

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;

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2021

Работа выполнена в Институте усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Стойко Юрий Михайлович

Официальные оппоненты:

Шиманко Александр Ильич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии, профессор кафедры.

Крылов Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), кафедра факультетской хирургии №2, профессор кафедры.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «11» июня 2021г. в 12:00 часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.052.02, созданного на базе ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И.Пирогова» Минздрава России и ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского» (105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65) и на сайте <http://www.pirogov-center.ru>

Автореферат разослан «__» ____ 2021 г.

Ученый секретарь объединенного диссертационного совета Д 999.052.02, доктор медицинских наук, профессор

Матвеев Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность исследования.

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 [Raffetto J.D., 2013]. В России различными проявлениями ВБВНК страдает 18-20% трудоспособного населения [Савельев В.С. и др., 2001]. В странах с развитой системой здравоохранения суммарные затраты на лечение хронических заболеваний вен (ХЗВ) составляют около 2% от общего бюджета здравоохранения [Davies A.H., 2019].

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 (ЭД) 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 [Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. и др., 2020][Castro-Ferreira R. et al., 2018].

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

P- и E-селектины, молекулы sICAM-1 и sVCAM-1, фактор Виллебранда (vWF), гомоцистеин [Воробьева Е.Н. и др., 2016][Григорьева Д.В. и др., 2016][Daiber A. et al., 2017.][Storch A.S. et al., 2017][Teixeira B.C. et al., 2014].

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 [Дрёмин В.В. и др., 2017]. 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 [Gloviczki P. et al., 2017.].

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) [Стойко Ю.М. и др., 2018], эффективность которой показана как при классах заболевания С1-С3 [Шиманко А.И. и др., 2015], так и при осложненных

формах ВБВНК [Крылов А.Ю. и др., 2020]. 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 [Илюхин Е.А., 2020][Takase S. et al., 2004]. Веноактивные препараты на сегодняшний день, рекомендованы в международных руководствах по лечению ХЗВ для облегчения симптомов при классах заболевания с C0 до C6 по CEAP [Lee B.V. et al., 2016.][Nicolaidis A. et al., 2014].

Вероятно, комплексное лечение ВБВНК – 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, E-селектин, P-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 исследования

- 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.). По теме диссертации в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, опубликовано 3 печатные научные работы.

Объем и структура диссертации

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В 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 С4.

Всем 40 пациентам было проведено оперативное лечение в объеме эндовенозной лазерной облитерации (ЭВЛО) и минифлебэктомии варикозно расширенных притоков. Далее 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.

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%). Возраст пациентов 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. 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. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, по группам

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%)

Общий срок наблюдения за пациентами составлял 1 месяц. 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 (УЗАС) вен нижних конечностей, оценивался клинический класс заболевания по классификации СЕАР, 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 (ЭВЛО БПВ и

минифлебэктомия варикозно-расширенных притоков). 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, осуществлялся забор крови из кубитальной вены пациента для определения лабораторных показателей ЭД (гомоцистеин, фактор Виллебранда, PAI-1, E-селектин, P-селектин, sICAM-1, sVCAM-1), оценивалось состояние микроциркуляции на оперируемой конечности методом лазерной флоуметрии портативным аппаратом «ЛАЗМА ПФ». В послеоперационном периоде всем пациентам назначалось ношение компрессионного трикотажа 2 класса в течение 2-х недель. Фармакотерапия сулодексидом (250 ЛЕ 2 раза в день в течение 1 месяца) назначалась в зависимости от группы.

Визит 3 осуществлялся на 4-е сутки после оперативного лечения и включал в себя осмотр пациента, перевязку послеоперационных ран и выполнение УЗАС вен оперированной конечности с целью оценки эффективности проведенного лечения и исключения послеоперационных осложнений.

Заключительный 4-й осмотр проводился через 1 месяц после оперативного лечения. Осуществлялись сбор и фиксирование жалоб пациента, локальный осмотр оперированной конечности, УЗАС 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, проводился забор крови из кубитальной вены с определением лабораторных показателей ЭД.

Лабораторное обследование с целью оценки показателей маркеров эндотелиальной 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.

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.

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».

Исследование проводилось при одинаковой температуре в помещении около $21-24^{\circ}\text{C}$, постоянство которой обеспечивалось кондиционированием воздуха. 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. 1.). Запись ЛДФ-граммы производилась в положении пациента лежа в течение 10 минут.

В ходе исследования оценивался показатель микроциркуляции крови, пропорциональный произведению числа эритроцитов на среднюю скорость их движения. Показатель позволяет оценивать динамику перфузии ткани кровью [Крупаткин А.И., Сидоров В., 2005].



Характерный вид ЛДФ-граммы пациента с варикозной болезнью класса С4 по классификации СЕАР, видимый на мониторе обслуживающего компьютера, представлен на рисунке 2.

Рисунок 1. Расположение анализатора

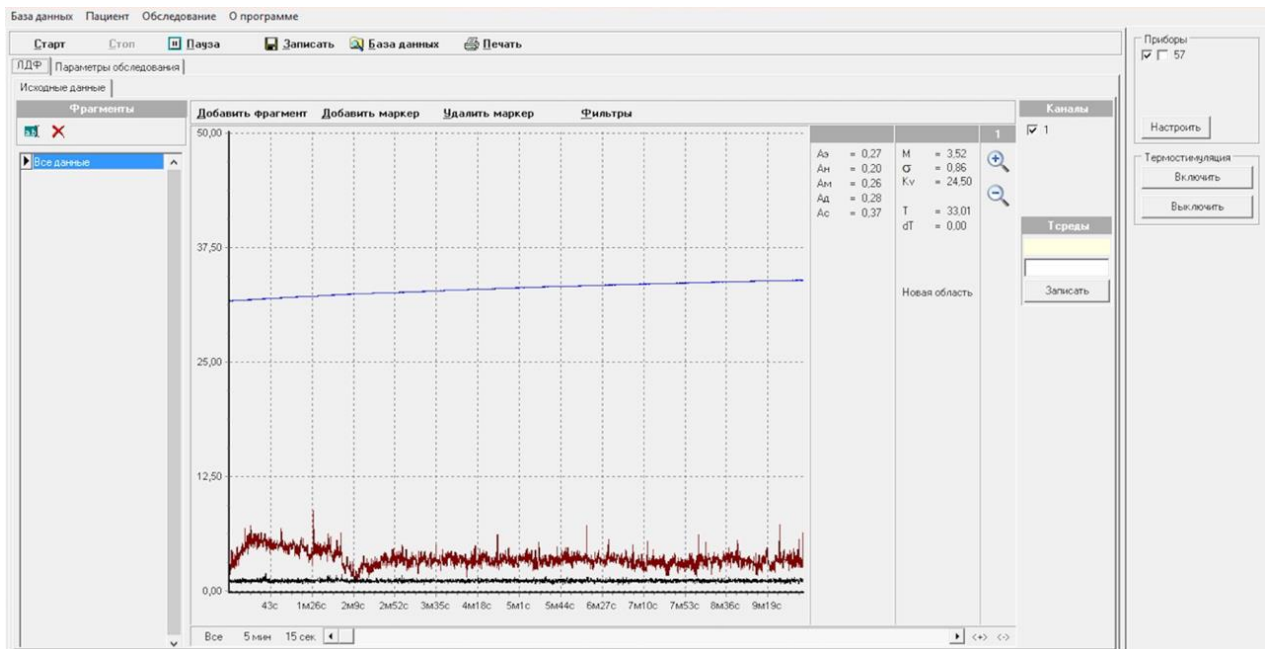


Рисунок 2. Регистрация данных ЛДФ: график красного цвета – ЛДФ-грамма, синего – температура, черного – датчик движения.

Основной конечной точкой исследования являлась оценка состояния пациента (изменение клинического класса заболевания по СЕАР, снижение баллов по шкале VCSS), субъективное улучшение самочувствия пациента (исчезновение или снижение интенсивности симптомов, снижение количества баллов согласно опроснику CIVIQ-20), оценка состояния микроциркуляции на оперированной конечности, изменение значений показателей маркеров ЭД.

Результаты и их обсуждение

Первым этапом нами был проведен анализ влияния ЭВЛО на тяжесть ВБВНК согласно шкале VCSS, на изменение качества жизни пациента согласно опроснику CIVIQ-20, а также влияния оперативного лечения на функциональное состояние эндотелия и состояние микроциркуляции кожи пораженной конечности.

Сравнивались показатели до и спустя 1 месяц после ЭВЛО и минифлебэктомии варикозно расширенных притоков.

В ходе анализа было выявлено, что оперативное лечение ВБВНК класса С4 по СЕАР достоверно приводит как к снижению тяжести заболевания (Ме [Q1-Q3] до операции – 6 [5-8], после – 3 [2-4]; $p < 0,05$), так и к уменьшению субъективных симптомов и улучшению качества жизни пациента (Ме [Q1-Q3] до операции - 45, после – 31,5; $p < 0,05$). В данном случае можно сказать об уменьшении показателей в совокупности в целом, статистически значимом снижении количества баллов как по шкале VCSS, так и по опроснику CIVIQ-20, что свидетельствует о снижении тяжести заболевания и улучшении качества жизни пациента после выполнения ЭВЛО (табл. 2).

Таблица 2.

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

	Этапы наблюдения				p
	До операции		После операции		
	Ме	Q ₁ -Q ₃	Ме	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 ($p < 0,05$)

Сравнительная характеристика биохимических маркеров ЭД до и после операции представлены в таблицах 3, 4.

Таблица 3.

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

Таблица 4.

Анализ динамики маркеров ЭД (sE-селектин, vWF, гомоцистеин)

	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)

В ходе анализа эффективности влияния оперативного лечения на функциональное состояние эндотелия были выявлены существенные различия в концентрациях sP- и sE-селектинов, молекуле адгезии сосудистого эндотелия sVCAM-1, молекулы межклеточной адгезии sICAM-1. Спустя 1 месяц после проведения ЭВЛО было выявлено повышение концентрации sE-селектинов (до операции концентрация составила 46,3±12,18 с 95% ДИ 42,41-50,19; после - 52,65±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]; $p < 0,05$). Также можно отметить ряд тенденций: увеличение 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), снижение 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), однако различия показателей не были статистически значимыми. Анализ показателя PAI-1 не позволил выявить закономерностей до и после проведенного оперативного лечения.

Для оценки состояния микроциркуляции кожи оперируемой конечности был проведен анализ показателя микроциркуляции М до и спустя 1 месяц после ЭВЛО и минифлебэктомии варикозно расширенных притоков (рис. 3).

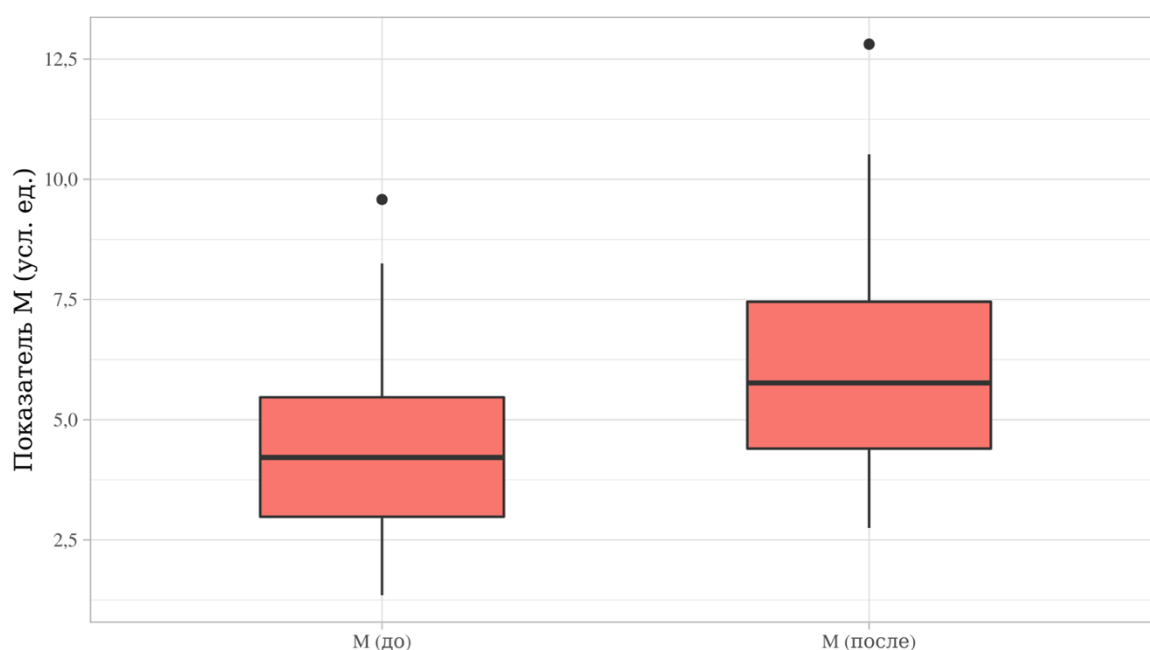


Рисунок 3. Динамика показателя М до и спустя 1 месяц после проведенного оперативного лечения

Анализ динамики показателя микроциркуляции М достоверно увеличивался после операции (Ме [Q1-Q3] до операции составили 4,22 [2,98-5,47]; после - 5,77 [4,4-7,45]; $p < 0,05$), 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.

Далее нами были проанализированы тяжесть ВБВНК согласно шкале VCSS, изменение качества жизни пациента согласно опроснику CIVIQ-20, динамика маркеров ЭД и состояние микроциркуляции кожи пораженной конечности до и спустя 1 месяц после проведенного оперативного лечения по группам: 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 динамики баллов по шкале VCSS и опроснику CIVIQ-20 представлена в таблице 5.

Таблица 5.

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

	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)

При анализе баллов, как по шкале VCSS, так и по опроснику CIVIQ-20 на первом этапе нам не удалось выявить значимых различий в группах (p >0,05), что косвенно свидетельствует об однородности сравниваемых групп.

При анализе показателя VCSS в сравниваемых группах на заключительном этапе, 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 исследуемой группе на заключительном этапе – 2,5 [2-3,2]; в контрольной - 3 [3-4]; $p = 0,056$). При анализе показателя CIVIQ-20 спустя 1 месяц после операции было отмечено статистически значимое улучшение качества жизни в группе с назначением сулодексида по сравнению с контрольной (в исследуемой группе - 28,5 [24,25-35]; в контрольной - 33,5 [30-36]; $p < 0,05$).

В ходе анализа динамики лабораторных маркеров ЭД в зависимости от группы не было выявлено статистически значимых различий, однако можно отметить более выраженную динамику концентраций маркеров vWF, гомоцистеин, sP-селектин (рис. 4,5,6).

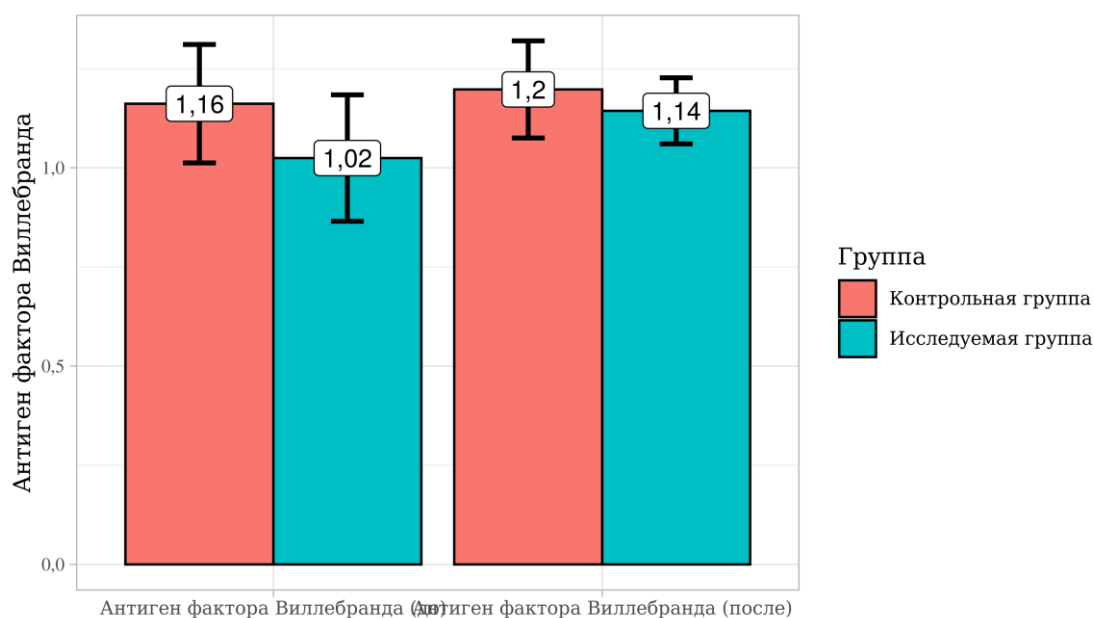


Рисунок 4. Анализ динамики показателя vWF до и после оперативного лечения в зависимости от группы

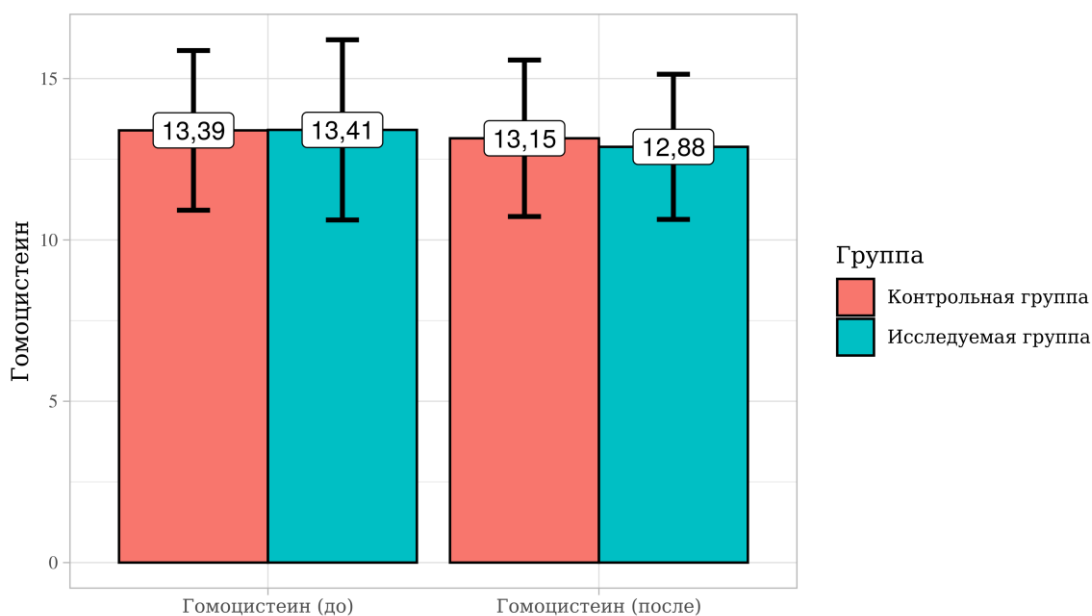


Рисунок 5. Анализ динамики показателя гомоцистеин до и после оперативного лечения в зависимости от группы

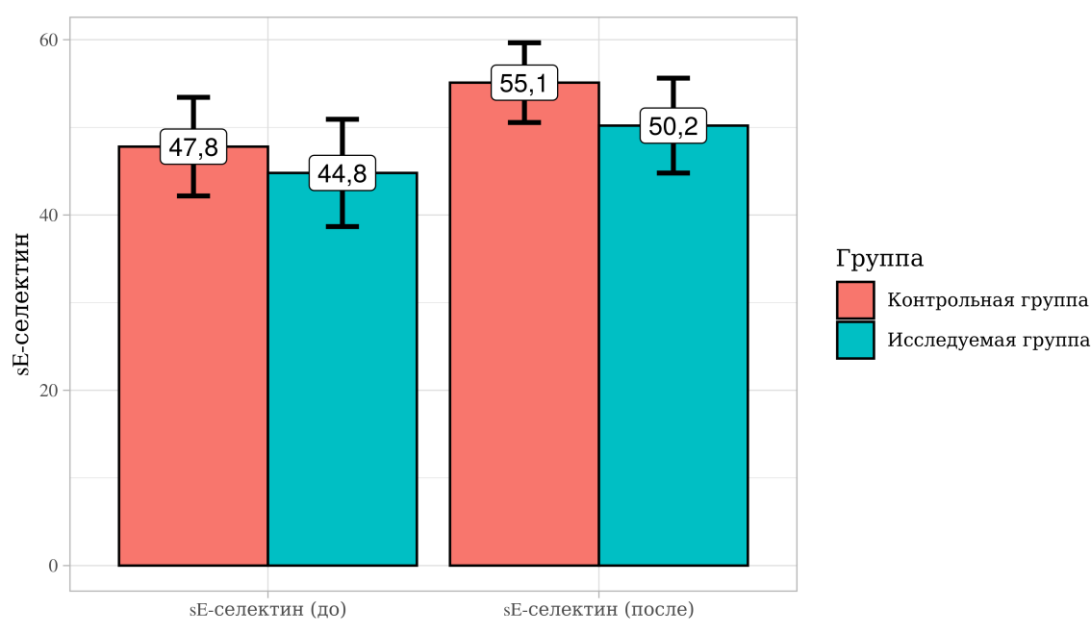


Рисунок 6. Анализ динамики показателя sE-селектин до и после оперативного лечения в зависимости от группы.

В процессе анализа показателя М в зависимости от группы, на первом этапе статистически значимых различий между группами выявить не удалось ($p = 0,213$). Однако, на заключительном этапе в исследуемой группе было выявлено статистически значимое увеличение показателя по сравнению с контрольной (в исследуемой группе на заключительном этапе – 7,04 [5,1-7,65];

в контрольной – 5,34 [4,39-5,86])). Таким образом, можно проследить более выраженную динамику показателя микроциркуляции в исследуемой группе 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 7, на рисунке 7.

Таблица 7.

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

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 (р < 0,05)

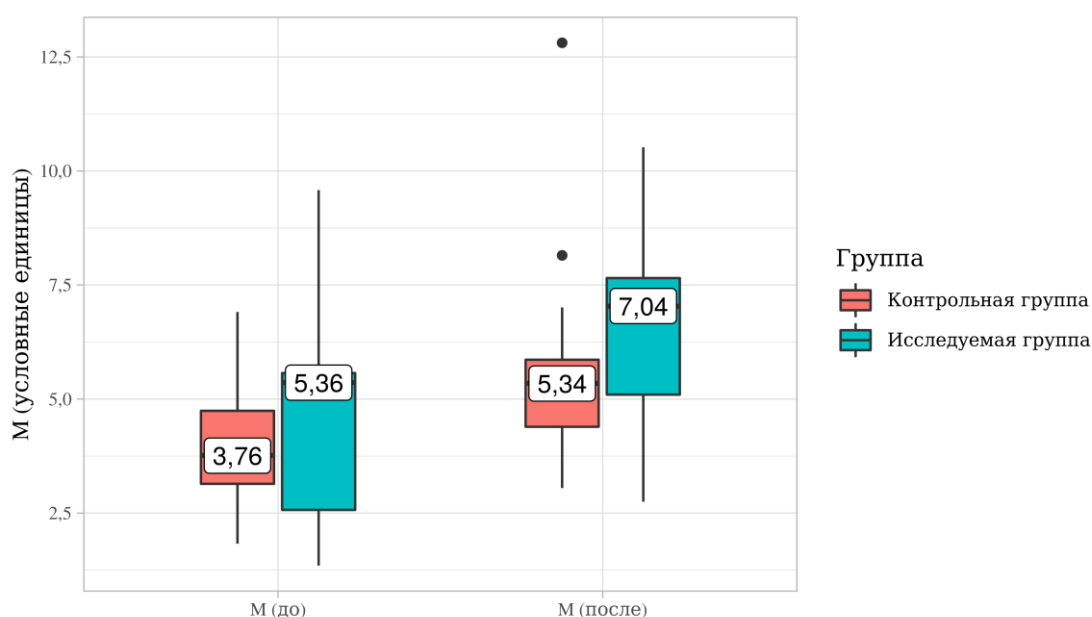


Рисунок 7. Анализ динамики показателя М до и после оперативного лечения в зависимости от группы.

Таким образом, в контрольной группе с назначением сулодексида в послеоперационном периоде можно отметить более выраженное снижение тяжести заболевания, улучшение качества жизни пациентов, увеличение перфузии и улучшение микроциркуляции оперированной конечности по сравнению с контрольной группой, не принимавшей дополнительной фармакотерапии, 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 отмечено: 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 - $12,88 \pm 4,68$ 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 научных работ, опубликованных по теме диссертации

I. В рецензируемых научных изданиях:

1. Черняго Т.Ю., Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. Эндотелиальный гликокаликс в обеспечении функции сердечно-сосудистой системы //Вестник Национального медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова. 2020. - Т. 15. - № 1. – С. 107-112.
2. Черняго Т.Ю., Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. Гликокаликс-определяющий фактор в развитии эндотелиальной венозной дисфункции и возможности ее коррекции //Ангиология и сосудистая хирургия. 2020. - Т. 26. - № 4. – С. 71-77.
3. Черняго Т.Ю., Фомина В.С., Федык О.В., Яшкин М.Н. Методы оценки функционального состояния эндотелия у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей: перспективы лечебной тактики //Вестник Национального медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова. 2021. - Т. 16. - № 1. – С. 100-108.

Список сокращений

БПВ – большая подкожная вена

ВБВНК – варикозная болезнь вен нижних конечностей

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование

ЭВЛО с эндовенозная лазерная облитерация

ЭД – эндотелиальная дисфункция

РАI-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)

vWF – фактор фон Виллебранда