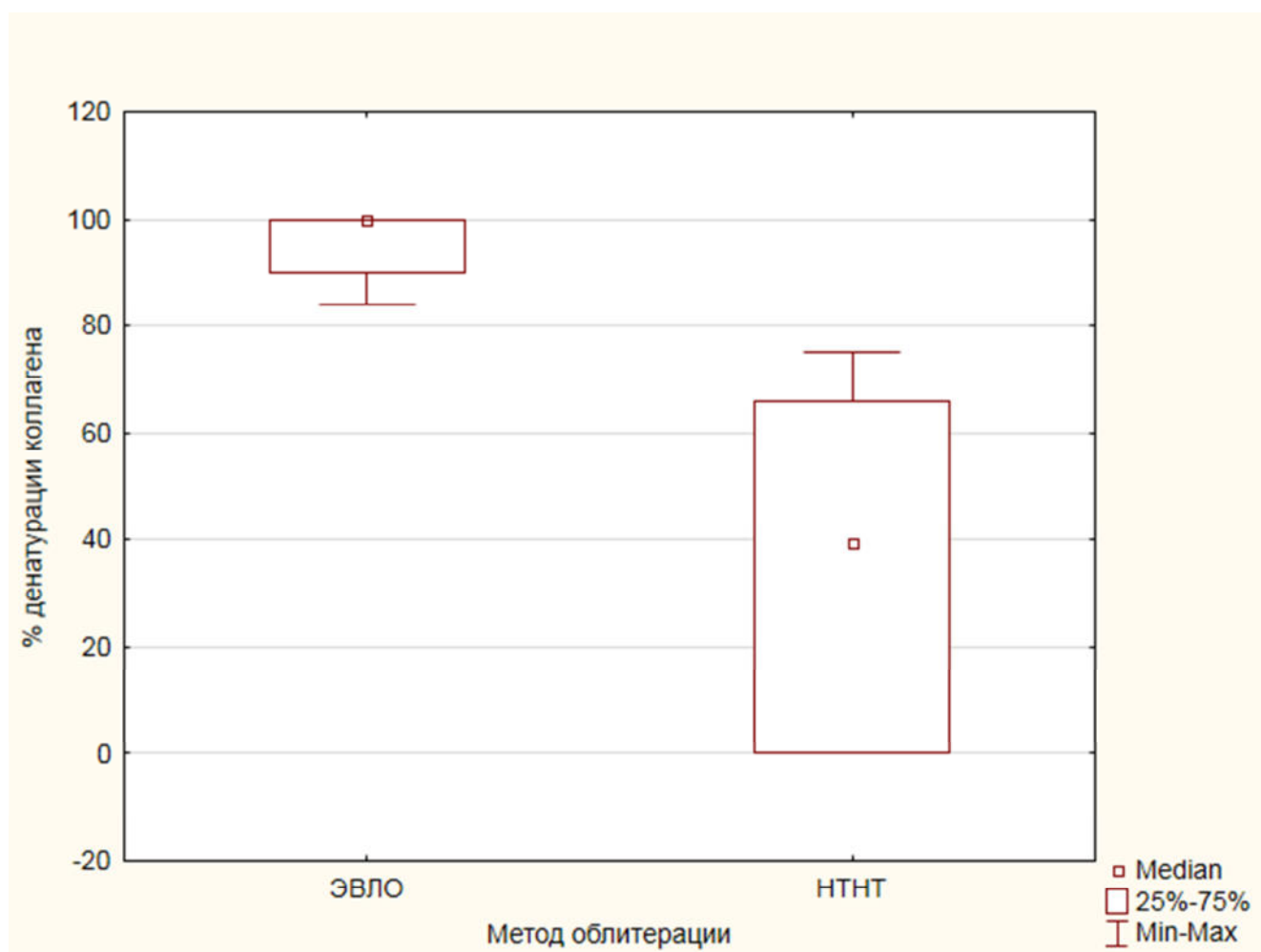


Рисунок 3.3.2. Диаграмма, отражающая процент денатурации коллагена венозной стенки на 7 сутки после воздействия ЭВЛО и HTHT.

3.4. Отдаленные результаты экспериментального исследования (100 сутки)

На рисунке 3.4.1 представлена гистологическая картина образцов вен, полученных на 100 сутки после эксперимента.

При секции вены, оперированные методом ЭВЛО, не дифференцировались. По этой причине на гистологическое исследование забирался весь сосудисто-нервный пучок на протяжении 100 мм. Ни в одном из восьми образцов, полученных на 100 сутки после ЭВЛО, не выявлено вен с сохранной общей структурой. Определялись лишь очаги неоангиогенеза мелких сосудов в области коагуляции, очаги фиброза и кальцинаты (рис 3.4.1 А и Б). Функциональных вен с признаками кровотока не выявлено.

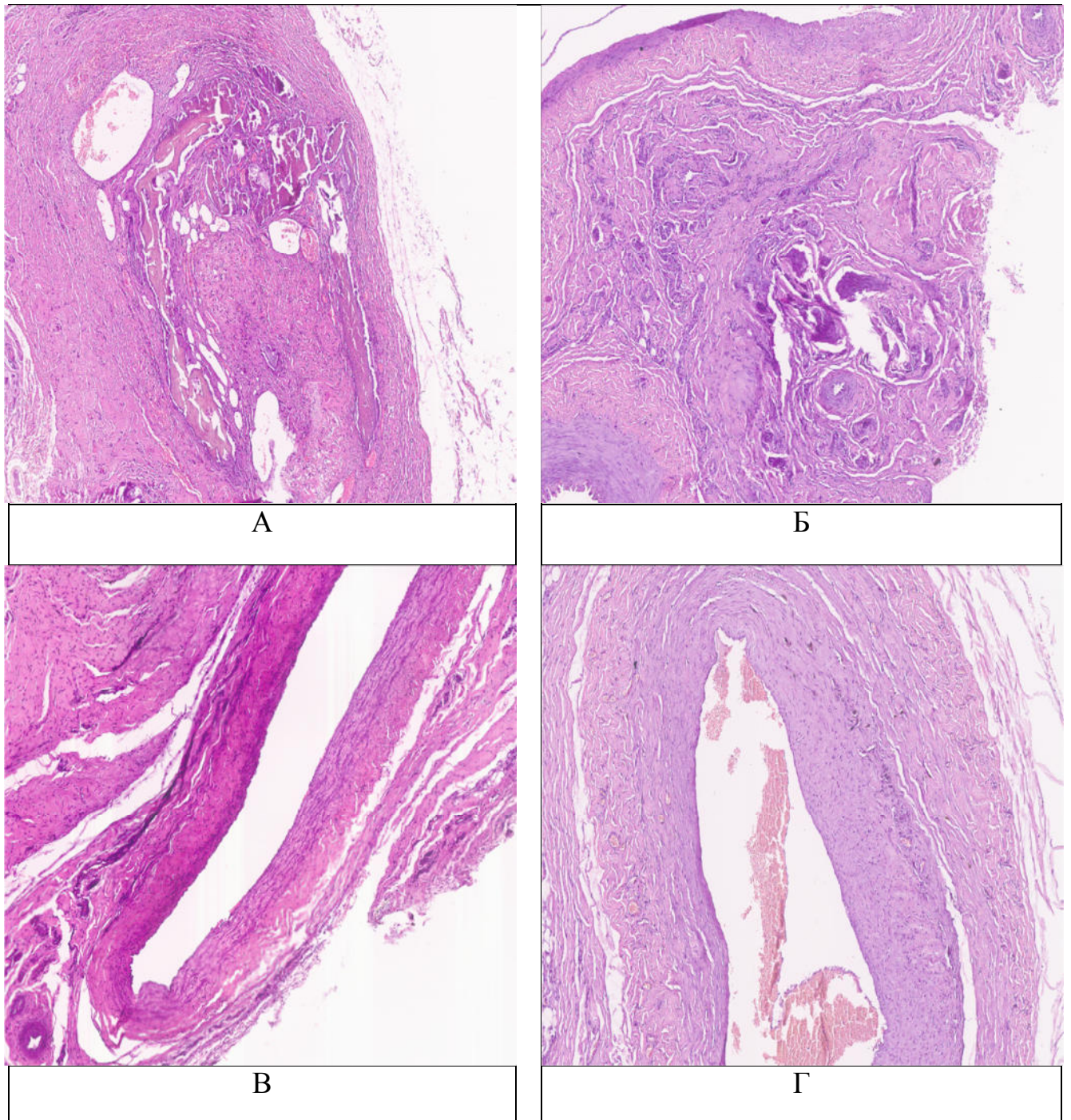


Рисунок 3.4.1. Стенка вены на 100 сутки после ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом (А), ЭВЛО радиальным световодом Biolitec (Б), цианоакрилатной облитерации системой Venaseal (В), механохимической облитерации системой Flebogrif (Г). Окраска гематоксилином и эозином, x100.

Из девяти образцов вен, полученных на 100 сутки после НТНТ, в четырех образцах (по два образца для механохимической и цианоакрилатной облитераций) общая структура вен сохранена, стенка вены интактна, в просвете определяются эритроциты. С высокой вероятностью можно говорить о функционирующих венах (рис 3.4.1 В и Г). В оставшихся трех образцах механохимической облитерации системой Flebogrif вен с сохраненной общей структурой не определяется. Выявлено очаги фиброза, склероза с макрофагами. В двух образцах цианоакрилатной облитерации системой Venaseal выявлен тонкостенный сосуд, просвет которого заполнен клеем, прорастающим соединительной тканью. При дополнительной окраске данных образцов по Ван Гизону выявлены макрофаги, фагоцитирующие часть клея (рис. 3.4.2). Это может свидетельствовать о том, что цианоакрилатный клей в просвете вены резорбируется.

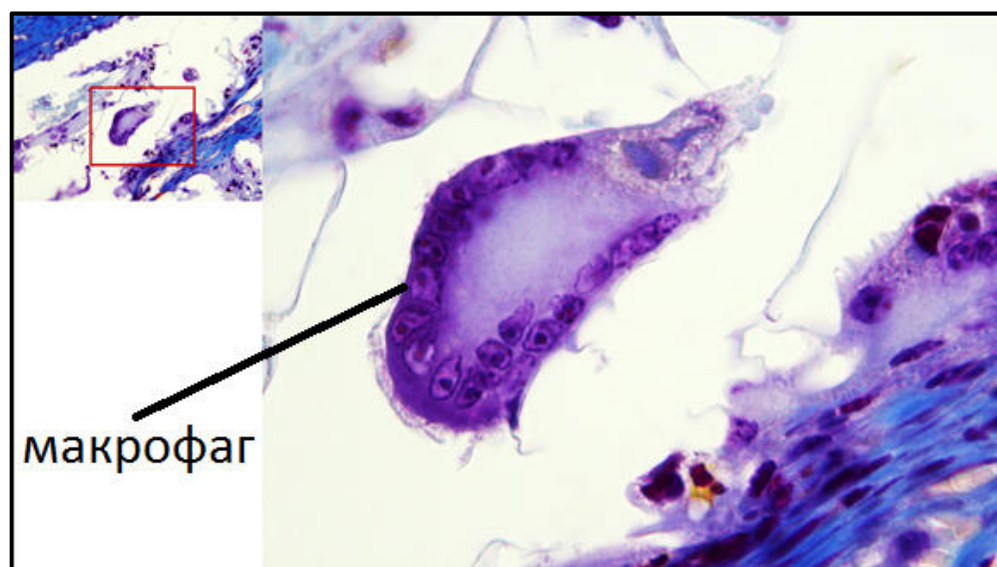


Рисунок 3.4.2. Макрофаги на поверхности цианоакрилатного клея. Окраска по Ван Гизону, x400.

Таким образом, на основании данных, полученных в результате экспериментального исследования, можно сделать вывод, что ЭВЛО независимо от типа световода вызывает повреждение всех трех слоев и полное разрушение коллагенового каркаса венозной стенки. При этом термическое повреждение распространяется и на паравазальную клетчатку. Отличительной особенностью

ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием является более полное, равномерное повреждение венозной стенки и отсутствие лейкоцитарной инфильтрации венозной стенки в послеоперационном периоде. Регулярные пригорания радиального световода Biolitec в процессе облитерации приводили к отрыву вены по типу инвагинационного стриппинга в 2 случаях. Вероятно, другим исходом пригорания защитной колбы является фрагментация световода при его экстракции.

НТНТ вызывают частичное, неравномерное повреждение венозной стенки, которое распространяется на интиму и медию. Разрушение коллагенового каркаса также носит неравномерный характер. В послеоперационном периоде возникает выраженная лейкоцитарная инфильтрация меди, наблюдаются сохраненные сегменты интимы. В отличие от ЭВЛО, на 100 сутки после НТНТ выявлены как полностью облитерированные, так и функциональные вены. Также на 100 сутки после облитерации вены системой Venaseal получены признаки резорбции цианоакрилатного клея.

ГЛАВА IV

КОМПЛЕКСНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ

В день операции проводился повторный осмотр пациента с УЗАС нижних конечностей в положении «стоя» по стандартизованной методике [8, 15]. При ультразвуковом осмотре исключался тромбоз глубоких и поверхностных вен обеих нижних конечностей. Далее определялась нижняя точка рефлюкса по стволу БПВ. Как правило, она находится в месте впадения крупного притока. В случае h-типа или s-типа БПВ, отмечалось место выхода вены из фасциального футляра. Патологическим считался рефлюкс длительностью более 0,5 секунды.

Для определения патологического рефлюкса использовалась стандартизованная проба дистальной компрессии-декомпрессии [42].

При необходимости размечались варикозно расширенные притоки на бедре и голени для минифлебэктомии (рис. 4.1).



Рисунок 4.1. Разметка подкожных варикозно расширенных вен для минифлебэктомии.

При суммарном балле по шкале Caprini 3-4 проводилась профилактика венозного тромбоза препаратом Эноксапарин в дозировке 4000 анти-Ха МЕ за 1 час до операции.

После стандартной антисептической обработки операционного поля под ультразвуковым контролем ствол БПВ пунктировался в нижней точке рефлюкса (но не ниже верхней трети голени) иглой размером 16 G. Во время пункции ультразвуковой датчик устанавливался параллельно пунктируемой вене. Это позволяло контролировать ход иглы, не теряя из вида вену, что исключало лишние колющие движения иглы, повторные проколы, избыточную травматизацию тканей (рис. 4.2А и 4.2Б).



А



Б

Рисунок 4.2. Пункция ствола БПВ (А), поступление крови по спунктированной вене (Б).

Далее в вену по Сельдингеру вводился интродьюсер (рис. 4.3). Световод проводился в вену через интродьюсер до сафено-фemorального соустья.



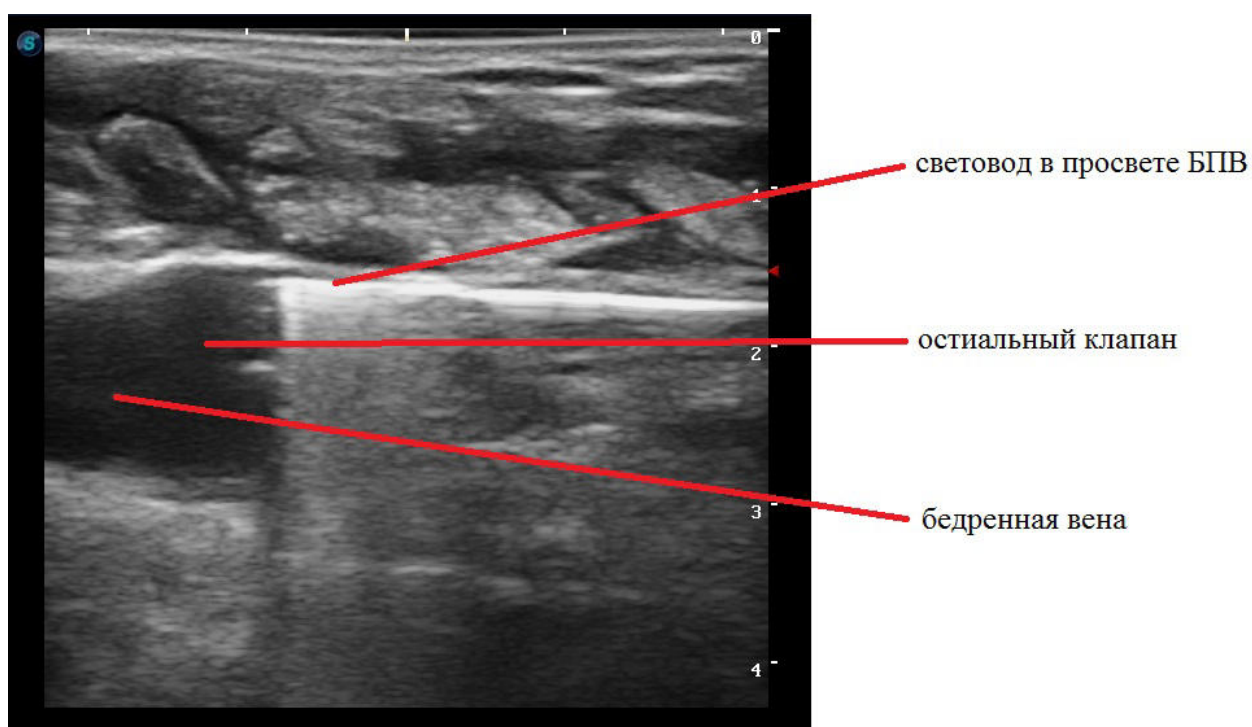
Рисунок 4.3. Установка интродьюсера в БПВ по Сельдингеру.

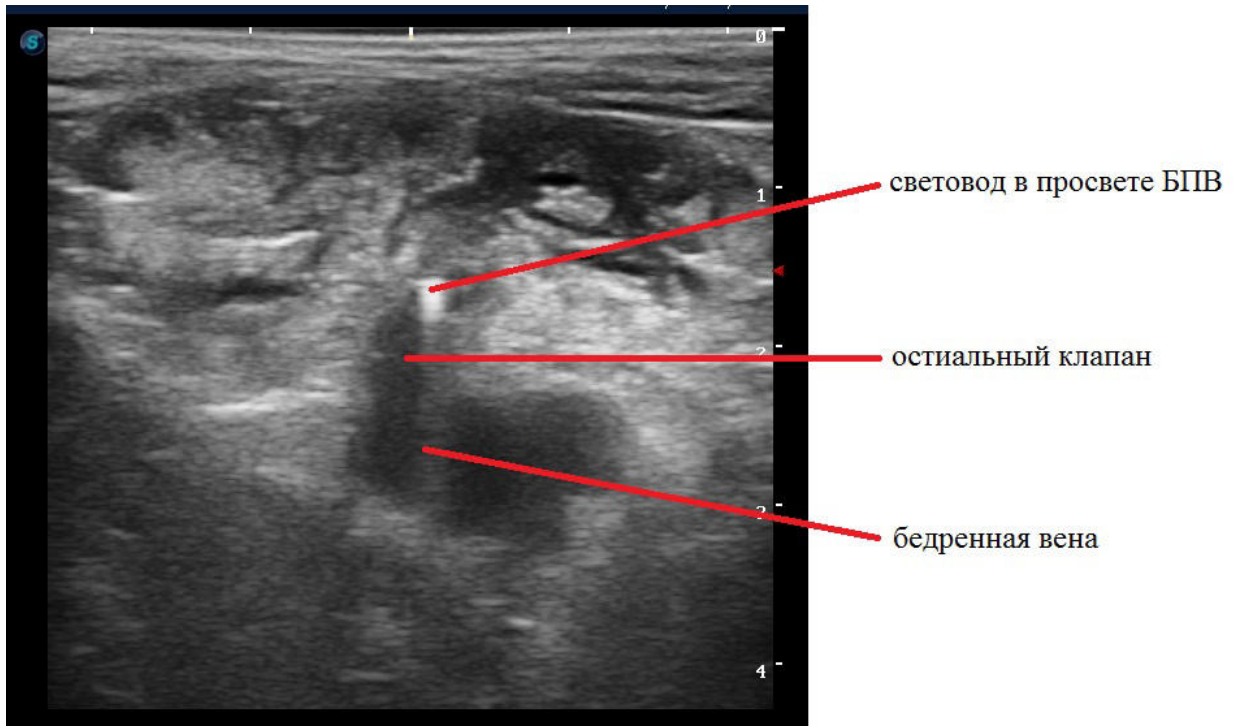
Движение световода по вене должно быть беспрепятственным и проводиться строго под ультразвуковым контролем. В случае, если световод упирался в вену, проводилась корректировка положения световода в вене надавливанием чрескожно на световод в дистальной части в необходимом направлении (рис. 4.4).



Рисунок 4.4. Проведение лазерного световода в БПВ.

Рабочая часть световода позиционировалась возле остиального клапана. Контроль позиции световода проводился тремя способами: 1 – визуализация кончика световода в продольном (параллельно вене) положении ультразвукового датчика (рис. 4.5А); 2 – визуализация кончика вены в поперечном положении ультразвукового датчика (рис. 4.5Б); 3 – визуализация пилотного луча в проекции головки световода в паховой области (рис. 4.5В). Отсутствие пилотного луча в паховой области при визуализации световода в просвете БПВ в области СФС может говорить о том, дистальный конец световода сместился в бедренную вену. В таком случае положение световода корректировалось до появления пилотного луча. ЭВЛО начиналась только строго после тройного контроля положения рабочей части световода во избежание термического повреждения глубоких вен.





Б



В

Рисунок 4.5. Позиционирование световода в области СФС. Ультразвуковой контроль световода в продольном направлении (А), поперечном направлении (Б). Контроль пилотного луча лазерного излучения в паховой области (В).

Перед началом тумесцентной анестезии интродюсер извлекался из вены для предотвращения его термического повреждения при ЭВЛО (рис. 4.6).

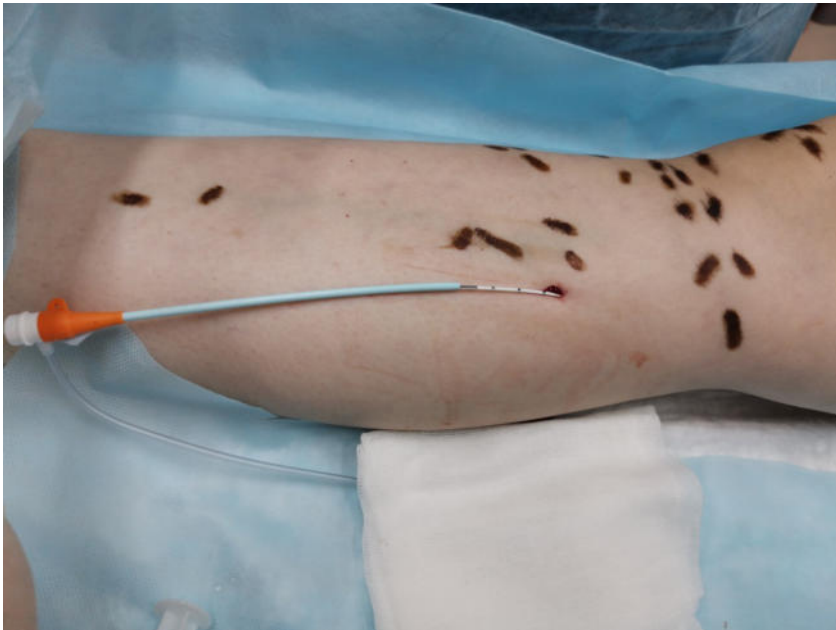


Рисунок 4.6. Извлечение интродюсера из вены перед тумесцентной анестезией.

Тумесцентная анестезией выполнялась под ультразвуковым контролем 0,06% раствором лидокаина с 5% раствора натрия гидрокарбоната, без добавления адреналина. По нашему опыту, адреналин не влияет на качество анестезии. При этом возможны побочные эффекты в виде тахикардии, повышения артериального давления, тревожности. Натрия бикарбонат снижает болезненное чувство распираания при инфильтрации [22]. Во время пункции и проведения анестезии ультразвуковой датчик также устанавливался параллельно вене для одновременного контроля вены с лазерным волокном и хода иглы.



Рисунок 4.7. Выполнение тумесцентной анестезии под ультразвуковым контролем.

Игла подводилась вплотную к вене для более прицельного введения анестетика и равномерного его распределения в фасциальном футляре. При этом нужно избегать касания иглой вены со световодом для предотвращения повреждений световода.

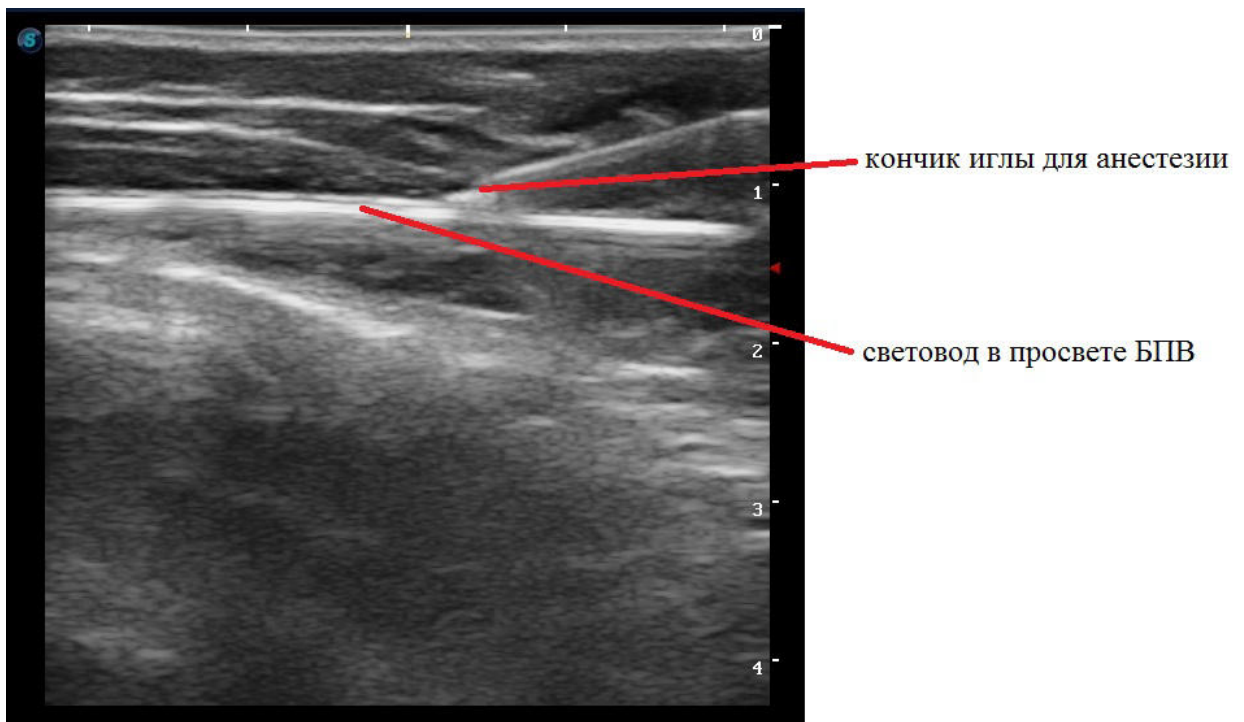


Рисунок 4.8. Одновременная ультразвуковая визуализация световода и иглы для анестезии в продольном срезе.

Анестетик подавался до полного обжата лазерного волокна веней. При необходимости проводились дополнительные проколы и анестезия по ходу вены с лазером для более равномерного распределения анестетика. Инфильтрация проводилась от дистального участка (места пункции вены) к проксимальному (СФС). В конце анестезии проводился ее ультразвуковой контроль: вена со всех сторон должна быть обжата вокруг световода, окружена анестетиком. Эффективной считалась анестезия, при которой радиус тумесцента во всех направлениях относительно световода составлял не менее 10 мм. Особого внимания уделялось отжатию БПВ от бедренной вены для исключения ее термического повреждения.

Перед началом облитерации световод позиционировался повторно возле остиального клапана.

Эндовенозная лазерная облитерация проводилась под ультразвуковым контролем при длине волны лазерного излучения 1470 нм, мощности лазерного излучения - 6 Вт, автоматической экстракции световода со скоростью 0,75 мм/с.

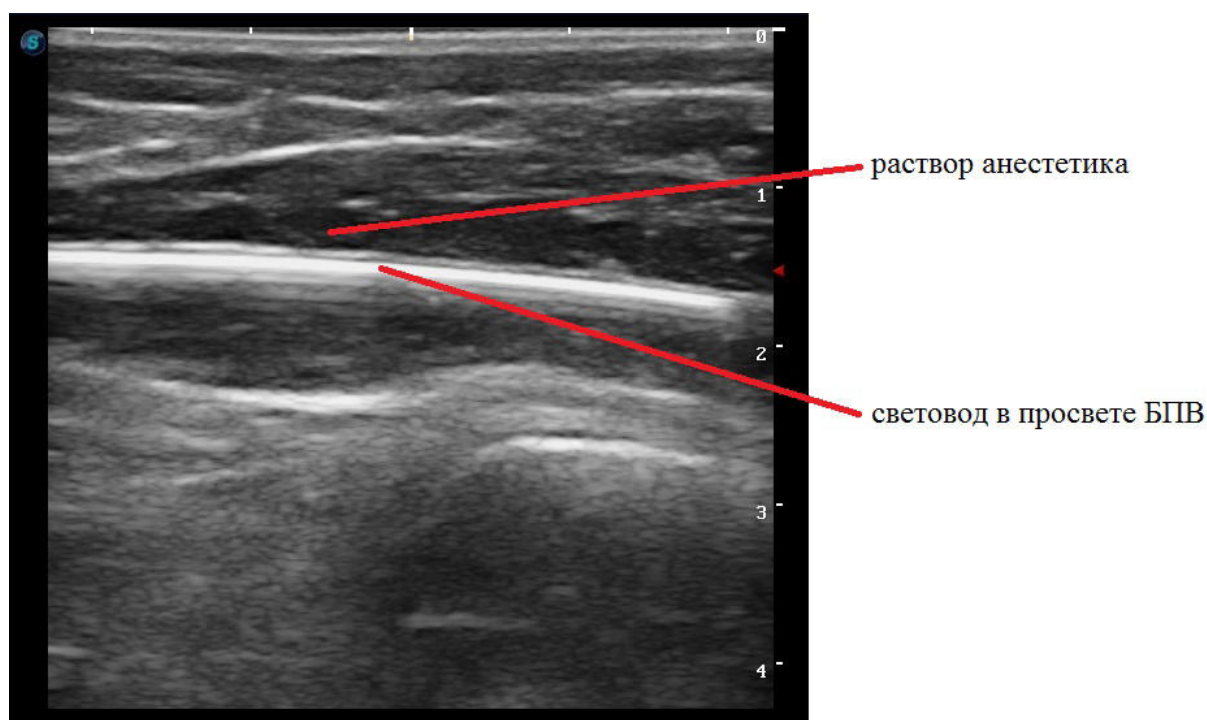
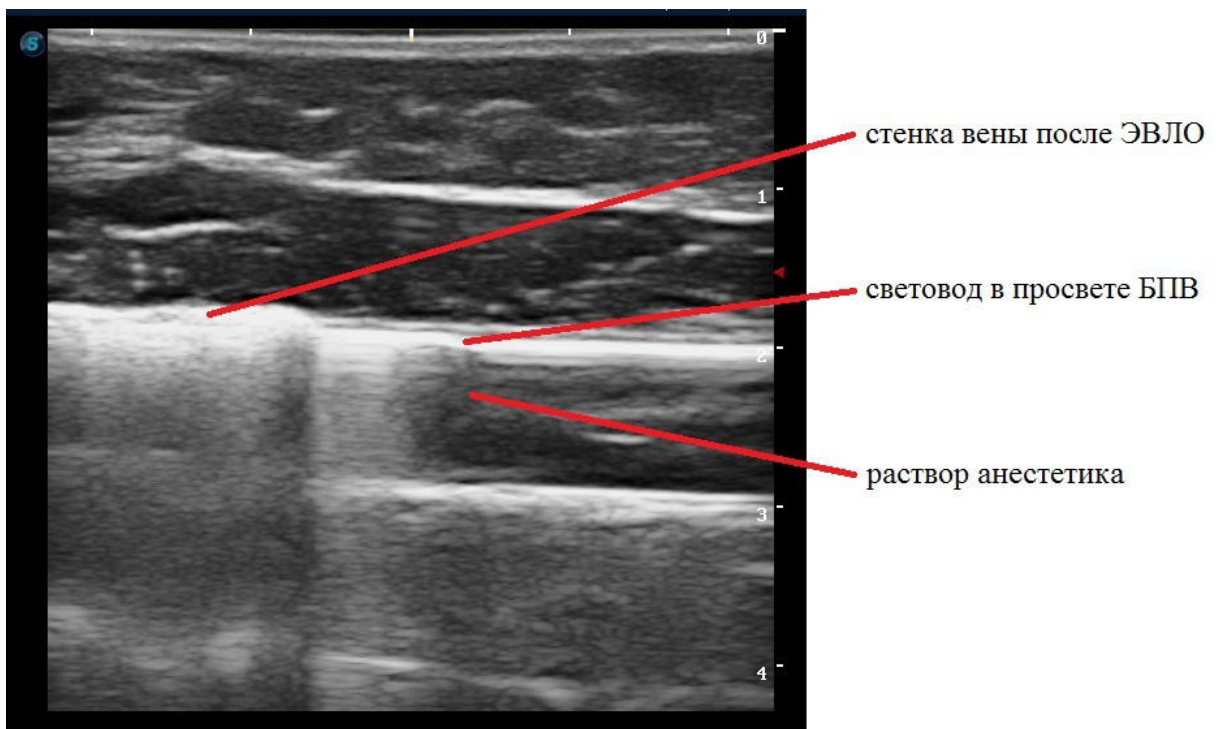


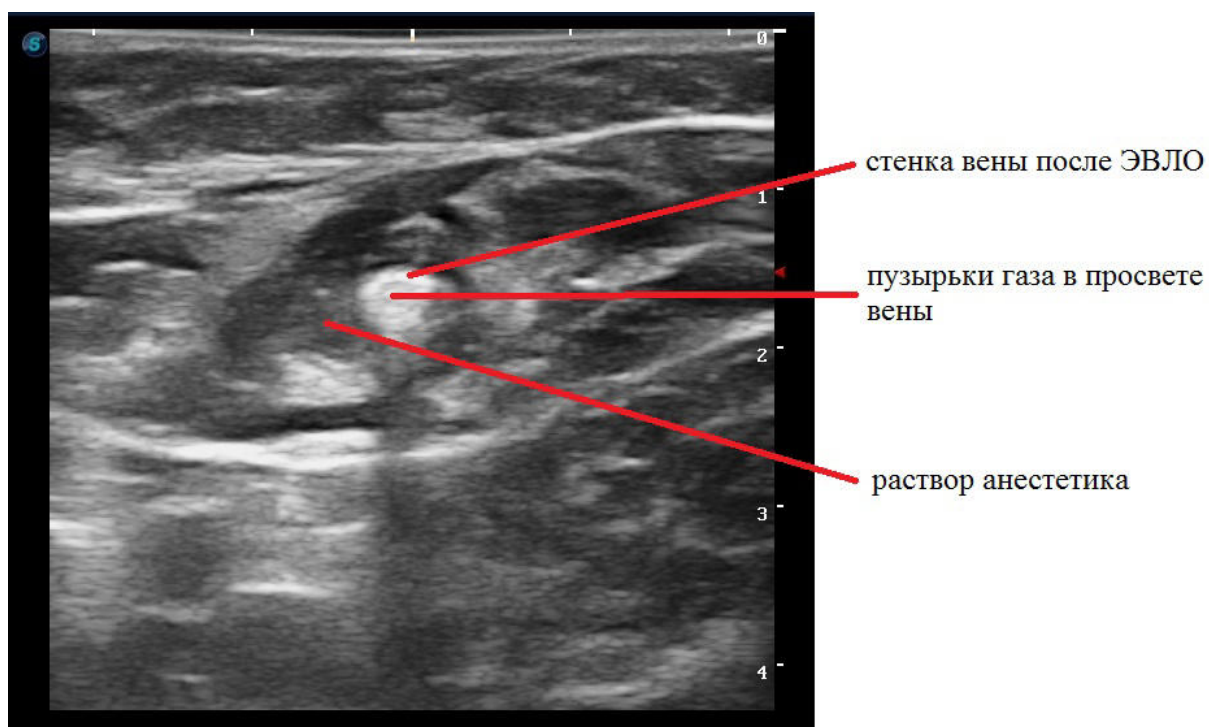
Рисунок 4.9. Ультразвуковая визуализация световода, окруженного раствором анестетика, в продольном срезе.

На всем протяжении выполнялся контроль пригорания головки световода методом ручной экстракции. Все случаи пригорания световода озвучивались вслух, медицинская сестра фиксировала их в карте. Лазерная облитерация выполнялась только на субфасциальном сегменте ствола БПВ. Надфасциальные сегменты вены удалялись методом минифлебэктомии.

После окончания ЭВЛО головка радиального световода фотографировалась для контроля нагара на рабочей части. В конце процедуры проводился повторный ультразвуковой осмотр вены для контроля полноты ее обработки и наличия/отсутствия особенностей.

Стенка вены после ЭВЛО представляет собой гиперэхогенный тяж при продольном ультразвуковом контроле (рис. 4.10А) и гиперэхогенное кольцо при поперечном ультразвуковом контроле (рис. 4.10Б).

**А**



Б

Рисунок 4.10. Ультразвуковая визуализация процесса ЭВЛО и контроль рабочей части световода в продольном срезе (А), ультразвуковая картина вены после ЭВЛО в поперечном срезе (Б).

Во всех случаях при необходимости выполнялась минифлебэктомия варикозно расширенных притоков.



Рисунок 4.11. Минифлебэктомия варикозно расширенных притоков.

После окончания операции конечность повторно обрабатывалась раствором антисептиков, накладывались асептические повязки на проколы и вдоль коагулированной вены. Компрессионный чулок 2 класса компрессии стандарта RAL-GZ 387 назначался на 2 недели: в 1 день – круглосуточное ношение, далее - в дневное время.

При риске ВТЭО 3-4 балла по шкале Caprini, назначались НМГ в профилактических дозах сроком до 10 дней. Пациенты получали медикаментозную терапию для лечения сопутствующих заболеваний. Повторные осмотры с УЗАС нижних конечностей проводились на 1, 14, 60 и 180 сутки после операции. В 1 сутки проводилась также асептическая перевязка оперированной конечности.

Начиная со 2 суток в течение 14 дней пациент самостоятельно проводил оценку боли по ВАШ в одно и то же время (вечером перед сном).

В послеоперационном периоде пациентам рекомендовалась ежедневная активная ходьба 5-7 тысяч шагов в день.

Таким образом, единый протокол предоперационного обследования, ЭВЛО и послеоперационного ведения пациентов позволяет получить однородные результаты лечения.

ГЛАВА V

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО
КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего прооперировано 62 нижние конечности у 59 пациентов: по 31 конечности в группе ЭВЛО радиальным световодом Biolitec (группе «R») и группе ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием (группе «С»).

Наиболее часто встречающимся симптомом была усталость в пораженной конечности: 17 (55%) пациентов в группе «R» и 19 (61%) пациентов в группе «С». При этом отличие от здоровой конечности усиливалось к вечеру.

У 7 пациентов в группе «R» и 5 пациентов в группе «С» течение ВБВНК было бессимптомным. Основной жалобой пациентов в этом случае был выраженный косметический дефект.

Статистических значимых отличий между группами «R» и «С» по предоперационной симптоматике не выявлено при $p < 0,05$ (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Симптоматика пациентов перед ЭВЛО

Симптомы	группа «R», n	группа «С», n	p - значение
Нет симптомов	7	5	$p = 0,521$ $\chi^2 = 0,413$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$
Беспокойные ноги	4	2	$p = 0,391$ $\chi^2 = 0,738$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$
Усталость в ноге	17	19	$p = 0,607$ $\chi^2 = 0,265$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$
Тяжесть в ноге к вечеру	9	8	$p = 0,776$ $\chi^2 = 0,081$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$
Ноющие боли в ноге	11	10	$p = 0,789$ $\chi^2 = 0,072$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$

Продолжение таблицы 5.1

Отечность голени к вечеру	5	7	p = 0,521 x ² = 0,413 x ² _{кр.} 3,841, df 1
Судороги в мышцах голени	4	5	p = 0,719 x ² = 0,130 x ² _{кр.} 3,841, df 1

Общее количество осмотренных и проанализированных пациентов в контрольные сроки в группе «R» составило 31 пациент в 1 первые сутки, 29 в 14 сутки, 22 в 60 сутки и 27 в 180 сутки. В группе «С» явка пациентов в контрольные сроки составила 31 пациент в 1 первые сутки, 30 в 14 сутки, 24 в 60 сутки и 28 в 180 сутки. Статистически значимых отличий по явке в контрольные сроки наблюдения между группами не выявлено ($p < 0,05$).

На рисунке 5.1 представлены фотографии световодов после ЭВЛО радиальным световодом Biolitec (А) и модифицированным цилиндрическим световодом с рfте-покрытием (Б).

При ЭВЛО радиальным световодом Biolitec наблюдалось пригорание защитной колбы световода во всех случаях, медиана составила 11 пригораний за операцию (межквартильный диапазон 7 – 14). Стоит отметить, что при ультразвуковом контроле процесса облитерации пригорание световода выглядит как внезапная остановка хода световода в вене при сохраняющейся автоматической экстракции световода. Через несколько секунд на экране визуализируется натяжение вены (смещение вены по ходу экстракции) и рабочей части световода. При такой картине выполнялась дополнительная ручная экстракция световода, иногда требующая существенных усилий. В некоторых случаях пригоревший к вене световод отлипал самостоятельно (в этом случае пригорание не засчитывалось). На экране ультразвукового аппарата это выглядело как рывкообразное движение световода. При этом проскальзывание световода могло достигать 5 и более миллиметров, то есть участок вены такой длины оставался без лазерного воздействия.



А



Б

Рисунок 5.1. Радиальный световод Violitec (А) и модифицированный цилиндрический световод (Б) после ЭВЛО.

При ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом пригорания защитной колбы полностью отсутствовали. Движение световода было плавным, равномерным. При ультразвуковом контроле остановок, рывков световода не визуализировалось. Отличия в количестве пригораний световода в вене были статистически значимы при $p < 0,001$ (рис. 5.2).

Нагар на рабочей части радиального световода Violitec не пропускает пилотный луч (рис. 5.1А). На наш взгляд нагар на поверхности защитной колбы световода, поглощая энергию лазерного излучения в процессе ЭВЛО, может привести не только к потере суммарной плотности энергии лазерного излучения, реканализации вены после ЭВЛО, но и повреждению (фрагментации) защитной колбы световода вследствие перегрева ее колбы.

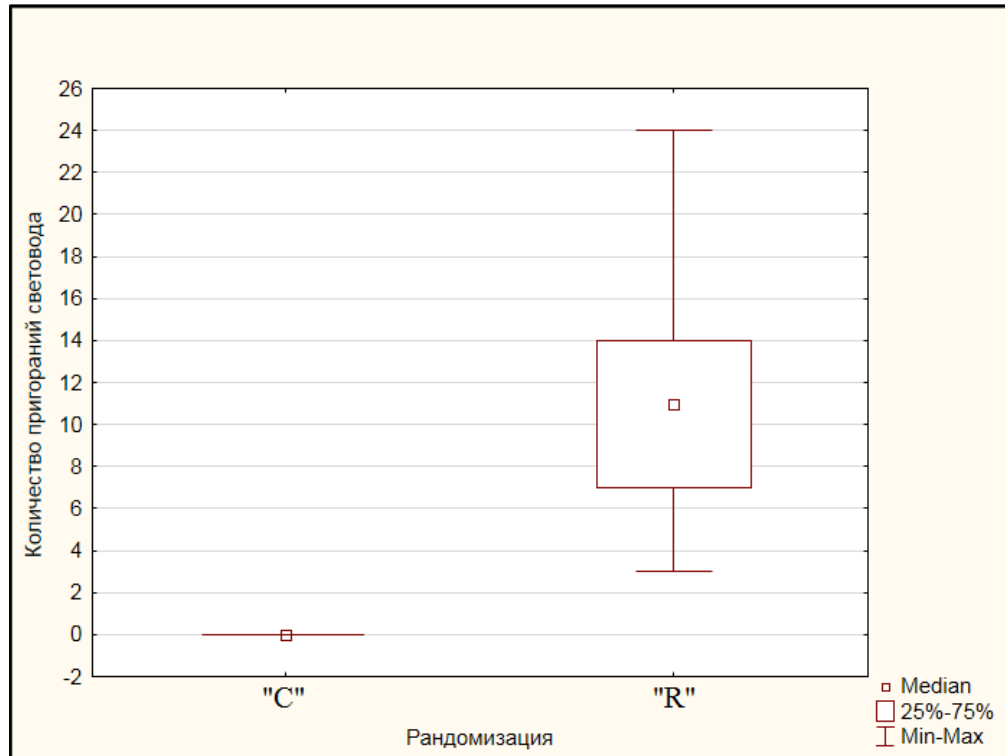


Рисунок 5.2. Количество пригораний световода к вене при ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe покрытием («C») и радиальным световодом Biolitec («R»).

Характеристика послеоперационных осложнений представлена в таблице 5.2.

В одном случае в группе «R» при 6 месячном осмотре выявлен рецидив варикозной болезни по передней добавочной вене. Выполнена изолированная ЭВЛО вены.

У 2 пациентов в группе «R» и 1 пациента в группе «C» наблюдались единичные остаточные (резидуальные) варикозно расширенные вены. На двухмесячном осмотре выполнена склерооблитерация варикозно расширенных притоков 1% раствором полидоканола.

Наиболее частым осложнением ЭВЛО были экхимозы по ходу коагулированной вены: 21 (68%) в группе «R» и 19 (61%) в группе «C». Экхимозы не потребовали дополнительных манипуляций, купировались самостоятельно в сроке наблюдения до 2 месяцев.

Парестезии по ходу коагулированной вены в виде онемения и покалывания наблюдались у 12 пациентов в группе «R» и у 4 пациентов в группе «C»,

купились самостоятельно в сроке наблюдения 2-6 месяцев. Отличия между группами были статистически значимы при $p < 0,05$.

В одном случае в группе «R» на 14 сутки выявлено пролабирование верхушки термоиндуцированного тромба из большой подкожной вены в бедренную вену на 60% просвета вены, длина пролабирующей головки тромба составила 24 мм (ЕНІТ 3). Пациенту был назначен препарат Ривароксабан сроком на 2 месяца (первые 2 недели в дозировке 30 мг в сутки, далее 20 мг в сутки) [23]. В динамике отмечен полный регресс тромба в бедренной вене.

У одного пациента в группе «R» на 5 сутки появились жалобы на покраснение, шнуroidное уплотнение, болезненность по ходу вен на оперированном бедре. При УЗАС конечности выявлен тромбофлебит неварикозного притока облитерированной БПВ. Назначен Нимесулид 100 мг внутрь по 1 таблетке 2 раза в сутки на 7 дней, местно – холод у раза с сутки (утром и вечером) на 7 дней. На 2-х недельном осмотре жалоб не было.

Таблица 5.2

Осложнения ЭВЛО

	группа «R», n	группа «С», n	p-значение
Рецидив болезни	1	0	$p = 0,314$ $\chi^2 = 1,016$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$
Резидуальные варикозно расширенные вены	2	1	$p = 0,554$ $\chi^2 = 0,350$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$
Экхимозы по ходу коагулированной вены	21	19	$p = 0,596$ $\chi^2 = 0,282$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$
Парестезия по ходу коагулированной вены	12	4	$p = 0,021$ $\chi^2 = 5,391$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$
ЕНІТ	1	0	$p = 0,314$ $\chi^2 = 1,016$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$
Тромбофлебит	1	0	$p = 0,314$ $\chi^2 = 1,016$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$

Результаты полного цикла (180 дней) наблюдения за пациентом представлены на рисунке 5.3. На рисунке 5.3А – промаркированные варикозно расширенные вены перед ЭВЛО. На рисунке 5.3Б представлена нижняя конечность пациента через сутки после ЭВЛО с умеренно выраженными экхимозами по ходу коагулированной вены. На рисунках 5.3В, Г, Д – фото оперированной конечности на 14 сутки, 2 месяца, 6 месяцев соответственно.

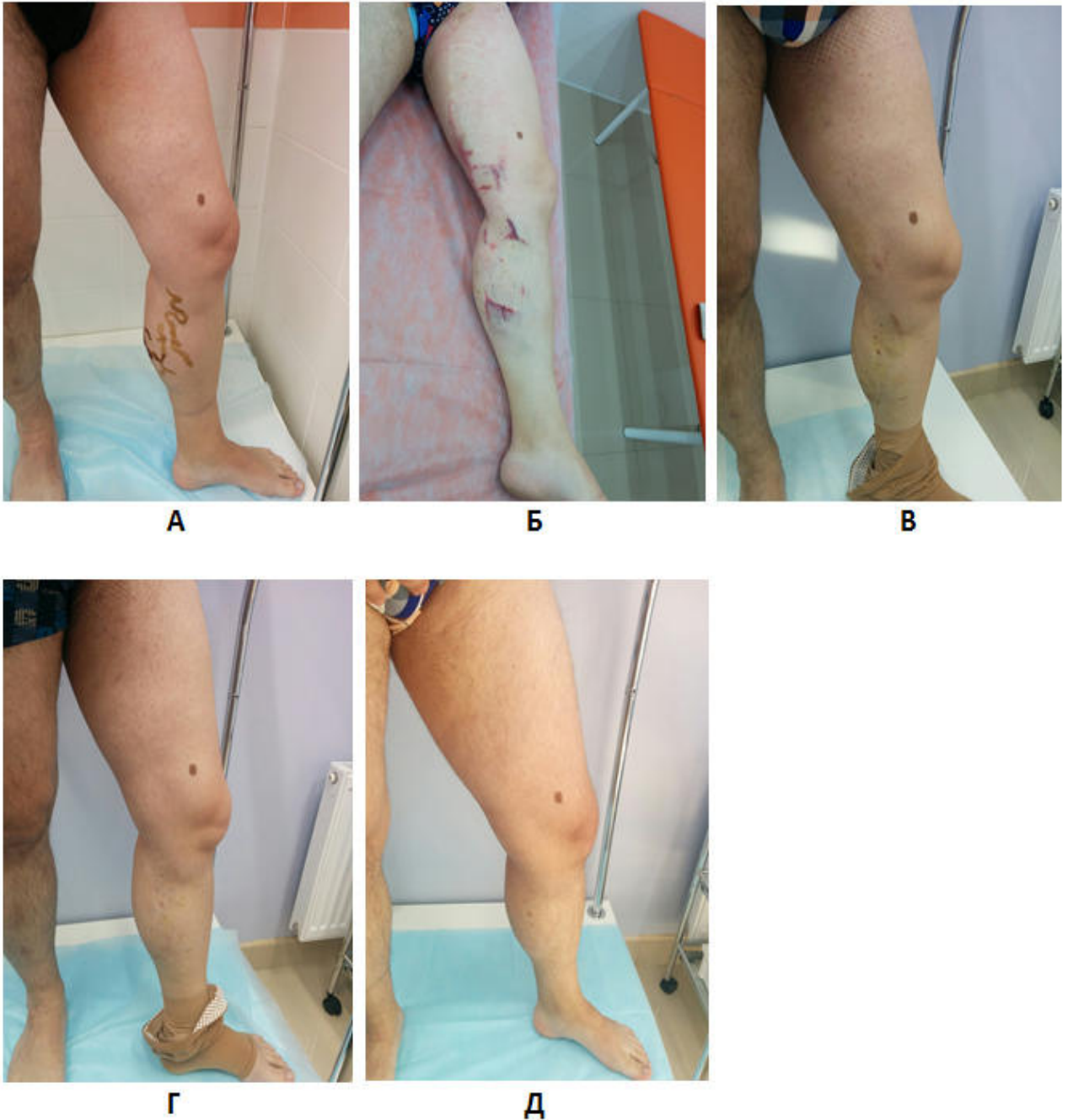


Рисунок 5.3. Фото нижней конечности пациента перед ЭВЛО (А), через сутки после ЭВЛО (Б), через 14 дней после ЭВЛО (В), через 2 месяца после ЭВЛО (Г), через 6 месяцев после ЭВЛО (Д).

Выраженность болевого синдрома по ходу коагулированной вены оценивалась по ВАШ (приложение № 7). Для исключения болевых ощущений, вызванных проколами иглы при выполнении тумесцентной, оценка боли проводилась с первых суток после ЭВЛО (день операции не учитывался). Для исключения болевых ощущений и дискомфорта, вызванных ношением компрессионного трикотажа, оценка боли пациентами производилась перед сном после его снятия.

Статистические данные по выраженности болевого синдрома в группах представлены в таблице 5.3. Отличия между группами «R» и «С» были статистически значимы в каждые сутки, кроме 2 и 6 суток.

Таблица 5.3

Динамика интенсивности болевого синдрома по ходу коагулированной вены по
ВАШ

Сутки	Группа «R»	Группа «С»	p – значение (M-W U test)
1	3 (2, 4)	2 (1, 4)	0,0366
2	3 (1, 4)	1 (0, 3)	0,0512
3	2 (1, 4)	1 (0, 2)	0,0096
4	2 (0, 4)	1 (0, 2)	0,0359
5	2 (0, 3)	1 (0, 1)	0,0366
6	1 (0, 2)	0 (0, 1)	0,0546
7	1 (0, 3)	0 (0, 1)	0,0170
8	1 (0, 2)	0 (0, 1)	0,0127
9	1 (0, 2)	0 (0, 1)	0,0106
10	1 (0, 2)	0 (0, 1)	0,0170
11	1 (0, 2)	0 (0, 1)	0,0096
12	1 (0, 2)	0 (0, 0)	0,0104
13	0 (0, 1)	0 (0, 0)	0,0341
14	0 (0, 1)	0 (0, 0)	0,0312

Максимальный балл по ВАШ наблюдался в первые сутки после ЭВЛО независимо от типа световода. При этом боль была незначительная и

представляла собой дискомфорт по ходу коагулированной вены при ходьбе. Ни в одном случае не потребовалось медикаментозное купирование боли.

С учетом того, что жалобы при ВБВНК не являются патогномоничными, мы провели повторную оценку жалоб, выявленных перед ЭВЛО при 6 месячном визите. При сравнении симптомов пациентов в группе «R» до ЭВЛО и через 6 месяцев после ЭВЛО выявлены статистически значимые отличия по ряду параметров: отсутствие симптомов, усталость в ноге, тяжесть в ноге к вечеру, ноющие боли в ноге (табл. 5.4).

Таблица 5.4

Динамика симптомов пациентов в группе «R»

Симптомы	перед ЭВЛО, n	через 6 месяцев после ЭВЛО, n	p - значение
Нет симптомов	7	25	$p < 0,001$ $\chi^2 = 20,925$ $\chi^2_{кр.} 6,635, df 1$
Беспокойные ноги	4	2	$p = 0,391$ $\chi^2 = 0,738$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$
Усталость в ноге	17	2	$p < 0,001$ $\chi^2 = 17,075$ $\chi^2_{кр.} 6,635, df 1$
Тяжесть в ноге к вечеру	9	1	$p = 0,006$ $\chi^2 = 7,631$ $\chi^2_{кр.} 6,635, df 1$
Ноющие боли в ноге	11	2	$p = 0,005$ $\chi^2 = 7,884$ $\chi^2_{кр.} 6,635, df 1$
Отечность голени к вечеру	5	1	$p = 0,086$ $\chi^2 = 2,952$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$
Судороги в мышцах голени	4	0	$p = 0,039$ $\chi^2 = 4,276$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$

При анализе динамики симптомов в группе «С» через 6 месяцев после ЭВЛО выявлены статистически значимые отличия по всем симптомам, кроме симптома беспокойных ног (табл. 5.5).

Таблица 5.5

Динамика симптомов пациентов в группе «С»

Симптомы	перед ЭВЛО, n	через 6 месяцев после ЭВЛО, n	p - значение
Нет симптомов	5	26	p < 0,001 $\chi^2 = 28,452$ $\chi^2_{кр.} 6,635, df 1$
Беспокойные ноги	2	0	p = 0,151 $\chi^2 = 2,067$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$
Усталость в ноге	19	3	p < 0,001 $\chi^2 = 18,036$ $\chi^2_{кр.} 6,635, df 1$
Тяжесть в ноге к вечеру	8	0	p = 0,003 $\chi^2 = 9,185$ $\chi^2_{кр.} 6,635, df 1$
Ноющие боли в ноге	10	1	p = 0,003 $\chi^2 = 8,952$ $\chi^2_{кр.} 6,635, df 1$
Отечность голени к вечеру	7	1	p = 0,024 $\chi^2 = 5,167$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$
Судороги в мышцах голени	5	0	p = 0,020 $\chi^2 = 5,439$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$

При сравнении групп «R» и «С» по симптоматике через 6 месяцев после ЭВЛО статистических отличий не было выявлено ни по одному из показателей (табл. 5.6).

Таблица 5.6

Симптоматика пациентов через 6 месяцев после ЭВЛО

Симптомы	группа «R», n	группа «С», n	p - значение
Нет симптомов	25	26	p = 0,740 $\chi^2 = 0,111$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$
Беспокойные ноги	2	0	p = 0,151 $\chi^2 = 2,067$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$
Усталость в ноге	2	3	p = 0,641 $\chi^2 = 0,218$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$
Тяжесть в ноге к вечеру	1	0	p = 0,314 $\chi^2 = 1,016$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$
Ноющие боли в ноге	2	1	p = 0,554 $\chi^2 = 0,350$ $\chi^2_{кр.} 3,841, df 1$
Отечность голени к вечеру	1	1	p = 1,000
Судороги в мышцах голени	0	0	p = 1,000

При каждом визите пациентов в клинику им выставлялся диагноз по международной клинической классификации хронических заболеваний вен

(СЕАР). При сравнительном анализе групп по классификации СЕАР статистически значимых различий не выявлено (табл. 5.7)

Таблица 5.7

Динамика групп по классификации СЕАР

Визит	группа «R», диагноз по СЕАР	группа «С», диагноз по СЕАР	р - значение
до ЭВЛО	С2 – 31 (100%)	С2 – 31 (100%)	1,000
1 сутки после ЭВЛО	С0 – 6 (19%) С1 – 23 (75%) С2 – 2 (6%)	С0 – 4 (13%) С1 – 26 (84%) С2 – 1 (3%)	0,633
14 суток после ЭВЛО	С0 – 8 (27,5%) С1 – 19 (65,5%) С2 – 2 (7%)	С0 – 6 (20%) С1 – 23 (76,5%) С2 – 1 (3,5%)	0,612
2 месяца после ЭВЛО	С0 – 5 (23%) С1 – 15 (68%) С2 – 2 (9%)	С0 – 5 (21%) С1 – 18 (75%) С2 – 1 (4%)	0,772
6 месяцев после ЭВЛО	С0 – 8 (30%) С1 – 19 (70%)	С0 – 6 (21,5%) С1 – 22 (78,5%)	0,486

При УЗАС нижних конечностей в контрольные сроки наблюдения определялась полная облитерация всех оперированных вен в обеих группах.

Таким образом, использование модифицированного цилиндрического световода с рtfe-покрытием позволяет полностью исключить пригорания защитной колбы световода к вене в процессе облитерации, значимо снизить выраженность болевого синдрома по ходу коагулированной вены в первые 2 недели после ЭВЛО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день ЭВЛО является «золотым стандартом» лечения ВБВНК во многих странах мира [73, 113]. Несмотря на это, ЭВЛО не лишена недостатков. По данным мета-анализа рандомизированных клинических исследований, представленного в 2016 году, частота реканализаций вен после лазерной облитерации составляет свыше 20% в пятилетнем наблюдении [70]. В проанализированных работах применялись как радиальные, так и торцевые световоды. Параметры (мощность лазерного излучения, линейная плотность энергии, скорость экстракции световода) ЭВЛО во многом подбирались индивидуально, исходя из личного опыта хирургов. При этом частота реканализаций варьировалась не существенно. В 2018 году Акимов С.С. в своей работе продемонстрировал, что наиболее частым детерминированным (связанным с причинами, которые можно устранить) осложнением является фрагментация световода в вене в процессе облитерации [1]. За исключением явных технических ошибок (повреждение световода иглой при выполнении анестезии), фрагментация световода возникала по причине его пригорания к вене в процессе облитерации.

На наш взгляд, реканализация вен, так же как и фрагментация световодов, может происходить вследствие карбонизации и пригорания световода к вене в процессе облитерации.

Для устранения этого недостатка был модифицирован световод с цилиндрическим диффузором. Модификация световода заключается в нанесении (ptfe) покрытия на поверхность защитной колбы световода. Сочетание цилиндрического диффузора и ptfe-покрытия защитной колбы, по нашему мнению, позволит улучшить результаты лечения ВБВНК методом ЭВЛО. Основной задачей цилиндрического диффузора является более продолжительное воздействие лазерного излучения на вену в процессе ее облитерации (при скорости экстракции 0,75 мм в секунду лазерное излучение воздействует на стенку вены в течение 4 секунд). При этом широкий луч лазерного излучения позволяет компенсировать незначительные рывки световода в процессе работы,

приводя к еще более равномерному повреждению вены. Ptfе-покрытие полностью исключает пригорания световода к вене в процессе облитерации.

Исследование состояло из экспериментальной и клинической частей.

Первым этапом модифицированный цилиндрический световод с ptfе-покрытием был протестирован в лаборатории нефти СурГУ. Анализ проводился методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии на приборе PerkinElmer Clarus 500MS, подвижным элементом которого был инертный газ гелий. Световод признан физически, химически и биологически нейтральным (безопасным).

Экспериментальная часть работы проведена на базе Филиала БУ ХМАО-Югры «Ветеринарный центр» в городе Сургут. На 15 овцах было выполнено 56 оперативных вмешательств. Все операции проведены под общей и тумесцентной анестезией. Технический успех достигнут в 46 вмешательствах:

- 11 ЭВЛО радиальным световодом Biolitec;
- 12 ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом;
- 12 механохимических облитераций системой Flebogrif;
- 11 цианоакрилатных облитераций системой Venaseal.

Контрольными сроками для наблюдения были 1, 7 и 100 сутки. После выведения животных из эксперимента, обработанные участки вен забирались для гистологического исследования и дифференциальной сканирующей калориметрии.

Основным результатом экспериментальной части исследования было:

- тотальное повреждение всех трех слоев венозной стенки при ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfе-покрытием
- полное (100%) разрушение коллагена венозной стенки при ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfе-покрытием
- отсутствие лейкоцитарной инфильтрации в венозной стенке после ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfе-покрытием

Стоит отметить, что ни по одному из показателей не было выявлено статистических отличий между ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием и радиальным световодом Biolitec при $p < 0,05$. Несмотря на это, наличие интактных сегментов и сегментов с лейкоцитарной инфильтрацией при ЭВЛО радиальным световодом Biolitec само по себе говорит о менее равномерном повреждении венозной стенки. К тому же наличие лейкоцитарной инфильтрации венозной стенки является признаком сохранных *vasa vasorum*. На наш взгляд, лейкоцитарная инфильтрация венозной стенки может быть причиной более интенсивного воспалительного процесса в стенке поврежденной вены. Как следствие, может быть более выраженный болевой синдром у пациентов в послеоперационном периоде. Неполное повреждение коллагенового каркаса, полученное при НТНТ не говорит нам об ожидаемой реканализации вены. Однако полное разрушение коллагена венозной стенки является признаком невозможности восстановления вены.

В двух случаях при ЭВЛО радиальным световодом Biolitec в результате множественных пригораний световода получено два повреждения (отрыва) вены по типу инвагинационного стриппинга. Это еще раз подтверждает гипотезу о том, что именно пригорание защитной колбы световода является причиной некоторых осложнений.

Клиническая часть работы выполнена на базе флебологического центра «Антирефлюкс» в городе Сургут. Проведено пилотное одноцентровое простое слепое проспективное рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности ЭВЛО с использованием модифицированного цилиндрического световода с ptfe-покрытием в лечении ВБВНК в сравнении с ЭВЛО с использованием радиального световода Biolitec. В исследование включены пациенты с первичным распространенным варикозом с рефлюксом (более 0,5 секунд в положении стоя) по большой подкожной вене С2 по СЕАР, возрастом от 20 до 60 лет, максимальным диаметром большой подкожной вены в области сафено-фemorального соустья 12 мм. Всего прооперировано 62 нижние конечности (по 31 в каждой группе) у 59 пациентов. В качестве провокационной

пробы для определения паталогического рефлюкса мы использовали стандартизированную пробу дистальной компрессии-декомпрессии, так как проба Вальсальвы может давать как ложноположительные и ложноотрицательные результаты [103]. Также при использовании нестандартизированных проб дистальной компрессии длительность рефлюкса может колебаться в большом диапазоне, в том числе за пределами критерия патологичности (менее 0,5 секунд). Физическое обоснование последнего было продемонстрировано в нашем исследовании.

Основным результатом клинической части исследования было:

- полное отсутствие пригораний защитной колбы к вене при ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием
- менее выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием
- полная облитерация 100% вен после ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием в сроке наблюдения до 6 месяцев

При ЭВЛО радиальным световодом Biolitec регулярно возникали пригорания световода к вене (медиана составила 11 пригораний за операцию (межквартильный диапазон 7 – 14)). Примечательно, что постоянная необходимость в контроле пригорания приводила к тому, что в процессе ЭВЛО выполнялась дополнительная ручная экстракция световода. Это не только увеличивало время операции при необходимости выполнения минифлебэтомии, но и могло быть дополнительной причиной неравномерного прогревания вены. При этом стоит отметить, что в случае возникновения пригорания защитной колбы световода к вене, отсутствие дополнительной ручной экстракции световода может привести к фрагментации световода или отрыву вены по типу инвагинационного стриппинга.

При анализе выраженности болевого синдрома по ходу коагулированной вены были выявлены статистически значимые отличия между ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием и радиальным световодом Biolitec. Учитывая, что процедура ЭВЛО выполнялась при

постоянных параметрах независимо от типа световода, можно предположить, что именно пригорания световода привели к более выраженному болевому синдрому при использовании радиального световода Biolitec. Возможно, болевой синдром отчасти связан с воспалительным процессом, вызванным миграцией лейкоцитов в стенку вены за счет сохранных *vasa vasorum*.

Хоть болевой синдром и был меньше при ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием, нельзя отрицать его наличие. Вероятно, это связано с термическим повреждением паравазальной клетчатки и вызванным впоследствии воспалительным процессом.

ВЫВОДЫ

1. В эксперименте на животных в результате сравнительного исследования установлено, что на 1 и 7 сутки после ЭВЛО независимо от типа световода происходит тотальное повреждение всех 3 слоев венозной стенки, полное разрушение коллагенового каркаса венозной стенки (100% денатурация коллагена). В отличие от ЭВЛО радиальным световодом Biolitec, после ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием отсутствует лейкоцитарная инфильтрация венозной стенки.

2. В эксперименте на животных в результате сравнительного исследования на 100 сутки после ЭВЛО независимо от типа световода выявлена полная деструкция венозной стенки с очагами фиброза и неоангиогенеза мелких сосудов в области коагуляции в 100% случаев.

3. В результате клинического исследования установлено, что ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием не уступает в эффективности и безопасности ЭВЛО радиальным световодом Biolitec. При этом выраженность болевого синдрома по ходу коагулированной вены после ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием значимо ниже, чем после ЭВЛО радиальным световодом Biolitec ($p < 0,05$).

4. После ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием получена полная окклюзия 100% оперированных вен в сроке наблюдения до 6 месяцев.

5. При ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием в отличие от ЭВЛО радиальным световодом Biolitec полностью отсутствуют пригорания защитной колбы световода к вене ($p < 0,0001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для лечения пациентов с ВБВНК методом ЭВЛО следует использовать модифицированный цилиндрический световод с ptfe-покрытием.
2. При использовании модифицированного цилиндрического световода с ptfe-покрытием не требуется дополнительная ручная экстракция световода в процессе облитерации благодаря отсутствию пригораний защитной колбы к вене.
3. Энергетические параметры для ЭВЛО модифицированным цилиндрическим световодом с ptfe-покрытием идентичны энергетическим параметрам ЭВЛО рутинно используемыми световодами.
4. Использование модифицированного цилиндрического световода с ptfe-покрытием снижает выраженность болевого синдрома по ходу коагулированной вены в послеоперационном периоде благодаря полному разрушению vasa vasorum и отсутствию флебита облитерированной вены.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БПВ – большая подкожная вена

ВАШ – визуальная аналоговая шкала боли

ВБВНК – варикозная болезнь вен нижних конечностей

ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения

ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия

КФ – комбинированная флебэктомия

МПВ – малая подкожная вена

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НТНТ – нетермальные нетемесцентные методы

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РЧО – радиочастотная облитерация

СФС – сафено-феморальное соустье

ТГВ – тромбоз глубоких вен

УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование

ЭВЛО – эндовенозная лазерная облитерация

СЕАР – международная клиническая классификация хронических заболеваний вен

ЕНИТ – endovenous heat-induced thrombosis (термоиндуцированный тромбоз)

Ptfe – политетрафторэтилен

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимов, С.С. Ошибки, опасности и осложнения эндовенозной лазерной облитерации: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Акимов Сергей Сергеевич. – Сургут, 2018. – 108 с.
2. Богачев, В.Ю. Эндовазальная лазерная облитерация большой подкожной вены при варикозной болезни / В.Ю. Богачев, А.И. Кириенко, И.А. Золотухин, А.Ю. Брюшков, О.В. Журавлева // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10. – № 1. – С. 93–100.
3. ГОСТ 10007-80 Фторопласт-4. Технические условия. Межгосударственный стандарт. Издание официальное. – М.: Стандартинформ, 2005. – 16 с.
4. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. – СПб.: Объединение специалистов по работе с лабораторными животными, 2012. – 48 с.
5. Приложение А к Европейской Конвенции об охране позвоночных животных, используемых для экспериментов и в других научных целях. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными (Статья № 5 Конвенции). – СПб.: Объединение специалистов по работе с лабораторными животными, 2014. – 100 с.
6. Золотухин, И.А. Современные принципы диагностики и хирургического лечения варикозной болезни нижних конечностей: дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.27 / Золотухин Игорь Анатольевич. – М., 2008. – 355 с.
7. Кириенко, А.И. Амбулаторная ангиология: монография / под общ. ред. А.И. Кириенко, В.М. Кошкина, В.Ю. Богачева. – М.: Литтерра, 2007. – 327 с.
8. Лавренко, С.В. Ультразвуковое исследование в патологии вен нижних конечностей / С.В. Лавренко, А.Л. Соколов, В.Г. Гудымович, Н.А. Ермаков. – М.:Медпрактика, 2007. – 68 с.

9. Ларин, С.И. Случай эмболии легких инородным телом после выполнения эндовазальной лазерной облитерации по поводу варикозной болезни / С.И. Ларин // Флебология. – 2008. – Т. 2. – № 2. – С. 64-65.
10. Леонтьев, С.Н. Чрезкожная пункционная лазерная облитерация несостоятельных перфорантных вен под ультразвуковым контролем: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.44 / Леонтьев Сергей Николаевич. – Новосибирск, 2004. – 144 с.
11. Лобастов, К.В. Индивидуальный подход к оценке риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений / К.В. Лобастов, В.Е. Баринов, И.В. Счастливцев, Л.А. Лаберко, Г.В. Родоман // Хирург. – 2016. – № 9. – С. 9-12.
12. Лобастов, К.В. Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболий в группе высокого риска / К.В. Лобастов, В.Е. Баринов, И.В. Счастливцев, Л.А. Лаберко // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – № 12. – С. 16-23.
13. Мазайшвили, К.В. Перфорации венозной стенки как ведущая причина болевого синдрома после эндовенозной лазерной облитерации / К.В. Мазайшвили, Ю.М. Стойко, Т.В. Хлевтова, И.А. Кутидзе, Д.Н. Моренко // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 17. – № 3. – С. 79-83.
14. Мазайшвили, К.В. Структура и особенности осложнений эндовенозной лазерной облитерации / К.В. Мазайшвили, С.С. Акимов, В.Д. Семкин, В.А. Ангелова // Флебология. – 2017. – Т. 11. – № 4. – С. 212-217. doi:10.17116/flebo2017114212-217.
15. Мазайшвили, К.В. Ультразвуковая анатомия вен нижних конечностей (с описанием диагностики заболеваний и хирургической тактики) / К.В. Мазайшвили, Т.В. Хлевтова, С.С. Акимов, А.В. Цыплящук. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2016. — 72 с.
16. Назаренко, Г.И. Применение высокоэнергетического лазера в хирургическом лечении варикозной болезни / Г.И. Назаренко, В.В. Кунгурцев, В.Р. Чиж,

- И.М. Гольдина, Г.А. Кучин, Д.С. Мельченко // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2001. – Т. 7. – № 4. – С. 68.
17. Савельев, В.С. Флебологические проблемы клинической практики / В.С. Савельев, А.И. Кириенко // *Флебологическая наука и практика*. – 2007. – № 1. – С. 5-7.
 18. Селиверстов, Е. И. Случай фрагментации световода в большой подкожной вене после эндовенозной лазерной облитерации / Е.И. Селиверстов, А.В. Балашов, И.С. Лебедев, Е.С. Ан, Е.Ю. Солдатский // *Флебология*. – 2014. – Т. 8. – № 4. – С. 55–58.
 19. Соколов, А.Л. Тенденции развития и метаморфозы эндовенозной лазерной коагуляции / А.Л. Соколов, К.В. Лядов, Ю.М. Стойко // *Флебологическая наука и практика*. – 2008. – № 2. – С. 28-36.
 20. Стойко, Ю.М. Лазерная облитерация подкожных вен в лечении варикозной болезни / Ю.М. Стойко, А.Л. Соколов, М.И. Баранник, Е.О. Беянина // *Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии*. – 2003. – № 3. – С. 71.
 21. Стойко, Ю.М. Особенности послеоперационного периода и профилактика осложнений после лазерной хирургии варикозной болезни / Ю.М. Стойко, В.Г. Гудымович, К.В. Мазайшвили // *Медицинский совет*. – 2011. – № 3–4. – С. 118–122.
 22. Стойко, Ю.М. Эндовенозная лазерная облитерация: стандарты и протокол Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова: учебно-методическое пособие под ред. акад. РАН Ю.Л.Шевченко / Ю.М. Стойко, К.В. Мазайшвили, А.В. Цыплящук, М.Н. Яшкин, С.Н. Деркачев. – М.: Лика, 2014. – 71 с.
 23. Счастливец, И.В. Ривароксабан при лечении острого тромбоза поверхностных вен: опыт применения / И.В. Счастливец, К.В. Лобастов, М.В. Ларионов, А.К. Лебедев, В.Е. Баринов, Л.А. Лаберко // *Хирург*. – 2016. – № 11-12. – С. 73-82.
 24. Тюрин, Д.С. Оценка морфологических изменений венозной стенки после эндовазальной лазерной и радиочастотной облитерации / Д.С. Тюрин, М.Д.

- Дибиров, А.И. Шиманко, В.С. Тебенихин, Нач. Арефьев, А.С. Волков, С.В. Цуранов, В.С. Швыдко, А.Х. Магдиев // *Флебология*. – 2016. – Т. 10. – № 4. – С. 164-170. doi:10.17116/flebo2016104164-170.
25. Фокин, А.А. Морфология вен после эндовенозной лазерной коагуляции при разной мощности и одинаковой линейной плотности энергии / А.А. Фокин, Д.А. Борсук, Е.Л. Казачков, Г.Л. Горелик, К.В. Багаев // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2017. – Т. 23. № 4. – С. 75–80.
26. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации: этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта. – Форталеза (Бразилия): Генеральная Ассамблея Всемирной медицинской ассоциации, 2013. – 7 с.
27. Шевченко, Ю.Л. Лазерная хирургия варикозной болезни: монография / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, К.В. Мазайшвили. — М.: Боргес, 2010. — 198 с.
28. Шевченко, Ю.Л. Санкт-Петербургские истоки отечественной флебологии / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, В.Г. Гудымович // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. – 2019. – Т. 178. – № 5. – С. 113–120.
29. Шевченко, Ю.Л. Ятрогенные повреждения проксимальных отделов магистральных вен в хирургии варикозной болезни / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, В.А. Батрашов, В.В. Сабельников, К.В. Мазайшвили, А.С. Сучкова // *Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова*. – 2012. – Т. 7. – № 2. – С. 9–13.
30. Шиманко, А.И. Применение лазера во флебологической практике / А.И. Шиманко, М.Д. Дибиров, А.Ю. Васильев, А.С. Волков // *Материалы V конференции Ассоциации флебологов России*. – Москва, 2004. – С. 348-349.
31. Шиманко, А.И. Современные миниинвазивные методики в лечении варикозной болезни / А.И. Шиманко, М.Д. Дибиров, С.В. Цуранов, А.С. Волков, Р.Н. Иванов, А.С. Колмаков, Д.А. Казанский, М.А. Саидов // *Флебология*. – 2009. – Т. 3. № 1. – С. 49–52.
32. Agus, G. The first 1000 cases of Italian Endovenous-laser Working Group (IEWG). Rationale, and long-term outcomes for the 1999-2003 period / G. Agus, S. Mancini, G. Magi, IEWG // *Int. Angiol.* – 2006. – Т. 25. – № 2. – С. 209–15.

33. Ahn, M. Endoluminal application of glass-capped diffuser for ex vivo endovenous photocoagulation / M. Ahn, Y. Chae, J. Hwang, Y. Ahn, H. Kang // *J. Biophotonics*. – 2017. – T. 10. – № 8. – C. 997–1007. doi:10.1002/jbio.201500331.
34. Almeida, J.I. Two-year follow-up of first human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence / J.I. Almeida, J.J. Javier, E.G. Mackay, C. Bautista, D.J. Cher, T.M. Proebstle // *Phlebol. J. Venous Dis.* – 2015. – T. 30. – № 6. – C. 397–404. doi:10.1177/0268355514532455.
35. Altin, F.H. Endovenous laser ablation for saphenous vein insufficiency: Short- and mid-term results of 230 procedures / F.H. Altin, S. Aydin, K. Erkok, T. Gunes, B. Eygi, B.H. Kutas // *Vascular*. – 2015. – T. 23. – №1. – C. 3–8. doi:10.1177/1708538114522997.
36. Ayo, D. Compression versus No Compression after Endovenous Ablation of the Great Saphenous Vein: A Randomized Controlled Trial / D. Ayo, S.N. Blumberg, C.R. Rockman, M. Sadek, N. Cayne, M. Adelman, L. Kabnick, T. Maldonado, T. Berland // *Ann. Vasc. Surg.* – 2017. – T. 38. – C. 72–77. doi:10.1016/j.avsg.2016.08.008.
37. Benarroch-Gampel, J. Analysis of venous thromboembolic events after saphenous ablation / J. Benarroch-Gampel, K.M. Sheffield, C.A. Boyd, T.S. Riall, L.A. Killewich // *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* – 2013. – T. 1. – № 1. – C. 26–32. doi:10.1016/j.jvsv.2012.07.006.
38. Bishawi, M. Mechanochemical ablation in patients with chronic venous disease: A prospective multicenter report / M. Bishawi, R. Bernstein, M. Boter, D. Draughn, C. Gould, C. Hamilton, J. Koziarski // *Phlebol. J. Venous Dis.* – 2014. – T. 29. – № 6. – C. 397–400. doi:10.1177/0268355513495830.
39. Bø, K. When and how should new therapies become routine clinical practice? / K. Bø, R.D. Herbert // *Physiotherapy*. – 2009. – T. 95. – № 1. – C. 51–7. doi:10.1016/j.physio.2008.12.001.
40. Bozkurt, A.K. A prospective comparison of a new cyanoacrylate glue and laser ablation for the treatment of venous insufficiency / A.K. Bozkurt, M.F. Yılmaz //

- Phlebol. J. Venous Dis. – 2016. – T. 31. – № 1. – C. 106–113. doi:10.1177/0268355516632652.
41. Bozoglan, O. A rare complication of endovenous laser ablation: intravascular laser catheter breakage / O. Bozoglan, B. Mese, M.F. Inci, E. Eroglu // Case Reports. – 2013. – T. 2013. – № 18. – C. bcr2013009012-bcr2013009012. doi:10.1136/bcr-2013-009012.
 42. Broholm, R. Observer agreement of lower limb venous reflux assessed by duplex ultrasound scanning using manual and pneumatic cuff compression in patients with chronic venous disease and controls / R. Broholm, S. Kreiner, N. Bækgaard, L. Panduro Jensen, H. Sillesen // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2011. – T. 41. – № 5. – C. 704–10. doi:10.1016/j.ejvs.2011.01.014.
 43. Carradice, D. Randomized clinical trial of endovenous laser ablation compared with conventional surgery for great saphenous varicose veins / D. Carradice, A.I. Mekako, F.A.K. Mazari, N. Samuel, J. Hatfield, I.C. Chetter // British Journal of Surgery. – 2011. – T. 98. – № 4. – C. 501–510. doi:10.1002/bjs.7394.
 44. Chang, C.J. Endovenous laser photocoagulation (EVLP) for varicose veins / C.J. Chang, J.J. Chua // Lasers Surg. Med. – 2002. – T. 31. – № 4. – C. 257–262. doi:10.1002/lsm.10103.
 45. Chi, Y.W. Clinical risk factors to predict deep venous thrombosis post-endovenous laser ablation of saphenous veins / Y.W. Chi, T.C. Woods // Phlebol. J. Venous Dis. – 2014. – T. 29. – № 3. – C. 150–153. doi:10.1177/0268355512474254.
 46. Corcos, L. The immediate effects of endovenous diode 808-nm laser in the greater saphenous vein: Morphologic study and clinical implications / L. Corcos, S. Dini, D. De Anna, O. Marangoni, E. Ferlaino, T. Procacci, T. Spina, M. Dini // J. Vasc. Surg. – 2005. – T. 41. – № 6. – C. 1018–1024. doi:10.1016/j.jvs.2005.03.002.
 47. Corcos, L. Endovenous 808-nm Diode Laser Occlusion of Perforating Veins and Varicose Collaterals: A Prospective Study of 482 Limbs / L. Corcos, D. Pontello, D. De Anna, S. Dini, T. Spina, V. Barucchello, F. Carrer, B. Elezi, F. Di Benedetto // Dermatologic Surg. – 2011. – T. 37. – № 10. – C. 1486–1498. doi:10.1111/j.1524-4725.2011.02133.x.

48. Desmytère, J. Endovenous 980-nm laser treatment of saphenous veins in a series of 500 patients / J. Desmytère, C. Grard, B. Wassmer, S. Mordon // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – T. 46. – № 6. – C. 1242–1247. doi:10.1016/j.jvs.2007.08.028.
49. Desmytère, J. Endovenous Laser Ablation (980nm) of the Small Saphenous Vein in a Series of 147 Limbs with a 3-Year Follow-up / J. Desmytère, C. Grard, G. Stalnikiewicz, B. Wassmer, S. Mordon // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2010. – T. 39. – № 1. – C. 99–103. doi:10.1016/j.ejvs.2009.09.011.
50. Disselhoff, B.C. Randomized Clinical Trial Comparing Endovenous Laser Ablation of the Great Saphenous Vein with and without Ligation of the Sapheno-femoral Junction: 2-year Results / B.C. Disselhoff, D.J. der Kinderen, J.C. Kelder, F.L. Moll // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2008. – T. 36. – № 6. – C. 713–718. doi:10.1016/j.ejvs.2008.08.015.
51. Doganci, S. Comparison of 980 nm Laser and Bare-tip Fibre with 1470 nm Laser and Radial Fibre in the Treatment of Great Saphenous Vein Varicosities: A Prospective Randomised Clinical Trial / S. Doganci, U. Demirkilic // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2010. – T. 40. – № 2. – C. 254–259. doi:10.1016/j.ejvs.2010.04.006.
52. Dunst, K.M. Diffuse phlegmonous phlebitis after endovenous laser treatment of the greater saphenous vein / K. M. Dunst, G. M. Huemer, W. Wayand, A. Shamiyeh // *J. Vasc. Surg.* – 2006. – T. 43. – № 5. – C. 1056–1058. doi:10.1016/j.jvs.2006.01.030.
53. Dzieciuchowicz, Ł. A Prospective Comparison of Four Methods of Endovenous Thermal Ablation / Ł. Dzieciuchowicz, Z. Krasiński, M. Gabriel, G. Espinosa // *Polish J. Surg.* – 2011. – T. 83. – № 11. – C. 597–605. doi:10.2478/v10035-011-0095-4.
54. Dzieciuchowicz, Ł. Haemostatic activation and Inflammatory response after three methods of treatment of great saphenous vein incompetence / L. Dzieciuchowicz, G. Espinosa, J.A. Páramo // *Phlebol. J. Venous Dis.* – 2014. – T. 29. – № 3. – C. 154–163. doi:10.1177/0268355512474445.

55. Elias, S. Mechanochemical tumescentless endovenous ablation: Final results of the initial clinical trial / S. Elias, J.K. Raines // *Phlebology*. – 2012. – T. 27. – № 2. – C. 67–72. doi:10.1258/phleb.2011.010100.
56. Fagerland, M.W. t-tests, non-parametric tests, and large studies--a paradox of statistical practice? / M.W. Fagerland // *BMC Medical Research Methodology*. – 2012. – T. 12. – № 78. doi:10.1186/1471-2288-12-78.
57. Flessenkämper, I. Endovenous laser ablation with and without high ligation compared with high ligation and stripping in the treatment of great saphenous varicose veins: initial results of a multicentre randomized controlled trial / I. Flessenkämper, M. Hartmann, D. Stenger, S. Roll // *Phlebol. J. Venous Dis.* – 2013. – T. 28. – № 1. – C. 16–23. doi:10.1258/phleb.2011.011147.
58. Flessenkämper, I. Endovenous laser ablation with and without high ligation compared to high ligation and stripping for treatment of great saphenous varicose veins: Results of a multicentre randomised controlled trial with up to 6 years follow-up / I. Flessenkämper, M. Hartmann, K. Hartmann, D. Stenger, S. Roll // *Phlebol. J. Venous Dis.* – 2016. – T. 31. – № 1. – C. 23–33. doi:10.1177/0268355514555547.
59. Gérard, J.L. [Feasibility of ambulatory endovenous laser for the treatment of greater saphenous varicose veins: one-month outcome in a series of 20 outpatients] / J.L. Gérard, P. Desgranges, J.P. Becquemin, H. Desse, D. Mellièrre // *J. Mal. Vasc.* – 2002. – T. 27. – № 4. – C. 222–5.
60. He, G. Comparison of ultrasound-guided endovenous laser ablation and radiofrequency for the varicose veins treatment: An updated meta-analysis / G. He, C. Zheng, M.A. Yu, H. Zhang // *Int. J. Surg.* – 2017. – T. 39. – C. 267–275. doi:10.1016/j.ijvsu.2017.01.080.
61. Hirokawa, M. Comparison of 1470 nm Laser and Radial 2ring Fiber with 980 nm Laser and Bare-Tip Fiber in Endovenous Laser Ablation of Saphenous Varicose Veins: A Multicenter, Prospective, Randomized, Non-Blind Study / M. Hirokawa, T. Ogawa, H. Sugawara, S. Shokoku, S. Sato // *Ann. Vasc. Dis.* – 2015. – T. 8. – № 4. – C. 282–289. doi:10.3400/avd.oa.15-00084.

62. Hirokawa, M. Comparison of Bare-Tip and Radial Fiber in Endovenous Laser Ablation with 1470 nm Diode Laser / M. Hirokawa, N. Kurihara // *Ann. Vasc. Dis.* – 2014. – T. 7. – № 3. – С. 239–245. doi:10.3400/avd.oa.14-00081.
63. Huang, Y. Endovenous laser treatment combined with a surgical strategy for treatment of venous insufficiency in lower extremity: A report of 208 cases / Y. Huang, M. Jiang, W. Li, X. Lu, X. Huang, M. Lu // *J. Vasc. Surg.* – 2005. – T. 42. – № 3. – С. 494–501. doi:10.1016/j.jvs.2005.02.051.
64. Huisman, L.C. Endovenous Laser Ablation of the Small Saphenous Vein: Prospective Analysis of 150 Patients, a Cohort Study / L.C. Huisman, R.M.G. Bruins, M. van den Berg, R.J. Hissink // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2009. – T. 38. – № 2. – С. 199–202. doi:10.1016/j.ejvs.2009.04.003.
65. Ignatieva, N.Y. The role of laser power and pullback velocity in the endovenous laser ablation efficacy: an experimental study / N.Y. Ignatieva, O.L. Zakharkina, C.V. Masayshvili, S.V. Maximov, V.N. Bagratashvili, V.V. Lunin // *Lasers Med. Sci.* – 2017. – T. 32. – № 5. – С. 1105–1110. doi:10.1007/s10103-017-2214-x.
66. Kambal, A.A. Endovenous laser ablation for persistent and recurrent venous ulcers after varicose vein surgery / A.A. Kambal, H.D. De'Ath, H. Albon, A. Watson, A. Shandall, D. Greenstein // *Phlebol. J. Venous Dis.* – 2008. – T. 23. – № 4. – С. 193–195. doi:10.1258/phleb.2008.006044.
67. Kansaku, R. Histological difference between pulsed wave laser and continuous wave laser in endovenous laser ablation / R. Kansaku, N. Sakakibara, A. Amano, H. Endo, T. Shimabukuro, M. Sueishi // *Phlebol. J. Venous Dis.* – 2015. – T. 30. – № 6. – С. 429–434. doi:10.1177/0268355514538248.
68. Kaspar, S. [A six-year experience with endovenous laser in the treatment of lower extremity varices] / S. Kaspar, M. Pirkl, J. Příborská, D. Kaspar // *Rozhl. Chir.* – 2009. – T. 88. – № 3. – С. 106–14.
69. Kaspar, S. [Crossectomy doesn't improve outcome of endovenous laser ablation of varicose veins] / S. Kaspar, J. Siller // *Rozhl. Chir.* – 2007. – T. 86 – № 3. – С. 144–149.

70. Kheirelseid, E.A.H. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating long-term outcomes of endovenous management of lower extremity varicose veins / E.A.H. Kheirelseid, G. Crowe, R. Sehgal, D. Liakopoulos, H. Bela, E. Mulkern, C. McDonnell, M. O 'donohoe // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – T. 6 – № 2. – C. 256–270. doi:10.1016/j.jvsv.2017.10.012.
71. Der Kinderen, D.J. Histopathologic Studies of the Below-the-Knee Great Saphenous Vein after Endovenous Laser Ablation / D.J. Der Kinderen, B.C.V.M. Disselhoff, J.W. Kolen, P.C. De Bruin, C.A. Seldenrijk, F.L. Moll // *Dermatologic Surg.* – 2009. – T. 35. – № 12. – C. 1985–1988. doi:10.1111/j.1524-4725.2009.01317.x.
72. Longhini, A. [Combination of endovenous laser treatment and a surgical approach for venous disease] / A. Longhini, P. Borelli, M. Franzini, A.R. Kazemian, G. Munarini, G. Marcolli // *Chir. Ital.* – 2007. – T. 59. – № 4. – C. 475–9.
73. Malskat, W.S.J. Commonly Used Endovenous Laser Ablation (EVLA) Parameters Do Not Influence Efficacy: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis / W.S.J. Malskat, L.K. Engels, L.M. Hollestein, T. Nijsten, R.R. van den Bos // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2019. – T.58. – № 2. – C. 230-242. doi:10.1016/j.ejvs.2018.10.036.
74. Malskat, W.S.J. Randomized clinical trial of 940- versus 1470-nm endovenous laser ablation for great saphenous vein incompetence / W.S.J. Malskat, J. Giang, M.G.R. De Maeseneer, T.E.C. Nijsten, R.R. van den Bos // *Br. J. Surg.* – 2016. – T. 103. – № 3. – C. 192–198. doi:10.1002/bjs.10035.
75. Malý, I. Five years' experience in endovenous laser therapy of lower extremity varicose veins / I. Malý, S. Julínek, L. Winkler // *Int. Surg.* – 2010. – T. 95. – № 3. – C. 221–6.
76. Marsh, P. Deep Vein Thrombosis (DVT) after Venous Thermoablation Techniques: Rates of Endovenous Heat-induced Thrombosis (EHIT) and Classical DVT after Radiofrequency and Endovenous Laser Ablation in a Single Centre / P. Marsh, B.A. Price, J. Holdstock, C. Harrison, M.S. Whiteley // *Eur. J. Vasc.*

- Endovasc. Surg. – 2010. – T. 40. – № 4. – C. 521–527. doi:10.1016/j.ejvs.2010.05.011.
77. Mckinlay, J.B. From «Promising Report» to «Standard Procedure»: Seven Stages in the Career of a Medical Innovation / J.B. Mckinlay // Source Milbank Meml. Fund Quarterly. Heal. Soc. – 1981. – T. 59. – № 3. – C. 374–411.
78. Memetoglu, M.E. Combination technique of tumescent anesthesia during endovenous laser therapy of saphenous vein insufficiency / M.E. Memetoglu, S. Kurtcan, A. Kalkan, D. Özel // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2010. – T. 11. – № 6. – C. 774–778. doi:10.1510/icvts.2010.240762.
79. Mese, B. A Comparison of 1,470-nm Endovenous Laser Ablation and Radiofrequency Ablation in the Treatment of Great Saphenous Veins 10 mm or More in Size / B. Mese, O. Bozoglan, E. Eroglu, K. Erdem, M. Acipayam, H.C. Ekerbicer, A. Yasim // Ann. Vasc. Surg. – 2015. – T. 29. – № 7. – C. 1368–1372. doi:10.1016/j.avsg.2015.03.063.
80. Min, R.J. Endovenous laser treatment of the incompetent greater saphenous vein / R.J. Min, S.E. Zimmet, M.N. Isaacs, M.D. Forrestal // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2001. – T. 12. – № 10. – C. 1167–71.
81. Mordon, S.R. Mathematical modeling of 980-nm and 1320-nm endovenous laser treatment / S.R. Mordon, B. Wassmer, J. Zemmouri // Lasers Surg. Med. – 2007. – T. 39. – № 3. – C. 256–265. doi:10.1002/lsm.20476.
82. Mozes, G. Extension of saphenous thrombus into the femoral vein: A potential complication of new endovenous ablation techniques / G. Mozes, M. Kalra, M. Carmo, L. Swenson, P. Gloviczki // J. Vasc. Surg. – 2005. – T. 41. – № 1. – C. 130–135. doi:10.1016/j.jvs.2004.10.045.
83. Nahm, F.S. Nonparametric statistical tests for the continuous data: the basic concept and the practical use / F.S. Nahm // Korean J. Anesthesiol. – 2016. – T. 69. – № 1. – C. 8–14. doi:10.4097/kjae.2016.69.1.8.
84. Navarro, L. Endovenous Laser: A New Minimally Invasive Method of Treatment for Varicose Veins—Preliminary Observations Using an 810 nm Diode Laser / L. Navarro, R.J. Min, C. Boné // Dermatol. Surg. – 2001. – T. 27. – № 2. – C. 117–

- 22.
85. Nordon, I.M. A Prospective Double-Blind Randomized Controlled Trial of Radiofrequency Versus Laser Treatment of the Great Saphenous Vein in Patients With Varicose Veins / I.M. Nordon, R.J. Hinchliffe, R. Brar, P. Moxey, S.A. Black, M.M. Thompson, I.M. Loftus // *Ann. Surg.* – 2011. – T. 254. – № 6. – С. 876–881. doi:10.1097/SLA.0b013e318230af5a.
86. Nwaejike, N. 5-years of endovenous laser ablation (EVLA) for the treatment of varicose veins – A prospective study / N. Nwaejike, P.D. Srodon, C. Kyriakides // *Int. J. Surg.* – 2009. – T. 7. – № 4. – С. 347–349. doi:10.1016/j.ijvsu.2009.05.001.
87. O'Donnell, T.F. Assessment of thrombotic adverse events and treatment patterns associated with varicose vein treatment / T.F. O'Donnell, M. Eaddy, A. Raju, K. Boswell, D. Wright // *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* – 2015. – T. 3. – № 1. – С. 27–34. doi:10.1016/j.jvsv.2014.09.007.
88. Eklof, B. Updated terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document / B. Eklof, M. Perrin, K.T. Delis, R.B. Rutherford, P. Gloviczki // *J. Vasc. Surg.* – 2009. – T. 49. – № 2. – С. 498–501. doi:10.1016/j.jvs.2008.09.014.
89. Pannier, F. 1470 nm diode laser for endovenous ablation (EVLA) of incompetent saphenous veins - a prospective randomized pilot study comparing warm and cold tumescence anaesthesia / F. Pannier, E. Rabe, U. Maurins // *Vasa* – 2010. – T. 39. – № 3. – С. 249–255. doi:10.1024/0301-1526/a000037.
90. Pannier, F. First results with a new 1470-nm diode laser for endovenous ablation of incompetent saphenous veins / F. Pannier, E. Rabe, U. Maurins // *Phleb. J. Venous Dis.* – 2009. – T. 24. – № 1. – С. 26–30. doi:10.1258/phleb.2008.008038.
91. Parente, E.J. Endovenous laser treatment to promote venous occlusion / E.J. Parente, M. Rosenblatt // *Lasers Surg. Med.* – 2003. – T. 33. – № 2. – С. 115–118. doi:10.1002/lsm.10200.
92. Park, S.J. Endovenous Laser Treatment of the Small Saphenous Vein with a 980-nm Diode Laser: Early Results / S.J. Park, S.B. Yim, D.W. Cha, S.C. Kim, S.H. Lee // *Dermatologic Surg.* – 2008. – T. 34. – № 4. – С. 517–524.

doi:10.1111/j.1524-4725.2007.34097.x.

93. Proebstle, T.M. Early Results and Feasibility of Incompetent Perforator Vein Ablation by Endovenous Laser Treatment / T.M. Proebstle, S. Herdemann // *Dermatologic Surg.* – 2007. – T. 33. – № 2. – C. 162–168. doi:10.1111/j.1524-4725.2006.33034.x.
94. Proebstle, T.M. Endovenous laser treatment of the lesser saphenous vein with a 940-nm diode laser: early results / T.M. Proebstle, D. Gül, A. Kargl, J. Knop // *Dermatol. Surg.* – 2003. – T. 29. – № 4. – C. 357–61.
95. Proebstle, T.M. Endovenous treatment of the great saphenous vein using a 1,320 nm Nd:YAG laser causes fewer side effects than using a 940 nm diode laser / T.M. Proebstle, T. Moehler, D. Gül, S. Herdemann // *Dermatol. Surg.* – 2005. – T. 31. – № 12. – C. 1678–83.
96. Proebstle, T.M. Endovenous treatment of the greater saphenous vein with a 940-nm diode laser: thrombotic occlusion after endoluminal thermal damage by laser-generated steam bubbles / T.M. Proebstle, H.A. Lehr, A. Kargl, C. Espinola-Klein, W. Rother, S. Bethge, J. Knop // *J. Vasc. Surg.* – 2002. – T. 35. – № 4. – C. 729–36.
97. Proebstle, T.M. Infrequent early recanalization of greater saphenous vein after endovenous laser treatment / T.M. Proebstle, D. Gül, H.A. Lehr, A. Kargl, J. Knop // *J. Vasc. Surg.* – 2003. – T. 38. – № 3. – C. 511–6.
98. Proebstle, T.M. Nonocclusion and early reopening of the great saphenous vein after endovenous laser treatment is fluence dependent / T.M. Proebstle, F. Krummenauer, D. Gül, J. Knop // *Dermatol. Surg.* – 2004. – T. 30. – № 2. Pt 1. – C. 174–8.
99. Proebstle, T.M. Thermal damage of the inner vein wall during endovenous laser treatment: key role of energy absorption by intravascular blood / T.M. Proebstle, M. Sandhofer, A. Kargl, D. Gül, W. Rother, J. Knop, H.A. Lehr // *Dermatol. Surg.* – 2002. – T. 28. – № 7. – C. 596–600.
100. Rasmussen, L. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy, and surgical stripping for great

- saphenous varicose veins with 3-year follow-up / L. Rasmussen, M. Lawaetz, J. Serup, L. Bjoern, B. Vennits, A. Blemings, B. Eklof // *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* – 2013. – T. 1. – № 4. – C. 349–356. doi:10.1016/j.jvsv.2013.04.008.
101. Rasmussen, L.H. Randomized trial comparing endovenous laser ablation of the great saphenous vein with high ligation and stripping in patients with varicose veins: Short-term results / L.H. Rasmussen, L. Bjoern, M. Lawaetz, A. Blemings, B. Lawaetz, B. Eklof // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – T. 46. – № 2. – C. 308–315. doi:10.1016/j.jvs.2007.03.053.
102. Rathod, J. Outcomes Using a 1470-nm Laser for Symptomatic Varicose Veins / J. Rathod, K. Taori, M. Joshi, R. Mundhada, A. Rewatkar, S. Dhokane, P. Gour // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2010. – T. 21. – № 12. – C. 1835–1840. doi:10.1016/j.jvir.2010.09.009.
103. Ricci, S. Valsalva maneuver in phlebologic practice / S. Ricci, L. Moro, G.C. Minotti, R.A. Incalzi, M. De Maeseneer // *Phlebology.* – 2018. – T. 33. – № 2. – C. 75–83. doi:10.1016/j.ejvs.2011.01.014.
104. Ross, S. The short life cycle of a surgical device - Literature analysis using McKinlay's 7-stage model / S. Ross, M. Robert, A. Ducey // *Health Policy and Technology.* – 2015. – T. 4. – № 2. – C. 168–188. doi: 10.1016/j.hlpt.2015.02.008.
105. Samuel, N. Randomized Clinical Trial of Endovenous Laser Ablation Versus Conventional Surgery for Small Saphenous Varicose Veins / N. Samuel, D. Carradice, T. Wallace, A. Mekako, J. Hatfield, I. Chetter // *Ann. Surg.* – 2013. – T. 257. – № 3. – C. 419–426. doi:10.1097/SLA.0b013e318275f4e4.
106. Schmedt, C.G. Evaluation of endovenous radiofrequency ablation and laser therapy with endoluminal optical coherence tomography in an ex vivo model / C.G. Schmedt, O.A. Meissner, K. Hunger, G. Babaryka, V. Ruppert, M. Sadeghi-Azandaryani, B.M. Steckmeier, R. Sroka // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – T. 45. – № 5. – C. 1047–1058. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.056.
107. Schmedt, C.G. Investigation on Radiofrequency and Laser (980nm) Effects after Endoluminal Treatment of Saphenous Vein Insufficiency in an Ex-vivo Model /

- C.G. Schmedt, R. Sroka, S. Steckmeier, O.A. Meissner, G. Babaryka, K. Hunger, V. Ruppert, M. Sadeghi-Azandaryani, B.M. Steckmeier // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2006. – T. 32. – № 3. – C. 318–325. doi:10.1016/j.ejvs.2006.04.013.
108. Shamma, A.R. Laser Ablation of Unwanted Hand Veins / A.R. Shamma, R.J. Guy // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2007. – T. 120. – № 7. – C. 2017–2024. doi:10.1097/01.prs.0000287331.23007.01.
109. Shepherd, A.C. Randomized clinical trial of VNUS® ClosureFAST™ radiofrequency ablation versus laser for varicose veins / A.C. Shepherd, M.S. Gohel, L.C. Brown, M.J. Metcalfe, M. Hamish, A.H. Davies // *Br. J. Surg.* – 2010. – T. 97. – № 6. – C. 810–818. doi:10.1002/bjs.7091.
110. Sidhu, M.K. Ultrasound-guided Endovenous Diode Laser in the Treatment of Congenital Venous Malformations: Preliminary Experience / M.K. Sidhu, J.A. Perkins, D.W.W. Shaw, M.A. Bittles, R.T. Andrews // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2005. – T. 16. – № 6. – C. 879–884. doi:10.1097/01.RVI.0000163005.50283.62.
111. Siribumrungwong, B. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials Comparing Endovenous Ablation and Surgical Intervention in Patients with Varicose Vein / B. Siribumrungwong, P. Noorit, C. Wilasrusmee, J. Attia, A. Thakkestian // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2012. – T. 44. – № 2. – C. 214–223. doi:10.1016/j.ejvs.2012.05.017.
112. Tang, T. ClariVein® – Early results from a large single-centre series of mechanochemical endovenous ablation for varicose veins / T. Tang, J. Kam, M. Gaunt // *Phlebology. J. Venous Dis.* – 2017. – T. 32. – № 1. – C. 6–12. doi:10.1177/0268355516630154.
113. The Japanese Society For Vascular Surgery Database Management Committee Member N.V.S.D.A.T. Vascular Surgery in Japan: 2012 Annual Report by the Japanese Society for Vascular Surgery // *Ann. Vasc. Dis.* – 2019. – T. 12. – № 2. – C. 260–279. doi:10.3400/avd.ar.19-00030.
114. Theivacumar, N.S. Arterio-Venous Fistula Following Endovenous Laser Ablation for Varicose Veins / N.S. Theivacumar, M.J. Gough // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2009. – T. 38. – № 2. – C. 234–236. doi:10.1016/j.ejvs.2009.04.021.

115. Thomis, S. Steam Ablation Versus Radiofrequency and Laser Ablation: An In Vivo Histological Comparative Trial / S. Thomis, P. Verbrugghe, R. Milleret, E. Verbeken, I. Fourneau, P. Herijgers // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2013. – T. 46. – № 3. – C. 378–382. doi:10.1016/j.ejvs.2013.06.004.
116. Timperman, P.E. Greater Energy Delivery Improves Treatment Success of Endovenous Laser Treatment of Incompetent Saphenous Veins / P.E. Timperman, M. Sichlau, R.K. Ryu // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2004. – T. 15. – № 10. – C. 1061–1063. doi:10.1097/01.RVI.0000130382.62141.AE.
117. Uchino, I.J. Endovenous laser closure of the perforating vein of the leg / I.J. Uchino // *Phlebol. J. Venous Dis.* – 2007. – T. 22. – № 2. – C. 80–82. doi:10.1258/026835507780346213.
118. Uruski, P. Endovenous Laser Ablation of Varicose Veins Preserves Biological Properties of Vascular Endothelium and Modulates Proinflammatory Agent Profile More Favorably Than Classic Vein Stripping / P. Uruski, K. Aniukiewicz, J. Miłkowska-Pietrasik, P. Sosińska, A. Tykarski, K. Książek, Z. Krasiński // *Biomed Res. Int.* – 2017. – T. 2017. – C. 1–8. doi:10.1155/2017/6167480.
119. Vaz, C. Iatrogenic Arteriovenous Fistula Following Endovenous Laser Therapy of the Short Saphenous Vein / C. Vaz, A. Matos, J. Oliveira, C. Nogueira, R. Almeida, M. Mendonça // *Ann. Vasc. Surg.* – 2009. – T. 23. – № 3. – C. 412.e15–412.e17c. doi:10.1016/j.avsg.2008.08.010.
120. Van der Velden, S.K. Five-year results of a randomized clinical trial of conventional surgery, endovenous laser ablation and ultrasound-guided foam sclerotherapy in patients with great saphenous varicose veins / S.K. van der Velden, A.A.M. Biemans, M.G.R. De Maeseneer, M.A. Kockaert, P.W. Cuypers, L.M. Hollestein, H.A.M. Neumann, T. Nijsten, R.R. van den Bos // *Br. J. Surg.* – 2015. – T. 102. – № 10. – C. 1184–1194. doi:10.1002/bjs.9867.
121. Van der Velden, S.K. Predictors of Recanalization of the Great Saphenous Vein in Randomized Controlled Trials 1 Year After Endovenous Thermal Ablation / S.K. Van der Velden, M. Lawaetz, M.G.R. De Maeseneer, L. Hollestein, T. Nijsten, R.R. van den Bos, A.A. Biemans, R.J. Darwood, B.C. Disselhoff, K. Helmy El

- Kaffas, C.R. Lattimer, F. Lurie, W.S. Malskat, K. Atqiaee, J. Perälä, P. Pronk, L.H. Rasmussen, K. Rass, R.R. van den Bos, M. Vuylsteke // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2016. – T. 52. – № 2. – C. 234–241. doi:10.1016/j.ejvs.2016.01.021.
122. Van Groenendael, L. Conventional surgery and endovenous laser ablation of recurrent varicose veins of the small saphenous vein: a retrospective clinical comparison and assessment of patient satisfaction / L. van Groenendael, L. Flinkenflögel, J.A. van der Vliet, E.A. Roovers, S.M.M. van Sterkenburg, M.M.P.J. Reijnen // *Phlebol. J. Venous Dis.* – 2010. – T. 25. – № 3. – C. 151–157. doi:10.1258/phleb.2009.009044.
123. Weiss, R.A. Comparison of endovenous radiofrequency versus 810 nm diode laser occlusion of large veins in an animal model / R.A. Weiss // *Dermatol. Surg.* – 2002. – T. 28. – № 1. – C. 56–61.
124. Wright, J. Hormone replacement therapy: An example of McKinlay's theory on the seven stages of medical innovation / J. Wright // *J. Clin. Nurs.* – 2005. – T. 14. – № 9. – C. 1090–7. doi:10.1111/j.1365-2702.2005.01217.x.
125. Yamamoto, T. Morphological Comparison of Blood Vessels that were Heated with a Radiofrequency Device or a 1470-nm Laser and a Radial 2Ring Fiber / T. Yamamoto, M. Sakata // *Ann. Vasc. Dis.* – 2016. – T. 9. – № 4. – C. 272–276. doi:10.3400/avd.oa.16-00120.
126. Ye, K. Post-operative Benefit of Compression Therapy after Endovenous Laser Ablation for Uncomplicated Varicose Veins: A Randomised Clinical Trial / K. Ye, R. Wang, J. Qin, X. Yang, M. Yin, X. Liu, M. Jiang, X. Lu // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2016. – T. 52. – № 6. – C. 847–853.
127. Zimmet, S.E. Temperature changes in perivenous tissue during endovenous laser treatment in a swine model / S.E. Zimmet, R.J. Min // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2003. – T. 14. – № 7. – C. 911–5.
128. Ziporin, S.J. A case of external iliac arteriovenous fistula and high-output cardiac failure after endovenous laser treatment of great saphenous vein / S.J. Ziporin, C.K. Ifune, M.P. MacConmara, P.J. Geraghty, E.T. Choi // *J. Vasc. Surg.* – 2010. – T. 51. – № 3. – C. 715–719. doi:10.1016/j.jvs.2009.10.043.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение № 1

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
№ **2707912**

Устройство для лазерного облучения сосудов и внутренних органов

Патентообладатели: *Агаларов Ришал Мамедович (RU),
Мазайшвили Константин Витальевич (RU)*

Авторы: *Агаларов Ришал Мамедович (RU),
Мазайшвили Константин Витальевич (RU)*

Заявка № **2018122698**
Приоритет изобретения **21 июня 2018 г.**
Дата государственной регистрации в
Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **02 декабря 2019 г.**
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **21 июня 2038 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 **Г.П. Иалиев**





**БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ХАНТЫ-МАНСКИЙ АВТОНОМНОГО ОКРУГА — ЮГРЫ
«СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Комитет по этике

ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА № 12

от 6 июля 2018 г.
г. Сургут

И.о. председателя — к.м.н., доцент В.С. Павловская
Секретарь — к.б.н. А.А. Емцев

Присутствовали: к.б.н., ведущий научный сотрудник Емцев А.А., к.б.н., ведущий научный сотрудник Кравченко И.В., к.м.н., доцент Павловская В.С., д.б.н., главный научный сотрудник Свириденко Б.Ф., д.б.н., профессор Стариков В.П., к.м.н., доцент Тюрина И.А., д.психол.н., профессор Яковлев Б.П.

Приглашенные: Р.М. Агаларов.

ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. Этическая экспертиза диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата медицинских наук аспиранта кафедры факультетской хирургии медицинского института БУВО ХМАО — Югры «Сургутский государственный университет» Агаларова Р.М. на тему: «Оптимизация способа доставки лазерного излучения в вену в лечении больных варикозной болезнью вен нижних конечностей». Специальность 14.01.17 — «Хирургия».

СЛУШАЛИ:

Агаларова Р.М., представившего аннотацию диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Оптимизация способа доставки лазерного излучения в вену в лечении больных варикозной болезнью вен нижних конечностей» по специальности 14.01.17 — «Хирургия». Научный руководитель — д.м.н., профессор К.В. Мазайшвили.

Прилагаются документы:

- заявление аспиранта с визой научного руководителя;
- аннотация планируемой научной работы с графической схемой исследования и перечнем критериев включения обследуемых в исследование;
- информация для обследуемых с формой информированного согласия, форма индивидуальной регистрационной карты;
- основные сведения о методах исследования;
- перечень научных и клинических центров, где планируется проводить исследование;
- curriculum vitae (CV) исследователя.

Членами КЭ отмечено, что выбор центров для проведения исследования будет осуществляться на основании оценки медицинских центров и больниц, где проводятся клинические наблюдения пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей.

Проведенные исследования испытуемых соответствуют этическим нормам Хельсинкской декларации (2000 г.). Форма информированного согласия пациентов на участие в исследовании, предлагаемая соискателем для использования в исследовании соответствует принятым нормам и правилам.

В процессе обсуждения работы аспиранту было задано несколько вопросов, на которые получены исчерпывающие ответы.

Рабочая группа КЭ отметила, что планируемая Р.М. Агаларовым диссертационное исследование не нарушает этические нормы проведения биомедицинских исследований пациентов и предложила признать работу как полностью соответствующую этическим нормам научного исследования.

Результаты голосования:

«За» — 7;
«Против» — нет;
«Воздержались» — нет.

ПОСТАНОВИЛИ:

Диссертационное исследование Ришала Мамедовича Агаларова на тему: «Оптимизация способа доставки лазерного излучения в вену в лечении больных варикозной болезнью вен нижних конечностей» соответствует этическим принципам научных исследований в медицине.

И.о. председателя КЭ СурГУ

В.С. Павловская

Секретарь

А.А. Емцев



Подпись *Телияков В.С.*
Сидорова С.В.
 СПЕЦИАЛИСТ ПО ПЕРСОНАЛУ
 БУ ВО - СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
 20 16
Сидорова С.В.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

о составе газовых выделений из материала политетрафторэтиленового покрытия наконечника на конце световода при его нагревании

При исследовании состава газообразных продуктов, выделяющихся из политетрафторэтиленового покрытия наконечника световода при его нагревании до температуры 110°C и выдержке при этой температуре в течение 30 минут было установлено:

1. Газообразные продукты, выделяющиеся при нагревании политетрафторэтиленового покрытия наконечника световода, представляют собой компоненты газовых составляющих атмосферного воздуха - азота, кислорода, воды, двуокиси углерода, которые, вероятно были десорбированы с материалов световода – политетрафторэтиленового покрытия наконечника и фрагментов защитного полимерного капилляра основной части световода.

2. При температуре 110°C не было обнаружено продуктов деструкции полимерных материалов - защитного капилляра и политетрафторэтиленового покрытия наконечника световода.

Методика измерений включала нагрев и выдержку политетрафторэтиленового покрытия наконечника при 110°C в испарителе газового хроматографа в потоке гелия с улавливанием выделяющихся продуктов неподвижной фазой CPSil 5 на входе в капиллярную колонку хроматографа.

После концентрирования продуктов десорбции их состав определялся методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии на приборе PerkinElmer Clarus 500MS при ионизации методом электронного удара с энергией электронов 70 эВ.

При нагревании до более высоких температур ($\approx 210^\circ\text{C}$) фиксировались продукты деструкции материала защитного капилляра, но не политетрафторэтиленового покрытия наконечника.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории химии нефти СурГУ
канд. физ.-мат. наук



Ю.П. Туров

Группа «R»

	пол	возраст	диаметр вены	балл по шкале Каприни	количество пригораний световода	визиты			
						1	14	60	180
1	Ж	55	10	3	17	+	+	+	
2	Ж	32	10	3	14	+	+	+	+
3	Ж	42	8	3	6	+	+		+
4	Ж	26	8	2	11	+	+	+	+
5	Ж	41	8	3	14	+	+	+	+
6	Ж	41	8	3	12	+	+	+	+
7	М	26	10	3	7	+	+	+	+
8	М	35	9	3	11	+	+	+	+
9	Ж	47	8	3	3	+	+	+	+
10	М	55	10	3	9	+	+	+	
11	Ж	37	9	3	4	+	+		+
12	М	37	11	3	7	+	+	+	+
13	Ж	34	10	3	9	+	+	+	+
14	М	27	9	3	13	+	+		
15	Ж	38	12	3	19	+	+		+
16	Ж	51	9	3	11	+	+	+	+
17	Ж	45	10	3	12	+	+		+
18	Ж	30	8	2	16	+			
19	Ж	57	9	4	11	+	+	+	+
20	Ж	34	9	3	24	+	+	+	+
21	М	60	11	4	8	+			+
22	Ж	47	8	3	17	+	+	+	+
23	М	42	9	3	4	+	+	+	+
24	Ж	34	7	2	14	+	+		+
25	Ж	40	9	3	6	+	+	+	+
26	Ж	42	10	3	18	+	+		+
27	Ж	45	11	3	8	+	+	+	+
28	Ж	30	7	2	12	+	+	+	+
29	М	33	9	2	10	+	+	+	+
30	Ж	44	8	3	13	+	+	+	+
31	Ж	56	8	3	5	+	+	+	+

Продолжение приложения № 4

Группа «С»

	пол	возраст	диаметр вены	балл по шкале Каприни	количество пригораний световода	визиты			
						1	14	60	180
1	Ж	55	7	3	0	+	+	+	+
2	Ж	46	8	3	0	+	+	+	+
3	Ж	30	10	3	0	+	+		
4	М	42	9	3	0	+	+		+
5	Ж	41	11	3	0	+	+	+	+
6	Ж	31	10	3	0	+	+		+
7	М	58	9	4	0	+	+		+
8	Ж	30	8	3	0	+	+	+	+
9	Ж	48	9	3	0	+	+	+	+
10	Ж	41	10	3	0	+	+	+	+
11	Ж	38	8	2	0	+	+	+	+
12	Ж	58	8	4	0	+	+	+	+
13	Ж	37	10	2	0	+	+	+	+
14	Ж	43	10	3	0	+	+	+	+
15	Ж	58	9	3	0	+	+	+	+
16	М	38	9	3	0	+	+	+	+
17	Ж	30	9	3	0	+	+	+	+
18	Ж	34	8	3	0	+	+	+	
19	Ж	55	11	4	0	+	+		+
20	М	48	9	3	0	+	+	+	+
21	Ж	51	8	3	0	+	+	+	+
22	М	37	10	3	0	+	+		+
23	Ж	30	8	2	0	+			
24	М	27	10	2	0	+	+	+	+
25	М	34	10	2	0	+	+	+	+
26	М	49	9	3	0	+	+	+	+
27	М	52	9	3	0	+	+	+	+
28	М	53	10	3	0	+	+	+	+
29	Ж	41	9	3	0	+	+	+	+
30	М	49	8	3	0	+	+	+	+
31	Ж	51	10	3	0	+	+	+	+

Динамика симптомов в группе «R»

	беспокойные ноги		усталость в ноге		тяжесть в ноге к вечеру		ноющие боли в ноге		отечность голени к вечеру		судороги в мышцах голени	
	1	180	1	180	1	180	1	180	1	180	1	180
1			+		+				+			
2												
3	+		+									
4					+		+				+	+
5			+				+					
6												
7			+		+							
8												
9			+				+	+			+	
10	+		+				+					
11					+		+					
12			+	+					+	+		
13			+				+					
14			+		+							
15			+				+				+	
16												
17	+	+					+	+				
18			+						+			
19												
20					+	+						
21			+									
22			+						+			
23					+		+					
24	+	+	+	+								
25			+									
26			+									
27												
28					+		+				+	
29												
30			+				+		+			
31					+							

Продолжение приложения № 5

Динамика симптомов в группе «С»

	беспокойные ноги		усталость в ноге		тяжесть в ноге к вечеру		ноющие боли в ноге		отечность голени к вечеру		судороги в мышцах голени	
	1	180	1	180	1	180	1	180	1	180	1	180
1												
2			+				+	+				
3			+	+								
4												
5			+						+			
6			+						+			
7	+				+							
8			+				+				+	
9												
10			+				+					
11			+		+							
12			+				+					
13	+		+	+								
14			+				+					
15			+	+					+			
16			+						+			
17			+		+							
18					+						+	
19			+				+					
20												
21					+				+			
22					+						+	
23												
24			+						+		+	
25			+				+					
26			+		+							
27					+							
28			+								+	
29							+		+	+		
30							+					
31			+				+					

Приложение № 7

Выраженность болевого синдрома по ходу коагулированной вены по ВАШ в группе «R»

Сутки \ Пациент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	3	3	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0
4	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	4	5	5	3	2	2	4	2	4	4	6	3	3	2
6	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	2	2	2
7	2	2	3	3	2	3	3	2	2	2	2	2	1	1
8	8	8	8	8	8	8	6	6	6	6	6	6	6	6
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
11	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	2	2	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
14	5	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	8	7	6	6	4	4	2	2	2	1	1	1	1	1
16	5	4	4	2	2	2	2	2	2	2	2	1	0	0
17	6	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2
18	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	4	4	4	4	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1
20	4	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2
21	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	8	7	6	5	5	4	4	4	3	3	2	1	1	0
23	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	1	0	0
24	3	2	2	2	1	1	3	3	2	1	1	0	0	0
25	7	7	7	6	5	1	1	0	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	4	5	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1	0	0
28	3	3	2	1	2	1	2	3	3	2	2	2	2	2
29	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31	4	4	4	4	3	3	4	3	2	2	2	0	0	0

