

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

На правах рукописи

Черняго Татьяна Юрьевна

**Особенности функционального состояния эндотелия
у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей
после эндовенозной лазерной облитерации**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия;

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор Стойко Ю.М.

Москва, 2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений

Введение

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.1. Хроническая венозная недостаточность с позиции эндотелиальной дисфункции
- 1.2. Методы оценки функционального состояния эндотелия
- 1.3. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с варикозной болезнью после эндовенозной лазерной облитерации и фармакотерапии

Глава II. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

- 2.1. Общая характеристика исследования
- 2.2. Общая характеристика больных, включенных в исследование
- 2.3. Методика общеклинического обследования
 - 2.3.1. Сбор жалоб, анамнеза, объективные данные
 - 2.3.2. Ультразвуковые методы исследования
 - 2.3.3. Предоперационная подготовка
- 2.4. Лабораторное обследование с целью оценки показателей маркеров эндотелиальной дисфункции
- 2.5. Методика оценки микроциркуляторного русла
- 2.6. Методика эндовенозной лазерной облитерации
- 2.7. Сроки наблюдения и критерии эффективности
- 2.8. Протокол проведения исследования
- 2.9. Методы статистической обработки

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ КЛАССА С4 ПО CEAP

- 3.1. Оценка изменения тяжести заболевания и качества жизни пациента после оперативного лечения
- 3.2. Оценка динамики функционального состояния эндотелия с учетом показателей маркеров эндотелиальной дисфункции
- 3.3. Особенности динамики микроциркуляции у пациентов с варикозной болезнью после оперативного лечения

Глава IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ СУЛОДЕКСИДОМ У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ КЛАССА С4 ПО СЕАР

- 4.1. Оценка изменения тяжести заболевания и качества жизни пациента после оперативного лечения в сочетании с фармакотерапией сулодексидом
- 4.2. Оценка динамики функционального состояния эндотелия с учетом показателей маркеров эндотелиальной дисфункции после оперативного лечения в сочетании с фармакотерапией сулодексидом
- 4.3. Оценка динамики микроциркуляции у пациентов с варикозной болезнью после оперативного лечения в сочетании с фармакотерапией сулодексидом
Клинический пример

Заключение

Выводы

Практические рекомендации

Список литературы

Список сокращений

БПВ – большая подкожная вена

ВБВНК – варикозная болезнь вен нижних конечностей

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ИФМ – индекс флаксомоций

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ММП – матриксные металлопротеиназы

НПВС – нестероидные противовоспалительные лекарственные средства

ОБВ – общая бедренная вена

ПТБ – посттромботическая болезнь

ПТФС – посттромбофлебитический синдром

РЧА – радиочастотная абляция

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СФС – сафено-феморальное соустье

ТГВ – тромбоз глубоких вен

УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование

УЗ-наведение – ультразвуковое наведение

ХВН – хроническая венозная недостаточность

ХЗВ – хронические заболевания вен

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки

ЭВЛО – эндовенозная лазерная облитерация

ЭГ – эндотелиальный гликокаликс

ЭК – эндотелиальные клетки

СЕАР – клинический (С- clinic), этиологический (Е - etiology), анатомический (А - anatomy), патофизиологический (Р - pathogenesis) критерии (классификация)

СIVIQ-20 – опросник качества жизни при хронической венозной недостаточности (chronic venous disease quality-of-life questionnaire)

GAG – гликозаминогликаны

NO – монооксид азота

PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1 -(plasminogen activator inhibitor-1)

sICAM-1 – молекула межклеточной адгезии–1 (InterCellular Adhesion Molecule–1)

sVCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (soluble vascular cellular molecule)

SS – напряжение сдвига (shear-stress)

t-PA – тканевой активатор плазминогена

TGF- β – трансформирующий фактор роста β

TNF- α – фактор некроза опухоли α

VCSS – клиническая шкала оценки тяжести венозных заболеваний (Venous Clinical Severity Score)

vWF – фактор фон Виллебранда

Введение

По данным международного эпидемиологического исследования Vein Consult Program, включившего информацию о 91 545 пациентах, обратившихся к врачу общей практики и обследованных на наличие патологии венозного оттока в соответствии с клиническим классом по классификации CEAP, признаки заболевания вен наблюдались в 83,6% случаев [105]. В России различными проявлениями ВБВНК страдает 18-20% трудоспособного населения [20]. В странах с развитой системой здравоохранения суммарные затраты на лечение хронических заболеваний вен (ХЗВ) составляют около 2% от общего бюджета здравоохранения [61].

Развитие направлений медицины, связанных с лечением заболеваний системы кровообращения, позволило пересмотреть ряд положений этиологии и патогенеза, которые напрямую могут оказать значимое влияние на диагностику и лечебную тактику хронических заболеваний вен. В последние годы внимание исследователей все больше привлекает концепция эндотелиальной дисфункции как значимого компонента развития варикозной болезни вен нижних конечностей (ВБВНК). Согласно данной концепции, в основе патогенеза ВБВНК лежат структурные и функциональные изменения венозной стенки и венозных клапанов, однако механизмы, запускающие эти изменения до сих пор неясны. Основная гипотеза заключается в том, что эти изменения являются следствием воспаления и последующей активации эндотелия [31][34][50].

Эндотелий может рассматриваться как мишень для профилактики и лечения ВБВНК. На сегодняшний день существует ряд лабораторных методов, позволяющих оценить состояние венозного эндотелия. В качестве маркеров ЭД наиболее перспективными с позиции исследования ВБВНК можно считать Р- и Е-селектины, молекулы sICAM-1 и sVCAM-1, фактор Виллебранда (vWF), гомоцистеин [4][5][60][120][127].

Для диагностики ВБВНК используется достаточно широкий арсенал исследований, позволяющих косвенно оценить состояние микроциркуляции кожи пораженной конечности; мало изученным остаётся вопрос о влиянии различных видов хирургического и консервативного лечения на микроциркуляцию кожи оперированной конечности. Оценка микроциркуляции кожи нижних конечностей основывается на совокупности клинических (состояние кожного покрова, температуры кожи) и инструментальных данных. Среди инструментальных методов оценки микроциркуляторного русла наибольший интерес, на наш взгляд, представляет метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Метод позволяет оценить региональные изменения кровотока, уровень перфузии тканей у пациентов с ХЗВ [6]. В основе метода лежит зондирование ткани лазерным лучом, улавливание отраженного сигнала, его обработка. Отмечено, что нарушение микроциркуляции кожи нижних конечностей выявляется у пациентов ВРВНК уже на первых стадиях заболевания (класс С0-С1 по классификации СЕАР), что проявляется снижением количества капилляров и изменением их морфологии, повышением проницаемости капилляров, снижением содержания кислорода (tcpO_2) в коже нижних конечностей [70].

Методы лечения и профилактики ВБВНК совершенствуются с каждым годом. Основным методом лечения ВБВНК, согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации, на сегодняшний день остается хирургическое вмешательство. Ведущими хирургическими методами для устранения патологического рефлюкса признаны методы термооблитерации, в частности эндовенозная лазерная облитерация (ЭВЛО) [23], эффективность которой показана как при классах заболевания С1-С3 [36], так и при осложненных формах ВБВНК [14]. Фармакотерапия используется в лечении ХЗВ с целью купирования симптомов заболевания. Помимо достоверного улучшения качества жизни пациентов, консервативная терапия способствует блокировке лейкоцитарной агрессии на уровне эндотелия венозной стенки путем ингибирования активации лейкоцитов и замедления

скорости венозного рефлюкса [8][124]. Веноактивные препараты на сегодняшний день, рекомендованы в международных руководствах по лечению ХЗВ для облегчения симптомов при классах заболевания с C0 до C6 по CEAP [81][98].

Вероятно, комплексное лечение ВБНК – оперативное вмешательство в сочетании с дополнительной фармакотерапией в послеоперационном периоде – рациональный лечебный подход, требующий научного и практического обоснования.

Оценка состояния эндотелия вен в совокупности с изучением особенностей микроциркуляции кожи нижних конечностей у пациентов с варикозной болезнью может способствовать более глубокому пониманию патофизиологии, а также усовершенствованию методов оперативного и консервативного лечения данного заболевания.

Цель исследования – оценить результаты эндовенозной лазерной облитерации в сочетании с медикаментозной коррекцией у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей класса C4 по CEAP с учетом особенностей функционального состояния эндотелия и микроциркуляции кожи нижних конечностей.

Задачи исследования

1. На основании изучения показателей маркеров эндотелиальной дисфункции проанализировать изменения в функциональном состоянии эндотелия у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей класса C4 по CEAP до и после эндовенозной лазерной облитерации, а также оценить особенности микроциркуляции кожи пораженной конечности методом лазерной флоуметрии.
2. Проанализировать динамику изменения функционального состояния эндотелия и микроциркуляции кожи пораженной конечности в

послеоперационном периоде у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей класса С4 по СЕАР на фоне проведения дополнительной фармакотерапии и без нее.

3. Сравнить изменения тяжести заболевания и качества жизни пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей класса С4 по СЕАР после эндовенозной лазерной облитерации на фоне проведения дополнительной фармакотерапии и без фармакотерапии.
4. Оценить целесообразность назначения и эффективность сулодексида после эндовенозной лазерной облитерации у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей класса С4 по СЕАР.

Научная новизна исследования

Впервые на основании изучения маркеров эндотелиальной дисфункции проведена комплексная оценка состояния эндотелия у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей, оценены лабораторные показатели эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин, фактор фон Виллебранда, PAI-1, Е-селектин, Р-селектин, sICAM-1, sVCAM-1), а также динамика изменения этих показателей до и после оперативного вмешательства.

Методом лазерной доплеровской флоуметрии изучено состояние микроциркуляции кожных покровов оперируемой конечности и дана оценка динамики функционального состояния эндотелия. Проведено сравнение средних значений перфузии у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей класса С4 по СЕАР до и после эндовенозной лазерной облитерации.

Проведено сравнение результатов изменения функционального состояния эндотелия (маркеров эндотелиальной дисфункции), изменения микроциркуляции кожи пораженной конечности в послеоперационном периоде на фоне проведения дополнительной фармакотерапии и без нее.

Дана оценка изменений функционального класса заболевания и качества жизни пациентов после оперативного лечения с проведением дополнительной фармакотерапии и без нее.

Практическая значимость

1. В исследовании изучена динамика показателей маркеров эндотелиальной дисфункции в до- и послеоперационном периодах при варикозной болезни вен нижних конечностей класса С4 по СЕАР
2. Проведена их оценка в зависимости от использования дополнительной фармакотерапии в послеоперационном периоде.
3. Показана диагностическая ценность метода лазерной доплеровской флоуметрии, который позволяет непрерывно в реальном времени измерять локальный микроциркуляторный кровоток в нижних конечностях и оценивать эффективность эндовенозной лазерной облитерации, а также может использоваться с целью получения дополнительной диагностической информации при обследовании пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей класса С4 по СЕАР.
4. Полученные в ходе исследования данные, обосновывают целесообразность назначения сулодексиды пациентам с варикозной болезнью вен нижних конечностей класса С4 по СЕАР в послеоперационном периоде.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Маркеры эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин, фактор Виллебранда, PAI-1, sE-селектин, sP-селектин, sICAM-1, sVCAM-1) позволяют оценить функциональное состояние эндотелия при ВБВНК до и после эндовенозной лазерной облитерации.
2. Использование в клинической практике метода лазерной доплеровской флоуметрии позволяет оценить регионарные изменения кровотока, уровень перфузии пораженных тканей, а также эффективности лечебной тактики.

3. Наиболее рациональным подходом в лечении пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей класса С4 по СЕАР является выполнение эндовенозной лазерной облитерации в сочетании с дополнительной фармакотерапией в послеоперационном периоде.

Апробация и реализация работы

Результаты диссертационного исследования доложены на XIII Научно-практической конференции «Актуальные вопросы флебологии» (Ярославль, 2020 г.), Общероссийском хирургическом Форуме-2020 (Москва, 2020 г.). Полученные данные используются в учебном процессе на кафедре грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, в лечении пациентов отделения сосудистой хирургии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 печатные научные работы, из них 3 – в рецензируемых изданиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 104 страницах печатного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 39 рисунками и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 133 источника, из них 36 отечественных и 97 иностранных.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хроническая венозная недостаточность с позиции эндотелиальной дисфункции

Варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК), по данным ряда исследований, поражает от 20 до 50% взрослого населения развитых стран [21]. По данным международного эпидемиологического исследования Vein Consult Program, включившего информацию о 91 545 пациентах, обратившихся к врачу общей практики и обследованных на наличие патологии венозного оттока в соответствии с клиническим классом по классификации CEAP, признаки заболевания вен наблюдались в 83,6% случаев [105]. Согласно различным статистическим данным в России различными проявлениями ВБВНК страдает более 35 миллионов населения. В странах с развитой системой здравоохранения суммарные затраты на лечение хронических заболеваний вен (ХЗВ) составляют около 2% от общего бюджета здравоохранения [61].

Достигнуть максимальной эффективности в лечении ВБВНК невозможно без понимания патогенетических процессов, происходящих на разных уровнях и при различных стадиях заболевания. На протяжении последнего века выдвигались различные теории этиологии и патогенеза хронической венозной недостаточности (ХВН) и варикозной болезни, в частности. Наиболее широкое распространение получили теория «пульсионных дивертикулов» [43], теория врожденной слабости системы соединительной ткани [104], нейротрофическая теория [15][40], теория старения венозной стенки [26], теория артериовенозных анастомозов [103], гормональная теория [118], теория наследственной предрасположенности [3][20][62], однако каждая из этих теорий подвергается критике и способствует появлению новых вопросов среди ученых и клиницистов. Гемодинамическая теория, предложенная В.С. Савельевым, А.Н. Веденским и М.И. Лыткиным, ведущими патогенетическими причинами варикозной

болезни указывает венозную гипертензию, клапанную недостаточность магистральных вен, патологические венозные сбросы [29].

Широко обсуждается роль наследственной предрасположенности в развитии ВБВНК, например, хромосомные аномалии, генетические мутации и полиморфизмы нуклеотидов. Существует ряд генетических заболеваний, предрасполагающих к развитию ХВН: трисомия хромосом 7, 12 и 18, моносомия хромосомы 14; врожденные расстройства, такие как синдром Клиппеля-Треноне (транслокация 8:14, 5:11), церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL, ассоциированная с мутациями Notch3 на 19 хромосоме), синдром Лимфедема-дистихиаз (мутация гена FOXC2), синдром Элерса-Данло (мутация гена COL3A1) и чувашская полицитемия (мутация гена VHL). Кроме того, было описано несколько других генетических аномалий, включая полиморфизмы генов MMP-9, TIMP-2 и COL1A2, мутации гена тромбомодулина и другие [108]. Тем не менее, большинство пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) не имеют каких-либо вышеупомянутых изменений, и конкретный ген, ответственный за развитие ВБВНК, никогда не был описан.

Несмотря на существование множества различных гипотез, единого мнения об этиологии и патогенезе ВБВНК, на сегодняшний день, нет. Исследователи солидарны в том, что клапанный рефлюкс и венозная гипертензия являются основными игроками в развитии варикозной болезни: невозможно отрицать наличие патологического вено-венозного рефлюкса, однако, несмотря на данный известный факт, продолжается дискуссия о том, является ли дисфункция клапана начальным событием, запускающим венозное заболевание, или же это вторичное событие, происходящее уже после ремоделирования венозной стенки.

Вероятно, вено-венозный рефлюкс и венозная гипертензия связаны с патологическими изменениями венозной стенки, последующим ее ослаблением и варикозной трансформацией, что, в свою очередь, приводит к

некомпетентности клапанов [52]. Появление варикозно расширенных притоков в ряде случаев предшествует клапанной недостаточности: притоки и расширение вены чаще наблюдаются дистальнее клапана [83]. Также у пациентов с ВБВНК сегменты вены с неизменной структурой, прилегающие к варикозно трансформированной вене, имели схожий биохимический профиль [77]. Эти данные могут косвенно свидетельствовать о том, что клапанная недостаточность является следствием первичного изменения венозной стенки.

При гистологическом изучении стенки варикозной вены выявлены разнообразные изменения: неравномерное утолщение интимы, фиброз интимы и адвентиции, атрофия или утолщение отдельных волокон коллагена и дезорганизация мышечных слоев, гипертрофия стенки вены с повышенным содержанием коллагена и нарушением упорядоченности гладкомышечных клеток и эластичных волокон [44]. В ряде исследований был выявлен дисбаланс белков внеклеточного матрикса - коллагена и эластина: при ХЗВ отмечалось увеличение общего содержания коллагена и снижение эластина и ламинина [77][115]. В гладкомышечных клетках варикозно измененных вен отмечалось снижение количества коллагена III типа при повышении коллагена I типа, при этом транскрипция гена коллагена III типа не была нарушена, т.е. данный дисбаланс связан с аномалией выработки коллагена III типа и его посттрансляционным ингибированием [115][116]. Дальнейшие исследования *in vitro* показали, что посттрансляционная модификация коллагена III типа была связана с повышением активности MMP-3 [114]. Известно, что коллаген типа III способствует эластичности и растяжимости кровеносных сосудов, тогда как коллаген типа I придает свойства жесткости [113]. Следовательно, изменение соотношения коллагена типа I к III может привести к слабости венозной стенки и снижению ее эластичности. Последующие нарушения в стенках вен как морфологические, так и функциональные происходят в гладкомышечных клетках, при этом их цитоскелет подвергается реорганизации с клеточной инфильтрацией стенок венозных сосудов

моноцитами и макрофагами [101]. Выраженные морфологические изменения в стенке вены при ВБВНК приводят к значительным нарушениям ее свойств и функций, поскольку страдают и опорные и упругоэластические структуры.

Давно идет обсуждение роли протеолиза в патогенезе ХЗВ, в особенности роль матриксных металлопротеиназ (ММП). ММП представляют собой цинк-зависимые эндопептидазы, способствующие деградации компонентов внеклеточного матрикса, и, следовательно, участвующие в процессе ремоделирования венозной стенки. ММП воздействуют на молекулы клеточной поверхности и регулируют клеточную среду посредством рецепторов, связанных с G-белком, влияют на пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток и, возможно, играют роль в апоптозе, иммунном ответе, заживлении тканей и ангиогенезе [87]. Коллаген и эластин, играющие значительную роль в целостности венозной стенки, являются субстратами ММП [78]. Каждый класс ММП способен разрушать определенные компоненты внеклеточного матрикса. Основные источники ММП – фибробласты, гладкомышечные и эндотелиальные клетки (ЭК), лейкоциты. Несколько исследований показали увеличение уровня определенных ММП при варикозной болезни, а именно ММП-1, -2, -3, -7, -9, -13 [113][131]. Также в ряде исследований было выявлено неравномерное их распределение: локализация ММП-1 в фибробластах, гладкомышечных и ЭК, ММП-9 в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, адвентиции микрососудов, ММП-2 в гладкомышечных клетках и фибробластах [131].

Гладкомышечные клетки сосудов при варикозной болезни являются более дифференцированными и имеют склонность к повышенной миграции, пролиферации, синтетической емкости и продукции ММП-2, что, вероятно, дополнительно способствует ремоделированию и ослаблению венозной стенки [133]. ММП, по-видимому, стимулирует высвобождение факторов роста, способных играть важную роль в пролиферации гладкомышечных клеток, наблюдаемой в варикозно трансформированных, гипертрофированных венах [73][91].

Активность ММП может также регулироваться факторами роста, такими как VEGFa, PDGF-BB, EGF [59][109].

Пусковые механизмы структурных и функциональных изменений венозной стенки и венозных клапанов остаются неясными. Тем не менее, трудно отрицать, что воспалительные процессы, вызванные гемодинамическими изменениями, могут играть значительную роль в этиопатогенезе ХЗВ. Основная гипотеза заключается в том, что ССЗ, в частности ВБВНК, являются следствием изменения в клеточных компонентах, компонентах внеклеточного матрикса и последующим изменением венозного тонуса. Эти изменения с высокой долей вероятности связаны с воспалением и последующей активацией эндотелия. Таким образом, эндотелиальная дисфункция является ранним и ключевым событием в патогенезе ВБВНК. В последние годы концепция эндотелиальной дисфункции как значимого компонента развития ВРВНК все больше привлекает внимание исследователей [24][31][32][34].

Сосудистый эндотелий, по классическому определению, представляет собой однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также сердечных полостей. Сегодня эндотелий признан активным эндокринным органом, самым большим в организме человека.

В течение продолжительного времени эндотелий считался защитным слоем, мембраной между кровью и внутренними оболочками стенки сосуда. И только в конце XX века, после присуждения группе учёных в составе R. Furchgott, L.S. Ignarro, F. Murad в 1998 г. Нобелевской премии в области медицины за изучение роли оксида азота (NO) как сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы появилась возможность объяснить многие процессы регуляции сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии [68]. Важнейшие функции эндотелия — поддержание гемоваскулярного гомеостаза, регуляция гемостаза, модуляция воспаления, регуляция

сосудистого тонуса и проницаемости сосудов. Эндотелий секретирует митогены, участвует в ангиогенезе, балансе жидкости, обмене компонентов межклеточного матрикса [16]. ЭК способны отслеживать минимальные изменения в окружающей их биомеханической среде, включая изменения напряжения сдвига (shear-stress), растяжение сосудов или жесткость внеклеточного матрикса, влияние на поддержание целостности сосудов [47][122]. Здоровый эндотелий обладает противовоспалительным действием, чувствительностью к изменению гемодинамических сил, а также способностью реагировать на данные изменения путем синтеза и высвобождения вазоактивных веществ, таких как NO или простаглицин PGI₂ [122]. Постоянно повышенное венозное давление связано с неадекватным ремоделированием венозной стенки, увеличением ее напряжения и последующим развитием варикозно расширенных, извилистых вен. Изменения в биомеханических силах, возникающие при ВБВНК, способствуют активации эндотелия, неадекватной выработке активных форм кислорода и последующему ремоделированию венозной стенки. Известно, что одной из функций здорового эндотелия является регуляция венозного тонуса: эндотелий выделяет ряд вазоактивных веществ ответственных за сужение или расслабление вены [47]. При дисбалансе этих веществ в условиях патологии данные процессы нарушаются, что приводит к общей релаксации варикозно трансформированной вены [83][107][119].

Вероятнее всего, венозная стенка и ее клапаны деформируются в ответ на устойчивую венозную гипертензию и застой, это, в свою очередь, вызывает реверсирование венозного кровотока и возникновение областей со сниженным shear-stress (SS). Эти изменения способствуют активации лейкоцитов, взаимодействию их с эндотелием и запуску воспалительного каскада [44]. Снижение SS в совокупности с устойчивым повышением венозного давления инициирует воспалительный каскад с повреждением клапанов и ремоделированием венозной стенки [125]. Измененный SS, действуя на ЭК и гликокаликс, ухудшает продукцию NO, способствует высвобождению

вазоактивных веществ, экспрессии E-селектина, провоспалительных цитокинов, хемокинов и протромботических перкурсов [108]. Так, например, сверхэкспрессия ICAM-1, ответственных за обнаружение изменений в механических силах и SS, была продемонстрирована в нескольких исследованиях [100][124][128]. Было выявлено увеличение экспрессии VCAM, L- и P-селектина, что также способствует активации лейкоцитов, их адгезии и миграции через эндотелий и активации воспалительного ответа с продукцией ряда цитокинов (фактор некроза опухоли α - TNF- α , трансформирующий фактор роста β - TGF- β , IL-1) и MMP [44][88][106]. Более поздние стадии ХВН в соответствии с классификацией CEAP ассоциированы с большим количеством нейтрофилов в периферической крови, что позволяет предположить, что обострение провоспалительного процесса приводит к прогрессированию ХВН [82].

Повышенное венозное давление способствует инфильтрации лейкоцитов и увеличению P-селектина и ICAM [124]. Кроме того, у пациентов с ХВН отмечено повышение уровня ICAM-1, VCAM-1, ангиотензинпревращающего фермента и L-селектина в плазме, что связано с повышением уровня MMP-9, что может свидетельствовать о полиморфно-ядерной активации и высвобождении гранул в ответ на постуральный стаз [75]. Повышение уровня MMP вызывает деградацию экстрацеллюлярного матрикса, приводит к ослаблению венозной стенки, фиброзу стенки и клапанов [78].

Таким образом, «улавливание» лейкоцитов и их активация у пациентов с ХВН стимулируют выработку и высвобождение ряда цитотоксических веществ, что, в свою очередь, приводит к трансформации венозной стенки и деструкции клапанов. Этот воспалительный каскад вторично приводит к прогрессированию клапанной недостаточности, повышению венозного давления, возникновению вено-венозного рефлюкса, что, в свою очередь поддерживает воспалительные реакции на венозной эндотелии. Этот патологический цикл вызывает хроническое повреждение стенки вены, тем

самым способствует прогрессированию заболевания. Соответственно, воспалительные процессы – лейкоцит-эндотелиальные взаимодействия – вероятно запускаются в ответ на патологический венозный кровоток и играют важную роль в формировании ХВН. Таким образом, можно предположить, что феномен ЭД является ранним и ключевым событием в расширении вен, недостаточности венозных клапанов, и, следовательно, в патофизиологии ВБВНК.

Перспективным направлением исследования патогенеза ВБВНК в настоящее время является изучение гликокаликса. Эндотелиальный гликокаликс (ЭГ) – клеточный слой, покрывающий поверхность эндотелия сосудов, состоящий из аминогликанов (гепарансульфат, хондроитинсульфат, гиалуронан), протеогликанов и гликопротеинов [110]. Нормальный гликокаликс обеспечивает механотрансдукцию напряжения сдвига в эндотелиальные клетки, селективную проницаемость для жидкостей и макромолекул, коагуляционный каскад, активацию фибринолиза и подавление адгезии тромбоцитов и лейкоцитов [67]. Соответственно, целостность ЭГ обуславливает нормальный сосудистый гемостаз и защиту стенки сосуда от повреждений. Нарушение целостности ЭГ приводит к нарушению проницаемости сосудов, усиливает адгезию лейкоцитов к ЭК и, следовательно, способствует распространению воспаления и изменениям процессов механотрансдукции [126]. Поврежденный гликокаликс теряет барьерную функцию, увеличивая сосудистую проницаемость и способствует развитию тканевого отека. Экспериментально подтвержденные гипотезы свидетельствуют о непосредственной регуляции ЭГ фильтрационных процессов путем создания градиентов гидростатического и онкотического давлений [113].

1.2. Методы оценки функционального состояния эндотелия

В настоящее время происходит активный поиск маркеров патологической перестройки вен, по уровню которых оцениваются результаты фармакотерапии и ведется поиск новых лекарственных средств. Учитывая рассматриваемую роль дисфункции эндотелия в патогенезе ВБВНК, выявление маркеров его повреждения представляется особенно актуальными.

Перспективными методами оценки выраженности ЭД являются лабораторная диагностика так как, как уже было отмечено, при нарушении функции или структуры эндотелия резко меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы, а с помощью данного метода возможно оценить содержание их в крови. Имеющиеся в настоящее время методы позволяют определить в крови практически любое известное вещество, образующееся в эндотелии, однако не все показатели имеют одинаковую диагностическую ценность, так как данные вещества могут образовываться не только в эндотелии (данные вещества не специфичны для эндотелия и могут образовываться и в других клетках).

Ряд авторов предлагает условную классификацию веществ эндотелиального происхождения по скорости их образования в эндотелии, а также по преимущественному направлению секреции:

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (NO, простагландин)
2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся в него при стимуляции (фактор Виллебранда, P-селектин, тканевой активатор плазминогена (t-PA))
3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия

(эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, PAI-1). Эти факторы либо экспрессируются на эндотелиоцитах и частично выделяются в кровь (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин), либо преимущественно секретированы и поступают в кровь (эндотелин-1, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1))

4. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелий (тканевой фактор, t-PA) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин рецептор протеина C) [34].

Основываясь на данных международных и отечественных исследований, можно выделить ряд лабораторных показателей, способных потенциально рассматриваться в качестве маркеров венозного стаза, клеточного повреждения и патологической перестройки венозной стенки, такие как, NO, нитриты и нитраты, вазоактивные субстанции (эндотелин-1, простациклин), молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 и другие), селектины (E-, P-, и L-селектин), факторы роста (TGF, FGF, VEGF), циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК), воспалительные медиаторы (PAF, факторы некроза опухолей, интерлейкины-1 и -6, тромбоксан A2), антигены воспалительных клеток CD11b, CD26L, LFA-1, VLA-4 и другие [9][46]. Также рассматриваются такие показатели как эндотелин-1 и число ЦЭК [17].

Наиболее перспективными с позиции исследования ВБВНК, на наш взгляд, сегодня можно считать, например, P- и E-селектины, молекулы ICAM и VCAM, фактор Виллебранда (vWF), гомоцистеин. Молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1 способствуют адгезии макрофагов и их миграции в сосудистый эндотелий. В ряде исследований показано, что повышенный уровень ICAM-1 в сыворотке является предиктором возникновения и развития ССЗ [4][120][127]. Повышенный синтез селектинов стимулирует увеличение адгезии моноцитов к сосудистой стенке, а также их миграцию в эндотелий [4][60]. Фактор Виллебранда, синтезирующийся в эндотелии и

мегакариоцитах, при повреждении сосудистой стенки вызывает повышенную агрегацию тромбоцитов с образованием тромбоцитарной пробки и, таким образом, принимает активное участие во взаимодействии тромбоцитов с поврежденным субэндотелиальным слоем [22]. Повышенные концентрации гомоцистеина приводят к увеличению экспрессии ИЛ-6, который стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, и также повышает риск развития ССЗ [5].

В клинической практике существует также ряд инструментальных методов оценки функциональной активности эндотелия: ультразвуковая доплерография, высокочастотная ультразвуковая доплерография, лазерная доплеровская флоуметрия [1][76], окклюзионная плетизмография, прижизненная флюоресцентная видеомикроскопия [66][76], транскутанная оксиметрия [66][76], ортогональная поляризационная спектральная микроскопия (Cytoscan) [84][129], метод тетраполярной реографии [27], фотоплетизмография [93], ближняя инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия отражения ткани, оптическая когерентная томография, метод микролимфографии, транскутанное определение напряжения кислорода, компьютерная капилляроскопия и другие [96][97][132]. Однако большая часть этих методов, несмотря на свою перспективность, не находит широкого применения в клинической практике и применяются преимущественно в научных исследованиях.

Рассмотрим более подробно методы оценки функциональной активности эндотелия в венозной системе. Метод флюоресцентной видеомикроскопии основан на получении изображения капилляров сосочкового слоя дермы исследуемой анатомической области с увеличением от 180 до 750 раз [66]. Исследуя область медиальной лодыжки у пациентов с ХЗВ, по мере прогрессирования клинического класса заболевания, наблюдалось уменьшение плотности капилляров, снижение числа сосудов с нормальной морфологией параллельно увеличению количества расширенных,

удлиненных, извитых и гломерулярных сосудов в сравнении с пациентами без ХЗВ [76]. Также расширенные, извитые сосуды обнаруживаются в большом количестве (до 85—90%) по краям трофической язвы и зоны белой атрофии кожи. Пациенты с ХЗВ по сравнению со здоровыми имеют меньшую капиллярную плотность и большее число аномальных сосудов даже в области визуально здоровой кожи. У пациентов с ВБВНК трофические нарушения в коже нижних конечностей также были исследованы с помощью лазерного видеоанализатора (ЛВА-1) - это высокоинформативный и неинвазивный метод, позволяющий с высокой степенью достоверности оценить эффективность лечения и определить дальнейшую тактику ведения больного [35].

Транскутанная оксиметрия проводится при помощи специального электрода Кларка, который также помещается на область медиальной лодыжки [66]. В условиях локальной гипертермии кислород диффундирует из микрососудов кожи через мембрану электрода и достигает платинового катода, восстанавливается на нем до воды, что обеспечивает прохождение по цепи электрического тока, пропорционального скорости превращения кислорода. При этом транскутанное напряжение кислорода хорошо коррелирует с его парциальным давлением в артериальной крови. У пациентов с ХЗВ по мере прогрессирования трофических нарушений отмечается прогрессивное уменьшение показателя с достижением минимальных значений на краю венозной язвы и белой атрофии, что соответствует количеству функционирующих капилляров [76].

Ортогональная поляризационная спектральная микроскопия и боковая темнопольная микроскопия, представляют собой неинвазивные методики, позволяющие получить качественные, контрастные изображения микроциркуляторного русла у живого человека. Обе методики работают на схожем принципе, в основе которого лежит освещение исследуемой области зеленым светом. Соответственно, обе методики позволяют оценивать и капилляры и венулы. При изучении морфологии микроциркуляторного русла

в области медиальной лодыжки у здоровых и пациентов с ХЗВ клинических классов С1—С6 методом ортогональной поляризационной спектральной микроскопии было выявлено прогрессирующее снижение функциональной плотности капилляров параллельно с увеличением диаметра кожного сосочка, капиллярной петли, толщины самого капилляра, а также повышение числа сосудов с атипичной морфологией [129].

Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) является, на наш взгляд, наиболее информативным при оценке состояния венозного эндотелия. Данный метод позволяет объективно судить о степени микроциркуляторных нарушений при различных заболеваниях, в том числе при ВБВНК. Он получил широкое развитие благодаря циклу работ, выполненных в период 1977 – 1985 годы несколькими исследовательскими коллективами. Первый коммерческий прибор, реализующий принципы метода ЛДФ, был создан шведской группой исследователей: G.E. Nilsson, T. Tenland and P.A. Oberg [99]. Название метода «Лазерная доплеровская флоуметрия» отражает содержание этого способа диагностики. Для диагностики применяется зондирование ткани лазерным излучением; обработка отраженного от ткани излучения основана на выделении из зарегистрированного сигнала доплеровского сдвига частоты отраженного сигнала, пропорционального скорости движения эритроцитов; в ходе проводимых исследований обеспечивается регистрация изменения потока крови в микроциркуляторном русле – флоуметрия [12].

В отличие от ультразвуковых методов диагностики, основанных на эффекте Доплера, при применении более коротковолнового зондирующего лазерного излучения, возможно получить отраженный сигнал наибольшей амплитуды от отдельных эритроцитов из более тонкого слоя, около 1 мм. Амплитуда отраженного сигнала формируется в результате отражения излучения от ансамбля эритроцитов, движущихся с разными скоростями и поразному количественно распределенных в артериолах, капиллярах, венулах и артериоло-венулярных анастомозах. Поэтому в методе ЛДФ применяется алгоритм усреднения, который позволяет получить средний доплеровский

сдвиг частоты по всей совокупности эритроцитов, попадающих в зондируемую область. В результате такого усреднения методом ЛДФ оценивается изменение потока эритроцитов.

Нарушение микроциркуляции кожи нижних конечностей выявляется у пациентов ВБВНК уже на первых стадиях заболевания. Эти нарушения могут включать в себя: снижение количества капилляров и изменение их морфологии, повышение проницаемости капилляров, снижение содержания кислорода (tcpO_2) в коже нижних конечностей [70].

Основными параметрами оценки в случае рассмотрения пациентов с ВРВНК являются:

- постоянная составляющая M - это средняя перфузия в микроциркуляторном русле за определенный промежуток времени исследований или за выбранный временной интервал анализа ЛДФ-граммы; определяется скоростью движения эритроцитов и их суммарной концентрацией в зондируемом объеме тканей, зависящей от количества функционирующих капилляров и функционального гематокрита, который, в свою очередь, определяется реологическими свойствами крови.
- переменная составляющая ЛДФ-сигнала $\delta\text{ПМ}(t)$ обусловлена факторами, влияющими на постоянство потока крови в микроциркуляторном русле, то есть связана с обстоятельствами, изменяющими величину скорости $V_{\text{ср}}$ и концентрацию $N_{\text{эр}}$ эритроцитов.

В переменной составляющей $\delta\text{ПМ}(t)$ содержится ценная информация о модуляции кровотока. Ее расшифровка, анализ и интерпретация позволяет диагностировать состояние сосудистого тонуса и механизмов регуляции кровотоком в микроциркуляторном русле. Если постоянная составляющая ЛДФ-сигнала M характеризует величину перфузии, то $\delta\text{ПМ}(t)$ – механизмы контроля за перфузией [71]. Таким образом, метод ЛДФ позволяет объективно судить о степени микроциркуляторных нарушений при ВБВНК - позволяет оценивать региональные изменения кровотока, рассчитать индекс микроциркуляции или перфузии у данной группы пациентов.

Виды расстройств микроциркуляторного русла, в настоящее время, можно разделить на пять последовательно развивающихся форм: гиперемическая, спастическая, застойная – характерны для ХЗВ класса С2 по СЕАР, спастикоатоническая – класс С3, стазическая – классы С4, С5, С6 [10].

Простота использования метода ЛДФ, а также возможность быстро проводить необходимые исследования являются несомненными преимуществами метода ЛДФ [13][18][19]. Однако, метод не лишен недостатков – ЛДФ крайне чувствителен к условиям проведения исследования, возможно исследовать только ткани небольшого объема, значения перфузии не выражаются в абсолютных единицах [2][6][11][19][97][121].

1.4. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с варикозной болезнью после эндовенозной лазерной облитерации и фармакотерапии

Классификация СЕАР (Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology) - международный признанный стандарт для описания пациентов с хроническими венозными заболеваниями, который используется как в рутинной клинической практике, так и для публикации результатов клинических исследований в научных журналах. СЕАР, разработанная в 1993 году, обновленная в 1996 году и пересмотренная в 2004 году, представляет собой систему классификации, основанную на клинических проявлениях ХЗВ, на текущем понимании этиологии, анатомии и лежащей в основе венозной патологии [42][63]. Ввиду регулярного появления новых данных классификация СЕАР требует периодического анализа и пересмотра. В мае 2017 года Американский венозный форум создал рабочую группу СЕАР и поручил ей критически проанализировать существующую систему классификации и, при необходимости, внести изменения. Последний пересмотр классификации включает в себя добавление Corona phlebectatica в качестве клинического подкласса С4с, введение модификатора «r» для

рецидивирующего варикозного расширения вен и рецидивирующих венозных язв и замену числовых описаний венозных сегментов их общими сокращениями (табл. 1.1.) [85].

Шкала клинической степени тяжести вен (VCSS) была разработана для дополнения классификации CEAP, а также с целью придания дополнительного веса более тяжелым проявлениям хронических заболеваний вен (клинический класс 4-6 по CEAP). С течением времени VCSS подвергалась изменениям, выявлялись ее недостатки, в 2010 году она была пересмотрена. Шкала VCSS включает девять признаков венозного заболевания, оцениваемых по шкале тяжести от 0 до 3. Чтобы избежать путаницы со шкалой CEAP и получить динамическую оценку, категории VCSS выделяют наиболее серьезные последствия венозных заболеваний, которые могут существенно

Пересмотр классификации CEAP (2020 г.): краткая клиническая (C) классификация

Таблица 1.1.

С класс	Описание
C ₀	Нет видимых или пальпируемых признаков варикозной болезни
C ₁	Телеангиоэктазии или ретикулярные вены
C ₂	Варикозно расширенные вены
C _{2r}	Рецидив варикозного расширения вен
C ₃	Отечный синдром
C ₄	Изменения кожи и подкожной клетчатки, вторичные по отношению к ХЗВ
C _{4a}	Пигментация или экзема
C _{4b}	Липодерматосклероз или белая атрофия кожи
C _{4c}	Corona phlebectatica – венозная «корона» стопы
C ₅	Зажившая венозная язва
C ₆	Активная венозная язва
C _{6r}	Рецидивирующая активная венозная язва

измениться в ответ на терапию. К ним относятся изменения кожных покровов, воспаление, формирование язвы (включая их количество, размер и длительность существования) [112]. Простота использования VCSS делает шкалу привлекательной в качестве автономного инструмента оценки при длительном наблюдении пациентов с венозными заболеваниями, проходящих терапию.

Так, например, в исследовании Ricci et al. VCSS использовалась для измерения тяжести заболевания, что подтверждалось ультразвуковыми методами диагностики. Когда VCSS была равна 0, вероятность корреляции с наличием патологии по результатам ультразвукового исследования была мала. В качестве инструмента прогнозирования VCSS также может выявлять пациентов с повышенным риском осложнений [111].

Клиническая практика также обозначила необходимость создания шкал для оценки тяжести заболевания и качества жизни пациентов. Одним из наиболее популярных в настоящее время опросников является анкета по хроническим венозным заболеваниям CIVIQ-20 (CIVIQ-20), состоящая из 20 пунктов. CIVIQ-20 была впервые разработана и утверждена Лонуа в 1996 году и в дальнейшем получила широкое признание [79][80].

Анкета состоит из 20 пунктов, отражающих 4 компонента качества жизни, определенных посредством интервью с пациентами: физический, психологический, социальный и выраженность болевого синдрома. Крайние возможные значения по этому опроснику ранжируются от 20 (полное здоровье) до 100 (максимальное снижение качества жизни), то есть улучшение качества жизни ввиду особенностей расчета оценивается по мере убывания суммы баллов [37][80]. В настоящее время опросник CIVIQ-20 является наиболее широко используемым опросником для измерения качества жизни пациентов с ССЗ и используется в рамках программы Vein Consult Program, которая проводится в сотрудничестве с Union Internationale de Phlebologie в 20 странах по всему миру [39].

Основным методом лечения ВБВНК, согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации, на сегодняшний день является хирургическое вмешательство. Цель операции — устранение симптомов заболевания, предотвращение прогрессирования варикозной трансформации подкожных вен, нарушения венозного оттока за счет

устранения рефлюкса крови, удаление патологической венозной емкости, а также устранение косметического дефекта, вызванного заболеванием. Ведущими хирургическими методами для устранения патологического рефлюкса на сегодняшний день являются методы термооблитерации [23]. Эндовенозная лазерная облитерация (ЭВЛО), радиочастотная абляция (РЧА) сопряжены с меньшей частотой осложнений и побочных эффектов по сравнению с открытыми вмешательствами [14][36][71][95][98][130]. Считается, что для эффективности ЭВЛО минимальная температура прогрева целевой вены должна быть не ниже 90 °С, а также оптимально использование линейной плотности потока энергии лазерного излучения (1470 нм) не менее 80 Дж/см (для световодов с торцевым типом эмиссии) [30]. Об этом также свидетельствует то, что в ходе оценки морфологических изменений в стенке ствола большой подкожной вены после ЭВЛО с применением радиальных световодов были выявлены деформация венозной стенки с сохранением ее обычной структуры и повреждение эндотелия во всей площади воздействия [28].

Стоит отметить, что несмотря на то, что хирургическое вмешательство не воздействует на систему микроциркуляции, оно сопровождается интенсивным воспалительным ответом, более выраженным после открытой операции [123]. Фармакотерапия используется в лечении ВБВНК с целью купирования симптомов заболевания. Назначение флеботропных препаратов приводит к достоверному улучшению субъективных симптомов: судороги, ощущение тяжести, распирающая усталость, нивелирование отека нижних конечностей. Кроме того, флеботоники способны блокировать «лейкоцитарную агрессию» на уровне эндотелия венозной стенки путем ингибирования активации лейкоцитов и замедления скорости венозного рефлюкса [124].

Задачей флеботропных препаратов в лечении ВБВНК является нормализация процессов фильтрации и реабсорбции жидкости на уровне

микроциркуляторного русла, а также активизация лимфатического дренажа. Они обладают антигипоксическим действием на эндотелий венозной стенки, подавляют адгезию лейкоцитов, способствуют повышению тонуса вен. На уровне капиллярно русла флеботропные препараты уменьшают проницаемость стенок, подавляют лейкоцитарную адгезию, увеличивают подвижность эритроцитов, увеличивают количество функционирующих лимфатических капилляров. На молекулярном уровне - подавляют активность свободных радикалов, эластазы и гиалуронидазы, прерывая повреждение здоровых клеток, а также обладают эндотелиопротективным действием в условиях гипоксии и реоксигенации [25][41][45][92]. Флеботоники также увеличивают венозную сократимость и повышают венозный тонус у лиц с риском прогрессирования ВБВНК [74]. Предоставлены данные о том, что веноактивные препараты снижают концентрацию плазменных маркеров воспаления (TNF α и другие цитокины), активацию эндотелия (ICAM, VCAM), гипертрофию сосудов и ангиогенез (VEGF), а также высвобождение протеаз, участвующих в разрушении внеклеточного матрикса и ремоделирование венозной ткани [33][90].

Отдельного внимания, на наш взгляд, заслуживает сулодексид. Сулодексид является специфическим гликозаминогликаном (GAG), состоящим из быстро движущейся фракции гепарина (80%) со сродством к антитромбину III и фракции дерматансульфата (20%) со сродством к кофактору гепарина II. Сулодексид проявляет сильную антитромботическую активность, одновременно усиливая антипротеазную активность как антитромбина III, так и гепарин-кофактора II. Препарат проявляет антитромботическую активность, одновременно усиливая антипротеазную активность антитромбина III и гепарин-кофактора II [55]. Клинические исследования продемонстрировали эффективность сулодексида в лечении или профилактике сосудистых заболеваний, связанных с повышенным риском тромбообразования, таких как окклюзионные заболевания периферических

артерий [54][57], постинфарктный кардиосклероз [57], рецидивирующий тромбоз глубоких вен (ТГВ) [51][65], посттромботическая болезнь (ПТБ) и посттромбофлебитический синдром (ПТФС) [58][86]. Также были отмечены антиагрегантная [38] и противовоспалительная [89] активности сулодексида, а также его значительный защитный эффект на ЭГ [48]. Это говорит о том, что использование сулодексида у пациентов с ВБВНК может влиять на патогенез заболевания, не только когда оно связано с предшествующим ТГВ (вторичное венозное заболевание или ПТБ/ПТФС), но также и в случае первичного венозного заболевания [53][117]. Результаты ряда исследований показывают, что использования сулодексида у пациентов с ССЗ, а именно ВБВНК значительно улучшает качество жизни пациентов, клиническую картину и симптомы заболевания по сравнению с группами, не получавшими данную терапию [8][64]. Сулодексид способен противодействовать нескольким патогенетическим процессам, улучшать функцию вен и симптомы ССЗ, а также ускорять заживление венозных язв [94]. Веноактивные препараты и сулодексид на сегодняшний день, рекомендованы в международных руководствах по лечению ХЗВ для облегчения симптомов при классах заболевания с С0 до С6 по CEAP [81][98], а также в клинических рекомендациях общества сосудистой хирургии и Американского венозного форума [72].

ЭД является ранним и ключевым событием в патогенезе ВБВНК. Перспективным направлением является совершенствование и расширение возможностей лабораторных и инструментальных методов оценки состояния венозного эндотелия с целью углубленного изучения их роли в патогенезе ВБВНК. Дальнейший опыт и клинические исследования веноактивных препаратов предоставят дополнительные клинические данные для оценки эффективности этих методов лечения у пациентов с ХЗВ. Тем не менее, на сегодняшний день комплексное лечение пациентов с ВБВНК – комбинация ЭВЛО с назначением дополнительной фармакотерапии в послеоперационном

периоде – представляется наиболее рациональным подходом в лечении пациентов с данной патологией.

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследования

В одноцентровом, рандомизированном, контролируемом, сравнительном интервенционном проспективном исследовании проведено комплексное обследование и последующее хирургическое лечение 40 пациентов, находившихся в отделении сосудистой хирургии клиники грудной и сосудистой хирургии Святого Георгия на базе ФГБУ «Национального медико-хирургического центра им Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения России с ноября 2019 года по декабрь 2020 года. Исследование зарегистрировано в международной базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov, идентификатор - NCT04180137.

Основными критериями отбора пациентов для участия в исследовании являлись: основной диагноз - ВБВНК в бассейне большой подкожной вены (БПВ) с максимальным диаметром вены до 15 мм, а также отсутствие хронических или острых заболеваний, требующих первоочередного лечения. Согласно классификации CEAP, в исследование включались только пациенты с клиническим классом заболевания C4. Все 40 пациентов обратились за медицинской помощью по поводу первичных случаев варикозной болезни.

Критериями исключения являлись состояния, ограничивающие приверженность к участию в исследовании (деменция, психоневрологические заболевания, наркомания, алкоголизм и т.д.); участие в других клинических исследованиях или прием исследуемых препаратов в течение 3 месяцев до начала исследования; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; тромбоз поверхностных и/или глубоких вен нижних конечностей в анамнезе или на момент включения в исследование; прием антикоагулянтной и/или флеботропной терапии; наличие сопутствующих заболеваний, требующих первоочередного лечения.

После проведения хирургического вмешательства пациенты были распределены на 2 сравниваемые группы по 20 человек в каждой (рандомизация осуществлялась методом случайных чисел). В исследуемой

группе в послеоперационном периоде назначался сулодексид по схеме 250 ЛЕ 2 раза в день в течение 1 месяца, в контрольной – дополнительная фармакотерапия в послеоперационном периоде не проводилась.

2.2. Общая характеристика больных, включенных в исследование

В исследование было включено 16 (40%) мужчин и 24 (60%) женщины, соотношение мужчин и женщин – 1:1,5.

Сформированные группы были сопоставимы по клинико-анамнестическим данным. Среди пациентов исследуемой группы мужчин было 7 (35%), женщин 13 (65%), в контрольной группе мужчин – 9 (45%), женщин - 11(55%). При анализе пола в исследуемых группах не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,748$). Количество женщин в исследуемой группе по сравнению с контрольной было выше, однако различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,36 – 6,57) (табл. 2.2.1., рис.2.2.1.).

Анализ пола пациентов, включенных в исследование, по группам

Таблица 2.2.1.

Показатель	Группа	Пол		p
		Мужской пол	Женский пол	
Группа, абс. (%)	Контрольная группа	9 (45%)	11 (55%)	0,748
	Исследуемая группа	7 (35%)	13 (65%)	

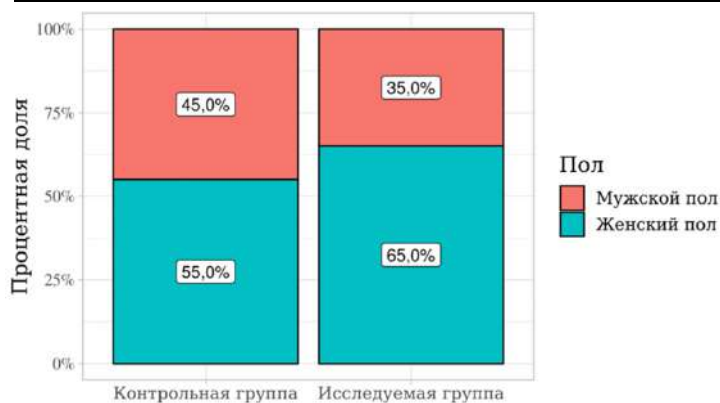


Рисунок 2.2.1. Анализ пола пациентов, включенных в исследование, по группам

Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 37 до 65 лет. В исследуемой группе средний возраст пациента (Me) составил 46 лет с 95% доверительным интервалом (ДИ) 42,5-52, в контрольной группе – 46,5 с ДИ 40,75-60,5. При оценке возраста пациентов в двух группах, значимых различий выявить не удалось ($p = 0,924$), что свидетельствует о сопоставимости сформированных групп (табл. 2.2.2., рис.2.2.2.).

Анализ возраста пациентов, включенных в исследование, по группам
Таблица 2.2.2.

Показатель	Группа	Возраст (полных лет)		p
		М ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ -Q ₃	
Группа	Контрольная группа	46,5	40,75 - 60,5	0,924
	Исследуемая группа	46	42,5 - 52	

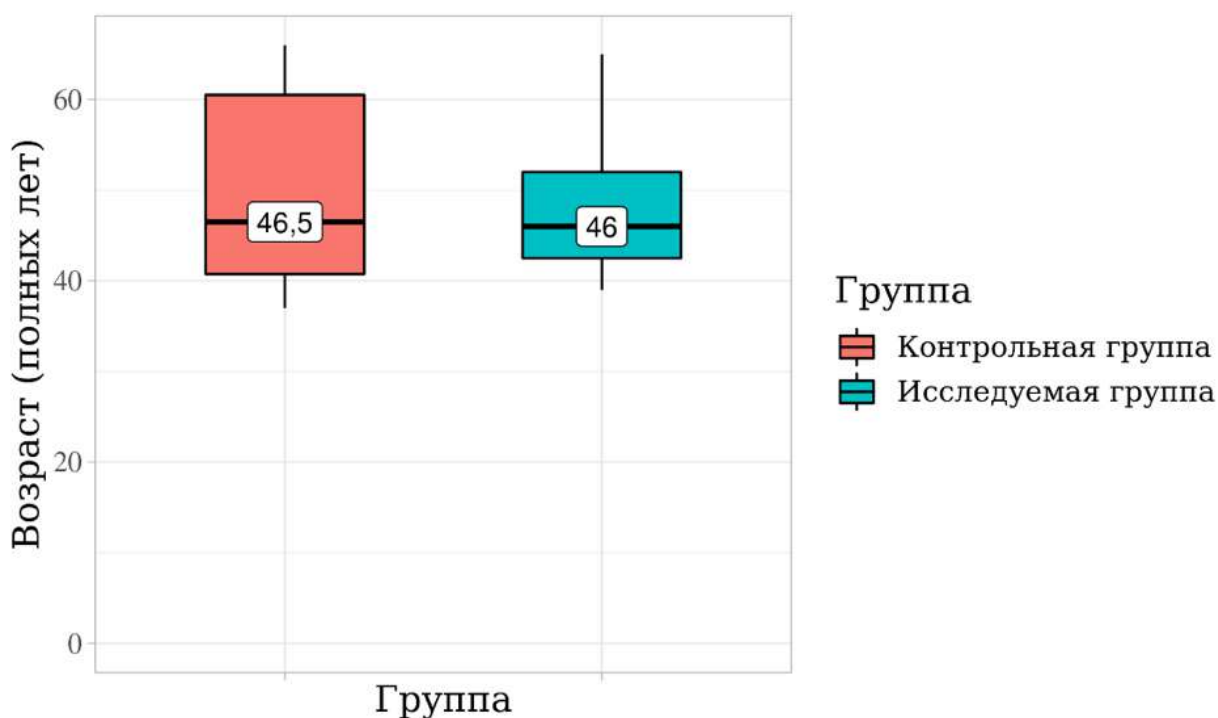


Рисунок 2.2.2. Анализ возраста пациентов, включенных в исследование, по группам

Длительность заболевания составляла от 1 года до 30 лет, таким образом с целью сравнения исследуемых групп, пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа – страдали ВБВНК менее 5 лет, 2 группа – от 5 до 10 лет, 3 группа – более 10 лет. В исследуемой группе 4 пациента (20%) страдали ВРВНК менее 5 лет, 10 (50%) – от 5 до 10 лет, 6 (30%) – более 10 лет; в контрольной группе 4 (20%) - менее 5 лет, 8 (40%) – от 5 до 10 лет, 8 (40%) – более 10 лет. При сравнении длительности заболевания по исследуемым группам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,776$). Распределение пациентов по длительности заболевания представлено на рисунке 2.2.3. и в таблице 2.2.3.

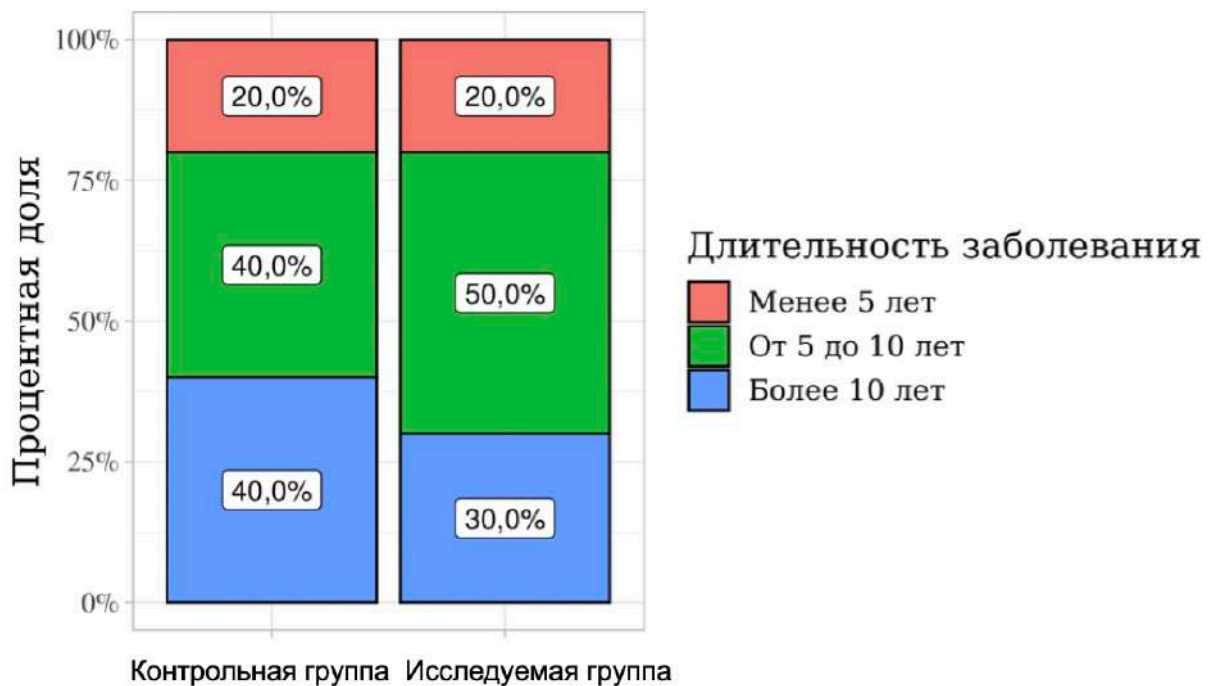


Рисунок 2.2.3. Анализ длительности заболевания пациентов, включенных в исследование, по группам

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, а также их распределение по группам представлены в таблице 2.2.4.

Анализ длительности заболевания пациентов, включенных в исследование, по группам.

Таблица 2.2.3.

Показатель	Группа	Длительность заболевания			p
		Менее 5 лет	От 5 до 10 лет	Более 10 лет	
Группа, абс. (%)	Контрольная группа	4 (20)	8 (40)	8 (40)	0,776
	Исследуемая группа	4 (20)	10 (50)	6 (30)	

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, по группам

Таблица 2.2.4.

Характеристики	Количество пациентов в (абс., %)	
	Исследуемая группа	Контрольная группа
Количество пациентов	20 (50%)	20 (50%)
Пол		
Мужчины	7 (35%)	9 (45%)
Женщины	13 (65%)	11 (55%)
Возраст		
до 45 лет	8 (40%)	10 (50%)
от 46 до 55 лет	8 (40%)	3 (15%)
до 56 до 65 лет	4 (20%)	7 (35%)
Длительность заболевания		
Менее 5 лет	4 (20%)	4 (20%)
От 6 до 10 лет	10 (50%)	8 (40%)
Более 10 лет	6 (30%)	8 (40%)
Пораженная конечность		
Левая	11 (55%)	8 (40%)
Правая	9 (45%)	12 (60%)

Таким образом, сравниваемые группы (исследуемая с назначением сулодексида в послеоперационном периоде и контрольная без дополнительной фармакотерапии) были сопоставимы по клинико-anamnestическим данным.

2.3. Методика общеклинического обследования

2.3.1. Сбор жалоб, анамнеза, объективные данные

Пациентам проводились традиционные этапы клинического обследования, включающего сбор и анализ жалоб, анамнеза заболевания, клинический осмотр (локальный осмотр нижних конечностей), выполнение УЗАС вен нижних конечностей, оценка клинического класса заболевания по классификации CEAP (С – клинический класс, Е – этиология заболевания, А – анатомическая зона поражения, Р - патофизиология заболевания), определение показаний к хирургическому лечению.

Производилось фиксирование жалоб пациента согласно международному консенсусу по симптомам заболеваний вен [102], включающих в себя наличие видимых варикозно расширенных вен, телеангиэктазий, ретикулярных вен, наличие болезненных или неприятных ощущений по ходу расширенных вен, чувства усталости в ногах, утомляемости к концу дня, ощущение пульсации, пульсирующей боли, стеснения, сдавления, тяжести, покалывания, ощущение жара или жжения, усиление боли в икроножных мышцах при ходьбе (венозная хромота), ощущение ночных судорог, зуда кожного покрова, отек в нижних отделах голени, наличие венозной «короны» стопы, наличие гиперпигментации кожного покрова ее распространенность и локализация, явлений гемосидероза, липодерматосклероза и локальной экземы по ходу расширенных вен, наличие трофической язвы.

Сбор анамнеза включал в себя время появления первых симптомов и длительность их существования, характер течения заболевания, наличие отягощенного семейного и наследственного анамнеза, наличие тромбозов глубоких вен, тромбофлебитов поверхностных вен в анамнезе, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний, постоянный прием лекарственных препаратов.

При локальном осмотре оценивалось наличие визуально определяемых ретикулярных вен, варикозно расширенных вен, телеангиэктазий, отека

нижних конечностей, изменения цвета и структуры кожи, в том числе язвенных поражений, оценивалось состояние артериального русла конечностей (пульсация на магистральных артериях – общей бедренной артерии, подколенной артерии, артерии тыла стопы), функция крупных суставов – тазобедренного, коленного, голеностопного.

Каждый включенный в исследование пациент дважды (до операции, а также на контрольном осмотре спустя 1 месяц) самостоятельно заполнял опросник CIVIQ-20 (Chronic Venous Disease quality of life Questionnaire), с помощью которого оценивается качество жизни пациента, страдающего хроническими заболеваниями вен. Оценка качества жизни с помощью опросника CIVIQ-20 включала в себя заполнение пациентом анкеты, состоящей из 20 пунктов, отражающих 4 компонента качества жизни: физический, психологический, социальный и выраженность болевого синдрома. Крайние возможные значения по этому опроснику ранжируются от 20 (отличное качество жизни) до 100 (максимальное снижение качества жизни), то есть улучшение качества жизни ввиду особенностей расчета оценивается по мере убывания суммы баллов.

При помощи шкалы VCSS (Severity of disease estimated by Venous Clinical Severity Score) оценивалась тяжесть заболевания так же до и после проводимого лечения. Шкала VCSS включает 10 клинических параметров (боль, варикозное расширение вен, венозный отек, гиперпигментация кожи, воспаление, уплотнение, количество язв, продолжительность язв, размер язв и приверженность пациента к использованию компрессионной терапии). Каждый параметр оценивается от нуля до трех в зависимости от степени тяжести, где 0 – отсутствие признака, 1 – легкие проявления, 2 - умеренные, 3 - значительные. Низкая оценка соответствует более низкой тяжести заболевания, высокая оценка означает более высокую тяжесть.

Шкала оценки тяжести ХЗВ (VCSS) представлена на таблице 2.3.1.

Шкала оценки тяжести ХЗВ (VCSS)

Таблица 2.3.1.

Признак	Баллы			
	0	1	2	3
Боль	Нет	Эпизодические, не требующие анальгетиков	Ежедневные, умеренное ограничение активности, эпизодически – анальгетики	Ежедневные, выраженное ограничение активности, регулярное использование анальгетиков
Варикозно-расширенные вены	Нет	Незначительно выраженные притоки при состоятельности стволов БПВ/МПВ	Множественные при сегментарном рефлюксе по БПВ/МПВ	Выраженные при мультисегментарном рефлюксе по БПВ/МПВ
Отек	Нет	Только вечерние около лодыжечные отеки	Отеки во второй половине дня выше лодыжки	Утренние отеки выше лодыжки, требующие возвышенного положения
Гиперпигментация	Нет или локальная, незначительно выраженная	Диффузная, но ограниченная в размерах, коричневого оттенка	Диффузная, выходящая за пределы нижней трети голени или недавно развившаяся (с фиолетовым оттенком)	Распространенная, выше нижней трети голени
Воспаление	Нет	Незначительно выраженный целлюлит по краям	Умеренно выраженный целлюлит язвы	Тяжелый целлюлит или венозная экзема
Индурация	Нет	Локальная (в диаметре менее 5 см)	На медиальной или латеральной поверхности, занимающая площадь менее нижней трети голени	Поражение всей нижней трети голени или более
Число язв	0	1	2–4	Более 4
Активная язва, длительность	Нет	Менее 3 мес.	Более 3 мес., менее 1 года	Не заживает более 1 года
Активная язва, размер	Нет	Менее 2 см в диаметре	2–4 см в диаметре	Более 4 см в диаметре
Компрессионная терапия	Не используется	Непостоянное использование	Использование в течение большинства дней	Постоянная компрессия

2.3.2. Ультразвуковые методы исследования

Всем пациентам при первичном осмотре, перед операцией и в послеоперационном периоде выполняли УЗАС вен нижних конечностей на аппарате MySono-U6 (Samsung Medison, Корея) в режимах дуплексного и триплексного сканирования с использованием линейного ультразвукового датчика. Диапазон частот устанавливали 5–12 МГц. Использовался протокол ультразвукового исследования пациентов с хроническими заболеваниями вен,

согласно международному консенсусу UIP [56]. В ходе обследования пациента в вертикальном положении оценивались: проходимость и наличие патологических изменений глубоких вен, проходимость и наличие патологического рефлюкса крови в поверхностных венах, его распространенность, диаметр вен, их топография. Состоятельность клапанного аппарата оценивалась в состоянии спонтанного кровотока, а также с применением дистальной компрессионной пробы и пробы Вальсальвы. При оценке вено-венозного рефлюкса, патологическим считался рефлюкс более 0,5 секунд. Для оценки проходимости вен опирались на компрессионную пробу, а также цветное картирование. Каждый сосуд лоцировался на всём протяжении для точного описания его топографии.

Перед оперативным вмешательством на аппарате MySono-U6 (Samsung Medison, Корея) в режиме дуплексного сканирования с использованием линейного ультразвукового датчика проводилась маркировка варикозно расширенных притоков, ход несостоятельного ствола вены, границы патологического рефлюкса крови и уровня сафено-фemorального соустья.

В послеоперационном периоде (на 4-е сутки после операции) УЗАС вен нижних конечностей проводилось с целью оценки проходимости сосуда компрессионной пробой – оценивалась степень облитерации БПВ, а также с целью исключения послеоперационного осложнения – термоиндуцированного тромбоза (ЕНИТ) посредством визуализации СФС в режиме цветного картирования.

В послеоперационном периоде (через месяц после операции) оценивалась окклюзия ствола БПВ, под которой понимали отсутствие видимого просвета в В-режиме, наличие в просвете гиперэхогенных масс, отсутствие кровотока в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) (рис.2.3.1., рис. 2.3.2.), несжимаемость БПВ при выполнении компрессионной пробы, отсутствие кровотока в режиме импульсно-волнового Доплера (рис.2.3.1.).

УЗАС пациентов проводилось на одном и том же ультразвуковом сканере, все измерения были выполнены одним специалистом.

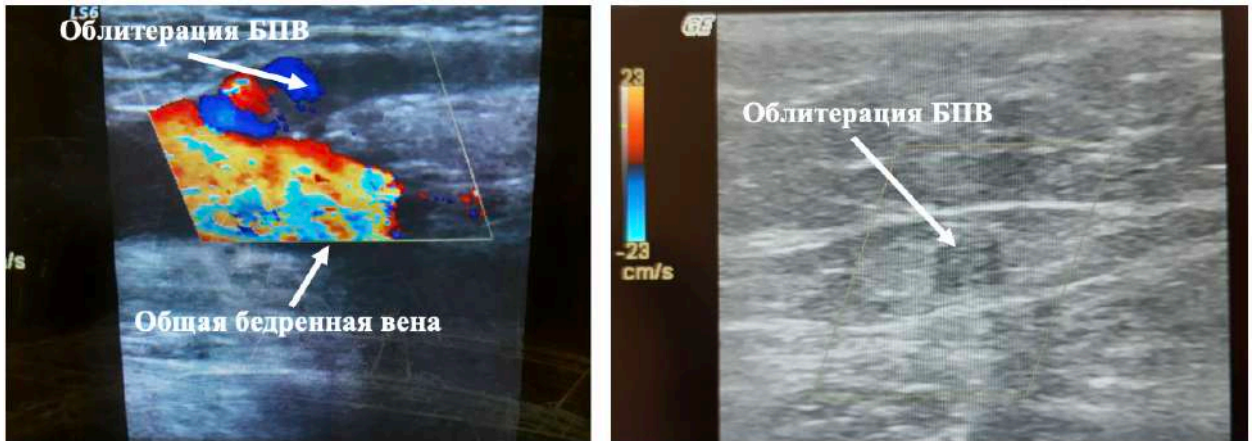


Рисунок 2.3.1. Режим ЦДК. Отсутствие кровотока в БПВ



Рисунок 2.3.2. Режим импульсно-волнового Доплера. Отсутствие кровотока в БПВ

2.3.3. Предоперационная подготовка

После установки точного диагноза и определения показаний к оперативному вмешательству, а также определения вида необходимого оперативного вмешательства проводилось стандартное предоперационное обследование, включающее в себя клинический анализ крови, определение группы крови и резус-фактора, коагулограммы, серологическую диагностику ВИЧ, сифилиса и вирусных гепатитов, электрокардиографическое исследование. Далее в рамках исследования проводилось:

- 1) лабораторное обследование с оценкой показателей маркеров эндотелильной дисфункции (гомоцистеин, фактор Виллебранда, PAI-1, sE-селектин, sP-селектин, sICAM-1, sVCAM-1),
- 2) оценка состояния микроциркуляторного русла методом лазерной флоуметрии портативным аппаратом «ЛАЗМАПФ».

2.4. Лабораторное обследование с целью оценки показателей маркеров эндотелильной дисфункции

Для определения маркеров ЭД - sP-селектина, sE-селектина, sVCAM-1, sICAM-1, PAI-1, vWF, гомоцистеина пациентам обеих групп производили забор крови утром натощак, путем пункции локтевой вены в объеме 7,5 мл в 4 разных пробирки. Забор крови осуществлялся дважды - до проведения хирургического вмешательства, а также на контрольном осмотре спустя 1 месяц после проведенного лечения. Кровь хранили при температуре -20 C^0 для накопления требуемого количества образцов.

Для проведения анализа использовались специальные иммуноферментные наборы.

Для оценки уровня sE-селектина использовался иммуноферментный набор для количественного определения растворимого sE-селектина человека - BMS205 Human sE-selectin ELISA.

Для оценки уровня sP-селектина использовался иммуноферментный набор для количественного определения растворимого человеческого sP-селектина - BMS219-4 Human sP-selectin ELISA Kit.

Уровень sICAM-1 оценивался при помощи иммуноферментного набора BMS201 Human sICAM-1 ELISA Kit.

Для оценки уровня sVCAM-1 использовался набор BMS232 Human sVCAM-1 ELISA Kit.

Для оценки уровня гомоцистеина использовался набор FHCU100 Axis Homocysteine Kit.

Для оценки уровня антигена фактора Виллебранда использовался набор 5450201 Technozym vWF: Ag ELISA.

Для оценки уровня PAI-1 использовался набор REF TC12075 Technozym PAI-1 Antigen ELISA.

Уровни показателей оценивались врачами-лаборантами Службы клинической лабораторной диагностики Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова при помощи метода иммуноферментного анализа согласно инструкциям производителя иммуноферментных наборов.

2.5. Методика оценки микроциркуляторного русла

В предоперационном периоде, а также спустя 1 месяц после проведенного оперативного вмешательства пациентам каждой группы проводилось определение состояния микроциркуляции на оперируемой конечности методом лазерной флоуметрии. Для выполнения ЛДФ использовался аппарат лазерный микроциркуляции крови портативный «ЛАЗМА ПФ» (производство ООО НПП "ЛАЗМА", 123458, Россия, Москва, ул. Твардовского, д. 8), обеспечивающий фильтрацию доплеровских частот, соответствующих скоростям эритроцитов в диапазоне 0,8-4,5 мм/с (при частоте доплеровского сигнала 1800-11400 Гц), с длиной волны зондирующего излучения 850 нм (рис. 2.5.1.).

Исследование проводилось при одинаковой температуре в помещении около 21-24°C, постоянство которой обеспечивалось кондиционированием воздуха. В течение 15 минут до начала диагностики пациент находился в спокойном состоянии, тестируемая область не была прикрыта. Перед исследованиями испытуемый не принимал пищу или напитки, изменяющее состояние микроциркуляции, не курил.



Рисунок 2.5.1. Анализатор лазерный микроциркуляции крови портативный «ЛАЗМА ПФ»: 1-разъем для подключения зарядного устройства; 2-светодиоды, сигнализирующие состояние внутреннего источника питания; 3-кнопка включения внутреннего источника питания; 4-три сигнальных светодиода, которые сигнализируют о режиме работы анализатора

Для регистрации ЛДФ использовалась 1 область - медиальная поверхность голени (граница средней и нижней трети). Для записи ЛДФ-граммы датчик анализатора неподвижно закреплялся с помощью клейкой ленты (рис.2.5.2.). Запись ЛДФ-граммы производилась в положении пациента лежа в течение 10 минут.



Рисунок 2.5.2. Расположение анализатора

В роли датчика использовался световодный зонд, произведенный из трех световодных моноволокон. Для доставки лазерного излучения из прибора к исследуемой ткани используется одно из волокон, приемниками для

отраженного тканью лазерного излучения являются два других волокна, по ним отраженное излучение доставляется к прибору фотометрирования для дальнейшей обработки. В дальнейшем с помощью оригинального программного обеспечения получали амплитудно-частотный спектр ЛДФ-сигнала и рассчитывали спектральные показатели [7].

В ходе исследования оценивался показатель микроциркуляции крови, пропорциональный произведению числа эритроцитов на среднюю скорость их движения. Показатель микроциркуляции крови определяется косвенным образом по оптическим характеристикам области зондирования в относительных единицах, как функция времени. Регистрируемый показатель позволяет оценивать динамику перфузии ткани кровью [12].

Запись ЛДФ-граммы сопровождали автоматическим расчетом на компьютере следующих параметров:

- показатель микроциркуляции M , перфузионные единицы, пф. ед.;
- среднее квадратичное отклонение (СКО);
- параметр Kv , %.

Характерный вид ЛДФ-граммы пациента с варикозной болезнью класса С4, видимый на мониторе обслуживающего компьютера, представлен на рисунке 2.5.3.

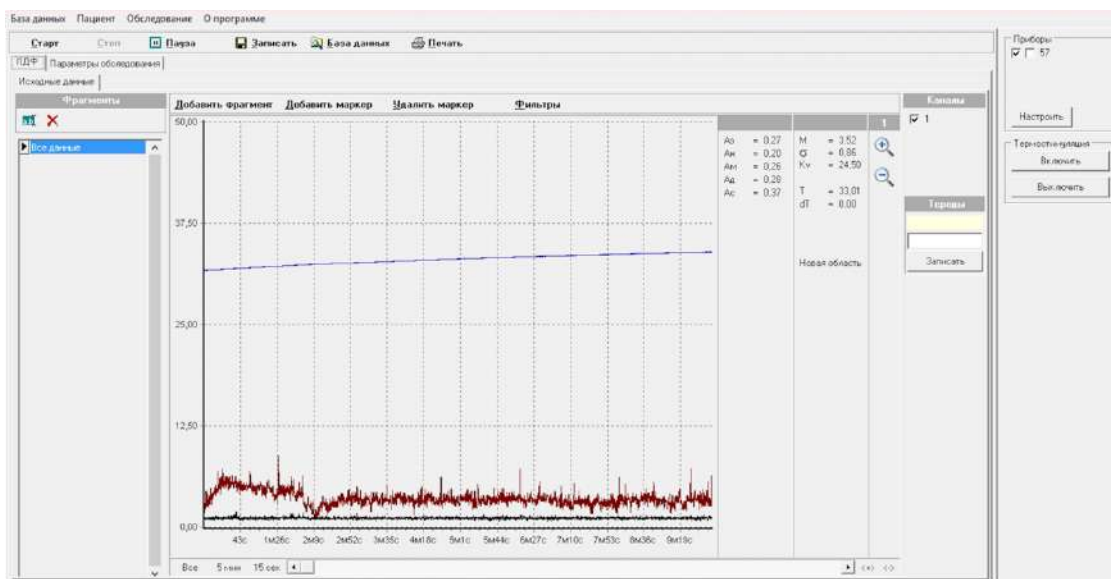


Рисунок 2.5.3. Регистрация данных ЛДФ: график красного цвета – ЛДФ-грамма, синего – температура, черного – датчик движения.

Были проанализированы данные полученных ЛДФ-грамм. При анализе оценивалась средняя величина перфузии тканей кровью посредством показателя микроциркуляции М. Анализ расчетных результатов проводился путем сопоставления данных, полученных до проведенного оперативного лечения и спустя 1 месяц на контрольном осмотре.

2.6. Методика хирургического лечения (ЭВЛО БПВ, минифлебэктомия варикозно расширенных притоков)

Методика хирургического лечения заключалась в проведении пациентам оперативного вмешательства – эндовенозной лазерной облитерации (ЭВЛО) БПВ и минифлебэктомии варикозно расширенных притоков. Целью вмешательства являлось устранение патологического вертикального рефлюкса и варикозно расширенных вен.

Эндовенозная лазерная облитерация поверхностных вен осуществлялась на диодном лазере «ЛАМИ-Гелиос II» (Россия) с длиной волны 1470 нм. В качестве проводника лазерного излучения применяли одноразовый однокольцевой световод с радиальным типом эмиссии энергии. При проведении ЭВЛО ультразвуковое ангиосканирование применяли на всех этапах вмешательства (при пункции вены, проведении проводника и вводе световода, позиционировании рабочей головки световода, тумесцентной анестезии, при контроле тракции световода и послеоперационном контроле).

После 3-х кратной обработки операционного поля раствором антисептика (Бонадерм), под местной анестезией Sol. Lidocaini 0,1%-0,5 мл, под ультразвуковым наведением (УЗ-наведение) катетером-на-игле размером 16G выполнялась пункция БПВ на уровне верхней трети голени (рис. 2.6.1., 2.6.2.).

После чего в просвет вены вводился радиальный световод, доводился до сафено-фemorального соустья (СФС). Под ультразвуковым наведением торец световода позиционировался в устье *v. epigastrica superficialis*.



Рисунок 2.6.1. Пункция БПВ

Рисунок 2.6.2. УЗ-наведением в продольном срезе

Далее под ультразвуковым наведением создавалась тумесцентная анестезия вокруг БПВ от места пункции до сафено-фemorального соустья Sol. Lidocaini 0,1% - 350-650 мл. (рис. 2.6.3.).

Далее проводилась лазерная коагуляция (радиальным световодом), линейная плотность потока энергии 75 Дж/см, автоматическая тракция световода со скоростью 0,7 мм/сек. Облитерация проводилась согласно протоколу российских клинических рекомендаций, LEED не менее 80 Дж/см² [23] (рис. 2.6.4.).

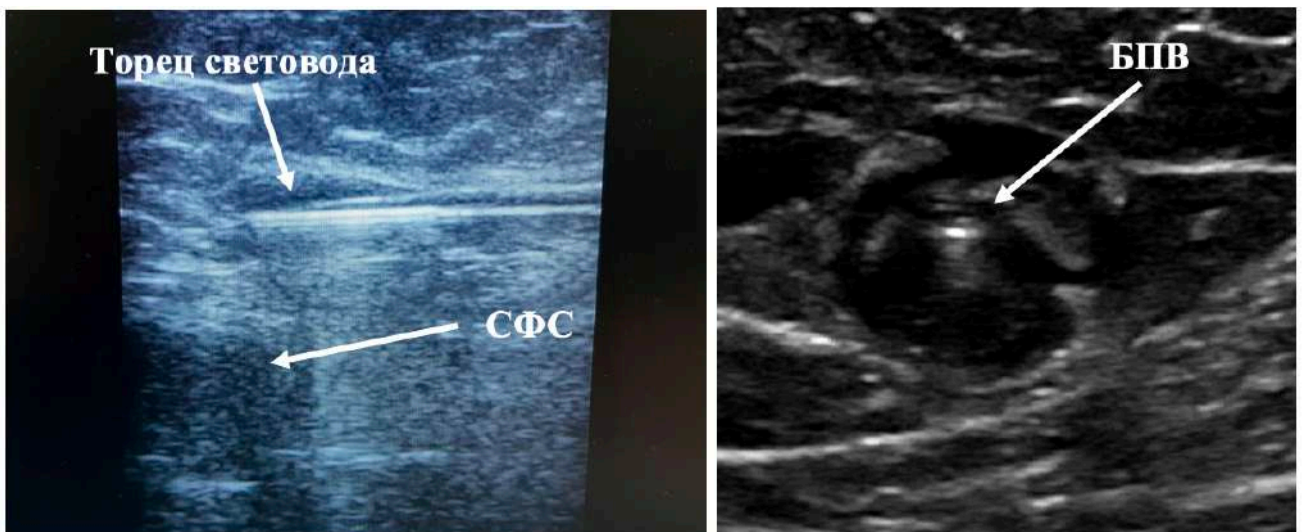


Рисунок 2.6.3. Позиционирование торца световода в СФС, равномерная инфильтрация БПВ в области СФС и в фасциальном футляре



Рисунок 2.6.4. ЭВЛО БПВ. Автоматическая тракция световода

Под местной анестезией Sol. Lidocaini 0,1% выполнялось удаление, предварительно размеченных под УЗ-наведением, варикозно-расширенных вен через проколы кожи 1-2 мм крючком Varady (рис. 2.6.5.)



Рисунок 2.6.5. Минифлебэктомия варикозно расширенных притоков

Сразу после выполнения ЭВЛО БПВ и минифлебэктомии расширенных притоков накладывали асептические повязки, пелоты вдоль коагулированной

вены, надевали компрессионный чулок 2 класса стандарта RAL-GZ 387, обеспечивающий давление в области лодыжки на уровне 23-32 мм рт. ст. После окончания вмешательства пациенту рекомендовалась активная ходьба на протяжении 30 минут. Больному рекомендовалось использовать компрессионный трикотаж круглосуточно на протяжении первых суток и далее ежедневно в дневное время в течение 2-х недель.

В послеоперационном периоде ситуационно назначалась обезболивающая терапия - нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС).

2.7. Сроки наблюдения и критерии эффективности

Общий срок наблюдения за пациентами составлял 1 месяц. Контрольные визиты осуществлялись через 4 дня, 1 месяц после вмешательства. На первом визите проводили клиническую оценку состояния больного, УЗАС с оценкой состояния облитерированной БПВ, а также перевязка послеоперационных ран. На втором визите (через 1 месяц) проводили клиническую оценку состояния больного, оценку состояния микроциркуляции на оперированной конечности методом лазерной флоуметрии портативным аппаратом «ЛАЗМА ПФ», осуществлялся забор крови из кубитальной вены с целью определения лабораторных показателей эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин, фактор Виллебранда, ИАП-1 (РАI-1), E-селектин, P-селектин, ICAM-1, VCAM-1), проводилось контрольное УЗАС с оценкой состояния облитерированной БПВ. Подробная характеристика методов обследования, использованных в обеих группах на разных сроках наблюдения приведена в таблице 2.7.1.

Методы исследования на разных сроках наблюдения.

Таблица 2.7.1.

Метод	Включение в исследование	День операции	4-е сутки после операции	1 месяц после операции
Клиническое обследование	+	+	+	+
ХЗВ по CEAP	+			+
VCSS		+		+
CIVIQ-20		+		+
УЗАС вен нижних конечностей	+	+	+	+
Забор крови из кубитальной вены с целью определения лабораторных показателей эндотелиальной дисфункции		+		+
Оценка состояния микроциркуляции на оперированной конечности методом лазерной флоуметрии портативным аппаратом «ЛАЗМАПФ»		+		+

Основной конечной точкой исследования являлась оценка состояния оперированной конечности (изменение клинического класса по CEAP, снижение баллов по шкале VCSS, динамика по данным ультразвукового исследования – облитерация БПВ, отсутствие рефлюкса), субъективное улучшение самочувствия пациента (исчезновение или снижение интенсивности симптомов, снижение количества баллов согласно опроснику CIVIQ-20), оценка состояния микроциркуляции на оперированной конечности

(изменение перфузии, изменение показателя микроциркуляции М), изменение значений показателей маркеров эндотелиальной дисфункции.

2.8. Протокол проведения исследования

Таким образом, каждый пациент был обследован 4 раза (прошел 4 визита).

На 1 визите (амбулаторный этап) проводился сбор и фиксирование жалоб пациента, сбор анамнеза, локальный осмотр нижних конечностей, выполнялось ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей, оценивался клинический класс заболевания по классификации CEAP, определялись показания к хирургическому лечению, получение добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Второй визит (стационарный) включал в себя госпитализацию пациента, предоперационную подготовку и оперативное лечение. При госпитализации, помимо стандартного обследования, проводилась оценка тяжести заболеваний вен по шкале VCSS, оценка качества жизни пациента по опроснику CIVIQ-20, оценка клинического класса заболевания по классификации CEAP, оценивалось состояние микроциркуляции на оперируемой конечности методом лазерной флоуметрии портативным аппаратом «ЛАЗМА ПФ». Далее осуществлялся забор крови из кубитальной вены пациента для определения лабораторных показателей эндотелиальной дисфункции.

Предоперационная подготовка включала в себя разметку варикозно-расширенных вен оперируемой нижней конечности. Далее выполнялось оперативное лечение в объеме эндовенозной лазерной облитерации БПВ и минифлебэктомии варикозно-расширенных притоков. В послеоперационном периоде пациенту назначалось ношение компрессионного трикотажа 2 класса в течение 2-х недель.

Далее проводилась рандомизация пациента методом случайных чисел в одну из 2-х групп.

Визит 3 осуществлялся на 4-е сутки после оперативного лечения и включал в себя перевязку послеоперационных ран с обработкой антисептиком, наложением асептических повязок. С целью оценки эффективности проведенного лечения и исключения послеоперационных осложнений выполнялось ультразвуковое ангиосканирование оперированной конечности.

4-й осмотр проводился через 1 месяц после оперативного лечения. Осуществлялись сбор и фиксирование жалоб пациента, локальный осмотр оперируемой конечности, выполнялось ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей, проводилась оценка клинического класса заболевания по классификации CEAP, оценка тяжести заболеваний вен по шкале VCSS, оценка качества жизни пациента согласно опроснику CIVIQ-20, оценивалось состояние микроциркуляции на оперируемой конечности методом лазерной флоуметрии портативным аппаратом «ЛАЗМАПФ», проводился забор крови из кубитальной вены с определением лабораторных показателей эндотелиальной дисфункции.

Протокол исследования представлен на рисунке 2.8.1.



Рисунок 2.8.1. Протокол проведения исследования.

2.9. Методы статистической обработки

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик - ООО “Статтех”, Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ), в тексте представлены в виде $M \pm SD$, 95% ДИ. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1-Q_3), в тексте представлены в виде Me [Q1-Q3]. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента, при неравных дисперсиях использовался t-критерий Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

3.1. Оценка изменения тяжести заболевания и качества жизни пациента после проведенного лечения

Нами был проведен анализ влияния оперативного лечения на класс БВВНК согласно шкале VCSS, а также на изменение качества жизни пациента согласно опроснику CIVIQ-20. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 3.1.1.

Анализ динамики баллов по шкале VCSS, опроснику CIVIQ-20 до и после оперативного лечения

Таблица 3.1.1.

	Этапы наблюдения				p
	До операции		После операции		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
VCSS	6	5 - 8	3	2 - 4	<0,05*
CIVIQ-20	45	39,75 - 52	31,5	27,5 - 35,25	<0,05*

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Анализ суммы баллов по шкале VCSS, которые оценивались у пациентов до и спустя 1 месяц после проведенного оперативного лечения (вне зависимости от исследуемой группы), позволил выявить: медиана баллов по шкале VCSS до оперативного лечения составляла 6, верхний и нижний квартили составили 5 и 8 соответственно; медиана баллов на заключительном этапе исследования (1 месяц после проведенного оперативного лечения) составила 3, верхний и нижний квартили 2 и 4 соответственно, что по сравнению с изначальным уровнем ниже. В данном случае можно сказать об уменьшении показателя в совокупности в целом, статистически значимом снижении количества баллов, что свидетельствует о снижении тяжести

заболевания в результате проведенного оперативного лечения ($p < 0,05$) (рис. 3.1.1.)

Аналогичная картина отмечалась при сравнении баллов по опроснику CIVIQ-20, заполненному пациентами до и спустя 1 месяц после оперативного лечения. Медиана баллов до оперативного лечения составляла 45, верхний и нижний квартили составили 39,75 и 52 соответственно; медиана баллов на заключительном этапе исследования (1 месяц после проведенного оперативного лечения) составила 31,5, верхний и нижний квартили 27,5 и 35,25 соответственно, что ниже по сравнению с изначальным уровнем.

В данном случае можно также сказать об уменьшении показателя в совокупности в целом, статистически значимом снижении количества баллов, что соответствует улучшению качества жизни пациента после проведенного хирургического лечения ($p < 0,05$) (рис. 3.1.2.)

Таким образом, можно утверждать, что вне зависимости от исследуемой группы, оперативное лечение ВБВНК класса С4 по СЕАР достоверно приводит как к снижению тяжести заболевания, так и к уменьшению субъективных симптомов и улучшению качества жизни пациента.

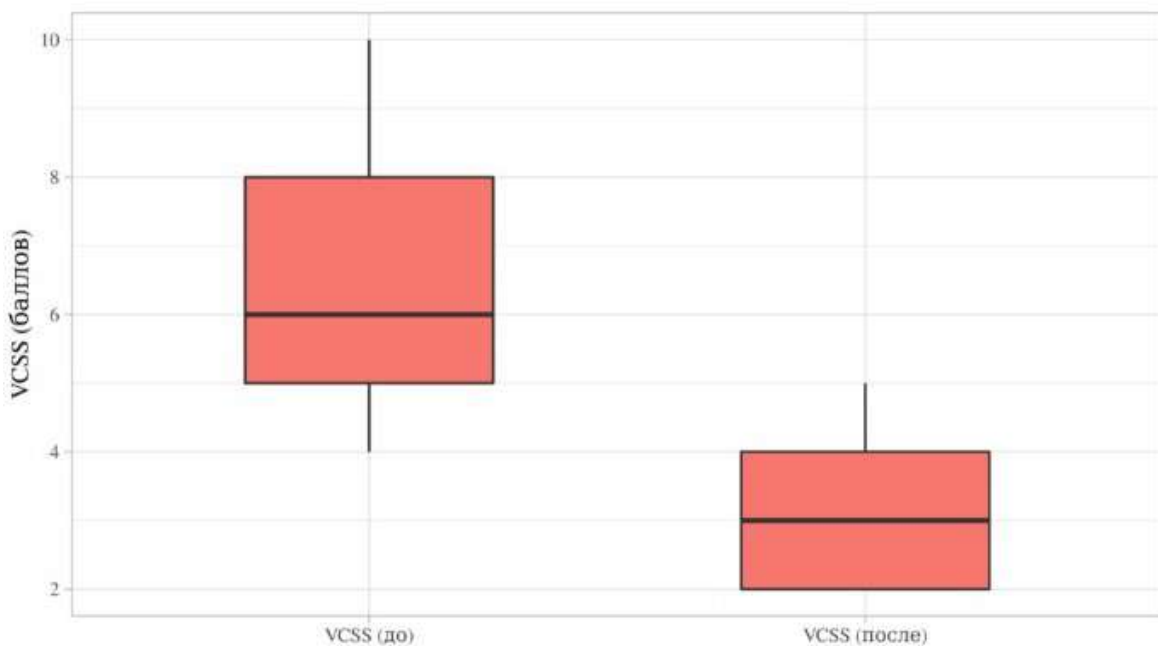


Рисунок 3.1.1. Анализ динамики баллов по шкале VCSS до и после оперативного лечения

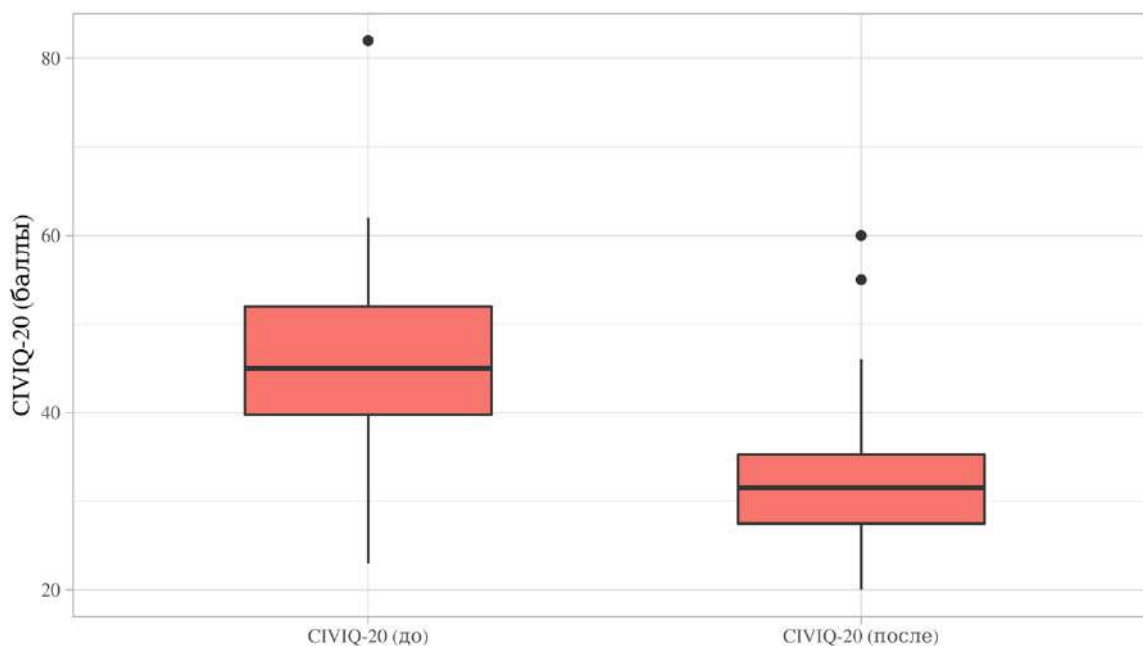


Рисунок 3.1.2. Анализ динамики баллов по опроснику CIVIQ-20 до и после оперативного лечения

3.2. Оценка динамики функционального состояния эндотелия с учетом показателей маркеров эндотелиальной дисфункции

Исследование эффективности влияния оперативного лечения на функциональное состояние эндотелия было проведено у 40 больных с ВБВНК. Сравнительная характеристика биохимических маркеров ЭД до и после операции представлены в таблицах 3.2.1., 3.2.2.

В ходе анализа были выявлены существенные различия в концентрациях sP- и sE-селектинов, молекуле адгезии сосудистого эндотелия sVCAM-1, молекулы межклеточной адгезии sICAM-1 (табл. 3.2.1.)

Спустя 1 месяц после проведенного миниинвазивного оперативного лечения наблюдалась картина снижения концентрации sP-селектина. При изначальном уровне медианы 114, верхний и нижний квартили составили 99,5 и 201,75 соответственно. Медиана концентрации sP-селектина на заключительном этапе исследования составила 95, верхний и нижний квартили 63 и 142 соответственно, что статистически значимо ниже по

сравнению с изначальным уровнем. Динамика концентрации sP-селектина представлена на рисунке 3.2.1.

Анализ динамики маркеров эндотелиальной дисфункции (РАI-1, sP-селектин, sICAM-1, sVCAM-1)

Таблица 3.2.1.

	Этапы наблюдения				p
	До операции		После операции		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
РАI-1	34	15,75 - 50,25	34	21 - 49,25	0,494
sP-селектин	114	99,5 - 201,75	95	63 - 142	<0,05*
sICAM-1	275	168 - 316,5	217,5	102,75 - 272,5	<0,05*
sVCAM-1	307,5	239,75 - 418,25	304	204 - 347	<0,05*

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Анализ динамики маркеров эндотелиальной дисфункции (sE-селектин, антиген фактора Виллебранда, гомоцистеин)

Таблица 3.2.2.

	Этапы наблюдения				p
	До операции		После операции		
	M±SD	95% CI	M±SD	95% CI	
sE-селектин	46,3±12,18	42,41-50,19	52,65±10,57	49,27-56,03	<0,05*
vWF	1,09±0,32	0,99-1,2	1,17±0,22	1,1-1,24	0,136
Гомоцистеин	13,4±5,42	11,67-15,14	13,02±4,81	11,48-14,56	0,497

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

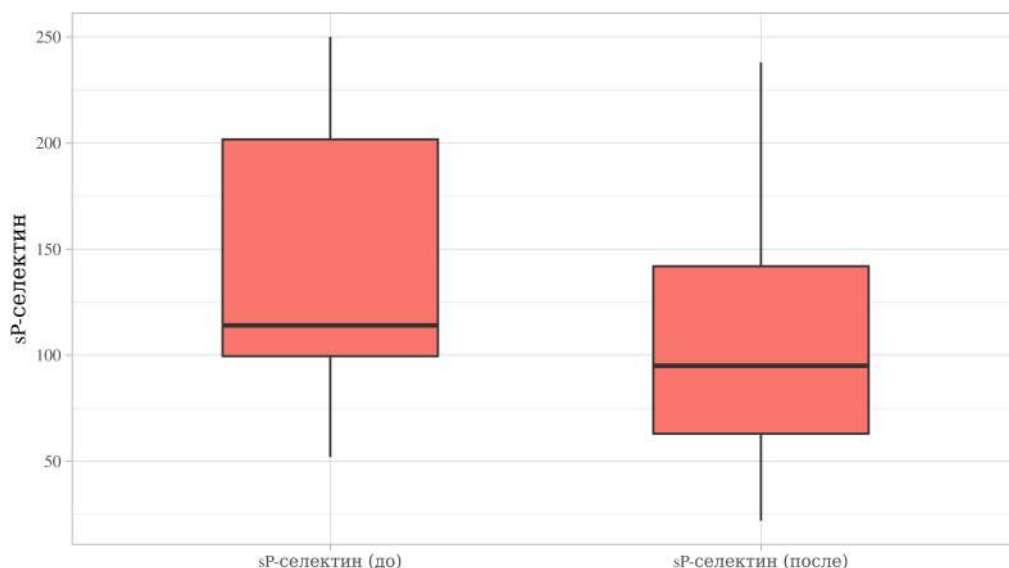


Рисунок 3.2.1. Анализ динамики показателя sP-селектин до и после оперативного лечения

Было выявлено статистически значимое снижение концентрации sICAM-1: уровень до операции составил 275, верхний и нижний квартили составили 168 и 316,5 соответственно; медиана концентрации на заключительном этапе исследования составила 217,5, верхний и нижний квартили 102,75 и 275,5 соответственно (рис. 3.2.2.).

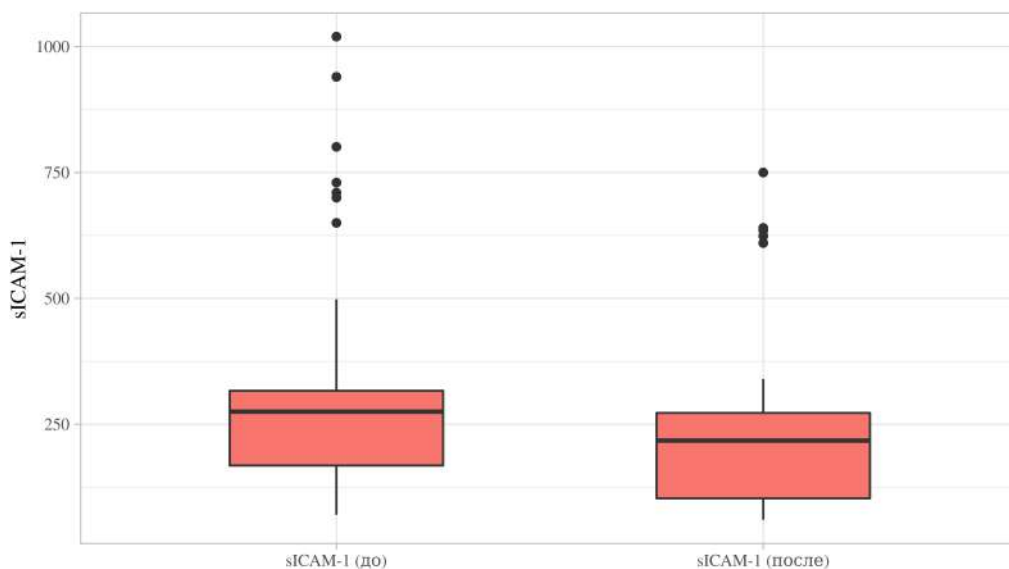


Рисунок 3.2.2. Анализ динамики показателя sICAM-1 до и после оперативного лечения

Так же снижался и уровень концентрации sVCAM-1. Медиана концентрации sVCAM-1 на начальном этапе составила 307,5, верхний и

нижний квартили 239,75 и 418,75 соответственно, на заключительном этапе медиана – 304, верхний и нижний квартили 204 и 347 соответственно (рис. 3.2.3.).

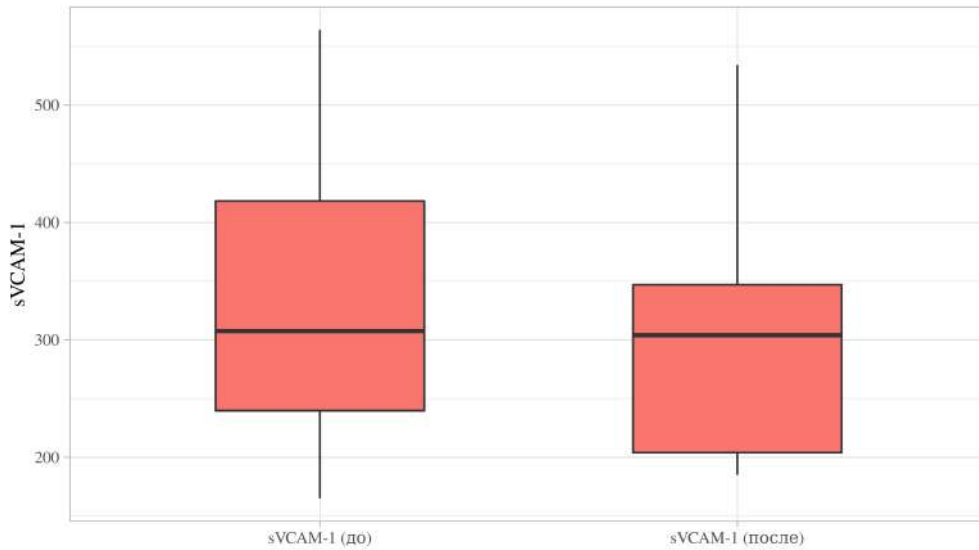


Рисунок 3.2.3. Анализ динамики показателя sVCAM-1 до и после оперативного лечения

Концентрация sE-селектина показала тенденцию к повышению: при изначальном уровне $M \pm SD$ $46,3 \pm 12,18$ нг/мл с доверительным интервалом (ДИ) 42,41 - 50,19 до концентраций $52,65 \pm 10,57$ нг/мл с ДИ 49,27 - 56,03 на конечном этапе исследования (рис. 3.2.4.).

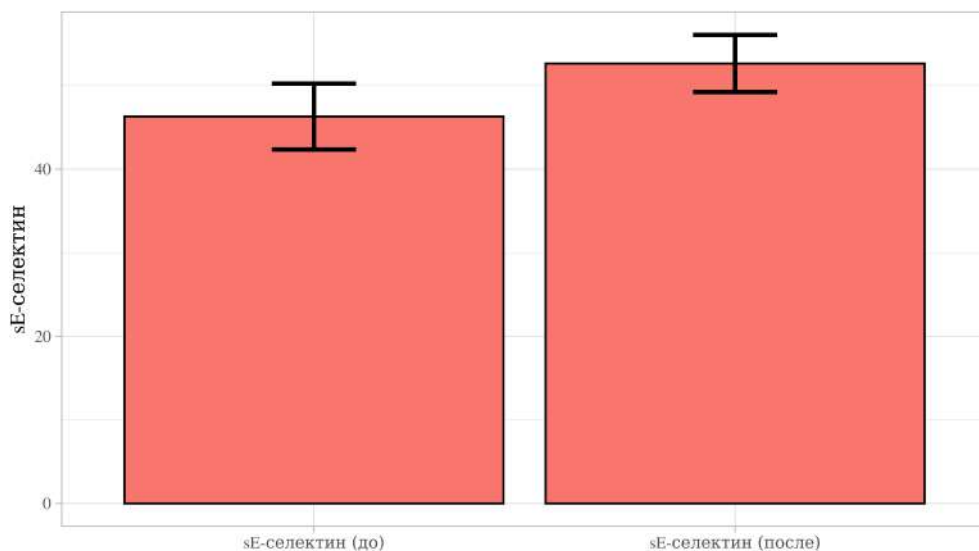


Рисунок 3.2.4. Анализ динамики показателя sE-селектин до и после оперативного лечения

Статистически значимых отличий в концентрации PAI-1, антигена фактора Виллебранда, гомоцистеина до и после оперативного лечения выявлено не было (табл. 3.2.1., 3.2.2). Динамика концентраций PAI-1, антигена фактора Виллебранда, гомоцистеина представлена на рисунках 3.2.5., 3.2.6., 3.2.7.

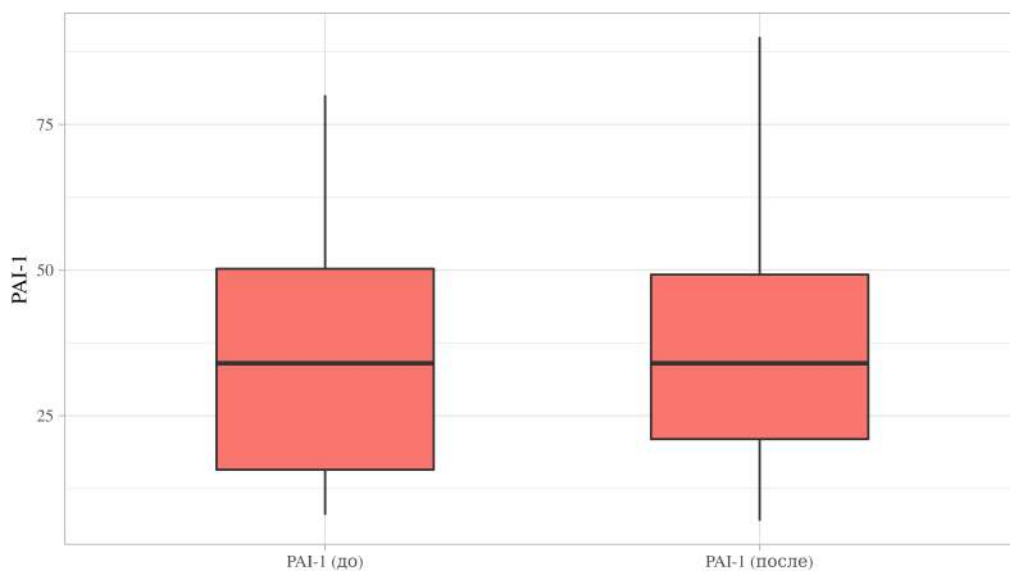


Рисунок 3.2.5. Анализ динамики показателя PAI-1 до и после оперативного лечения

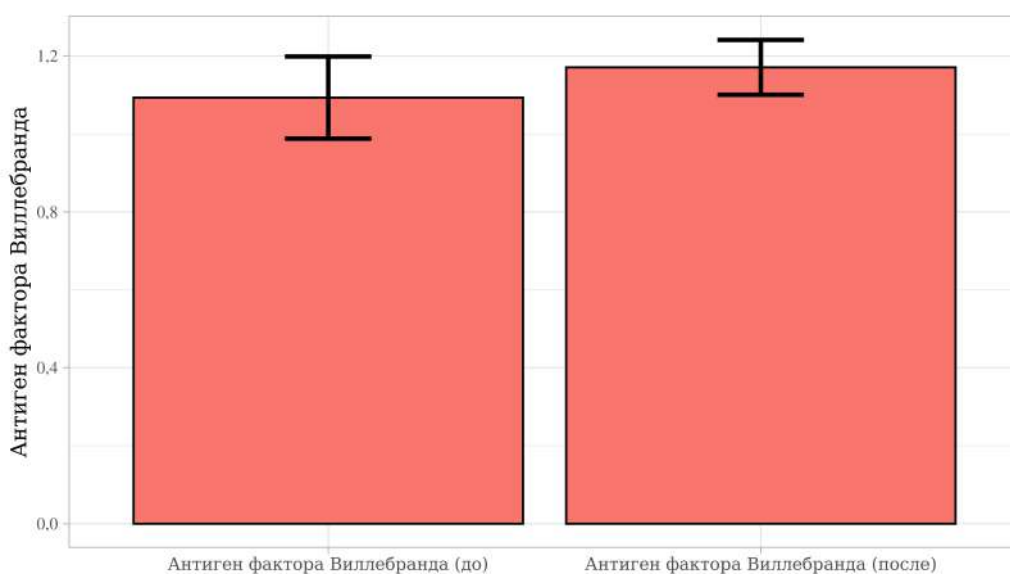


Рисунок 3.2.6. Анализ динамики показателя антиген фактора Виллебранда до и после оперативного лечения

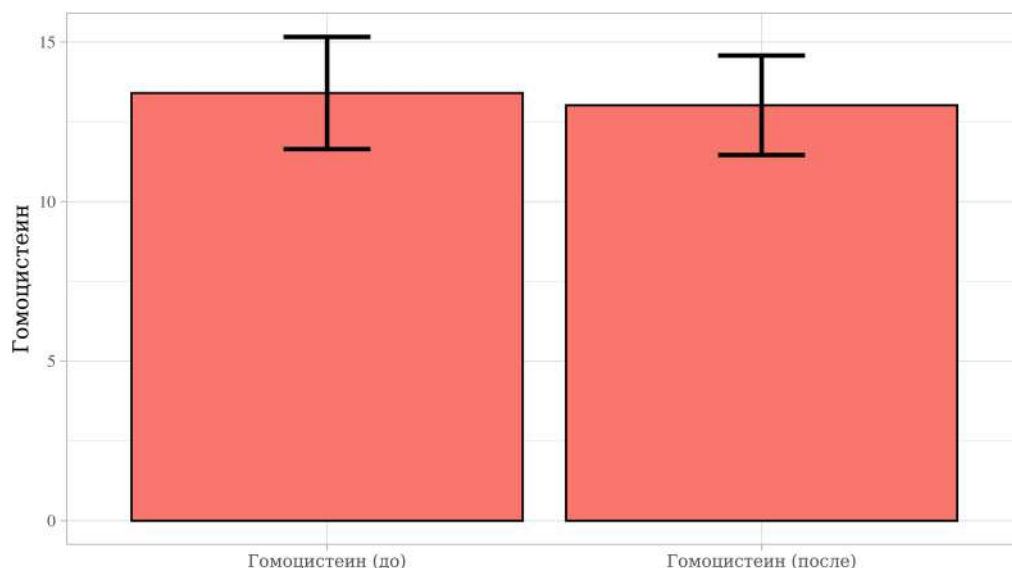


Рисунок 3.2.7. Анализ динамики показателя гомоцистеин до и после оперативного лечения

Таким образом, в ходе анализа было выявлено: значения sE-селективных статистически значимо повышались после проведенного лечения, значения sP-селективных, молекулы адгезии сосудистого эндотелия sVCAM-1, молекулы межклеточной адгезии sICAM-1 статистически значимо снижались.

Показатели vWF имели тенденцию к увеличению, гомоцистеина – к снижению, однако различия показателей не были статистически значимыми.

Анализ показателя PAI-1 не позволил выявить закономерностей до и после проведенного оперативного лечения.

3.3. Особенности динамики микроциркуляции у пациентов с ВБВНК после оперативного лечения

Проведенный анализ показателя М в исследуемой точке, позволил выявить: медиана на начальном этапе (до операции) составляла 4,22, верхний и нижний квартили составили 2,98 и 5,47 соответственно. Медиана показателя М на заключительном этапе исследования (спустя 1 месяц после операции) составила 5,77, верхний и нижний квартили 4,44 и 7,45 соответственно, что статистически значимо выше по сравнению с изначальным уровнем. В данном случае можем сказать об увеличении показателя в совокупности в целом. Таким образом, влияние хирургического вмешательства на данный показатель

было существенным – показатель М достоверно увеличивался в результате оперативного лечения. Анализ статистической значимости показал, что различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) (табл. 3.3.1.).

Анализ динамики показателя М

Таблица 3.3.1.

	Этапы наблюдения				p
	До операции		После операции		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
М	4,22	2,98 - 5,47	5,77	4,4 - 7,45	<0,05*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

На рисунке 3.3.1. представлено распределение величин среди пациентов по показателю М в исследуемой точке на начальном (до оперативного лечения вне зависимости от группы) и конечном (спустя 1 месяц после проведенного оперативного лечения вне зависимости от группы) этапах исследования.

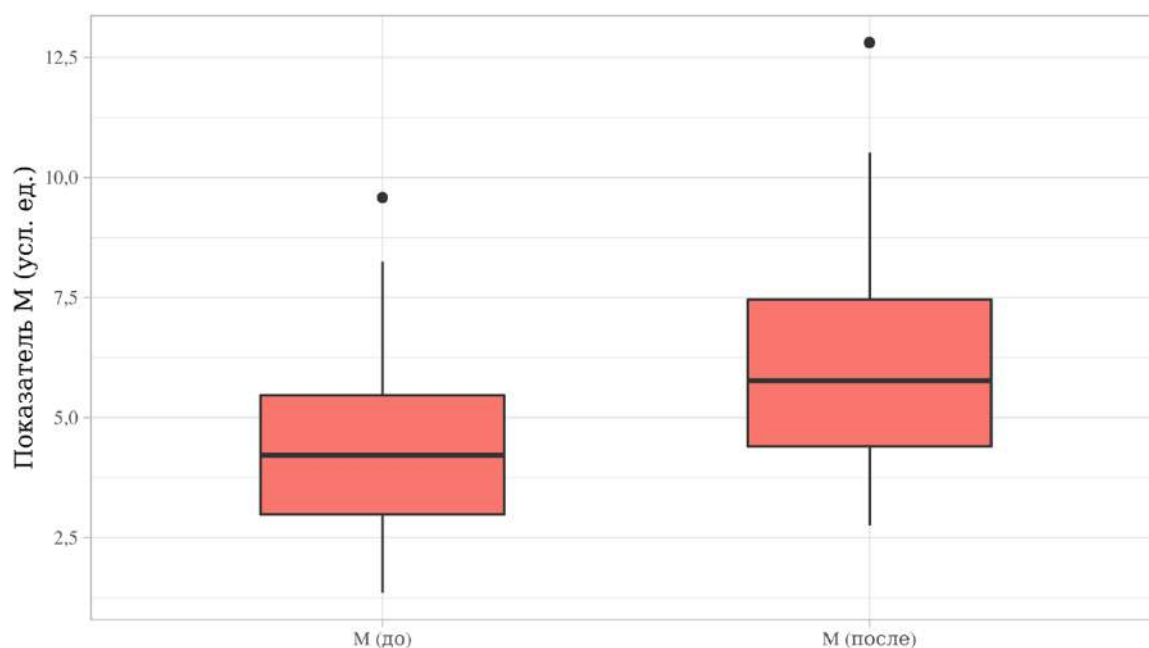


Рисунок 3.3.1. Динамика показателя М до и спустя 1 месяц после проведенного оперативного лечения

Глава IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ СУЛОДЕКСИДОМ У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

4.1. Оценка изменения тяжести заболевания и качества жизни пациента после проведенного лечения

Исследование эффективности влияния комплексного лечения на функциональное состояние эндотелия проведено также у 40 больных с ВБВНК. Пациенты были разделены на 2 группы по 20 человек в каждой: исследуемая группа - в послеоперационном периоде пациентам назначался сулодексид по схеме 250 ЛЕ 2 раза в день в течение 1 месяца, контрольная группа – дополнительная фармакотерапия в послеоперационном периоде не назначалась.

Сравнительная характеристика количества баллов по шкале VCSS и опроснику CIVIQ-20 представлена в таблице 4.1.1.

Анализ динамики баллов по шкале VCSS, опроснику CIVIQ-20 до и после оперативного лечения в зависимости от группы

Таблица 4.1.1.

	Этапы наблюдения								p
	VCSS				CIVIQ-20				
	до		после		до		после		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Контрольная группа	6	5-7	3	3-4	45	41-51,25	33,5	30-36	<0,05*
Исследуемая группа	6,5	5-8	2,5	2-3,2	43	38,75-56	28,5	24,25-35	<0,05*
p	0,239		0,056		0,735		<0,05*		

* – различия показателей статистически значимы (p <0,05)

В процессе анализа как в контрольной, так и в исследуемой группе отмечались статистически значимые изменения показателей до и после оперативного лечения (p <0,05).

При анализе показателя VCSS на первом этапе нам не удалось выявить значимых различий в группах ($p = 0,239$), что косвенно свидетельствует об однородности сравниваемых групп. При анализе показателя VCSS на заключительном этапе в сравниваемых группах нам не удалось установить статистически значимых различий между группами ($p = 0,056$), однако, как медианы, так и верхний и нижний квартили имели лучшую тенденцию к снижению в исследуемой группе по сравнению с контрольной и, принимая во внимание объем исследуемых групп и общий объем выборки ($N=40$), данные различия могут интерпретироваться как статистически значимые.

В ходе сравнения показателя CIVIQ-20 нам не удалось установить статистически значимых различий первом этапе ($p = 0,735$). Однако на заключительном этапе как медианы, так и верхний и нижний квартили имели статистически значимое снижение в исследуемой группе по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). Таким образом, можно отметить достоверное улучшение качества жизни пациентов в исследуемой группе.

Результаты проведенного анализа представлены в рисунках 4.1.1., 4.2.2.

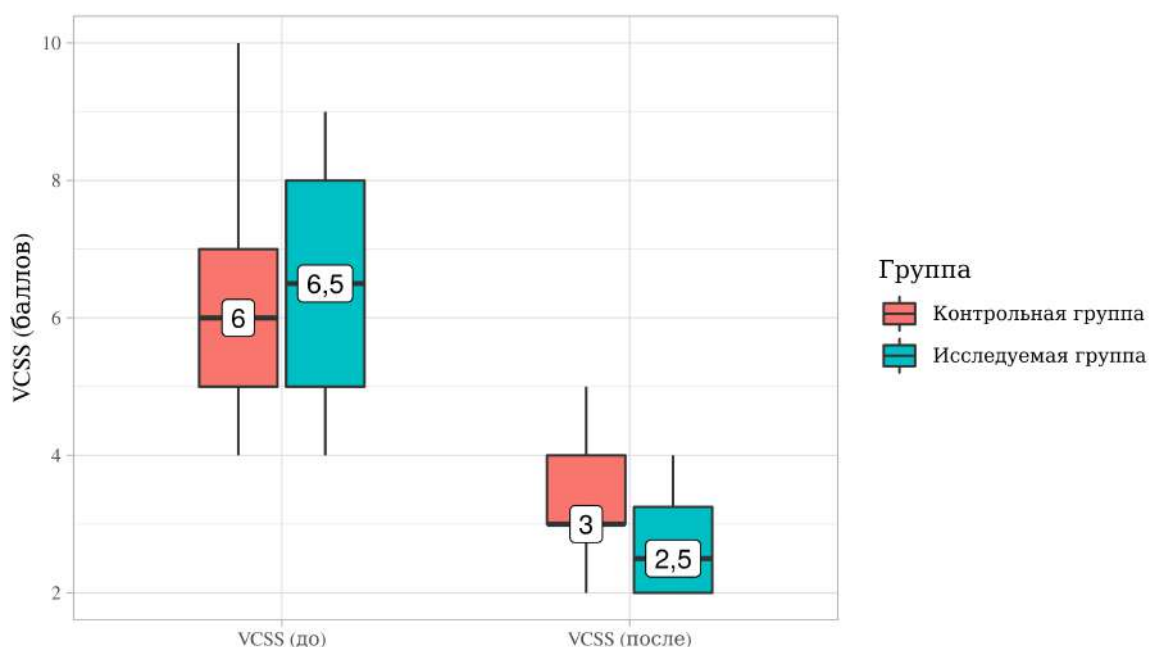


Рисунок 4.1.1. Анализ динамики баллов по шкале VCSS до и после оперативного лечения в зависимости от группы

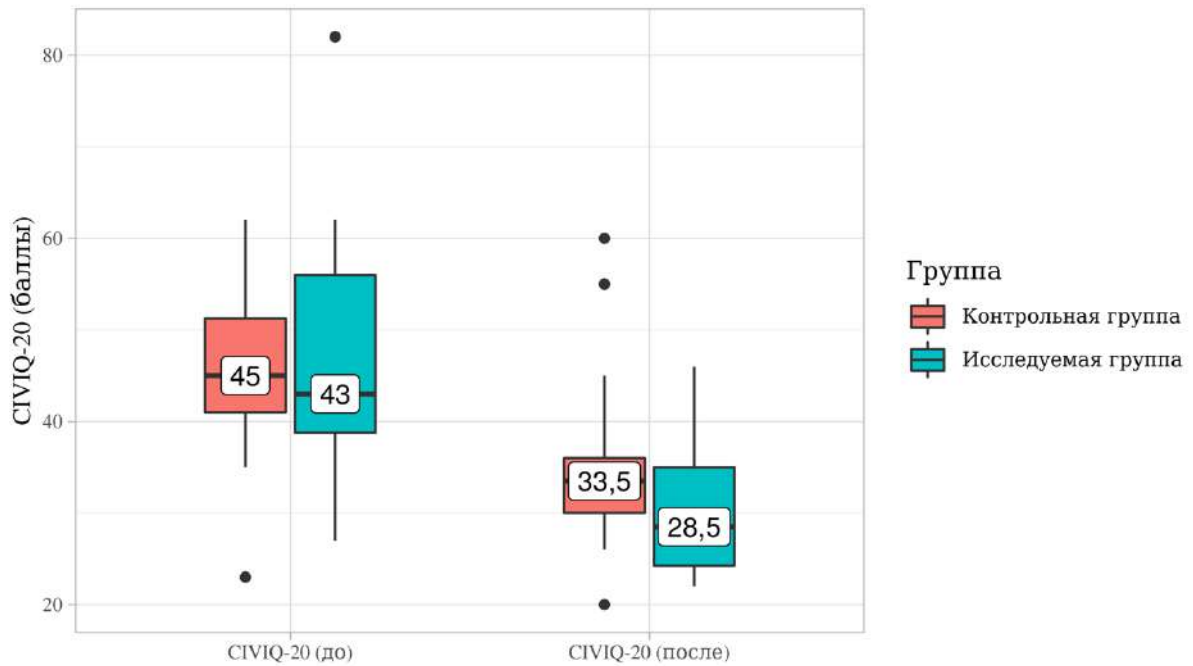


Рисунок 4.1.2. Анализ динамики баллов согласно опроснику CIVIQ-20 до и после оперативного лечения в зависимости от группы.

4.2. Оценка динамики функционального состояния эндотелия с учетом показателей маркеров эндотелиальной дисфункции

Был выполнен анализ динамики лабораторный маркеров ЭД в зависимости от группы. Результаты анализа представлены в таблицах 4.2.1.,4.2.2.

Среднее значение vWF в процессе анализа до операции в контрольной группе составило $1,16 \pm 0,31$ с 95% ДИ 1,01 - 1,31, в исследуемой группе $1,02 \pm 0,33$ с 95% ДИ 0,87 - 1,18 ($p = 0,186$). Показатель на втором этапе в контрольной группе составил $1,2 \pm 0,25$ с 95% ДИ 1,08 - 1,32, в исследуемой группе $1,14 \pm 0,17$ с 95% ДИ 1,08 - 1,32 ($p = 0,438$). Динамика показателя в обеих показала тенденцию к увеличению. В исследуемой группе увеличение показателя vWF было более существенным, однако различия показателей на всех этапах не были статистически значимыми (рис. 4.2.1.).

Анализ динамики маркеров эндотелиальной дисфункции (vWF, гомоцистеин, sE-селектин)

Таблица 4.2.1.

	Этапы наблюдения												p
	vWF				Гомоцистеин				sE-селектин				
	до		после		до		после		до		после		
	M±SD	95% CI	M±SD	95% CI	M±SD	95% CI	M±SD	95% CI	M±SD	95% CI	M±SD	95% CI	
Контрольная группа	1,16 ± 0,31	1,01 - 1,31	1,2 ± 0,25	1,08 - 1,32	13,39 ± 5,15	10,92 - 15,87	13,15 ± 5,05	10,73 - 15,57	47,8 ± 11,71	42,18 - 53,42	55,1 ± 9,47	50,55 - 59,65	> 0,05
Исследуемая группа	1,02 ± 0,33	0,87 - 1,18	1,14 ± 0,17	1,06 - 1,23	13,41 ± 5,82	10,62 - 16,2	12,88 ± 4,68	10,64 - 15,13	44,8 ± 12,75	38,68 - 50,92	50,2 ± 11,27	44,79 - 55,61	> 0,05
p	0,186		0,438		0,993		0,864		0,443		0,145		

Анализ динамики маркеров эндотелиальной дисфункции (PAI-1, sP-селектин, sICAM-1, sVCAM-1)

Таблица 4.2.2.

	Этапы наблюдения																p
	PAI-1				sP-селектин				sICAM-1				sVCAM-1				
	до		после		до		после		до		после		до		после		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Контрольная группа	24	12,75 - 45	30,5	18,5 - 39	106	79,75 - 221,25	84	50,5 - 152	280	168 - 470,25	217,5	94,5 - 274,25	362,5	260,5 - 504,5	324	226 - 372,7	<0,05*
Исследуемая группа	43,5	29 - 64	39	21 - 52	128,5	105,5 - 164,75	95	72 - 114,5	265	173,25 - 282,5	207,5	111 - 257,5	267,5	231,25 - 380	231,5	203,5 - 308	<0,05*
p	0,22		0,147		0,86		0,525		0,44		0,968		0,116		0,198		

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

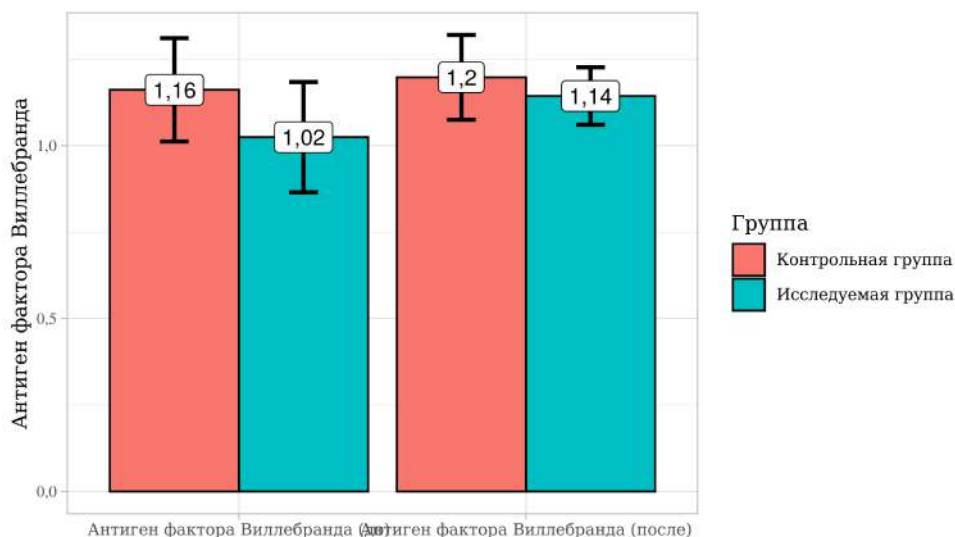


Рисунок 4.2.1. Анализ динамики показателя vWF до и после оперативного лечения в зависимости от группы

Среднее значение показателя гомоцистеин до операции в контрольной группе составило $113,39 \pm 5,15$ с 95% ДИ 10,92 - 15,87, в исследуемой группе $13,41 \pm 5,82$ с 95% ДИ 10,62 - 16,2 ($p = 0,993$). Показатель на втором этапе в контрольной группе составил $13,15 \pm 5,05$ с 95% ДИ 10,73 - 15,57, в исследуемой группе $12,88 \pm 4,68$ с 95% ДИ 10,64 - 15,13 ($p = 0,864$). Динамика показателя показала тенденцию к уменьшению в обеих группах. В исследуемой группе снижение показателя было более существенным, однако различия показателей на всех этапах не были статистически значимыми (рис. 4.2.2.)

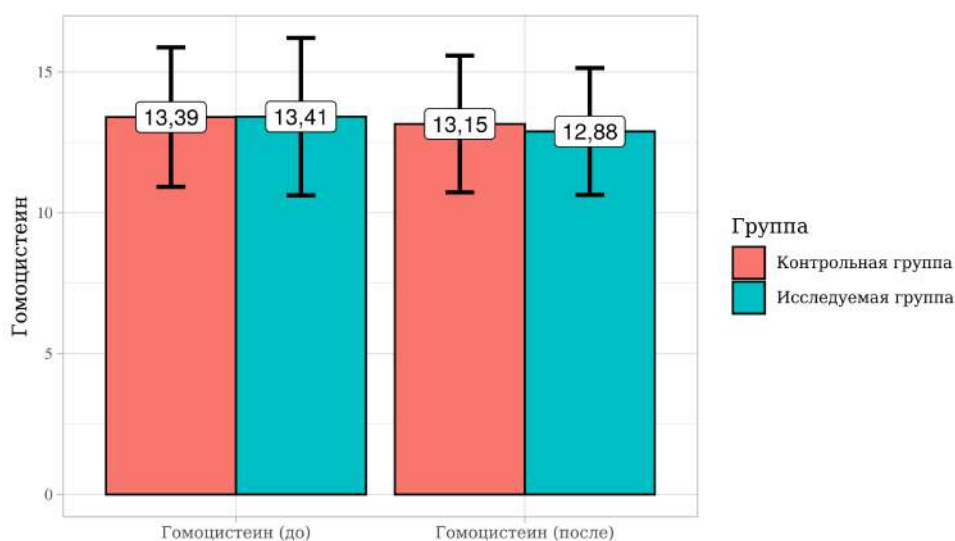


Рисунок 4.2.2. Анализ динамики показателя гомоцистеин до и после оперативного лечения в зависимости от группы

Среднее значение показателя sE-селектин до операции в контрольной группе составило $47,8 \pm 11,71$ с 95% ДИ 42,18 - 53,42, в исследуемой группе $44,8 \pm 12,75$ с 95% ДИ 38,68 - 50,92 ($p = 0,443$). Показатель на втором этапе в контрольной группе составил $55,1 \pm 9,47$ с 95% ДИ 50,55 - 59,65, в исследуемой группе $50,2 \pm 11,27$ с 95% ДИ 44,79 - 55,61 ($p = 0,145$). Динамика показателя показала тенденцию к увеличению в обеих группах. В исследуемой группе снижение показателя было менее существенным, различия показателей на всех этапах не были статистически значимыми (рис. 4.2.3.).

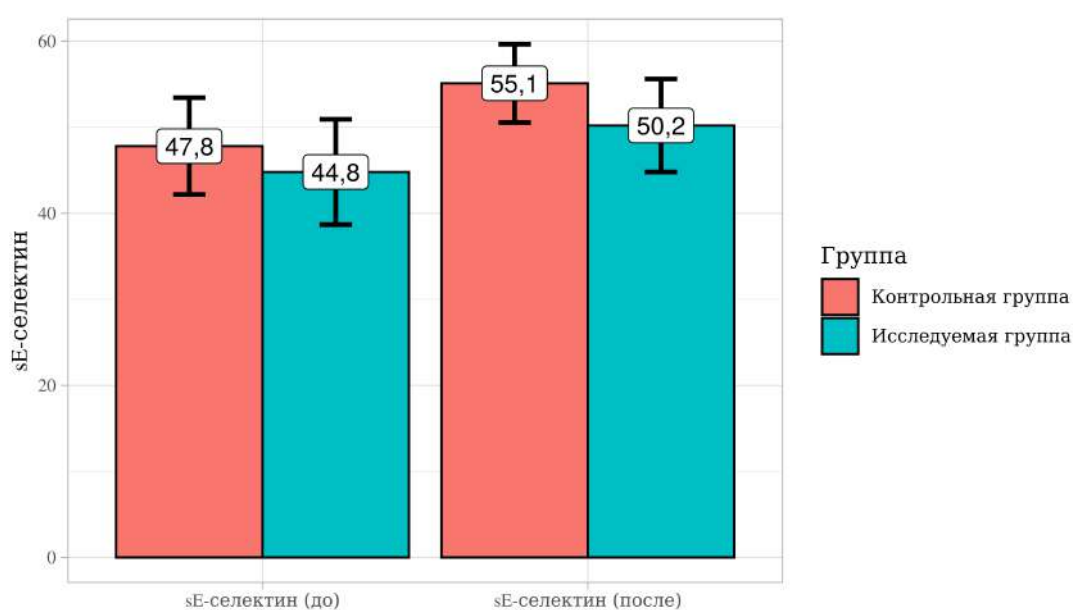


Рисунок 4.2.3. Анализ динамики показателя sE-селектин до и после оперативного лечения в зависимости от группы.

Медиана показателя sP-селектин до операции в контрольной группе составила 106, верхний и нижний квартили 79,75-221,25, в исследуемой группе медиана 128,5 верхний и нижний квартили 105,5-164,75 ($p = 0,86$). Медиана показателя на втором этапе в контрольной группе составила 84, верхний и нижний квартили 50,5-152, в исследуемой группе медиана 95 верхний и нижний квартили 72-114,5 ($p = 0,525$). Динамика показателя показала тенденцию к уменьшению в обеих группах, в исследуемой группе отмечались большие различия между показателями до и после операции, однако различия не были статистически значимыми (рис. 4.2.4.).

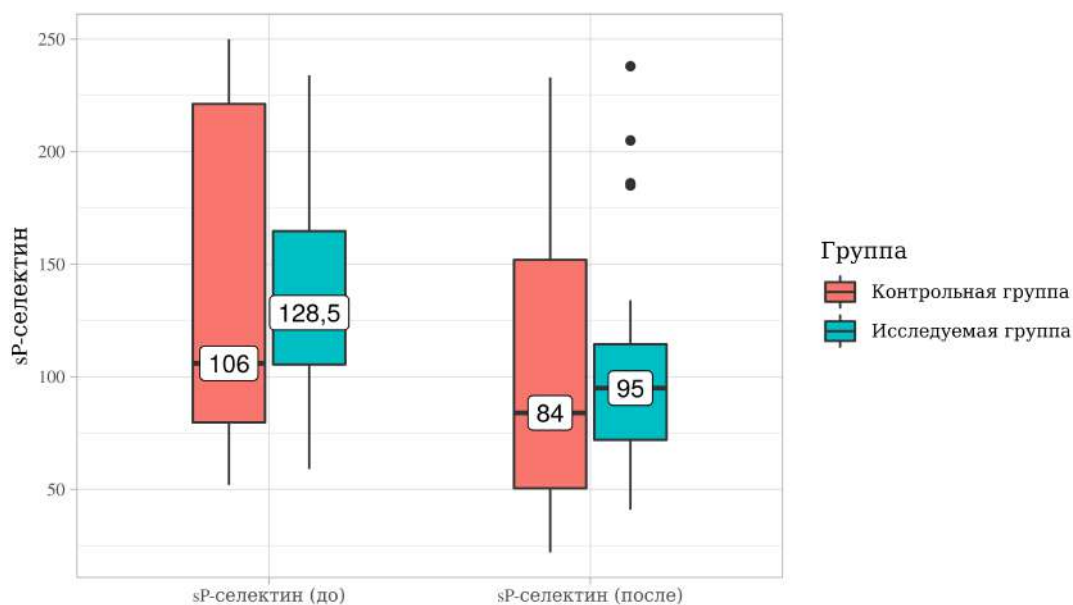


Рисунок 4.2.4. Анализ динамики показателя sP-селектин до и после оперативного лечения в зависимости от группы

Медиана показателя sICAM-1 до операции в контрольной группе составила 280, верхний и нижний квартили 168 - 470,25, в исследуемой группе медиана 265, верхний и нижний квартили 173,25 - 282,5 ($p = 0,44$). Медиана показателя на втором этапе в контрольной группе составила 217,5, верхний и нижний квартили 94,5 - 274,25, в исследуемой группе медиана 207,5, верхний и нижний квартили 111 - 257,5 соответственно ($p = 0,968$). Динамика показателя показала тенденцию к уменьшению в обеих группах, однако динамика показателей между группами на всех этапах не была статистически значимой (рис. 4.2.5.).

Медиана показателя sVCAM-1 до операции в контрольной группе составила 362,5, верхний и нижний квартили 260,5 - 504,5, в исследуемой группе медиана 267,5, верхний и нижний квартили 231,25 - 380 ($p = 0,116$). Медиана показателя на втором этапе в контрольной группе составила 324, верхний и нижний квартили 226 - 372,7, в исследуемой группе медиана 231,5, верхний и нижний квартили 203,5 - 308 соответственно ($p = 0,198$). Динамика показателя показала тенденцию к уменьшению в группах. В исследуемой группе снижение показателя было менее существенным, однако различия показателей на всех этапах не были статистически значимыми (рис. 4.2.6.).

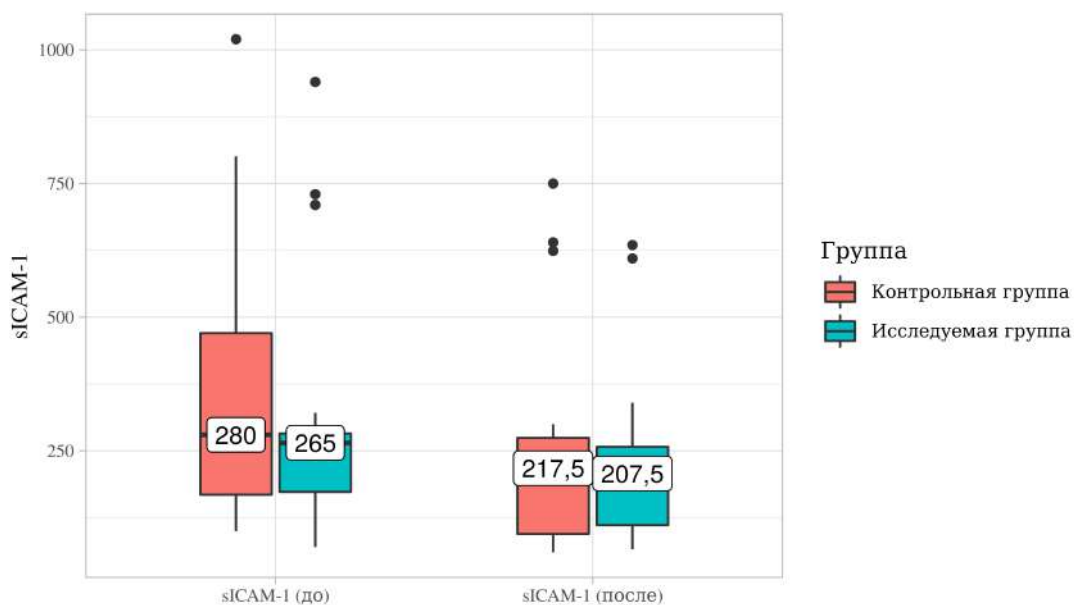


Рисунок 4.2.5. Анализ динамики показателя sICAM-1 до и после оперативного лечения в зависимости от группы

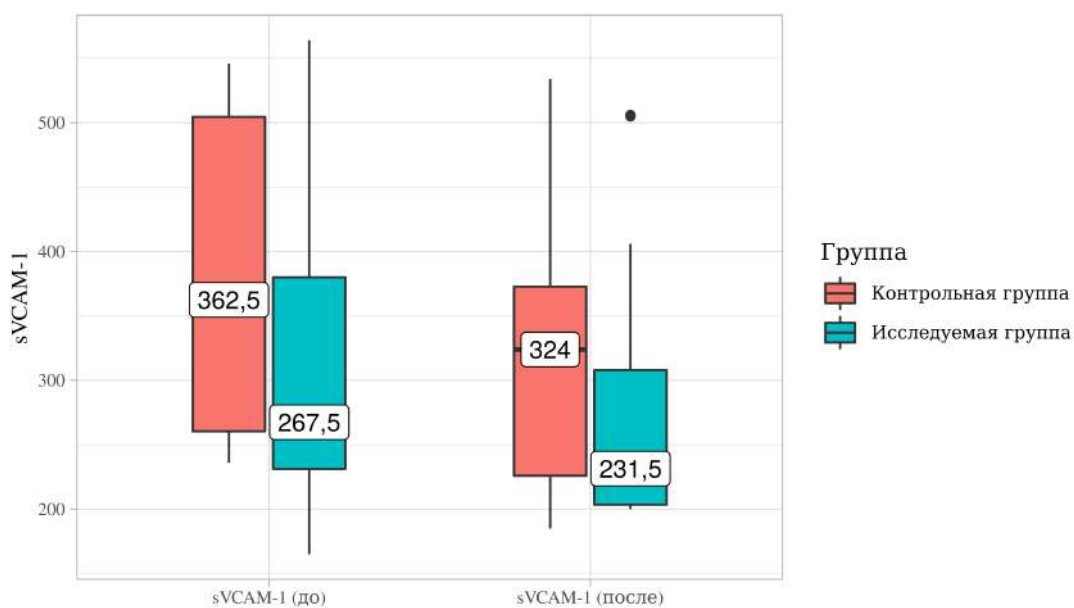


Рисунок 4.2.6. Анализ динамики показателя sVCAM-1 до и после оперативного лечения в зависимости от группы

Анализ показателя PAI-1 не позволил выявить закономерностей между группами (рис. 4.2.7.).

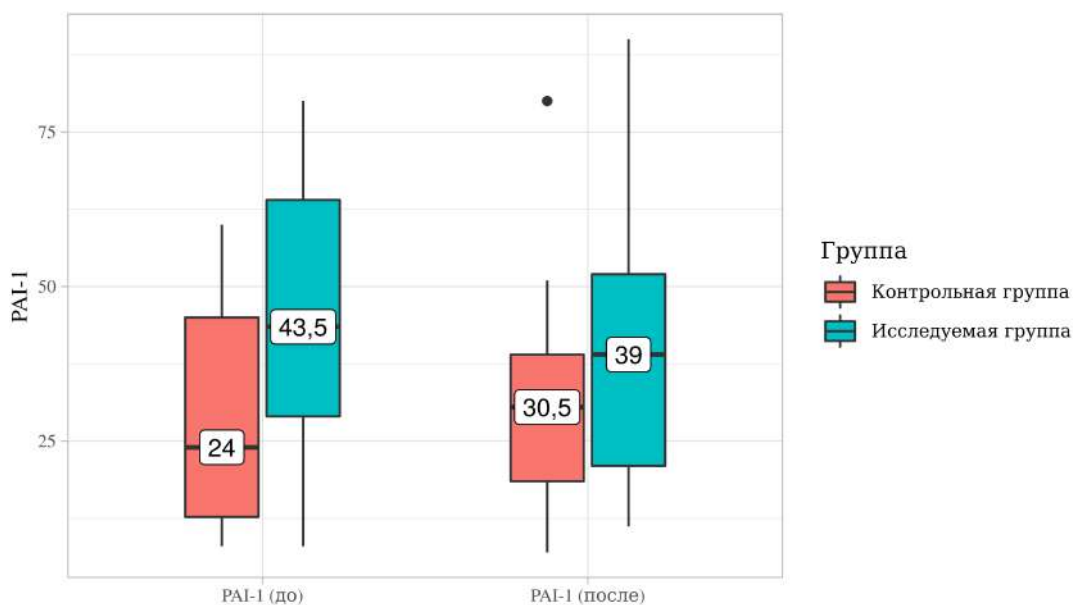


Рисунок 4.2.7. Анализ динамики показателя PAI-1 до и после оперативного лечения в зависимости от группы.

Таким образом, в результате сравнения динамики показателей маркеров ЭД в контрольной и исследуемой группах не было выявлено статистически значимых различий, однако возможно выделить ряд тенденций:

- 1) В обеих группах динамика показателей vWF , sE-селектин показали тенденцию к увеличению, показатели гомоцистеин, sP-селектин, sICAM-1, sVCAM-1 показали тенденцию к уменьшению. Анализ показателя PAI-1 так же не позволил выявить закономерностей между группами.
- 2) В исследуемой группе отмечались более выраженные разбросы между такими показателями, как vWF , гомоцистеин, sP-селектин, и менее выраженные между показателями sE-селектин, sICAM-1 и sVCAM-1.

4.3. Оценка динамики микроциркуляции у пациентов с варикозной болезнью после оперативного лечения

В процессе анализа показателя M в зависимости от группы, на первом этапе статистически значимых различий между группами выявить не удалось ($p = 0,213$). Однако, медиана на заключительном этапе в контрольной группе

составляла 5,34, верхний и нижний квартили составили 4,39 и 5,86 соответственно, а в исследуемой группе медиана показателя М составила 7,04, верхний и нижний квартили 5,1 и 7,65 соответственно, что свидетельствует о наличии существенных статистических различий ($p = 0,042$). Таким образом, можно проследить более выраженную динамику показателя микроциркуляции в исследуемой группе по сравнению с контрольной и сделать вывод, что назначение сулодексида в послеоперационном периоде приводит к более выраженному увеличению перфузии тканей и улучшению микроциркуляции конечности. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 4.3.1., на рисунке 4.3.1.

Анализ динамики показателя М до и после оперативного лечения в зависимости от группы.

Таблица 4.3.1.

Группа	Этапы наблюдения				р
	М (до)		М (после)		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Контрольная группа	3,76	3,14 - 4,74	5,34	4,39 - 5,86	<0,05*
Исследуемая группа	5,36	2,57 - 5,57	7,04	5,1 - 7,65	<0,05*
р	0,213		0,042*		-

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

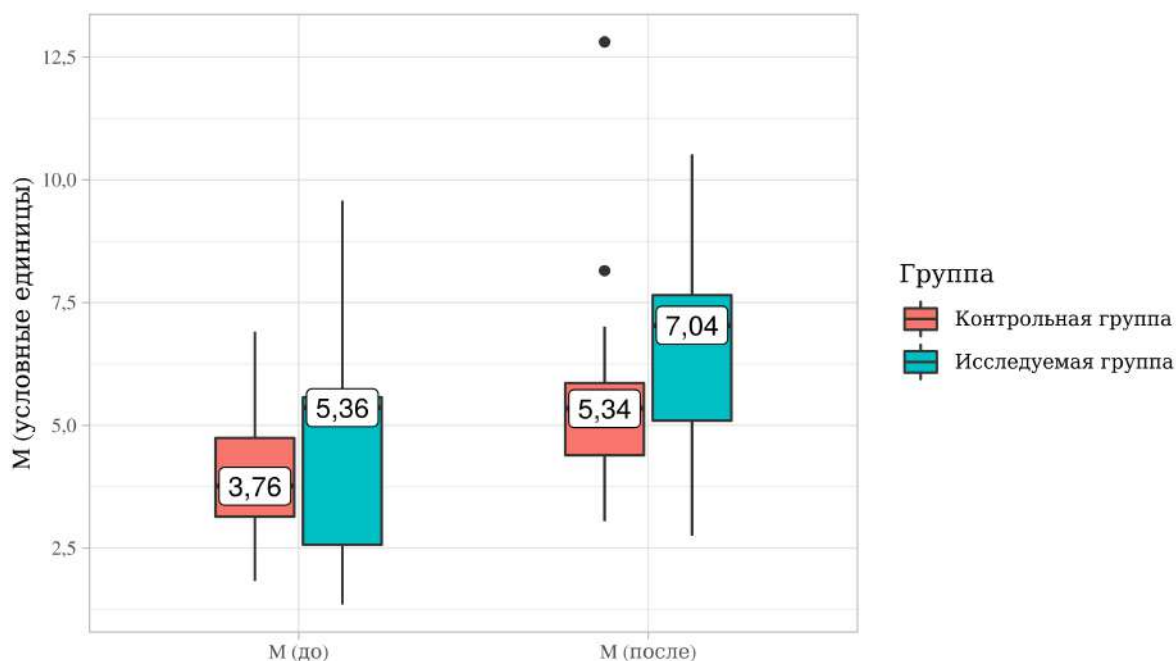


Рисунок 4.3.1. Анализ динамики показателя М до и после оперативного лечения в зависимости от группы.

4.4. Оценка эффективности и безопасности сулодексида в комплексном лечении пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей

По результатам проведенного исследования в группе пациентов, принимавшей сулодексид на протяжении 1 месяца после проведенного оперативного лечения, было отмечено достоверное снижение количества баллов по шкале VCSS и согласно опроснику CIVIQ-20 по сравнению с контрольной группой, не принимавшей дополнительной фармакотерапии в послеоперационном периоде.

Кроме того, у пациентов, принимавших сулодексид, отмечалась лучшая динамика некоторых маркеров ЭД, а именно, vWF, гомоцистеина, sP-селектина, однако, учитывая тот факт, что различия показателей не были статистически значимыми по сравнению с контрольной группой, для формирования выводов требуется продолжение исследования в этом направлении.

При сравнении показателя микроциркуляции М в группе сулодексида было отмечено статистически значимое увеличение показателя по сравнению с контрольной группой (медиана показателя на заключительном этапе в контрольной группе 5,34, в исследуемой - 7,04; $p = 0,042$).

Совокупность эти данных свидетельствует о более выраженном снижении класса заболевания, улучшении качества жизни пациентов, увеличении перфузии тканей и улучшении микроциркуляции оперированной конечности при приеме сулодексида в послеоперационном периоде.

Клинический пример

Для наглядности эффективности проведенного лечения, а также динамики изменения лабораторных показателей ЭД и особенностей микроциркуляции представлено клиническое наблюдение.

Пациент Ш., 41 год, поступил в отделение сосудистой хирургии НМХЦ им. Н.И.Пирогова 26.03.2020 г., с жалобами на варикозное расширение поверхностных вен левой нижней конечности, периодический отек левой голени, изменение цвета кожных покровов левой голени.

Появление варикозно-расширенных вен пациент отметил около 3 лет назад. Самостоятельно не лечился. С течением времени заболевание прогрессировало. При поступлении общее состояние удовлетворительное. Диагноз подтвержден на основании физикальных данных и инструментального исследования. Пациенту было выполнено УЗАС вен нижних конечностей, на котором зафиксирован распространенный рефлюкс по БПВ левой нижней конечности (диаметр БПВ менее 1,5 см) (рис.4.5.1.).

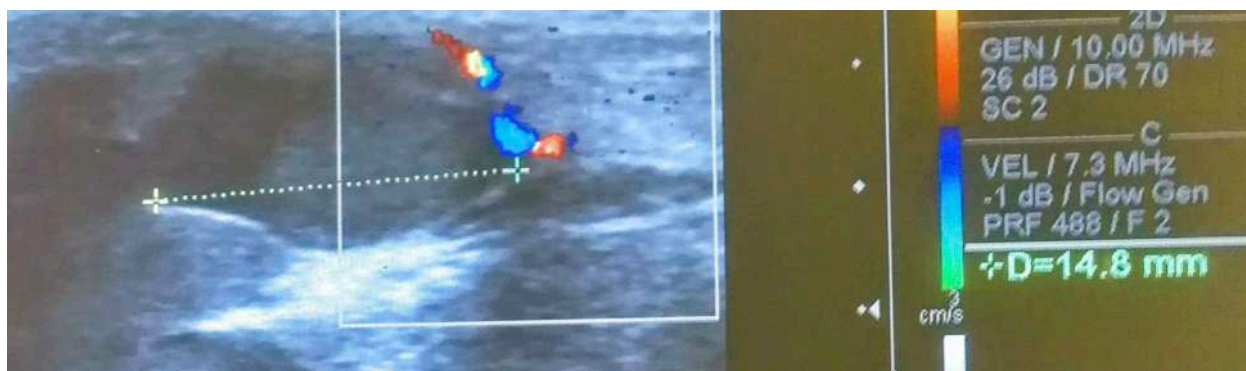


Рисунок 4.5.1. Диаметр БПВ пациента Ш. до 1,48 см.

При осмотре по внутренней поверхности левого бедра и голени определялись множественные варикозно расширенные вены в бассейне БПВ, участки гиперпигментации по медиальной и латеральной поверхностям голени.



Рисунок 4.5.2. Внешний вид нижней конечности пациента Ш. до операции

Рисунок 4.5.3. Внешний вид нижней конечности пациента Ш. через 1 месяц после операции

26.03.2020 г. выполнена операция – эндовенозная лазерная облитерация БПВ, минифлебэктомия варикозно расширенных притоков на левой нижней конечности. Послеоперационный период протекал без особенностей.

Локальный статус пораженной нижней конечности пациента 1 до и после оперативного лечения представлен на рисунках 4.5.2, 4.5.3.

До операции и на контрольном осмотре спустя 1 месяц было выполнено лабораторное обследование на предмет оценки функционального состояния эндотелия, проведена оценка микроциркуляции методом ЛДФ.

Результаты отражены в таблице 4.5.1., на рисунках 4.5.2. и 4.5.3.

Динамика маркеров ЭД пациента Ш. до и спустя 1 месяц после проведенного оперативного лечения.

Таблица 4.5.1.

	До операции	Спустя 1 месяц после
РАI-1	29	36
sP-селектин	94	57
sICAM-1	310	215
sVCAM-1	308	226
sE-селектин	33	49
vWF	0,48	1,21
Гомоцистеин	7	5

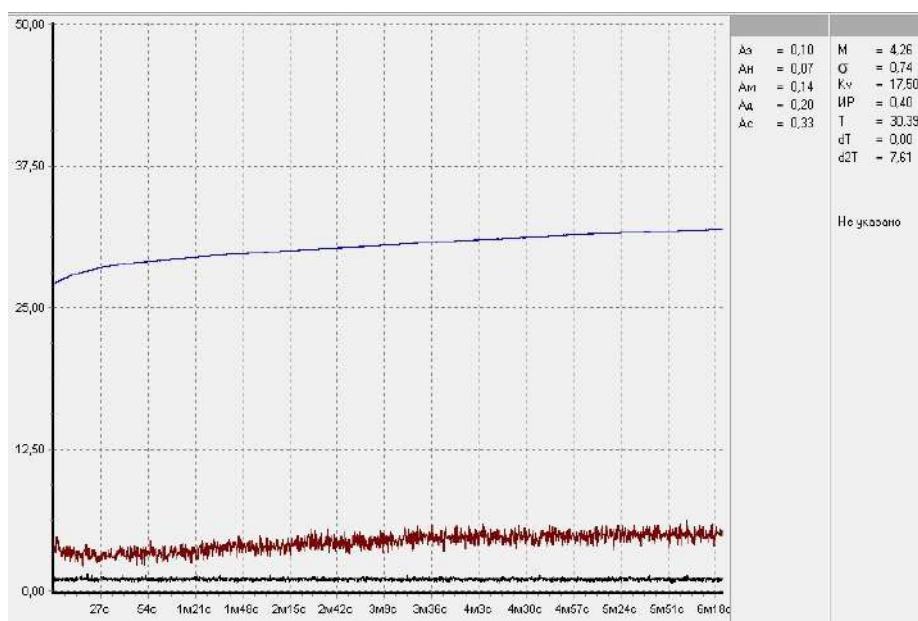


Рисунок 4.5.4. Вид ЛДФ-граммы пациента Ш. до операции.

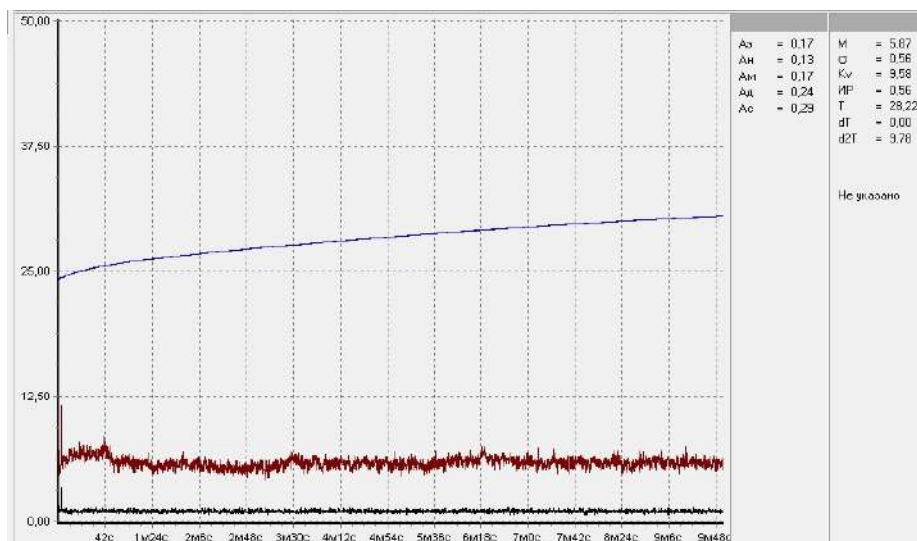


Рисунок 4.5.5. Вид ЛДФ-граммы пациента Ш. после операции.

Из ЛДФ-грамм пациента 1 (рис. 4.5.4., рис. 4.5.5.) видно, что показатель М до операции составил 4,26, после – 5,87.

Динамика баллов по шкале VSCC изменилась с 5 до 2, по опроснику CIVIQ-20 с 45 до 38 баллов.

Таким образом, в результате проведенного оперативного лечения (эндовенозная лазерная облитерация и минифлебэктомия варикозно расширенных притоков) спустя 1 месяц было отмечено снижение тяжести заболевания и улучшение качества жизни пациента, о чем свидетельствует уменьшение количества баллов по шкале VCSS и опроснику CIVIQ-20, увеличение перфузии и улучшение микроциркуляции кожи оперированной конечности, о чем свидетельствует увеличение показателя микроциркуляции М. Анализ динамики показателей маркеров ЭД отражает выявленные ранее закономерности – снижение таких показателей, как sP-селектин, sICAM-1, sVCAM-1, гомоцистеин, и увеличение показателей vWF и sE-селектин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВБВНК является актуально проблемой мировой и отечественной медицины. По данным различных эпидемиологических исследований признаки заболевания вен наблюдаются в 83,6% случаев [105]. В странах с развитой системой здравоохранения суммарные затраты на лечение хронических заболеваний вен (ХЗВ) составляют около 2% от общего бюджета здравоохранения [61].

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как одно из ключевых звеньев патогенеза ВБВНК. Воспаление и последующая активация эндотелия приводят к структурным и функциональным изменениям венозной стенки и венозных клапанов [31][34][50].

Данные положения расширяют поле для исследовательской деятельности - эндотелий может рассматриваться как мишень для профилактики и лечения ВБВНК. Ряд лабораторных показателей могут считаться маркерами ЭД и использоваться как в качестве дополнительных способов диагностики заболевания на ранних этапах обследования [24], так и для оценки проводимого лечения. В качестве маркеров ЭД наиболее перспективными можно считать P- и E-селектины, молекулы sICAM-1 и sVCAM-1, фактор Виллебранда (vWF), гомоцистеин [4][5][60][120][127].

Одним из значимых проявлений ВБВНК класса С4 по СЕАР являются трофические расстройства. Нарушение микроциркуляции кожи нижних конечностей выявляется у пациентов ВРВНК уже на первых стадиях заболевания [70], однако методы оценки этих нарушений на сегодняшний день недостаточно широко изучены и освещены и не используются в реальной клинической практике в качестве рутинного метода обследования. Также мало изученным остается вопрос о влиянии различных видов хирургического и консервативного лечения на микроциркуляцию кожи оперированной конечности. Метод ЛДФ, на наш взгляд, представляет большой интерес вследствие простоты его использования, доступности, неинвазивности. Метод

позволяет оценить региональные изменения кровотока, уровень перфузии тканей у пациентов с ХЗВ [6].

Основным методом лечения ВБВНК, согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации, на сегодняшний день является хирургическое вмешательство, а именно методы термооблитерации, одним из которых является эндовенозная лазерная облитерация (ЭВЛО) [23]. Фармакотерапия также широко используется в лечении ХЗВ. Это позволило нам предположить, что комплексное лечение ВБВНК – оперативное вмешательство в сочетании с дополнительной фармакотерапией в послеоперационном периоде – наиболее рациональный лечебный подход.

Оценка состояния эндотелия вен в совокупности с изучением особенностей микроциркуляции кожи нижних конечностей у пациентов с варикозной болезнью может способствовать более глубокому пониманию патофизиологии, а также усовершенствованию методов оперативного и консервативного лечения данного заболевания.

Совокупность всех вышеперечисленных сведений показывает, что в диагностике и лечении ВБВНК, несмотря на множество уже проведенных исследований, все еще есть нерешенные вопросы. В настоящий момент не представлено рандомизированных исследований направленных на изучение динамики маркеров ЭД и оценки микроциркуляции кожи пораженных конечностей в зависимости от оперативного лечения ВБВНК. Небольшой объем работ, посвященных маркерам ЭД в патогенезе варикозной болезни, формирует пробелы в доказательной базе. Это стало поводом для проведения данного исследования. Таким образом, целью нашего исследования стала оценка результатов хирургического лечения пациентов с ВБВНК с учетом особенностей функционального состояния эндотелия, особенностей микроциркуляции кожи нижних конечностей.

В настоящей работе представлены результаты хирургического лечения пациентов с ВБВНК класса С4 по классификации CEAP методом эндовенозной лазерной облитерации БПВ в сочетании с минифлебэктомией

варикозно расширенных притоков, а также результаты пациентов, получавших в послеоперационном периоде дополнительную консервативную терапию препаратом сулодексид по схеме 250 ЛЕ 2 раза в день в течение 1 месяца. Была оценена динамика функционального состояния эндотелия с учетом показателей маркеров эндотелиальной дисфункции, динамика микроциркуляции кожи пораженной конечности, оценены изменения тяжести заболевания и качества жизни пациентов с ВБВНК до и после проведенного хирургического лечения, а также в группах с и без назначения сулодексида в послеоперационном периоде.

Нами проведено комплексное обследование и последующее лечение 40 пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу первичных случаев варикозной болезни. Основными критериями включения в исследование являлись: основной диагноз - ВБВНК в бассейне большой подкожной вены (БПВ) с максимальным диаметром вены - 15 мм, а также отсутствие хронических или острых заболеваний, требующих первоочередного лечения. Согласно классификации CEAP, в исследование включались только пациенты с клиническим классом заболевания С4.

Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 37 до 65 лет. Из них мужчин было 16 (40%), женщин - 24 (60%) женщины, соотношение мужчин и женщин – 1:1,5.

Пациентам проводились традиционные этапы клинического обследования, включающего сбор и анализ жалоб, сбор анамнеза заболевания и анамнеза жизни, клинический осмотр. Каждый пациент был обследован 4 раза. На 1 визите осуществлялся амбулаторный первичный прием пациентов, включающий в себя сбор жалоб, анамнеза, оценку клинического класса заболевания по CEAP, проведение УЗАС вен нижних конечностей и определение показаний к операции. На 2 визите оценивалась тяжесть заболевания по шкале VCSS, оценка качества жизни по опроснику CIVIQ-20, осуществлялся забор крови из кубитальной вены для определения лабораторных показателей ЭД, оценивалось состояние микроциркуляции

кожи на оперируемой конечности методом ЛДФ, и проводилось непосредственно оперативное вмешательство (ЭВЛО БПВ, минифлебэктомия варикозно расширенных притоков). На 4-е сутки после осуществлялась перевязка послеоперационных ран, проводилось УЗАС вен нижних конечностей с целью оценки эффективности проведенного лечения и исключения послеоперационных осложнений. На заключительном визите (спустя 1 месяц после операции) также оценивались жалобы, клинический класс заболевания, его тяжесть по шкале VCSS, качество жизни пациента по опроснику CIVIQ-20, УЗАС вен нижних конечностей, повторное определение лабораторных показателей и оценка состояния микроциркуляции кожи на оперированной конечности.

В ходе анализа сравнивались показатели до и спустя 1 месяц после проведенного оперативного лечения. По результатам проведенного исследования при анализе полученных данных была выявлена динамика показателей маркеров ЭД: значения sE-селектинов статистически значимо повышались после проведенного лечения, значения sP-селектинов, молекулы адгезии сосудистого эндотелия sVCAM-1, молекулы межклеточной адгезии sICAM-1 статистически значимо снижались. Показатели vWF имели тенденцию к увеличению, гомоцистеина – к снижению, однако различия показателей не были статистически значимыми. Анализ показателя PAI-1 не позволил выявить закономерностей до и после проведенного оперативного лечения.

Анализ динамики показателя микроциркуляции M достоверно увеличивался после операции (Me до операции 4,22 с Q₁-Q₃ 2,98 - 5,47; Me после операции 5,77 с Q₁-Q₃ 4,4 - 7,45), что свидетельствует об увеличении перфузии тканей и улучшении микроциркуляции конечности в результате оперативного лечения. Таким образом, выбранная методика обследования микроциркуляторного русла у пациентов с ВБВНК является оптимальной с

позиции оценки перфузии до хирургического лечения и после его проведения и может косвенно подтверждать качество оказанной оперативной помощи.

Также было отмечено уменьшение показателей в совокупности в целом, статистически значимом снижении количества баллов по шкале VCSS, опроснику CIVIQ-20 в результате операции, что свидетельствует о том, что оперативное лечение ВБВНК класса С4 по СЕАР достоверно приводит как к снижению тяжести заболевания, так и к уменьшению субъективных симптомов и улучшению качества жизни пациента.

Значения показателей также сравнивались в зависимости от группы пациентов: пациенты после проведенного оперативного лечения были распределены на 2 сравниваемые группы по 20 человек в каждой: исследуемой группе в послеоперационном периоде назначался сулодексид по схеме 250 ЛЕ 2 раза в день в течение 1 месяца, контрольной – дополнительная фармакотерапия в послеоперационном периоде не назначалась.

Среди пациентов исследуемой группы мужчин было 7 (35%), женщин 13 (65%), в контрольной группе мужчин – 9 (45%), женщин - 11(55%). В ходе анализа пола в исследуемых группах не удалось установить статистически значимых различий. Количество женщин в исследуемой группе по сравнению с контрольной было выше в 1,5 раза, однако различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,36 – 6,57). Возраст пациентов в исследуемой группе составил 46 лет с 95% доверительным интервалом (ДИ) 42,5-52, в контрольной группе – 46,5 с 95% ДИ 40,75-60,5. При оценке возраста пациентов в двух группах, значимых различий выявить не удалось. Длительность заболевания составляла от 1 года до 30 лет. В исследуемой группе 4 пациента (20%) страдали ВРВНК менее 5 лет, 10 (50%) – от 5 до 10 лет, 6 (30%) – более 10 лет; в контрольной группе 4 (20%) - менее 5 лет, 8 (40%) – от 5 до 10 лет, 8 (40%) – более 10 лет. При сравнении длительности заболевания по исследуемым группам не удалось установить статистически

значимых различий. Вышеперечисленные данные свидетельствуют об однородности сравниваемых групп.

В ходе анализа динамики показателей маркеров ЭД по группам не было выявлено статистически значимых различий, однако возможно выделить ряд тенденций: в обеих группах динамика показателей vWF , sE-селектин показали тенденцию к увеличению, показатели гомоцистеин, sP-селектин, sICAM-1, sVCAM-1 показали тенденцию к уменьшению, анализ показателя PAI-1 не позволил выявить закономерностей. Кроме того, в исследуемой группе отмечались более выраженные разбросы между такими показателями, как vWF , гомоцистеин, sP-селектин, и менее выраженные между показателями sE-селектин, sICAM-1 и sVCAM-1.

Была выявлена статистически значимо более выраженная динамика показателя микроциркуляции M в исследуемой группе по сравнению с контрольной ($Me [Q1-Q3]$ на заключительном этапе в контрольной группе составили 5,34 [4,39-5,86], в исследуемой группе - 7,04 [5,1-7,65]; $p < 0,05$), что позволяет сделать вывод, что в исследуемой группе было выявлено более выраженное увеличение перфузии тканей и улучшение микроциркуляции оперированной конечности.

При анализе показателя VCSS в сравниваемых группах нам не удалось установить статистически значимых различий между группами, однако, как медианы, так и верхний и нижний квартили имели лучшую тенденцию к снижению в исследуемой группе по сравнению с контрольной и, принимая во внимание объем исследуемых групп и общий объем выборки ($N=40$), данные показатели могут интерпретироваться как статистически значимые и свидетельствовать о более значимом снижении тяжести заболевания в исследуемой группе по сравнению с контрольной. В ходе анализа баллов по опроснику CIVIQ-20 на заключительном этапе как медианы, так и верхний и нижний квартили имели статистически значимое снижение в исследуемой группе по сравнению с контрольной (в исследуемой группе на заключительном этапе - 28,5 [24,25-35]; в контрольной - 33,5 [30-36]; $p < 0,05$).

Таким образом, можно отметить достоверное улучшение качества жизни пациентов в исследуемой группе.

По результатам исследования в группе, принимавшей сулодексид на протяжении 1 месяца после проведенного оперативного лечения, было отмечено статистически значимое снижение количества баллов по шкале VCSS и согласно опроснику CIVIQ-20 по сравнению с контрольной группой, не принимавшей дополнительной фармакотерапии в послеоперационном периоде. У пациентов, принимавших сулодексид, отмечалась лучшая динамика некоторых маркеров ЭД, а именно, vWF, гомоцистеина, sP-селектина, однако, различия показателей не были статистически значимыми по сравнению с контрольной группой. При сравнении показателя микроциркуляции М в группе сулодексида было отмечено статистически значимое увеличение показателя по сравнению с контрольной группой. Таким образом, при назначении сулодексида в послеоперационном периоде можно отметить более выраженное снижение тяжести заболевания, улучшение качества жизни пациентов, увеличение перфузии тканей и улучшение микроциркуляции оперированной конечности, что обосновывает целесообразность его назначения в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. При анализе функционального состояния эндотелия у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей класса С4 по СЕАР до и после оперативного вмешательства отмечена динамика маркеров эндотелиальной дисфункции: повышение концентрации sE-селектинов (до - $46,3 \pm 12,18$ с 95% ДИ 42,41-50,19; после - $52,65 \pm 10,57$ с 95% ДИ 49,27-56,03; $p < 0,05$), снижение концентрации sP-селектинов (до - 114 [99,5-201,75]; после - 95 [63-142]; $p < 0,05$), снижение концентрации sVCAM-1 (до - 307,5 [239,75-418,25]; после - 304 [204-347]; $p < 0,05$), снижение концентрации sICAM-1 (до - 275 [168-316,5]; после - 217,5 [102,75-272,5]; $p < 0,05$), а также тенденция к увеличению концентрации vWF (до - $1,09 \pm 0,32$ с 95% ДИ 0,99-1,2; после - $1,17 \pm 0,22$ с 95% ДИ 1,1-1,24), тенденция к снижению концентрации гомоцистеин (до - $13,4 \pm 5,42$ с 95% ДИ 11,67-15,14; после - $13,02 \pm 4,81$ с 95% ДИ 11,48-14,56).
2. После эндовенозной лазерной облитерации улучшается состояние микроциркуляции кожи оперированной конечности, о чем свидетельствует динамика показателя микроциркуляции М (до - 4,22 [2,98-5,47]; после - 5,77 [4,4-7,45]; $p < 0,05$).
3. Терапия сулодексидом в послеоперационном периоде у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей класса С4 по СЕАР приводит к достоверному улучшению состояния микроциркуляции (в исследуемой группе на заключительном этапе – 7,04 [5,1-7,65]; в контрольной – 5,34 [4,39-5,86]). Аналогично отмечена более выраженная динамика ряда маркеров эндотелиальной дисфункции: vWF (в контрольной группе до - $1,16 \pm 0,31$ с 95% ДИ 1,01 - 1,31, после - $1,2 \pm 0,25$ с 95% ДИ 1,08 - 1,32; в исследуемой группе до - $1,02 \pm 0,33$ с 95% ДИ 0,87 - 1,18, после - $1,14 \pm 0,17$ с 95% ДИ 1,06 - 1,23), гомоцистеин (в контрольной группе до - $13,39 \pm 5,15$ с 95% ДИ 10,92 - 15,87, после - $13,15 \pm 5,05$ с 95% ДИ 10,73 - 15,57; в исследуемой группе до - $13,41 \pm 5,82$ с 95% ДИ 10,62 - 16,2, после -

12,88 ± 4,68 с 95% ДИ 10,64 - 15,13), sP-селектин (в контрольной группе до - 106 [79,75-221,25], после - 84 [50,5-152]); в исследуемой группе до - 128,5 [105,5-164,75], после - 95 [72-114,5]).

4. В группе пациентов, принимавшей сулодексид на протяжении 1 месяца после операции, было отмечено статистически значимое снижение тяжести заболевания по шкале VCSS (в исследуемой группе на заключительном этапе – 2,5 [2-3,2]; в контрольной - 3 [3-4]), улучшение качества жизни пациентов согласно опроснику CIVIQ-20 (в исследуемой группе на заключительном этапе - 28,5 [24,25-35]; в контрольной - 33,5 [30-36]; $p < 0,05$).
5. Выполнение эндовенозной лазерной облитерации с назначением фармакотерапии сулодексидом в послеоперационном периоде у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей класса С4 по СЕАР позволило улучшить качество жизни пациентов, снизить тяжесть заболевания, улучшить состояние микроциркуляции кожи оперированной конечности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рациональным лечебным подходом в лечении пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей класса С4 по СЕАР является эндовенозная лазерная облитерация в сочетании с назначением фармакотерапии сулодексидом в послеоперационном периоде.
2. Маркеры эндотелиальной дисфункции (sE-селектин, sP-селектин, sVCAM-1, sICAM-1) позволяют оценить степень поражения эндотелия у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей класса С4 по СЕАР и могут являться дополнительным диагностическим критерием при оценке эффективности проведенного лечения.
3. Метод лазерной доплеровской флоуметрии отражает состояние микроциркуляции до и после эндовенозной лазерной облитерации, а также позволяет оценить эффективность проведенного лечения у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей класса С4 по СЕАР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азизов Г. А., Козлов В. И. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей: особенности микроциркуляции //Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2003. №. 3. С. 117-120
2. Афанасьев А. И., Рогаткин Д. А. Методики и аппаратура неинвазивной оптической тканевой оксиметрии //Материалы XXVI Школы по когерентной оптике и голографии. Самара. 2008. С. 505–513.
3. Веденский, А. Н. Варикозная болезнь. Л.: Медицина, 1983. 207 с.
4. Воробьева Е. Н. и др. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции //Acta Biologica Sibirica. 2016. Т. 2. №. 1. С. 21-40
5. Григорьева Д. В. и др. Активность миелопероксидазы в плазме крови как критерий эффективности лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями //Биомедицинская химия. 2016. Т. 62. №. 3. С. 318-324.
6. Дрёмин В. В. и др. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния микрогемолимфоциркуляции //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16. №. 4. С. 42-49.
7. Иванова Ю. Ю. Хирургическое лечение варикозной болезни вен нижних конечностей на поздних стадиях по классификации CEAP //Проблемы и перспективы развития науки в России и мире. 2016. Т. 7. С. 144-149.
8. Илюхин Е. А. Анализ результатов применения пероральной формы сулодексида в рамках наблюдательного исследования ALLEGRO //Flebologia. 2020. Т. 14. №. 2. С. 304-310
9. Киричук В. Ф., Глыбочко П. В., Пономарева А. И. Дисфункция эндотелия. Саратов: Издательство Саратовского мед. университета. 2008. 129 с.
10. Козлов В. И. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови //Методическое пособие для врачей. М. 2012. 32 с.

11. Крупаткин А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия: международный опыт и распространенные ошибки //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007. Т. 6. №. 1. С. 90-92.
12. Крупаткин А.И., Сидоров В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина, 2005. 254 с.
13. Крупаткин А.И, Рогаткин Д.А, Сидоров В.В. Клинико-диагностические показатели при комплексном исследовании микрогемодинамики и транспорта кислорода в системе микроциркуляции //Материалы VI Международной Конференции «Гемореология и микроциркуляция». Ярославль: ЯГПУ им. Ушинского. 2007. С. 106.
14. Крылов А. Ю. и др. Возможности ЭВЛО в комплексном лечении венозных трофических язв у пациентов пожилого и старческого возраста //Новости хирургии. 2020. Т. 28. №. 1. С. 38-45.
15. Мамамтавришвили Д. Г. Болезни вен. М.: Медгиз, 1964. 386 с.
16. Мартынов А. И. и др. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения //Российский кардиологический журнал. 2005. №. 4. С. 94–98.
17. Петрищев Н. Н. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови //Клиническая лабораторная диагностика. 2001. №. 1. С. 50-52.
18. Рогаткин Д.А. Физические основы современных оптических методов исследования микрогемодинамики *in vivo*. Лекция //Медицинская физика. 2017. № 4. С. 75–93.
19. Рогаткин Д.А., Лапитан Д.Г., Колбас Ю.Ю., и др. Индивидуальная вариабельность параметров микроциркуляции крови и проблемы функциональной диагностики системы микроциркуляции //Функциональная диагностика. 2012. Т. 4. С. 24–29.
20. Савельев В. С., Гологорский В. А., Кириенко А. И. Флебология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 664 с.
21. Савельев В. С., Кириенко А. И. Флебологические проблемы клинической практики //Флебология. 2007. Т. 1. №. 1. С. 5-7.

22. Соколов Е. И., Гришина Т. И., Штин С. Р. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца //Кардиология. 2013. Т. 53. №. 3. С. 25-30.
23. Стойко Ю. М. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен //Флебология. 2018. Т. 12. №. 3. С. 146-240.
24. Стойко Ю. М., Гудымович В. Г., Никитина А. М. Эндотелиальная дисфункция с позиции современной оценки патогенеза варикозной трансформации вен нижних конечностей и возможности ее коррекции //Хирургия. Приложение к журналу Consilium medicum. 2012. №. 1. С. 10-13.
25. Стойко Ю. М., Лыткин М. И., Шайдаков Е. В. Венозная гипертензия в системе полых вен. СПб.: Рубин, 2002. 276 с.
26. Тальман И.М. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Л.: Медгиз, 1961. 141 с.
27. Требухов А. В. Исследования функциональной активности эндотелия методом тетраполярной реографии в окклюзионно-компрессионной пробе //Теоретические и практические аспекты развития современной науки: теория, методология, практика. 2019. С. 124-130.
28. Тюрин Д. С. и др. Оценка морфологических изменений венозной стенки после эндовазальной лазерной и радиочастотной облитерации //Флебология. 2016. Т. 10. №. 4. С. 164-170.
29. Шевченко Ю. Л. Основы клинической флебологии. М.: Медицина, 2013. 336 с.
30. Шевченко Ю. Л. и др. Выбор оптимальных параметров излучения 1470 нм для эндовенозной лазерной облитерации //Флебология. 2013. Т. 7. №. 4. С. 18-24.
31. Шевченко Ю. Л. и др. Гликокаликс-определяющий фактор в развитии эндотелиальной венозной дисфункции и возможности ее коррекции //Ангиология и сосудистая хирургия. 2020. Т. 26. №. 4. С. 71-77.

32. Шевченко Ю. Л. и др. Эндотелиальный гликокаликс в обеспечении функции сердечно-сосудистой системы // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова. 2020. Т. 15. №. 1. С. 107-112.
33. Шевченко Ю. Л. и др. Эндотелиальная дисфункция в развитии варикозной болезни вен нижних конечностей и возможности ее коррекции // Медицинский вестник юга России. 2014. №. 4. С. 113-119.
34. Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., Гудымович В. Г. Дисфункция и повреждение эндотелия (патофизиология, диагностика, клинические проявления и лечение). М.: Лица, 2015. 161 с.
35. Шиманко А. И. и др. Диагностика трофических нарушений с помощью флюоресцентного исследования кожи у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей // Флебология. 2010. Т. 4. №. 3. С. 41-46.
36. Шиманко А. И. и др. Возможности использования комплекса хирургических методов лечения хронических заболеваний вен в амбулаторной практике // Славян. веноз. форум: Материалы междунар. конгр. Витебск. 2015. С. 81.
37. Food and Drug Administration et al. Patient reported outcome measures: use in medical product development to support labelling claims // Washington DC. 2009.
38. Adiguzel C. et al. Comparative anticoagulant and platelet modulatory effects of enoxaparin and sulodexide // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2009. Vol. 156 No. 56 pp. 501-511.
39. Alegre P. et al. Absenteeism and impaired quality of life in chronic venous disease in patients in Romania. ISPOR 13th Annual European congress research abstracts // Value in Health. 2010. Vol. 13. pp. A239-A250.
40. Azevedo I., Texeira A. A., Osswald W. Changes induced by ageing and denervation in the canine saphenous vein; a comparison with the human varicose vein // Return Circulation and Norepinephrine: An Update: Proceedings of the 3rd

International Symposium Held in Cairo (Egypt) March 12-17th, 1990. John Libbey Eurotext, 1991. P. 131.

41. Barros B. S. et al. Chronic venous disease: from symptoms to microcirculation //Int. Angiol. 2019. Vol. 38. pp. 211-218.
42. Beebe H. G. et al. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs: a consensus statement //Vascular surgery. 1996. Vol. 30. No. 1. pp. 5-11.
43. Benda C. Bemerkungen zur normalen und pathologischen Histologie der Zwischenzellen des Menschen und der Säugetiere //Archiv f Frauenk u Eugenetik. 1921. Vol. 7. pp. 30-40.
44. Bergan J. J. et al. Chronic venous disease //New England Journal of Medicine. 2006. Vol. 355. No. 5. pp. 488-498.
45. Bergan J. J., Pascarella L., Schmid-Schönbein G. W. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension //Journal of vascular surgery. 2008. Vol. 47. No. 1. pp. 183-192.
46. Bevilacqua M. P. Endothelial-leukocyte adhesion molecules //Annual review of immunology. 1993. Vol. 11. No. 1. pp. 767-804.
47. Bonetti P. O., Lerman L. O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk //Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2003. Vol. 23. No. 2. pp. 168-175.
48. Broekhuizen L. N. et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus //Diabetologia. 2010. Vol. 53. No. 12. pp. 2646-2655.
49. Carroll B. J., Piazza G., Goldhaber S. Z. Sulodexide in venous disease //Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2019. Vol. 17. No. 1. pp. 31-38.
50. Castro-Ferreira R. et al. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease //Annals of Vascular Surgery. 2018. Vol. 46. pp. 380-393.

51. Cirujeda J. L., Granado P. C. A study on the safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocoumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis // *Angiology*. 2006. Vol. 57. No. 1. pp. 53-64.
52. Clarke G. H. et al. Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins // *Surgery*. 1992. Vol. 111. No. 4. pp. 402-408.
53. Coccheri S. et al. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers // *Thrombosis and haemostasis*. 2002. Vol. 87. No. 06. pp. 947-952.
54. Coccheri S. et al. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study // *European heart journal*. 2002. Vol. 23. No. 13. pp. 1057-1065.
55. Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment // *Drug design, development and therapy*. 2014. Vol. 8. pp. 49.
56. Coleridge-Smith P. et al. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs—UIP Consensus Document. Part I: Basic principles // *Phlebology*. 2006. Vol. 21. No. 4. pp. 158-167.
57. Condorelli M. et al. IPO-V2: a prospective, multicenter, randomized, comparative clinical investigation of the effects of sulodexide in preventing cardiovascular accidents in the first year after acute myocardial infarction // *Journal of the American College of Cardiology*. 1994. Vol. 23. No. 1. pp. 27-34.
58. Cospite M. et al. Haemodynamic effects of sulodexide in post-thrombophlebitic syndromes // *Acta therapeutica*. 1992. Vol. 18. No. 2. pp. 149-161.
59. Cui Y. et al. Platelet-derived growth factor-BB induces matrix metalloproteinase-2 expression and rat vascular smooth muscle cell migration via ROCK and ERK/p38 MAPK pathways // *Molecular and cellular biochemistry*. 2014. Vol. 393. No. 1. pp. 255-263.
60. Daiber A. et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction // *British journal of pharmacology*. 2017. Vol. 174. No. 12. pp. 1591-1619.

61. Davies A. H. The seriousness of chronic venous disease: a review of real-world evidence // *Advances in therapy*. 2019. Vol. 36. No. 1. pp. 5-12.
62. Dodd H., Cockett F. B. *The pathology and surgery of the veins of the lower limb*. – E. & S. Livingstone, 1956.
63. Eklöf B. et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement // *Journal of vascular surgery*. 2004. Vol. 40. No. 6. pp. 1248-1252.
64. Elleuch N. et al. Sulodexide in patients with chronic venous disease of the lower limbs: clinical efficacy and impact on quality of life // *Advances in therapy*. 2016. Vol. 33. No. 9. pp. 1536-1549.
65. Errichi B. M. et al. Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: the SanVal registry // *Angiology*. 2004. Vol. 55. No. 3. pp. 243-249.
66. Franzeck U. K. et al. Transcutaneous oxygen tension and capillary morphologic characteristics and density in patients with chronic venous incompetence // *Circulation*. 1984. Vol. 70. No. 5. pp. 806-811.
67. Frati-Munari A. C. Importancia médica del glucocáliz endotelial // *Archivos de cardiología de México*. 2013. Vol. 83. No. 4. pp. 303-312.
68. Furchgott R. F. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide // *Bioscience reports*. 1999. Vol. 19. No. 4. pp. 235-251.
69. Gaddi A. et al. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease // *Journal of international medical research*. 1996. Vol. 24. No. 5. pp. 389-406.
70. Ghauri A. S. K., Nyamekye I. K. Leg ulceration: the importance of treating the underlying pathophysiology // *Phlebology*. 2010. Vol. 25. No. 1_suppl. pp. 42-51.
71. Gloviczki P. et al. (ed.). *Handbook of venous and lymphatic disorders: guidelines of the American Venous Forum*. CRC Press, 2017.
72. Gloviczki P. et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery

- and the American Venous Forum //Journal of vascular surgery. 2011. Vol. 53. No. 5. pp. 2S-48S
- 73.Hollborn M. et al. Positive feedback regulation between MMP-9 and VEGF in human RPE cells //Investigative ophthalmology & visual science. 2007. Vol. 48. No. 9. pp. 4360-4367.
- 74.Ibegbuna V. et al. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg //Angiology. 1997. Vol. 48. No. 1. pp. 45-49.
- 75.Jacob M. P. et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 as a marker of blood stasis in varicose veins //Circulation. 2002. Vol. 106. No. 5. pp. 535-538.
- 76.Jünger M. et al. Microcirculatory dysfunction in chronic venous insufficiency (CVI) //Microcirculation. 2000. Vol. 7. No. sup1. pp. S3-S12.
- 77.Kirsch D. et al. Changes in the extracellular matrix of the vein wall--the cause of primary varicosis? //VASA. Zeitschrift fur Gefasskrankheiten. 2000. Vol. 29. No. 3. pp. 173-177.
- 78.Kucukguven A., A Khalil R. Matrix metalloproteinases as potential targets in the venous dilation associated with varicose veins //Current drug targets. 2013. Vol. 14. No. 3. pp. 287-324.
- 79.Launois R., Mansilha A., Jantet G. International psychometric validation of the Chronic Venous Disease quality of life Questionnaire (CIVIQ-20) //European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2010. Vol. 40. No. 6. pp. 783-789.
- 80.Launois R., Reboul-Marty J., Henry B. Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ) //Quality of life research. 1996. Vol. 5. No. 6. pp. 539-554.
- 81.Lee B. B. et al. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence //Int Angiol. 2016. Vol. 35. No. 3. pp. 236-352.
- 82.Ligi D. et al. Chronic venous disease–Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2016. Vol. 1862. No. 10. pp. 1964-1974.

- 83.Lim C. S., Davies A. H. Pathogenesis of primary varicose veins //British Journal of Surgery. 2009. Vol. 96. No. 11. pp. 1231-1242.
- 84.Lindert J. et al. OPS imaging of human microcirculation: a short technical report //Journal of vascular research. 2002. Vol. 39. No. 4. pp. 368-372.
- 85.Lurie F. et al. CEAP classification system and reporting standard, revision 2020 //J Vascular Surg: Venous Lymphatic Disorders. 2020.
- 86.Luzzi R. et al. The efficacy of sulodexide in the prevention of postthrombotic syndrome //Clinical and applied thrombosis/hemostasis. 2014. Vol. 20. No. 6. pp. 594-599.
- 87.MacColl E., Khalil R. A. Matrix metalloproteinases as regulators of vein structure and function: implications in chronic venous disease //Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2015. Vol. 355. No. 3. pp. 410-428.
- 88.Mannello F. et al. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease //Current vascular pharmacology. 2014. Vol. 12. No. 1. pp. 173-185.
- 89.Mannello F., Ligi D., Raffetto J. D. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease //International angiology: a journal of the International Union of Angiology. 2014. Vol. 33. No. 3. pp. 236-242.
- 90.Mansilha A., Sousa J. Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy //International journal of molecular sciences. 2018. Vol. 19. No. 6. pp. 1669.
- 91.Mao D. et al. RETRACTED ARTICLE: Molecular basis underlying inhibition of metastasis of gastric cancer by anti-VEGF α treatment //Tumor Biology. 2014. Vol. 35. No. 8. pp. 8217-8223.
- 92.Maria das Graças C. et al. Protective effects of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) on a novel experimental model of chronic venous hypertension

- //European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2018. Vol. 55. No 5. pp. 694-702.
93. Millasseau S. C. et al. Contour analysis of the photoplethysmographic pulse measured at the finger //Journal of hypertension. 2006. Vol. 24. No. 8. pp. 1449-1456.
94. Munari A. C. F., Cervera L. F. F. Inflammation, metalloproteinases, chronic venous disease and sulodexide //J Cardiovasc Dis Diagn. 2015. Vol. 3. No. 4. pp. 203-210.
95. Nesbitt C. et al. Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus open surgery for great saphenous vein varices //Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014. №. 7.
96. Neubauer-Geryk J., Hoffmann M., Wielicka M., et al. Current methods for the assessment of skin microcirculation: Part 1 //Postepy Dermatologii i Alergologii. 2019a. Vol. 36. No 3. pp. 247–254.
97. Neubauer-Geryk J., Hoffmann M., Wielicka M., et al. Current methods for the assessment of skin microcirculation: Part 2 //Postepy Dermatologii i Alergologii. 2019b. Vol. 36. No 4. pp. 377–381.
98. Nicolaides A. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs—guidelines according to scientific evidence //International angiology: a journal of the International Union of Angiology. 2014. Vol. 33. No. 2. pp. 87-208.
99. ÖBERG P. Å. K. E., TENLAND T., NILSSON G. E. Laser-Doppler flowmetry—A non-invasive and continuous method for blood flow evaluation in microvascular studies //Acta Medica Scandinavica. 1984. Vol. 216. No. S687. pp. 17-24.
100. Ono T. et al. Monocyte infiltration into venous valves //Journal of vascular surgery. 1998. Vol. 27. No. 1. pp. 158-166.
101. Pascarella L., Schmid-Schönbein G. W., Bergan J. An animal model of venous hypertension: the role of inflammation in venous valve failure //Journal of vascular surgery. 2005. Vol. 41. No. 2. pp. 303-311.

102. Perrin M. et al. Venous symptoms: the SYM Vein Consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum //International Angiology. 2016. Vol. 35. No. 4. pp. 374-398.
103. Pratt G. H. Arterial varices: a syndrome //The American Journal of Surgery. 1949. Vol. 77. No. 4. pp. 456-460.
104. Prerovsky I. et al. Research on the primary varicose veins and chronic venous insufficiency //Review of Czechoslovak medicine. 1962. Vol. 8. pp. 171-178.
105. Rabe E. et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program //International angiology: a journal of the International Union of Angiology. 2012. Vol. 31. No. 2. pp. 105-115.
106. Raffetto J. D. Inflammation in chronic venous ulcers //Phlebology. 2013. Vol. 28. No. 1_suppl. pp. 61-67.
107. Raffetto J. D., Khalil R. A. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation //Phlebology. 2008. Vol. 23. No. 2. pp. 85-98.
108. Raffetto J. D., Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease //International angiology: a journal of the International Union of Angiology. 2014. Vol. 33. No. 3. pp. 212-221.
109. Rao V. H. et al. MMP-1 and MMP-9 regulate epidermal growth factor-dependent collagen loss in human carotid plaque smooth muscle cells //Physiological reports. 2014. Vol. 2. No. 2. e00224. pp. 1-12.
110. Reitsma S. et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization //Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. 2007. Vol. 454. No. 3. pp. 345-359.
111. Ricci M. A. et al. Evaluating chronic venous disease with a new venous severity scoring system //Journal of vascular surgery. 2003. Vol. 38. No. 5. pp. 909-915.
112. Rutherford R. B. et al. Venous severity scoring: an adjunct to venous outcome assessment //Journal of vascular surgery. 2000. Vol. 31. No. 6. pp. 1307-1312.

113. Sansilvestri-Morel P. et al. Comparison of extracellular matrix in skin and saphenous veins from patients with varicose veins: does the skin reflect venous matrix changes? //Clinical science. 2007. Vol. 112. No. 4. pp. 229-239.
114. Sansilvestri-Morel P. et al. Decreased production of collagen Type III in cultured smooth muscle cells from varicose vein patients is due to a degradation by MMPs: possible implication of MMP-3 //Journal of vascular research. 2005. Vol. 42. No. 5. pp. 388-398.
115. Sansilvestri-Morel P. et al. Imbalance in the synthesis of collagen type I and collagen type III in smooth muscle cells derived from human varicose veins //Journal of vascular research. 2001. Vol. 38. No. 6. pp. 560-568.
116. Sansilvestri-Morel P. et al. Synthesis of collagen is dysregulated in cultured fibroblasts derived from skin of subjects with varicose veins as it is in venous smooth muscle cells //Circulation. 2002. Vol. 106. No. 4. pp. 479-483.
117. Saviano M., Maleti O., Liguori L. Double-blind, double-dummy randomized, multi-centre clinical assessment of the efficacy, tolerability and dose-effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency //Current medical research and opinion. 1993. Vol. 13. No. 2. pp. 96-108.
118. Sicard A. L.—Description de trois espèces nouvelles de Coccinellidæ //Journal of Natural History. 1931. Vol. 7. No. 41. pp. 508-510.
119. Somers P., Knaapen M. The histopathology of varicose vein disease //Angiology. 2006. Vol. 57. No. 5. pp. 546-555.
120. Storch A. S. et al. Methods of endothelial function assessment: description and applications //International Journal of Cardiovascular Sciences. 2017. Vol. 30. No. 3. pp. 262-273.
121. Stücker M., Steinberg J., Memmel U., et al. Differences in the twodimensionally measured laser Doppler flow at different skin localisations //Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology. 2001. Vol. 14. No 1. pp. 44–51
122. Szmítko P. E. et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I //Circulation. 2003. Vol. 108. No. 16. pp. 1917-1923.

123. Taengsakul N. et al. Inflammatory Responses in Varicose Veins Surgery: Conventional Venous Stripping VS Endovenous Radiofrequency Ablation (EV-RFA) //J Vasc Endovasc Therapy. 2019. Vol. 4. No. 1. pp. 9-16.
124. Takase S. et al. Venous hypertension, inflammation and valve remodeling //European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2004. Vol. 28. No. 5. pp. 484-493.
125. Takase S., Schmid-Schönbein G., Bergan J. J. Leukocyte activation in patients with venous insufficiency //Journal of vascular surgery. 1999. Vol. 30. No. 1. pp. 148-156.
126. Tarbell J. M., Cancel L. M. The glycocalyx and its significance in human medicine //Journal of internal medicine. 2016. Vol. 280. No. 1. pp. 97-113.
127. Teixeira B. C. et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk //Jornal Vascular Brasileiro. 2014. Vol. 13. No. 2. pp. 108-115.
128. Tisato V. et al. Endothelial cells obtained from patients affected by chronic venous disease exhibit a pro-inflammatory phenotype //PloS one. 2012. Vol. 7. No. 6. pp. e39543. pp. 1-13
129. Virgini-Magalhães C. E. et al. Use of microcirculatory parameters to evaluate chronic venous insufficiency //Journal of vascular surgery. 2006. Vol. 43. No 5. pp. 1037-1044.
130. Wittens C. et al. Editor's choice—management of chronic venous disease: clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) //European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2015. Vol. 49. No. 6. pp. 678-737.
131. Woodside K. J. et al. Morphologic characteristics of varicose veins: possible role of metalloproteinases //Journal of vascular surgery. 2003. Vol. 38. No. 1. pp. 162-169.
132. Wright C.I., Kroner C.I., Draijer R. Non-invasive methods and stimuli for evaluating the skin's microcirculation //Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 2006. Vol. 54. No. 1. pp. 1–25

133. Xiao Y. et al. In vitro differences between smooth muscle cells derived from varicose veins and normal veins //Journal of vascular surgery. 2009. Vol. 50. No. 5. pp. 1149-1154.