

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

На правах рукописи

Камаев Алексей Андреевич

**Современные подходы к диагностике и лечению варикозной болезни вен
нижних конечностей на основе патогенетических механизмов**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинский наук, профессор
Калинин Роман Евгеньевич

Рязань – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1. Эпидемиология и социально-экономическая значимость хронических заболеваний вен нижних конечностей.....	18
1.2. Современные представления о патогенезе хронических заболеваний вен нижних конечностей	24
1.3. Веноспецифическое воспаление и эндотелиальная дисфункция при варикозной болезни.....	30
1.4. Генетические факторы в развитии и прогрессировании варикозной болезни вен нижних конечностей.....	37
1.5. Современные методы лечения варикозной болезни и их влияние на патогенетические механизмы	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	61
2.1 Общие характеристики дизайна исследования, клинического материала, базы данных и объектов исследования	61
2.2 Оценка качества жизни пациентов	72
2.3 Оценка биохимического и генетического статуса пациентов	75
2.4 Методика экспериментальной части исследования.....	79
2.5 Методика выполнения эндовенозной лазерной облитерации	83
2.6 Статистические методы	86
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	89
3.1 Клиническая характеристика пациентов.....	89
3.2 Сравнительная характеристика исходных биохимических показателей и качества жизни	95
3.3 Оценка генетического статуса.....	106
3.4 Экспериментальное исследование молекулярных изменений венозной стенки при варикозной болезни	128
3.5 Динамика биохимических маркеров и качества жизни в группах консервативного лечения	137

3.6	Динамика биохимических маркеров и качества жизни в группах оперативного лечения	158
3.7	Оценка послеоперационных осложнений	175
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	187
	ВЫВОДЫ	205
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	208
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	210
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	212

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Хронические заболевания вен (ХЗВ) нижних конечностей являются одной из наиболее распространённых патологий сосудистой системы и представляют значимую медицинскую и социально-экономическую проблему. По данным крупных эпидемиологических исследований, признаки ХЗВ выявляются у 40-60 % взрослого населения, при этом варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК) занимает ведущее место в структуре данной группы заболеваний. Распространённость клинически значимых форм варикозной болезни (С2-С6 по классификации CEAP) составляет от 20 до 30 % среди взрослого населения, а тяжёлые формы заболевания, сопровождающиеся трофическими нарушениями кожи и язвообразованием, наблюдаются у 3-6 % пациентов. Высокая распространённость заболевания, его прогрессирующее течение и значительное влияние на качество жизни пациентов обуславливают актуальность дальнейшего изучения патогенеза и совершенствования методов лечения данной патологии [40, 77, 109, 110, 123, 177, 234].

В последние годы значительно уточнены представления о системных последствиях ХЗВ. Ряд современных работ демонстрирует связь хронической венозной патологии с более высокой распространённостью традиционных кардиометаболических факторов риска, а также указывает на роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции как возможных общих патогенетических путей. Дополнительную значимость проблема приобретает в связи с высокой социально-экономической нагрузкой трофических осложнений, включая венозные язвы, которые сопровождаются выраженным ухудшением качества жизни и требуют длительного лечения [3, 57, 175, 178].

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении хронических заболеваний вен, варикозная болезнь остаётся сложным многофакторным заболеванием, в развитии которого участвуют различные патофизиологические механизмы. Ключевую роль в формировании заболевания играют нарушения

венозной гемодинамики, клапанная недостаточность, структурные изменения венозной стенки, воспалительные реакции и ремоделирование внеклеточного матрикса. В последние годы всё большее внимание уделяется роли эндотелиальной дисфункции и веноспецифического воспаления, сопровождающихся активацией молекул клеточной адгезии, провоспалительных цитокинов и факторов ангиогенеза [29, 80, 88, 105, 144, 154, 227, 239, 254, 277].

Одновременно с этим в последние годы активно изучается генетическая предрасположенность к развитию хронических заболеваний вен. Результаты генетических исследований свидетельствуют о том, что варикозная болезнь имеет выраженный наследственный компонент. По данным различных авторов, наличие заболевания у родственников первой линии увеличивает риск развития варикозной болезни в 2-3 раза. Идентифицирован ряд генов и полиморфизмов, связанных с нарушением структуры венозной стенки, функционирования клапанного аппарата, регуляции воспалительного ответа и процессов ремоделирования внеклеточного матрикса. Однако вклад отдельных генетических факторов в развитие различных клинических форм заболевания остаётся недостаточно изученным, а возможности их использования для прогнозирования тяжёлых форм варикозной болезни требуют дальнейшего исследования [30, 105, 124, 171, 172].

Существенный прогресс в лечении варикозной болезни был достигнут благодаря внедрению эндовенозных технологий. В настоящее время эндовенозная лазерная облитерация (ЭВЛО) рассматривается как один из наиболее эффективных и безопасных методов устранения патологического венозного рефлюкса. Минимальная инвазивность метода, высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности обусловили широкое распространение ЭВЛО в современной флебологической практике [64, 93, 110, 137]. Тем не менее устранение патологического венозного рефлюкса не всегда сопровождается полной нормализацией молекулярных и клеточных механизмов заболевания. Даже после успешного хирургического вмешательства у части пациентов сохраняются признаки системного воспалительного ответа и ремоделирования

венозной стенки, что может способствовать прогрессированию заболевания или развитию осложнений [103].

В связи с этим особое значение приобретает изучение патогенетических механизмов варикозной болезни и их динамики после различных видов лечения. В последние годы всё большее внимание уделяется роли фармакотерапии, направленной на коррекцию веноспецифического воспаления, улучшение микроциркуляции и стабилизацию структуры венозной стенки. Наиболее широко применяемыми препаратами в данной группе являются микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ) и сулодексид, обладающие доказанным противовоспалительным, ангиопротективным и эндотелиопротективным действием [142, 166, 280]. Однако оптимальные схемы применения данных препаратов, особенно в сочетании с хирургическим лечением, остаются предметом научных дискуссий.

Одним из перспективных направлений современной флебологии является изучение биохимических маркеров, отражающих активность воспалительных и ремоделирующих процессов в венозной стенке. Определение концентраций таких молекул, как E-селектин, MCP-1, VEGF, MMP-2 и MMP-9, даёт возможность более детально охарактеризовать ключевые звенья патогенеза заболевания и объективно оценить влияние различных лечебных подходов на основные механизмы его развития. Вместе с тем, большинство опубликованных работ ограничено анализом отдельных биомаркеров или выполнено на относительно небольших выборках, что затрудняет формирование целостного представления о динамике молекулярных процессов при варикозной болезни [88, 239].

В то же время взаимосвязь между генетическими детерминантами, показателями воспалительной активности и особенностями клинического течения заболевания остаётся изученной недостаточно полно. В частности, отсутствует достаточный объём данных, позволяющий уверенно использовать генетические и биохимические параметры в качестве инструментов прогнозирования прогрессирования варикозной болезни и формирования её тяжёлых клинических форм. Разработка подобных прогностических подходов представляется

перспективной с точки зрения повышения эффективности персонализированной терапии.

Существенное значение имеет также оценка различных вариантов лечения на качество жизни пациентов. Варикозная болезнь часто сопровождается стойкими клиническими проявлениями, включая болевой синдром, отёчность, чувство тяжести в нижних конечностях и трофические изменения кожи, что негативно отражается на уровне физической и социальной активности. В связи с этим современная оценка эффективности лечения должна основываться не только на клинико-лабораторных показателях, но и учитывать динамику показателей качества жизни пациентов [33, 178].

Таким образом, несмотря на значительное количество исследований, посвящённых варикозной болезни вен нижних конечностей, ряд принципиально важных вопросов остаётся недостаточно освещённым. К их числу относятся молекулярные механизмы ремоделирования венозной стенки, роль генетических факторов в формировании тяжёлых форм заболевания, а также влияние различных схем фармакотерапии в сочетании с эндовенозными методами лечения на показатели воспаления и качество жизни пациентов.

Комплексное изучение данных аспектов позволит более глубоко понять механизмы развития варикозной болезни, оптимизировать существующие подходы к лечению и разработать новые методы прогнозирования течения заболевания.

Всё вышеизложенное определяет актуальность настоящего исследования, направленного на комплексную оценку клинических, биохимических и генетических факторов, влияющих на течение варикозной болезни вен нижних конечностей, а также на разработку эффективных подходов к её лечению и прогнозированию.

Цель исследования

Улучшение результатов диагностики и лечения пациентов с ВБВНК на основании комплексного изучения патогенетических механизмов заболевания,

включающего анализ экспериментальных, биохимических и генетических факторов, оценку эффективности различных методов консервативного и хирургического лечения, а также разработку прогностических моделей прогрессирования заболевания и формирования его тяжёлых клинических форм.

Задачи исследования

1. Изучить молекулярные изменения венозной стенки в экспериментальной модели эндовенозной лазерной облитерации и оценить характер повреждения венозной стенки после лазерного воздействия.

2. Провести сравнительный анализ исходных клинических показателей, биохимических маркеров и показателей качества жизни у пациентов с различными клиническими формами варикозной болезни (С2–С3 и С4–С6 по классификации CEAP) и лиц, не страдающих варикозной болезнью.

3. Оценить роль генетических факторов в развитии варикозной болезни и определить полиморфизмы генов, ассоциированные с развитием заболевания и формированием его тяжёлых клинических форм.

4. Провести сравнительную оценку эффективности различных методов консервативной терапии (компрессионная терапия, МОФФ, сулодексид и их комбинация) на основании динамики биохимических маркеров и показателей качества жизни в различные сроки наблюдения.

5. Оценить влияние эндовенозной лазерной облитерации (изолированно и в сочетании с фармакотерапией) на динамику биохимических маркеров заболевания и показатели качества жизни пациентов в раннем и отдалённом периодах наблюдения.

6. Оценить безопасность и переносимость различных лечебных тактик, включая частоту и структуру нежелательных явлений фармакотерапии, а также частоту и характер осложнений в послеоперационном периоде после эндовенозной лазерной облитерации, в том числе при монотерапии и комбинированной терапии.

7. Разработать прогностическую модель риска прогрессирования варикозной болезни и формирования её тяжёлых клинических форм на основании комплексной оценки клинических, биохимических и генетических факторов, а также определить оптимальную лечебную тактику у пациентов с различными стадиями заболевания.

Научная новизна исследования

Впервые проведено комплексное исследование патогенетических механизмов варикозной болезни вен нижних конечностей, включающее экспериментальную оценку воздействия эндовенозной лазерной облитерации на венозную стенку, анализ биохимических маркеров воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса, а также изучение генетических факторов предрасположенности к развитию заболевания и его тяжёлых клинических форм.

В экспериментальной части исследования проведена молекулярно-биохимическая оценка состояния венозной стенки после ЭВЛО. Установлено, что после лазерного воздействия формируется биохимический профиль, близкий к интактной венозной ткани и статистически значимо отличающийся от показателей варикозно трансформированных вен.

Проведена комплексная оценка биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции, воспаления и ремоделирования венозной стенки (E-селектин, MCP-1, VEGF, MMP-2, MMP-9) у пациентов с различными клиническими формами варикозной болезни, что позволило установить их связь с тяжестью заболевания. Выявлены генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием варикозной болезни вен нижних конечностей, а также определены генетические варианты, связанные с формированием её тяжёлых клинических форм.

На основании комплексной оценки клинических, биохимических и генетических факторов разработана прогностическая модель риска прогрессирования варикозной болезни и формирования тяжёлых форм хронической венозной недостаточности (ХВН).

Проведена сравнительная оценка эффективности различных методов консервативной терапии и эндовенозной лазерной облитерации в сочетании с фармакотерапией, показано их влияние на динамику биохимических маркеров заболевания и показатели качества жизни пациентов. Установлено, что комплексный подход к лечению варикозной болезни, включающий ЭВЛО и патогенетически обоснованную фармакотерапию, способствует более выраженному снижению активности воспалительных и протеолитических процессов в венозной стенке и улучшению качества жизни пациентов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Проведённое исследование расширяет современные представления о патогенетических механизмах развития ВБВНК. Полученные результаты позволили уточнить роль эндотелиальной дисфункции, воспалительных процессов и ремоделирования внеклеточного матрикса в формировании различных клинических форм заболевания.

Расширены представления о роли генетических факторов в развитии варикозной болезни вен нижних конечностей и её прогрессировании. Определены генетические полиморфизмы, ассоциированные как с развитием заболевания, так и с формированием его тяжёлых клинических форм.

Полученные данные о динамике биохимических маркеров при различных вариантах лечения позволили уточнить влияние консервативной терапии и эндовенозных методов лечения на молекулярные механизмы заболевания.

Результаты экспериментальной части исследования позволили дополнить представления о механизмах воздействия эндовенозной лазерной облитерации на венозную стенку и её влиянии на биохимические характеристики венозной ткани.

В совокупности полученные данные углубляют понимание патогенеза варикозной болезни вен нижних конечностей и формируют теоретическую основу для дальнейшего совершенствования методов диагностики, прогнозирования и лечения данного заболевания.

Методология и методы исследования

Выполненное исследование носит проспективный одноцентровый характер и проводилось в период с 2020 по 2025 год на базе отделения сосудистой хирургии Поликлиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Обследование и лечение пациентов осуществлялись в амбулаторных условиях и в рамках дневного стационара.

В исследование включались пациенты с варикозной болезнью вен нижних конечностей, а также здоровые добровольцы без клинических и инструментальных признаков хронических заболеваний вен, составившие контрольную группу. Обследование и лечение пациентов проводились в соответствии с современными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронических заболеваний вен.

Всего в исследование было включено 420 человек, среди которых выделены группа контроля без признаков варикозной болезни, группа пациентов с начальными и умеренными формами заболевания (C2-C3 по классификации CEAP) и группа пациентов с тяжёлыми формами (C4-C6). Всем участникам исследования проводилась комплексная клиничко-инструментальная оценка состояния венозной системы, включавшая сбор анамнеза, клинический осмотр и ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей.

Лабораторное обследование включало исследование биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции, воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса. У всех участников исследования выполнялся забор периферической венозной крови с последующим определением уровней Е-селектина, MCP-1, VEGF, MMP-2 и MMP-9 с использованием иммуноферментного анализа.

В рамках исследования также проводилось генетическое обследование пациентов с целью выявления полиморфизмов генов, ассоциированных с

развитием варикозной болезни и её прогрессированием. Генотипирование выполнялось методом полимеразной цепной реакции с анализом однонуклеотидных полиморфизмов исследуемых генов.

Для оценки влияния различных методов лечения пациенты были распределены на группы в зависимости от применяемой лечебной тактики. Консервативное лечение включало использование компрессионной терапии, МОФФ, сулодексида и их комбинации. Хирургическое лечение выполнялось методом ЭВЛО подкожных вен.

В ходе наблюдения оценивалась динамика биохимических маркеров заболевания, клинических проявлений и показателей качества жизни пациентов. Качество жизни оценивалось с использованием валидированных опросников CIVIQ-20 и SF-36 до начала лечения и в различные сроки наблюдения после проведения терапии.

Отдельным этапом исследования являлась экспериментальная часть, направленная на изучение воздействия эндовенозного лазерного излучения на венозную стенку. В экспериментальной модели проводилась оценка молекулярно-биохимических изменений венозной стенки после лазерной коагуляции.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием современных методов медицинской статистики. Для анализа различий между группами применялись параметрические и непараметрические методы статистического анализа, корреляционный анализ, а также методы многофакторного анализа для разработки прогностической модели риска прогрессирования варикозной болезни.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, протокол № 9 от 02.03.2020, зарегистрировано в Регистре методов лечения хронических заболеваний вен (RRT_CVD 2.023).

Положения, выносимые на защиту

1. Варикозная болезнь вен нижних конечностей сопровождается

активацией процессов эндотелиальной дисфункции, воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса, что проявляется повышением уровней биохимических маркеров E-селектина, MCP-1, VEGF, MMP-2 и MMP-9. Степень выраженности указанных изменений увеличивается по мере прогрессирования заболевания, достигая максимальных значений у пациентов с тяжёлыми формами ХВН (С4-С6 по классификации CEAP).

2. Генетические полиморфизмы ряда генов, участвующих в регуляции воспалительных процессов и межклеточной адгезии, ассоциированы с развитием варикозной болезни и формированием её тяжёлых клинических форм, что подтверждает значимую роль наследственной предрасположенности в патогенезе заболевания.

3. Эндовенозная лазерная облитерация обеспечивает эффективное устранение патологического венозного рефлюкса и сопровождается изменением молекулярно-биохимического профиля венозной стенки, который после лазерного воздействия становится сопоставимым с показателями интактной венозной ткани и отличается от изменений, характерных для варикозно трансформированных вен.

4. Применение консервативной терапии с использованием МОФФ и сулодексида оказывает влияние на активность биохимических маркеров воспаления и ремоделирования венозной стенки. Наиболее выраженный эффект отмечается при их комбинированном применении у пациентов с тяжёлыми формами заболевания (С4-С6 по классификации CEAP).

5. Эндовенозная лазерная облитерация в сочетании с патогенетически обоснованной фармакотерапией обеспечивает более выраженное снижение активности воспалительных и протеолитических процессов, а также значимое улучшение показателей качества жизни пациентов по сравнению с изолированным применением отдельных методов лечения.

6. Комплексная оценка клинических, биохимических и генетических факторов позволяет разработать прогностическую модель риска прогрессирования варикозной болезни и формирования её тяжёлых форм, что создаёт основу для персонализированного выбора тактики лечения пациентов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки).

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования внедрены в практическую деятельность отделения сосудистой хирургии поликлиники ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, используются в лечебной работе отделений сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» и отделения сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Коломенская больница».

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и используются при подготовке студентов, ординаторов и врачей в системе дополнительного профессионального образования.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов обеспечена глубоким анализом современной отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, последовательной реализацией всех этапов научной работы, использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов, а также применением современных методов статистического анализа данных. В исследование была включена репрезентативная выборка пациентов с ВБВНК различных клинических классов,

что позволило обеспечить сопоставимость полученных результатов с генеральной совокупностью пациентов с данной патологией.

Основные положения и результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на ряде российских и международных научных форумов: XIII Научно-практической конференции Ассоциации флебологов России (Ярославль, 27-29.05.2021); XXXVI Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (Казань, 17-19.06.2021); XIII Съезде хирургов России (Москва, 08-10.09.2021); VII Съезде хирургов Юга России (Москва, 21-22.10.2021); XXXVII Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии» (Кисловодск, 20-22.05.2022); XIV Научно-практической конференции Ассоциации флебологов России (Казань, 26-29.05.2022); 22nd Annual Meeting of the European Venous Forum (Venice, Italy, 30.06-02.07.2022); UIP XIX World Congress of Phlebology (Istanbul, Turkey, 12-16.09.2022); ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Рязань, 16.12.2022); научно-практической конференции «Ангиофорум. И точка.» (Суздаль, 31.03-01.04.2023); XXVI ежегодной сессии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва, 14-16.05.2023); 23rd Annual Meeting of the European Venous Forum (Berlin, Germany, 22-24.06.2023); Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии» (Москва, 23-25.06.2023); XV Съезде хирургов России (Москва, 24-26.10.2023); научно-практической конференции «Инновации в медицине: от науки к практике» ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, Таджикистан, 01.12.2023); Congress of Turkish Society for Vascular and Endovascular Surgery / Asian Venous Forum (Antalya, Turkey, 30.11-03.12.2023); XV Научно-практической конференции Ассоциации флебологов России (Санкт-Петербург, 23-26.05.2024); XXXIX Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии» (Москва, 14-16.06.2024); 24th Annual Meeting of the European Venous Forum (Athens, Greece, 27-29.06.2024);

XXX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 24-27.11.2024); 25th Congress of Asian Society for Vascular Surgery (Bangkok, Thailand, 03-06.12.2024); XXVIII ежегодной сессии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва, 18-20.05.2025); XXXX Международной конференции «Современные подходы в лечении заболеваний сосудов» (Санкт-Петербург, 12-14.06.2025); Дальневосточном венозном форуме (Хабаровск, 12-13.09.2025); ESVS 39th Annual Meeting (Istanbul, Turkey, 23-26.09.2025); XXI World Congress of the International Union of Phlebology (Buenos Aires, Argentina, 08-11.10.2025); 25th Annual Meeting of the European Venous Forum (Belgrade, Serbia, 23-25.10.2025); XXXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 16-19.11.2025); Венозном форуме Заполярья (Мурманск, 05-06.12.2025).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключался в анализе отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, формировании научной гипотезы, постановке цели и задач исследования, разработке дизайна исследования и методологии его проведения. Автором самостоятельно выполнены набор и клиническое обследование пациентов, проведение инструментальной диагностики, выполнены хирургические вмешательства и последующее наблюдение пациентов в различные сроки после лечения.

Автор принимал непосредственное участие в организации лабораторных исследований, анализе биохимических и генетических показателей, а также в формировании базы данных исследования. Самостоятельно выполнены статистическая обработка полученных результатов, интерпретация данных и их научный анализ.

Автором подготовлен текст диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации, а также подготовлены публикации и научные доклады по материалам проведённого исследования.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 41 научная работа, в том числе 13 в рецензируемых изданиях категорий К1-К2, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертационных исследований, из них 11 статей в журналах, входящих в международные цитатно-аналитические базы данных Scopus и Web of Science. Получено решение о выдаче патента Российской Федерации на изобретение.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии финансовых и иных конфликтов интересов, а также о том, что в ходе выполнения исследования не получал вознаграждений от фармацевтических компаний или производителей медицинских изделий.

Исследование выполнено при поддержке гранта Общероссийской общественной организации «Ассоциация флебологов России» на публикацию статей по флебологии в высокорейтинговом англоязычном журнале (2023 год).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа построена по классическому типу и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 246 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 рисунками и диаграммами, содержит 24 таблицы и 4 клинических наблюдения. Список литературы включает 289 источников, из которых 28 отечественных и 261 зарубежный.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и социально-экономическая значимость хронических заболеваний вен нижних конечностей

Хронические заболевания вен нижних конечностей относятся к числу наиболее распространённых хронических патологий сосудистой системы и характеризуются выраженной клинической гетерогенностью – от варикозной болезни (класс С2 по классификации CEAP) до тяжёлых стадий, сопровождающихся стойкими трофическими изменениями кожи и формированием венозных трофических язв (классы С4–С6), формирующих наибольшее клиничко-экономическое бремя. Высокая распространённость ХЗВ и их прогрессирующее течение обосновывают необходимость систематического анализа эпидемиологии, факторов риска, а также последствий заболевания для качества жизни пациентов и экономики здравоохранения [72, 186, 212, 216, 269, 288].

Диапазон оценок распространённости ХЗВ и варикозной болезни в мировой литературе остаётся широким, что определяется различиями исследуемых популяций, дизайна и методов диагностики (клинический осмотр, классификация CEAP, ультразвуковая верификация венозного рефлюкса). В ряде обзорных работ указывается, что распространённость варикозной болезни в различных странах может колебаться от единичных процентов до десятков процентов, а приводимый диапазон 2–73 % отражает, прежде всего, методологическую неоднородность проведённых исследований [46, 72].

Наиболее масштабные международные данные по скринингу ХЗВ получены в рамках Vein Consult Program. В этом международном наблюдательном проспективном исследовании, организованном в условиях обычных амбулаторных консультаций врачей общей практики (6232 врача), было проанализировано 91545 взрослых пациентов. Глобальная распространённость ХЗВ составила 83,6 %, при этом 63,9 % пациентов были классифицированы как

C1–C6, а 19,7 % - как C0s. Начальные и умеренные клинические классы (C1–C3) чаще выявлялись у женщин, тогда как доля тяжёлых стадий (C4–C6) статистически не различалась между мужчинами и женщинами [216]. Эти данные демонстрируют высокую выявляемость ХЗВ в популяции пациентов первичного звена и подчёркивают значимость стандартизированного CEAP-скрининга.

Популяционно-ориентированные исследования с клиническим осмотром и обязательной ультразвуковой верификацией венозной гемодинамики позволяют более точно охарактеризовать распределение клинических классов CEAP и частоту тяжёлых форм заболевания. В Bonn Vein Study (3072 участника в возрасте 18–79 лет, Германия) при учёте наивысшего клинического класса распределение выглядело следующим образом: C0 – 9,6 %, C1 – 59,0 %, C2 – 14,3 %, C3 – 13,5 %, C4 – 2,9 %, C5–C6 – 0,7 %. Патологический рефлюкс продолжительностью более 500 мс выявлялся у 35,3 % обследованных, причём его распространённость возрастала с увеличением возраста и клинического класса заболевания [186]. В обзорных публикациях, основанных на данных Bonn Vein Study, отдельно подчёркивается, что активные венозные язвы (C6) встречаются относительно редко на популяционном уровне, однако именно эта категория пациентов концентрирует значительную долю ресурсов системы здравоохранения [214].

Для сопоставления с другими европейскими популяциями представляют интерес современные данные, полученные в Нидерландах, где распространённость клинических классов C3–C6 составила около 3,0 % в общей популяции при одновременной частоте поверхностного венозного рефлюкса порядка 23,7 %. При этом независимыми факторами риска формирования C3–C6 выступали возраст, женский пол и рост [241].

Классические популяционные исследования также подтверждают влияние демографических факторов и этнической вариабельности. В San Diego Population Study, включавшем многоэтническую выборку из 2211 мужчин и женщин, оценивалась распространённость основных клинических проявлений ХЗВ по данным визуального осмотра и по результатам дуплексного ультразвукового исследования (УЗИ), что позволило установить связь между клиническими

проявлениями и объективными гемодинамическими нарушениями [89].

Отдельное направление эпидемиологических исследований связано с анализом профессиональных факторов риска. Согласно данным современного систематического обзора и мета-анализа, объединившего результаты девяти исследований, глобальная распространённость варикозной болезни среди работников здравоохранения составила 25 % (95 % ДИ 18–31 %), причём более высокие показатели чаще регистрировались в исследованиях с клиническим осмотром и/или ультразвуковой верификацией [123]. Эти данные согласуются с представлениями о роли длительной ортостатической нагрузки как одного из ключевых модифицируемых факторов риска ХЗВ.

На уровне факторов риска и патогенетических предпосылок эпидемиологические наблюдения устойчиво связывают развитие и прогрессирование ХЗВ с возрастом, женским полом, наследственной предрасположенностью, беременностью, ожирением, особенностями образа жизни, а также с перенесённым венозным тромбозом и наличием венозной обструкции или рефлюкса [27, 132, 206, 243, 267]. В современных обзорах ВБВНК рассматривается как многофакторная патология с участием воспаления, эндотелиальной дисфункции и ремоделирования венозной стенки, что формирует концептуальную основу для дальнейшего анализа молекулярно-биохимических механизмов заболевания [206, 243, 267].

Социально-экономическое бремя ХЗВ определяется сочетанием высокой распространённости, хронического течения и значимого ухудшения качества жизни пациентов [22]. Тяжёлые клинические классы (С4–С6) ассоциированы с ростом затрат на лечение и потерями трудоспособности; в ряде исследований отдельно показаны «общественные» расходы, связанные с ведением пациентов с С4–С6, что подчёркивает необходимость профилактики прогрессирования заболевания и своевременного патогенетически обоснованного лечения [215].

Важным аспектом эпидемиологии ХЗВ является различие между клинической распространённостью заболевания и распространённостью гемодинамически значимых нарушений венозного оттока. Установлено, что

выраженность клинических проявлений ВБВНК не всегда прямо соответствует степени рефлюкса, определяемого при ультразвуковом дуплексном сканировании. Вместе с тем, именно сочетание клинической симптоматики и объективно подтверждённых гемодинамических нарушений рассматривается как фактор, ассоциированный с повышенной вероятностью прогрессирования заболевания [32, 98].

В этой связи особую ценность представляют результаты популяционных исследований, включающих ультразвуковую оценку венозного кровотока. В частности, в рамках Edinburgh Vein Study продемонстрировано, что признаки поверхностного венозного рефлюкса выявляются у 23–40 % обследованных лиц, при этом частота его регистрации увеличивается с возрастом и коррелирует с клиническими классами C2–C6 [160]. Авторы исследования отмечают, что наличие рефлюкса может рассматриваться как независимый фактор, определяющий вероятность нарастания клинической симптоматики хронических заболеваний вен при длительном наблюдении.

Результаты проспективных когортных исследований также подтверждают прогрессирующий характер ХЗВ. Показано, что у значительной доли пациентов с начальными стадиями заболевания (C1–C2) в течение 5–10 лет происходит переход к более тяжёлым клиническим формам. Наиболее значимыми факторами, способствующими такому прогрессированию, являются избыточная масса тела, наличие венозного рефлюкса и наследственная предрасположенность [71, 235]. Эти данные подчёркивают необходимость ранней диагностики и профилактических мероприятий.

Географические различия в распространённости и структуре ХЗВНК также подтверждаются рядом исследований. В странах Европы и Северной Америки отмечается более высокая выявляемость ранних стадий заболевания, что связывают с лучшей доступностью медицинской помощи и активным использованием инструментальных методов диагностики. В то же время в развивающихся странах чаще диагностируются поздние стадии ХЗВ, включая C4–C6, что обусловлено поздним обращением пациентов и ограниченными

возможностями специализированной помощи [44, 95].

Отдельное внимание в эпидемиологических исследованиях уделяется венозным трофическим язвам как наиболее тяжёлому и социально значимому проявлению ХЗВ. По данным систематических обзоров, распространённость активных венозных язв (С6) в общей популяции составляет менее 1 %, однако пожизненный риск их развития у пациентов с ХЗВ существенно выше и может достигать 3–5 % [197]. При этом рецидивирующее течение язв наблюдается более чем у половины пациентов в течение первых лет после заживления [184].

Эпидемиология венозных язв тесно связана с возрастом и сопутствующей патологией. Показано, что средний возраст пациентов с С6 превышает 60 лет, а наличие ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и ранее перенесённого тромбоза глубоких вен существенно увеличивает риск формирования язвенных дефектов [203, 221]. Эти данные подчёркивают мультифакторный характер тяжёлых форм ХЗВ.

С точки зрения общественного здравоохранения особую значимость приобретает влияние ХЗВ на трудоспособное население. По данным ряда исследований, клинические проявления варикозной болезни вен нижних конечностей, включая болевой синдром, ощущение тяжести и отёчность, связаны с увеличением продолжительности временной нетрудоспособности, а также со снижением производительности труда. Наиболее выражено эти эффекты проявляются у лиц, профессиональная деятельность которых сопряжена с длительным пребыванием в статическом положении [139, 205].

Также, с позиции общественного здравоохранения, важна оценка суммарного бремени хронических заболеваний вен нижних конечностей. В настоящее время для этого широко используется показатель DALY в рамках проекта Global Burden of Disease. Согласно имеющимся данным, варикозная болезнь и ХВН в основном влияют на годы жизни, прожитые с ограничениями, и в значительно меньшей степени связаны с показателями смертности [268]. Это указывает на преимущественно инвалидизирующий, а не летальный характер ХЗВ. По данным анализа за последние десятилетия отмечается устойчивая

тенденция к увеличению абсолютного числа лет жизни, прожитых с ограничениями, обусловленными ХЗВ, что связывают со старением населения и ростом распространённости факторов риска, включая ожирение и гиподинамию [84]. В этом контексте ХЗВ сопоставимы по вкладу с другими распространёнными хроническими неинфекционными заболеваниями.

Экономическое бремя ХЗВ является прямым следствием их высокой распространённости и хронического течения. Европейские и североамериканские обзоры показывают, что значительная часть прямых медицинских затрат приходится на пациентов с клиническими классами С4–С6, прежде всего за счёт лечения венозных трофических язв, длительного применения перевязочных материалов, компрессионной терапии и повторных обращений за медицинской помощью [119]. По оценкам ряда авторов, расходы на лечение одного пациента с венозной язвой в год в несколько раз превышают затраты на ведение больных с неосложнёнными формами варикозной болезни [207].

Отдельные экономические исследования подчёркивают, что косвенные затраты, связанные с временной и стойкой утратой трудоспособности, нередко сопоставимы или превышают прямые медицинские расходы [107]. В этом контексте даже клинические классы С2–С3, сопровождающиеся выраженной симптоматикой, вносят вклад в общее экономическое бремя ХЗВ за счёт снижения производительности труда и увеличения числа дней нетрудоспособности.

Существенным компонентом оценки социального бремени ХЗВ является анализ качества жизни пациентов. Для этой цели используются как универсальные, так и веноспецифические опросники. Одним из наиболее валидированных инструментов является CIVIQ (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire), продемонстрировавший высокую чувствительность к клиническим изменениям при различных стадиях ХЗВ [159]. Исследования с применением CIVIQ-20 показали, что ухудшение качества жизни коррелирует с увеличением клинического класса CEAP и выраженностью симптомов, прежде всего боли, отёка и кожных изменений.

Универсальные опросники, такие как SF-36, также широко применяются для оценки влияния ХЗВ на физический и психоэмоциональный компоненты здоровья. Показано, что пациенты с ХЗВ имеют достоверно более низкие показатели по шкалам физического функционирования и ролевых ограничений по сравнению с общей популяцией, причём наиболее выраженное снижение отмечается при стадиях С4–С6 [140]. Аналогичные результаты получены и при применении опросника EQ-5D, который позволяет сравнивать влияние хронических заболеваний вен на качество жизни с другими хроническими патологиями в рамках экономических оценок здравоохранения [151].

Отдельного внимания в структуре социально-экономического бремени ХЗВ заслуживают венозные трофические язвы. По данным проспективных исследований и систематических обзоров, лечение активной венозной язвы нередко занимает от нескольких месяцев до года и более, а риск её повторного появления в течение первых 1–2 лет после заживления составляет 40–70% [112]. Это подтверждает длительное и рецидивирующее течение заболевания и необходимость регулярного наблюдения пациентов.

Повторное образование язв сопровождается не только медицинскими, но и социальными последствиями. Рецидивы приводят к дальнейшему ухудшению качества жизни пациентов, увеличению затрат на лечение и дополнительной нагрузке на систему здравоохранения. В систематических обзорах подчёркивается, что эффективная профилактика рецидивов, включая адекватную компрессионную терапию и коррекцию венозной гемодинамики, имеет ключевое значение для снижения общего бремени ХЗВ [204].

1.2. Современные представления о патогенезе хронических заболеваний вен нижних конечностей

Современные представления о патогенезе ВБВНК основаны на понимании данной патологии как многофакторного, хронического и прогрессирующего процесса, в котором механические, клеточные и тканевые механизмы находятся в

тесной взаимосвязи и формируют самоподдерживающийся патологический каскад [50, 109, 110, 177, 183, 198, 206]. В отличие от концепции, сводившей варикозную болезнь преимущественно к несостоятельности клапанного аппарата и венозному рефлюксу, современные модели рассматривают венозную гипертензию лишь как пусковой фактор, тогда как ключевую роль в прогрессировании заболевания играют эндотелиальная дисфункция, веноспецифическое воспаление, ремоделирование венозной стенки и вовлечение микроциркуляторного русла и окружающих тканей [158, 183, 206, 220].

Формирование венозной гипертензии вследствие клапанной недостаточности поверхностных и перфорантных вен приводит к хроническому изменению условий кровотока. Для венозной системы принципиально важны не только абсолютные значения давления, но и длительное воздействие сниженного и нестабильного напряжения сдвига, замедление линейной скорости кровотока и склонность к стазу [158, 183, 189]. Эти условия создают неблагоприятную механическую среду, в которой венозная стенка утрачивает способность к физиологической адаптации. Повторяющееся перерастяжение венозной стенки и клапанных структур сопровождается нарушением их геометрии и биомеханических свойств, что со временем приводит к прогрессирующей дилатации вен и нарушению функции клапанов [150, 183, 189, 220].

Центральное место в современной патогенетической модели занимает эндотелиальная дисфункция. Эндотелий вен не является пассивной «выстилкой», а выступает высокоорганизованной сенсорной системой, интегрирующей механические сигналы кровотока и давления с воспалительными и метаболическими стимулами [108, 165, 206, 225, 229]. Хроническая венозная гипертензия и изменения напряжения сдвига (shear stress) приводят к сдвигу эндотелиального компонента от антиадгезивного и антитромботического к проадгезивному, провоспалительному и прокоагулянтному состоянию, что отражается в повышении экспрессии молекул адгезии, нарушении барьерной функции, повышении проницаемости и дисрегуляции сосудистого тонуса [108, 165, 183, 209, 242]. При этом эндотелиальная дисфункция в ХЗВ носит не

однократный характер, а представляет собой циклически повторяющуюся реакцию на эпизоды венозной гипертензии, что объясняет прогрессирующее накопление структурных повреждений стенки вены и окружающих тканей [50, 102, 220].

Особого внимания в последние годы заслуживает роль эндотелиального гликокаликса – углеводно-протеогликанового слоя на люминальной поверхности эндотелия, который выполняет функции механосенсора, барьерного фильтра, регулятора сосудистой проницаемости и ключевого «антиадгезивного покрытия», препятствующего контакту лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием [25, 34, 45, 81, 134, 229]. Деградация гликокаликса при хроническом механическом и воспалительном стрессе повышает проницаемость сосудов, облегчает адгезию лейкоцитов, способствует выходу плазменных белков в интерстиций и развитию отёка, что клинически проявляется прогрессированием симптомов и переходом к С3–С4 классам ХЗВ [34, 45, 81, 134, 163, 229]. Показано, что нарушение структурной целостности гликокаликса сопровождается утратой эндотелиального «антиадгезивного» компонента и повышением чувствительности к провоспалительным стимулам, тем самым гликокаликс становится одной из ранних «точек биологического перелома» на пути от гемодинамической перегрузки к устойчивому воспалению венозной стенки и микроциркуляции [81, 229].

Ключевым следствием эндотелиальной дисфункции является формирование веноспецифического хронического воспаления, которое развивается как на уровне венозной стенки, так и на уровне микроциркуляторного русла кожи и подкожной клетчатки [50, 102, 168, 209]. В условиях венозной гипертензии происходит усиление взаимодействия лейкоцитов с эндотелием и активация каскада адгезии. Классическая модель включает последовательность «роллинг – адгезия – трансмиграция», где первичный контакт и замедление обеспечивается селектинами, затем подключаются интегрины и молекулы межклеточной адгезии, что приводит к фиксации лейкоцитов на эндотелии и их выходу в сосудистую стенку и периваскулярное пространство [242]. Именно феномен «лейкоцитарной

ловушки» и последующей активации лейкоцитов в микроциркуляции голени рассматривается как одно из объяснений перехода от венозной гипертензии к липодерматосклерозу и образованию язв, данная концепция была сформулирована на основании клинико-экспериментальных наблюдений и в дальнейшем получила развитие в работах, изучавших лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия при индуцированной венозной гипертензии [66, 87, 237]. Важное следствие этого каскада – локальное высвобождение протеаз, активных форм кислорода и провоспалительных медиаторов, повреждающих эндотелий и поддерживающих персистирующее воспаление [168, 206, 237].

Веноспецифическое воспаление в современных моделях рассматривается как процесс, который сначала локализован в венозной стенке, но при длительном течении выходит за её пределы [15]. Внутри стенки вены воспалительная инфильтрация и активация клеток (эндотелиальных, гладкомышечных, фибробластов) приводят к перестройке внеклеточного матрикса и функциональной «деорганизации» сосудистой стенки [183, 206, 238]. На этом фоне нарушаются соотношения коллагеновых и эластиновых волокон, изменяется архитектура меди и адвентиции, ухудшаются механические свойства (комплаентность/эластичность), что облегчает дилатацию и формирует условия для прогрессирования клапанной несостоятельности [206, 219, 220]. Морфологические исследования подчёркивают, что варикозная трансформация включает не только дилатацию просвета, но и качественные изменения стенки – признаки ремоделирования, неоднородность слоёв, изменения адвентициального слоя и микроангиопатии *vasa vasorum* [169, 206, 262].

Критическим механизмом ремоделирования является дисбаланс протеолитических систем, прежде всего матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП). ММП участвуют в деградации компонентов внеклеточного матрикса, регулируют миграцию клеток, сосудистую проницаемость и воспалительный ответ, а при хронической венозной перегрузке их активность повышается, что связывают с дилатацией стенки, снижением её упругости и прогрессированием заболевания [78, 82, 176, 181, 220].

Экспериментальные и обзорные работы подчёркивают, что ММП не только «разрушают матрикс», но и действуют как регуляторы сигнальных путей, влияя на функции эндотелия и гладкомышечных клеток, что делает протеолитический каскад центральным элементом патогенеза венозной дилатации [78, 82, 176, 181]. Клинические наблюдения также подтверждают связь активности ММП и воспалительных биомаркеров с тяжестью ХЗВ и осложнениями, включая тромбоз и венозные язвы [82, 168, 219].

Дальнейшее развитие патологического процесса характеризуется тем, что воспаление и ремоделирование в венозной стенке начинают определять изменения в окружающих тканях. Повышение микрососудистой проницаемости и фильтрации, ухудшение лимфатического дренажа и накопление белка в интерстиции формируют хронический отёк, который постепенно становится самостоятельным фактором поддержания воспаления и фиброза [163, 193, 220]. В последние годы всё чаще обсуждается концепция флеболимфедемы как двухсистемной недостаточности, при которой хроническая венозная гипертензия перегружает лимфатическую систему, а затем приводит к её вторичному повреждению; вследствие этого отёк становится более устойчивым и менее обратимым, что ускоряет развитие трофических изменений [96, 193, 263].

Формирование трофических нарушений кожи при ХЗВ объясняется совокупностью факторов: венозная гипертензия вызывает расширение и ремоделирование капилляров, повышение инфильтрации, активацию лейкоцитов и эндотелиальные повреждения; далее формируется хроническая тканевая гипоксия и воспаление дермы/подкожной клетчатки с фиброзом, что клинически проявляется гиперпигментацией, венозной экземой, липодерматосклерозом и, в конечном итоге, образованием язв [206, 259]. Концепция «лейкоцитарной ловушки» и последующего микрососудистого повреждения стала одним из наиболее важных объяснений формирования трофических язв при варикозной болезни, поскольку связала венозную гипертензию с воспалительным повреждением микроциркуляции и ухудшением тканевой перфузии [66, 87]. Более поздние исследования, применявшие методы оценки лейкоцитарной

адгезии и микрососудистых реакций, показали, что короткие эпизоды индуцированной венозной гипертензии способны усиливать лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия в коже голени у пациентов с хронической варикозной болезнью, что поддерживает представление о повторяющемся воздействии на микроциркуляторное русло [237]. В клиническом плане образование язв следует рассматривать как финальный этап длительно повторяющегося повреждения микроциркуляции, когда резервы репарации исчерпываются, а воспаление приобретает хронический характер [149, 259].

В рамках патогенеза ХЗВ необходимо учитывать, что воспаление и протеолиз постепенно меняют не только венозную стенку, но и клапанный аппарат. Повреждение эндотелиального слоя створок, ремоделирование матрикса и нарушение механических свойств клапанов ухудшают их коаптацию, формируя рефлюкс [158, 220]. Таким образом, формируется самоподдерживающаяся система: рефлюкс усиливает венозную гипертензию и воспаление; воспаление и протеолиз ослабляют венозную стенку и клапаны; это, в свою очередь, увеличивает рефлюкс и стаз [82, 206, 220]. Отдельно следует учитывать влияние системных факторов, в том числе наследственной предрасположенности и особенностей соединительной ткани, которые во многом определяют индивидуальные различия в темпах прогрессирования заболевания и формировании более тяжёлых клинических форм [246].

В целом патогенез хронических заболеваний вен можно рассматривать как длительный процесс, в основе которого лежат повторяющиеся эпизоды механической перегрузки венозной системы, активации эндотелия, воспалительной реакции и последующего ремоделирования. Эти изменения постепенно выходят за пределы венозной стенки, вовлекая микроциркуляторное русло и окружающие ткани. Такая модель позволяет объяснить, почему клинические проявления могут сохраняться или нарастать даже при временном уменьшении симптомов: при отсутствии воздействия на ключевые звенья патогенеза воспаление и ремоделирование продолжаются, а нарушения микроциркуляции имеют тенденцию к накоплению [96, 206, 220, 263]. В связи с

этим современные клинические рекомендации и руководства подчёркивают необходимость патогенетически обоснованного подхода к ведению пациентов, включающего профилактику прогрессирования заболевания, снижение венозной гипертензии, а также коррекцию воспалительных и микроциркуляторных нарушений [13].

1.3. Веноспецифическое воспаление и эндотелиальная дисфункция при варикозной болезни

Материал данного раздела опубликован в статье:

Роль эндотелиальной дисфункции и воспаления при хроническом заболевании вен нижних конечностей (обзор литературы) / Ю.Р. Климакова [и др.] – Текст: непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2023. – Т.11, №3. – С. 241-256. (Соавт.: Пшенников А.С., Поваров В.О., Камаев А.А.)
<https://doi.org/10.23888/HMJ2023112241-256>

Варикозная болезнь вен нижних конечностей представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание, при котором гемодинамический «пусковой» фактор (венозная гипертензия, турбулентность кровотока и снижение напряжения сдвига при рефлюксе) постепенно трансформируется в устойчивый ответ венозной стенки. Ключевой особенностью этого ответа является формирование веноспецифического воспаления и эндотелиальной дисфункции, приводящих к ремоделированию внеклеточного матрикса, нарушению барьерных свойств микроциркуляторного русла и вовлечению окружающих тканей, что клинически проявляется прогрессированием от классов С2–С3 к С4–С6 по CEAP [38, 177, 210, 223, 237]. Современная концепция патогенеза варикозной болезни подразумевает не однонаправленный каскад, а повторяющийся цикл: венозная гипертензия – эндотелиальная активация – адгезия/миграция лейкоцитов и локальная продукция медиаторов – протеолиз и перестройка матрикса – дальнейшая дилатация вены и клапанная несостоятельность – усиление рефлюкса

и венозной гипертензии [95, 177, 210]. В этой логике молекулярные маркеры, отражающие разные «узлы» процесса, приобретают значение не только индикаторов активности болезни, но и инструментов стратификации риска прогрессирования и оценки биологического эффекта вмешательств [38, 88, 237].

Центральным звеном ранней фазы ремоделирования является эндотелий, поскольку именно он воспринимает и «переводит» механические стимулы венозной гипертензии в транскрипционные и секреторные ответы. При варикозной болезни эндотелий характеризуется этапами активации: повышается экспрессия молекул адгезии, усиливается продукция хемокинов, изменяется регуляция сосудистой проницаемости и вазоактивных факторов [38, 210]. Одновременно снижается способность эндотелия поддерживать антиадгезивное и антитромбогенное состояние поверхности сосуда, что способствует персистенции воспалительного ответа и микротромботическим изменениям в пределах венозной стенки и клапанного аппарата [220, 237]. Существенный вклад в этот переход вносит повреждение эндотелиального гликокаликса – высокоорганизованного слоя протеогликанов и гликозаминогликанов, который выполняет роль механосенсора сдвигового напряжения и барьера для адгезии лейкоцитов. Деградация гликокаликса увеличивает контакт лейкоцитов с эндотелием, облегчает трансэндотелиальную миграцию и сопровождается ростом сосудистой проницаемости, что в венозной системе усиливает отёк и поддерживает воспаление [34, 229]. На клиническом уровне повреждение гликокаликса рассматривается как один из механизмов, связывающих венозный стаз с эндотелиальной дисфункцией и формированием хронического воспаления при варикозной болезни [34, 81].

Патогенетически целесообразно выделять маркеры, которые участвуют в основных звеньях: эндотелиальная активация и лейкоцитарный роллинг (E-селектин), хемокиновое рекрутирование моноцитов и хронизация воспаления (MCP-1), гипоксически-воспалительный ответ с изменением сосудистой проницаемости и ангиогенной регуляции (VEGF), а также протеолитическое ремоделирование внеклеточного матрикса и базальных мембран (ММП-2 и ММП-

9). Такой механизм позволяет описывать варикозную болезнь как единый континуум: от ранней эндотелиальной дисфункции и клеточного воспаления – к структурной перестройке венозной стенки и вовлечению кожи/подкожной клетчатки с формированием трофических нарушений [67, 165, 220, 253]. При этом активность ММП функционально связывает воспаление и морфологическое ремоделирование: протеолитическая активность становится «исполнительным механизмом» необратимых изменений венозной стенки, а при тяжёлых формах – и окружающих тканей [219].

Е-селектин (CD62E) относится к индуцируемым молекулам адгезии, экспрессируемым эндотелиальными клетками при их воспалительной активации. В норме экспрессия Е-селектина минимальна, тогда как при стимуляции провоспалительными цитокинами она резко увеличивается, что сопровождается ростом мембранной экспрессии на эндотелии и повышением уровня растворимой формы в крови [165, 187, 285]. Биологическая роль Е-селектина заключается в обеспечении ранней стадии лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия – захвата и «роллинга» лейкоцитов по эндотелию с последующей активацией интегринов и переходом к прочной адгезии и трансэндотелиальной миграции. Для венозного русла этот механизм имеет особое значение, поскольку при венозном стазе и снижении эффективного сдвигового напряжения увеличивается контактное время лейкоцитов с эндотелием и повышается вероятность реализации адгезивного каскада [38, 237]. Следовательно, Е-селектин является маркером не общей воспалительной реакции, а именно эндотелиального проадгезивного фенотипа, отражающего готовность сосудистой стенки поддерживать рекрутирование воспалительных клеток.

При варикозной болезни повышение Е-селектина трактуется как биохимическое отражение эндотелиальной дисфункции и запуска лейкоцитарного звена воспаления. Показано, что у пациентов с хронической венозной недостаточностью и признаками венозного стаза повышаются циркулирующие маркеры эндотелиальной активации и адгезии, включая Е-селектин, что ассоциируется с более выраженной клинической симптоматикой и

прогрессированием к трофическим стадиям [34]. В современных обзорах подчёркивается, что селектины функционируют как «ворота» воспаления, обеспечивая первичное замедление лейкоцитов и их дальнейшую интегрин-зависимую адгезию, а при хронических заболеваниях сосудов стойкая экспрессия E-селектина поддерживает персистирование клеточного инфильтрата и тканевого повреждения [187]. В этой связи E-селектин занимает ключевое место в модели веноспецифического воспаления при варикозной болезни, поскольку связывает гемодинамические нарушения с клеточно-опосредованной хронизацией воспаления, предшествующей ремоделированию матрикса.

MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), также обозначаемый как CCL2, является одним из ключевых хемокинов, обеспечивающих направленную миграцию моноцитов и формирование моноцитарно-макрофагального компонента хронического воспаления. Функционально ось CCL2–CCR2 регулирует рекрутирование моноцитов из кровотока в ткани, их активацию и последующую дифференцировку в макрофаги, которые становятся источником провоспалительных медиаторов и протеаз, влияющих на клеточный состав и матриксную архитектуру сосудистой стенки [91]. В сосудистой патологии MCP-1 рассматривается как один из центральных механизмов перехода от эндотелиальной активации к устойчивой тканевой инфильтрации и ремоделированию, поскольку макрофагальный ответ поддерживает длительную продукцию медиаторов и ферментов деградации матрикса [91].

При варикозной болезни MCP-1 ассоциирован с локальной воспалительной активностью в бассейне поражённой конечности. В клинических исследованиях показано, что концентрация MCP-1 может быть повышена в крови, оттекающей от варикозно изменённых вен, что соответствует принципу компартментализации воспаления при варикозной болезни и наличию локального источника хемокинового сигнала [67, 103]. Имеются данные о динамике MCP-1 на фоне веноактивного воздействия, что косвенно подтверждает его связь с активностью воспалительного процесса при варикозной болезни и его потенциальную пригодность для мониторинга биологического ответа [254]. С патогенетической

точки зрения MCP-1 целесообразно рассматривать совместно с E-селектином. E-селектин обеспечивает начальный контакт и «роллинг» лейкоцитов по поверхности эндотелия, создавая условия для их последующей миграции через сосудистую стенку. В свою очередь MCP-1 формирует хемокиновый градиент, который поддерживает приток и накопление моноцитов и макрофагов, способствуя поддержанию хронического воспаления в венозной стенке и окружающих тканях [91, 103, 165]. Это имеет особое значение при переходе заболевания к стадиям С4–С6, когда клинические проявления обусловлены не только венозным рефлюксом, но и длительно существующим воспалением кожи и подкожной клетчатки, развитием фиброза и нарушениями микроциркуляции.

VEGF (vascular endothelial growth factor) представляет собой группу факторов роста, регулирующих выживание эндотелиальных клеток, процессы ангиогенеза и проницаемость сосудистой стенки. При хронических сосудистых заболеваниях VEGF рассматривается как элемент ответа на гипоксию и воспаление: в условиях тканевой гипоксии усиливается его экспрессия, что может иметь как компенсаторное, так и патологическое значение, включая повышение проницаемости микрососудов и формирование интерстициального отёка [41, 43]. Для ХЗВ важно, что эффекты VEGF тесно связаны с состоянием эндотелиального барьера и гликокаликса. Повреждение гликокаликса изменяет реакцию эндотелия на медиаторы, в том числе на VEGF, и способствует усиленному выходу плазмы в интерстициальное пространство [73, 101].

При варикозной болезни повышение активности VEGF рассматривается как отражение хронического венозного застоя, локальной гипоксии, эндотелиальной дисфункции и воспалительного процесса. Современные исследования показывают, что в варикозно изменённых венах происходит сдвиг регуляции ангиогенеза и воспаления с усилением сигналов, связанных с VEGF, что подтверждает роль гипоксии и хронического воспаления в прогрессировании заболевания [36, 85]. С клинической точки зрения наибольшее значение VEGF имеет на стадиях, сопровождающихся отёком и нарушениями микроциркуляции, то есть при С3–С4 и далее при формировании трофических язв. В этих условиях

сочетание повышенной сосудистой проницаемости, стойкого отёка и воспаления формирует неблагоприятную среду, препятствующую нормальному восстановлению тканей. В современных обзорах, посвящённых венозным трофическим язвам, подчёркивается, что эндотелиальная дисфункция, нарушения микроциркуляции, хроническая гипоксия и воспаление образуют единый патологический механизм, определяющий длительное течение язвенного процесса и высокую частоту рецидивов; активация VEGF рассматривается как один из его компонентов и маркер нарушения сосудистого барьера и процессов репарации [94].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство протеаз, регулирующих деградацию компонентов внеклеточного матрикса и базальных мембран. В норме ММП участвуют в физиологическом ремоделировании тканей, однако при хроническом воспалении и механической перегрузке их активность становится фактором патологической перестройки сосудистой стенки. ММП-2 и ММП-9 (желатиназы) способны расщеплять компоненты базальной мембраны и межклеточного матрикса, что приводит к снижению механической устойчивости венозной стенки, изменению её эластических свойств и поддерживает прогрессирующую дилатацию [219, 228, 281].

При варикозной болезни показан дисбаланс системы ММП и их тканевых ингибиторов (TIMP), что является молекулярной основой матриксного ремоделирования. Систематические обзоры и исследования экспрессии в венозной стенке указывают на повышение ММП-2 и ММП-9 и на их связь с выраженностью структурных изменений, включая дезорганизацию коллагено-эластинового каркаса и изменения слоистости стенки [224, 228, 281]. Имеются данные клинико-патологической корреляции, показывающие повышение ММП-9 уже на относительно ранних этапах ремоделирования и более высокие значения при более тяжёлых классах, включая С4, что согласуется с прогрессирующим характером протеолитической перестройки матрикса [70, 191, 272].

Принципиально важно, что изменение активности ММП объясняет переход

от функциональных нарушений к морфологическим и клиническим осложнениям. На фоне хронической венозной гипертензии механическое растяжение стенки и воспалительная инфильтрация стимулируют экспрессию/активацию ММП, а макрофаги и нейтрофилы становятся источником протеаз, усиливающих деградацию матрикса [70, 153, 224]. Это приводит к утрате прочности венозной стенки и дальнейшему ухудшению клапанной функции, замыкая «порочный круг» рефлюкс–воспаление–ремоделирование. По мере прогрессирования заболевания протеолитическая активность и барьерная дисфункция перестают быть ограниченными венозной стенкой: повышенная сосудистая проницаемость, отёк и воспалительные изменения вовлекают кожу и подкожную клетчатку, формируя фиброз, гиперпигментацию и дерматосклероз, а затем язвообразование [54, 244]. В этой точке ММП-2/ММП-9 становятся не только маркерами венозного ремоделирования, но и маркерами того этапа, когда воспаление и протеолиз поддерживают поражение окружающих тканей и создают условия для трофических нарушений [54, 244].

Интеграция пяти маркеров в единую модель позволяет представить варикозную болезнь как связанный биологический континуум. Эндотелиальная активация (E-селектин) обеспечивает «вход» лейкоцитов в патологический процесс через роллинг и адгезию; MCP-1 формирует хемокиновый контур рекрутирования моноцитов и поддерживает хронизацию воспаления; VEGF отражает гипоксически-воспалительный ответ и нарушения сосудистого барьера микроциркуляции, клинически проявляющиеся отёком и тканевой гипоксией; ММП-2/ММП-9 реализуют протеолитическую перестройку матрикса, обеспечивая морфологический субстрат дилатации вен и прогрессирования к трофическим стадиям. В современных обзорах, посвящённых эндотелиальной дисфункции при ХЗВ и молекулярным детерминантам ремоделирования вен, подчёркивается, что эти процессы не параллельны, а взаимно усиливают друг друга, определяя хроническое и рецидивирующее течение варикозной болезни [95, 210].

1.4. Генетические факторы в развитии и прогрессировании варикозной болезни вен нижних конечностей

Наследственная предрасположенность при варикозной болезни вен нижних конечностей рассматривается как один из наиболее устойчивых и воспроизводимых факторов риска. Наблюдения в семейных когортах и популяционных исследованиях показывают, что наличие варикозной болезни у родственников первой линии заметно повышает вероятность её развития, а семейный анамнез характерен как для клинически умеренных форм (C2–C3), так и для прогрессирования с формированием трофических изменений (C4–C6) [46, 72, 117, 155]. Генетический вклад при этом не означает неизбежность болезни: наследуемость реализуется через уязвимость ключевых биологических систем (венозная стенка, клапанный аппарат, эндотелий, внеклеточный матрикс и воспалительный ответ), а клиническая манифестация и скорость прогрессирования определяются сочетанием генетических особенностей и факторов риска (возраст, ожирение, беременность, длительная ортостатическая нагрузка, эпизоды тромбоза и др.) [4, 28, 46, 72, 95, 210, 221]. Такой «многофакторный» тип формирования заболевания хорошо объясняет широкий диапазон клинических проявлений – от преимущественно косметических форм до ХВН с выраженными симптомами и осложнениями [38, 210].

В клинической практике важны два уровня генетики варикозной болезни. Первый – редкие состояния, где варикоз и венозная недостаточность выступают частью синдромального фенотипа. Второй, где варикозная болезнь рассматривается как полигенное состояние, где риск формируется суммой эффектов множества вариантов, каждый из которых сам по себе даёт небольшой вклад, но в совокупности создаёт значимую предрасположенность [16, 117, 221]. Эти уровни дополняют друг друга: синдромальные формы помогают понять фундаментальные механизмы развития венозных клапанов и стенки, а GWAS-картина (исследования геномных ассоциаций по всему геному) – выделить звенья патогенеза, наиболее часто вовлекаемые в популяции.

Синдромальные и редкие наследственные формы, ассоциированные с венозной недостаточностью, прежде всего связаны с нарушениями развития и поддержания лимфатико-венозной системы, клапанного аппарата и соединительной ткани. Классическим примером является лимфедема-дистихиаз, где патогенные варианты FOXC2 приводят к нарушению лимфатического и венозного клапанного аппарата и нередко сопровождаются ранним развитием варикозной болезни [100, 167, 261]. По данным исследований FOXC2 рассматривают как ключевой транскрипционный регулятор клапанообразования и поддержания клапанной структуры; нарушение этих программ повышает вероятность венозного рефлюкса и ремоделирования венозной стенки уже в молодом возрасте [114, 167, 261]. В этом же контексте рассматриваются гены, участвующие в межклеточных взаимодействиях и передаче сигналов, которые обеспечивают согласованную работу эндотелия и гладкомышечных клеток. Для ряда из них описаны редкие варианты, сопровождающиеся выраженными сосудистыми нарушениями, включая венозную патологию [86, 124, 174]. Показательны и синдромальные состояния соединительнотканного спектра, например отдельные формы синдрома Элерса–Данло, при которых чаще отмечаются венозная дилатация и осложнения со стороны венозной системы. Это подчёркивает значение внеклеточного матрикса и механических свойств ткани как основы, на которой формируется варикозная болезнь [61, 69, 180]. Несмотря на редкость таких состояний, они позволяют лучше понять ключевые механизмы заболевания, включая формирование клапанного аппарата, состояние матрикса, процессы клеточной адгезии и механотрансдукции.

В последние годы существенно продвинулось понимание полигенной природы варикозной болезни. Крупные полногеномные ассоциативные исследования (GWAS), включающие сотни тысяч и даже миллионы участников, значительно расширили перечень генетических локусов, связанных с заболеванием, и подтвердили его сложную генетическую архитектуру. В одном из наиболее масштабных исследований с общей выборкой более 800 тысяч человек были выявлены десятки ассоциированных локусов, при этом генетические

сигналы преимущественно относились к путям, связанным с развитием сосудистой стенки, регуляцией внеклеточного матрикса, механочувствительными механизмами и воспалительно-эндотелиальными реакциями [30]. Важно отметить, что многие из этих генов ранее уже рассматривались как кандидатные на уровне отдельных исследований, а теперь получили подтверждение на популяционном уровне [30, 88, 97, 104]. Аналогичные результаты получены и в других крупных работах, включая исследования на основе когортных данных и коммерческих генетических баз, что подтверждает полигенную природу варикозной болезни, обусловленную совокупностью множества генетических вариантов с небольшим эффектом, а также частичное перекрытие её генетической основы с другими сосудистыми заболеваниями [161, 232, 251]. Для практического понимания это означает, что «одного гена варикоза» в популяции нет: риск – это сумма унаследованных особенностей сосудистой стенки и ответа на нагрузку [30, 83, 161, 232, 251].

После первичного этапа GWAS логика исследований сместилась к пост-GWAS анализам: тонкому картированию причинных вариантов, приоритизации генов-кандидатов в пределах ассоциированных локусов, оценке тканевой специфичности экспрессии, анализу путей, а также к интеграции с состоянием венозной стенки и данными функциональных экспериментов [30, 99, 118, 127, 162, 273]. Здесь важно понимать ограничение GWAS: ассоциация указывает на участок генома, но не всегда прямо на причинный ген или механизм. Поэтому современные работы используют связь генетических вариантов с уровнем экспрессии генов, локализацию сигналов, данные по открытости хроматина и регуляторным элементам, чтобы перейти от «адреса» к вероятному биологическому объяснению [99, 118, 162, 273]. Такой подход особенно ценен для варикозной болезни, потому что патогенез многоуровневый: от эндотелия и клапанов – к матриксу и перивенозным тканям, и генетические сигналы могут относиться к разным уровням одного процесса.

Если систематизировать GWAS-и пост-GWAS результаты по «путям», то чаще всего выделяются несколько крупных блоков.

Первый – механотрансдукция и ответ на сдвиговое напряжение и растяжение. Венозная система физиологически работает в условиях низкого давления, но при рефлюксе и венозной гипертензии меняется профиль сдвигового напряжения и растяжения стенки, и именно способность эндотелия и гладкомышечных клеток адекватно отвечать на эти стимулы определяет устойчивость венозной стенки и клапанов [121, 131, 135, 210]. В генетике это отражается тем, что ассоциированные локусы часто включают гены, связанные с развитием сосудов, регуляцией цитоскелета, клеточной адгезией и межклеточной сигнализацией, а также с механочувствительными каналами [121, 131, 135, 230]. Показательно, что в финской популяции описан защитный вариант в GJD3 (коннексин-связанный путь межклеточной коммуникации), выявленный в GWAS варикозной болезни; этот пример иллюстрирует, что вариации белков межклеточных контактов могут менять устойчивость сосудистой стенки к хронической нагрузке [124]. Дополнительные данные по роли коннексинов и межклеточной коммуникации в сосудистой биологии также поддерживают правдоподобность такого механизма [131, 230, 282].

Второй блок – внеклеточный матрикс и ремоделирование сосудистой стенки. Сюда относятся гены коллагенового/эластинового каркаса, протеогликанов, матрикс-регуляторов и ферментов ремоделирования. Биологически это соответствует наблюдаемой при варикозной болезни перестройке матрикса: дисбаланс синтеза и деградации компонентов стенки, изменение соотношения коллагенов, нарушение эластических свойств и, как следствие, склонность к дилатации и клапанной несостоятельности [170, 210, 221]. В GWAS-спектре регулярно появляются сигналы в областях матриксных генов и регуляторов развития соединительной ткани; кроме того, в разных популяциях проводятся репликации известных вариантов, что подчёркивает участие матрикс-ассоциированных белков в формировании предрасположенности [88, 170]. При этом важно избегать упрощения: матриксные гены редко действуют самостоятельно, а обычно включены в сеть механической адаптации, воспалительной сигнализации и клеточной дифференцировки [88, 95, 188, 210].

Третий блок – эндотелиальная активация, воспаление и иммунорегуляция. Даже когда клинически варикозная болезнь выглядит как проблема рефлюкса, на молекулярном уровне в большинстве моделей присутствуют элементы хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции, которые поддерживают ремоделирование стенки и вовлечение перивенозных тканей [91, 165, 187, 285]. Генетически это проявляется тем, что часть ассоциированных локусов относится к регуляции иммунного ответа, молекулам адгезии и воспалительным медиаторам, а также к областям, связанным с регуляцией экспрессии в эндотелии [165, 187]. В российской популяции описаны GWAS-данные, предполагающие связь региона MHC класса III с риском первичной варикозной болезни; это согласуется с общей идеей участия иммунорегуляторных механизмов и воспалительного микросценария [245]. Такие находки следует трактовать аккуратно: они не означают «аутоиммунную природу», но подчёркивают вклад генетически обусловленных особенностей воспалительного ответа в долговременное ремоделирование венозной стенки.

Четвёртый блок – развитие венозных клапанов и лимфатико-венозной системы. Помимо FOXC2 как синдромального примера, пост-GWAS и функциональные работы выделяют регуляторные программы эндотелиальной дисфункции и формирования клапанов, которые в норме обеспечивают односторонний ток крови и сопротивление рефлюксу [100, 165, 208, 210, 261]. Здесь принципиально, что венозные клапаны – это не «пассивные створки», а динамическая структура, поддерживаемая специализированными эндотелиальными и мезенхимальными программами. Генетические вариации, которые смещают баланс этих программ, могут десятилетиями не проявляться, но в сочетании с нагрузкой (беременность, ожирение, работа стоя) приводят к более раннему развитию рефлюкса и ремоделированию.

Отдельного обсуждения заслуживает вопрос, насколько генетика варикозной болезни пересекается с генетикой других сосудистых заболеваний. На уровне эпидемиологии и клинических наблюдений варикозная болезнь ассоциирована с рядом сердечно-сосудистых исходов и тромботических событий,

хотя причинность и направление связи требуют осторожной интерпретации [68, 79, 179, 212]. На генетическом уровне такие пересечения также возможны: некоторые пути (матрикс, эндотелий, воспаление) универсальны для сосудистой стенки, а полигенные сигналы могут частично совпадать между венозными и артериальными фенотипами [30, 88, 161]. В современных генетических работах всё чаще применяются методы генетической корреляции и менделевской рандомизации, чтобы отделить общие изменения сосудистого русла от специфики венозной системы и оценить роль модифицируемых факторов (например, ожирение) как потенциальных причинных драйверов в контексте генетической предрасположенности [30, 125]. Таким образом, генетические данные подтверждают многофакторность варикозной болезни и её связь с общесосудистыми механизмами, но при этом сохраняют венозную специфику.

Несмотря на различные исследования по генетике варикозной болезни, большинство из них имеет ряд ограничений. Во-первых, многие генетические исследования используют фенотип «наличие варикозных вен» без детализации по CEAP-классам, что смешивает разные биологические стадии – от преимущественно клапанной недостаточности до выраженного трофического поражения тканей [30, 88, 161]. Во-вторых, большая часть GWAS выполнена на европейских популяциях; репликации в других этносах идут, но пока ограничены, и это снижает переносимость результатов [125, 146, 164, 250, 260, 271]. В-третьих, даже для надёжных локусов причинный механизм не всегда установлен: нужны тканеспецифичные данные (венозная стенка, клапан, микроциркуляция кожи), функциональные модели механической нагрузки и воспаления, а также связка генетики с биохимическими и морфологическими фенотипами [72, 95, 208, 221]. В-четвёртых, остаются недостаточно изученными редкие варианты умеренного эффекта, которые могут объяснять часть ранних и быстро прогрессирующих случаев, особенно при выраженной семейной истории [88, 104, 182]. Наконец, существуют перспективные, но пока не до конца изученные направления – роль эпигенетики и регуляторных РНК в венозном ремоделировании, взаимодействие генетики с гормональными факторами у женщин, и генетические детерминанты

ответа тканей на хронический венозный стаз [106, 117, 155, 202, 286].

Суммируя данные, современная генетическая концепция варикозной болезни выглядит следующим образом. Предрасположенность задаётся множеством распространённых вариантов небольшого эффекта (полигенная архитектура), которые определяют чувствительность венозной системы к хронической механической нагрузке и выявляют особенности ремоделирования стенки и клапанов. На этом фоне редкие варианты (синдромальные формы, а также вероятно часть несиндромальных редких вариантов) могут приводить к ранней манифестации и более выраженному фенотипу за счёт нарушений программ развития и поддержания клапанного аппарата и соединительной ткани. Ключевые биологические пути, которые устойчиво отмечаются в разных исследованиях, включают механотрансдукцию, межклеточные контакты и цитоскелет, матрикс и ферментные системы ремоделирования, эндотелиальную и воспалительную активацию, а также программы развития сосудов и клапанов. Именно это многообразие процессов объясняет клиническую гетерогенность: у разных пациентов одна и та же гемодинамическая нагрузка приводит к разной степени эндотелиальной активации, воспаления и матриксной перестройки, что в конечном итоге определяет вероятность прогрессирования к трофическим стадиям.

1.5. Современные методы лечения варикозной болезни и их влияние на патогенетические механизмы

Материал данного раздела опубликован в статьях:

1. *Длительность флеботропной терапии у пациентов с хроническими заболеваниями вен / Р.Е. Калинин [и др.] – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2020. – Т.26, №3. – С. 60-66. (Соавт.: Сучков И.А., Камаев А.А., Мжаванадзе Н.Д.) <https://doi.org/10.33529/ANGI02020301>*

2. *Course duration for venoactive-drug treatment in chronic venous disease / R. Kalinin [et al.] – Text: visual // Phlebolympology. – 2021. – V.28. №1. – P. 26-33*

(Co-auth. Suchkov I., Kamaev A., Mzhavanadze N.)

3. Эффективность местных лекарственных форм в лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен / Р.Е. Калинин [и др.] – Текст: непосредственный // Флебология. – 2021. – Т.15. №4. – С. 290-296. (Соавт.: Сучков И.А., Камаев А.А.) <https://doi.org/10.17116/flebo202115041290>

Современная стратегия лечения хронических заболеваний вен нижних конечностей опирается на понимание того, что клинические проявления (боль, тяжесть, отек, кожные изменения и язвы) формируются не одной причиной, а устойчивым взаимодействием венозной гипертензии, дисфункции мышечно-венозной помпы, воспалительной активации эндотелия и нарушений микроциркуляции. Центральным патогенетическим звеном считается повышение венозного давления (в покое и особенно при ортостазе), которое возникает при клапанной недостаточности и рефлюксе по поверхностным или перфорантным венам, при нарушении венозного оттока либо при их сочетании [110, 177]. Длительная венозная гипертензия приводит к венозному застою и растяжению венозной стенки, снижению эффективности работы помпы голени, изменению сдвигового напряжения на эндотелии, что способствует эндотелиальной активации, повышению адгезии лейкоцитов и поддержанию хронического воспаления венозной стенки и периваскулярных тканей [88, 156, 199, 220, 254]. Параллельно усиливается фильтрация жидкости в интерстиций и формируется отек, запускающий тканевую гипоксию и каскад ремоделирования кожи и подкожной клетчатки (липодерматосклероз, атрофия белая), а при длительном течении – язвообразование [75, 154, 254, 276]. Таким образом, по мере прогрессирования ХЗВ (особенно на стадиях С3–С6 по СЕАР) значение макрогемодинамики дополняется и частично замещается микроциркуляторно-воспалительным ответом, определяющим стойкость симптомов и трофических расстройств [75, 110, 154, 276].

Отсюда вытекает логика патогенетически ориентированного лечения: вмешательства должны либо устранять источник венозной гипертензии

(устранение рефлюкса/обструкции), либо снижать ее тканевые последствия (контроль отека, улучшение микроциркуляции и условий репарации), воспаление и эндотелиальную дисфункцию, влияя на симптоматику, скорость заживления язв и риск рецидивов [110, 276]. В практическом плане цели терапии удобно описывать тремя взаимосвязанными уровнями конечных точек: гемодинамические (уменьшение венозной гипертензии и стаза), тканевые (уменьшение отека, улучшение микроциркуляции, профилактика и регресс кожных изменений, заживление язв), клинические (симптомы, функциональный статус, качество жизни) [110, 177]. В международных рекомендациях этот подход отражен в структуре лечения: консервативные меры (компрессия, модификация образа жизни), фармакотерапия и инвазивная коррекция рефлюкса рассматриваются как элементы единой стратегии, а выбор комбинации определяется клиническим классом, выраженностью симптомов, наличием осложнений и характеристиками венозной гемодинамики по данным ультразвукового исследования [110, 177].

Компрессионная терапия занимает особое место, потому что, в отличие от других консервативных мер, она одновременно воздействует на венозную гемодинамику и микроциркуляторно-тканевые последствия венозной гипертензии. По сути, компрессия является способом механической коррекции патологического трансмурального давления: уменьшает венозный диаметр и венозную емкость, повышает скорость венозного кровотока, улучшает эффективность мышечно-венозной помпы и снижает фильтрацию жидкости в интерстиций, тем самым уменьшая отек и создавая условия для восстановления микроциркуляции [17, 18, 110, 177, 258]. При трофических нарушениях и язвах компрессия рассматривается как ключевой, базовый компонент лечения, поскольку именно она наиболее надежно снижает венозную гипертензию на уровне микроциркуляции и обеспечивает условия для грануляции и эпителизации [37, 75, 192, 204, 276]. Компрессионная терапия также широко применяется в периоперационном периоде. Она способствует уменьшению болевого синдрома и отёка, а также ускоряет восстановление пациентов после вмешательств. При этом

оптимальные режимы использования и длительность ношения после различных процедур остаются предметом обсуждения и продолжают уточняться в рандомизированных исследованиях и мета-анализах [48, 58, 110, 129, 177, 256, 257].

Следует учитывать, что компрессионная терапия при хронических заболеваниях вен представляет собой не один метод, а совокупность различных подходов, включающих медицинский компрессионный трикотаж, многослойные бандажные системы, регулируемые компрессионные устройства и аппаратные методы. Их клинический эффект определяется тремя основными характеристиками: уровнем создаваемого давления, его распределением по конечности и жёсткостью используемой системы. Уровень давления влияет на выраженность противоотёчного и гемодинамического эффекта, градиент давления обеспечивает направленность венозного оттока, а жёсткость определяет изменение давления при движении, что особенно важно для активации мышечно-венозной помпы [49, 258]. Именно различия в жёсткости во многом объясняют, почему при выраженных отёках и венозных язвах чаще применяются многослойные или регулируемые системы: они создают более высокое рабочее давление и позволяют лучше контролировать изменения объёма конечности в течение суток [49, 110, 194, 275]. Современные рекомендации подчёркивают необходимость единых подходов к оценке параметров компрессии и выбора конкретной системы в зависимости от клинической задачи [49, 110].

С клинической точки зрения компрессия решает несколько задач. Прежде всего она уменьшает основные симптомы заболевания, такие как тяжесть, распирающие боли и утомляемость, а также снижает выраженность отёка, что делает её базовым методом лечения при симптомных формах варикозной болезни, особенно на стадиях С2–С3 [13]. Кроме того, компрессия воздействует на тканевые механизмы заболевания: снижение венозной гипертензии и интерстициального отёка приводит к уменьшению воспаления и улучшению микроциркуляции, что проявляется стабилизацией или регрессом кожных изменений и повышением эффективности лечения трофических нарушений [75,

192, 204, 276]. Наконец, компрессионная терапия является обязательным компонентом лечения венозных язв и профилактики их рецидивов, причём именно в этой области накоплена наиболее убедительная доказательная база [75, 192, 204, 276].

При венозных язвах нижних конечностей компрессия рассматривается как метод первой линии. Результаты систематических обзоров и рандомизированных исследований показывают, что её применение повышает вероятность заживления язв, сокращает сроки эпителизации и снижает риск рецидива по сравнению с отсутствием компрессии [37, 192, 204]. В исследовании VenUS IV было показано, что двухслойный компрессионный трикотаж по эффективности заживления сопоставим с четырёхслойным бандажированием, однако у части пациентов может потребоваться изменение тактики лечения, что указывает на необходимость индивидуального подбора метода [37]. Согласно данным обновлённых мета-анализов, более высокая степень компрессии эффективнее снижает риск рецидива, однако её долгосрочный эффект во многом зависит от переносимости и приверженности лечению, так как пациенты чаще продолжают использовать изделия с меньшим уровнем давления [5, 192]. Это подчёркивает, что клиническая эффективность компрессии определяется не только её параметрами, но и возможностью длительного применения.

В периоперационном ведении пациентов с варикозной болезнью компрессия рассматривается преимущественно как средство контроля боли, отека и гематом в раннем периоде. Рандомизированные исследования и обзоры показывают, что после эндовенозных термических вмешательств компрессия может уменьшать боль в первые дни, однако результаты по другим исходам (качество жизни, скорость возвращения к активности, частота осложнений) неоднородны, что отражает различия в дизайне исследований, сочетании вмешательств (например, с флебэктомией), типах компрессионных изделий и длительности ношения [48, 58, 129]. В исследовании СОМЕТА продемонстрировано преимущество компрессионного режима в раннем послеоперационном периоде по показателям боли, особенно у пациентов,

которым выполнялись сопутствующие минифлебэктомии [48]. Вместе с тем систематический обзор и отдельные исследования показывают, что при эндовенозных вмешательствах эффект компрессии может ограничиваться лишь умеренным обезболиванием, а в части клинических сценариев компрессия может быть необязательной [129]. Эти данные поддерживают практический вывод: в периоперационной компрессии ключевым становится персонализированный выбор (объем вмешательства, выраженность предоперационного отека, риск гематом, болевой профиль), а не универсальная длительность для всех пациентов [110].

Отдельный раздел компрессионной терапии связан с выбором компрессии у пациентов с сопутствующими состояниями, влияющими на безопасность. Компрессия потенциально опасна при выраженной артериальной недостаточности, поскольку может ухудшать перфузию тканей; поэтому перед назначением компрессии необходимо оценивать риск/пользу и объективные показатели артериального кровотока (включая лодыжечное давление), а у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью – риск декомпенсации. Эти ограничения прямо включены в национальные и международные рекомендации и являются обязательной частью алгоритма применения компрессионной терапии [13, 110, 177].

Критическим условием эффективности компрессии является приверженность. В реальной клинической практике именно неполное или нерегулярное использование компрессионных изделий часто объясняет разрыв между ожидаемым и фактическим эффектом [14, 113]. Причины низкой приверженности включают дискомфорт, тепловые ощущения, сложности надевания (особенно у пожилых), косметические и финансовые факторы, а также недостаточное обучение пациента [13, 226]. Поэтому современные подходы к компрессии выходят за рамки назначения класса компрессии и включают обучение технике надевания, применение приспособлений, подбор альтернативных систем и стратегию «минимально эффективной компрессии», повышающую шанс долгосрочного применения [110]. Обзорные и практико-

ориентированные публикации последних лет отдельно подчеркивают роль коммуникации и поддерживающих мер, поскольку «компрессия, которую пациент не носит», с патогенетической точки зрения равна отсутствию лечения [13, 226].

Фармакотерапия при ВБВНК в современной концепции лечения рассматривается не как симптоматическое дополнение, а как системный инструмент, который закрывает те патогенетические и клинические ниши, где механическая коррекция венозной гипертензии (компрессия) и устранение рефлюкса (хирургические и эндовенозные методы) не решают проблему полностью или не могут быть реализованы немедленно [110, 177]. Центральное звено патогенеза ХЗВ – венозная гипертензия и стаз – запускает каскад эндотелиальной активации и хронического веноспецифического воспаления: меняется сдвиговое напряжение на эндотелии, усиливается лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие, повышается экспрессия молекул адгезии, стимулируются протеолитические системы (включая матриксные металлопротеиназы), нарушается барьерная функция микроциркуляции и растёт интерстициальная перегрузка жидкостью [11, 51, 82, 168, 210]. Именно этот воспалительно-микроциркуляторный контур объясняет, почему у многих пациентов симптомы (боль, тяжесть, чувство распирания, «усталость», ночные судороги, зуд) и отек сохраняются даже при формально компенсированной макрогемодинамике, а в поздних классах (С3–С6) прогрессируют кожные проявления и язвообразование [177, 203, 210]. Поэтому клиническая цель фармакотерапии всегда состоит из двух частей: с одной стороны, это уменьшение веноспецифических симптомов и улучшение качества жизни, с другой – коррекция патогенетических механизмов (эндотелиальная дисфункция, воспаление, микроциркуляторная проницаемость, матриксное ремоделирование) [6, 110, 168].

В международных руководствах последнего обновления и национальных клинических рекомендациях подчеркивается, что веноактивные препараты целесообразны у пациентов с симптомным течением ХЗВ для снижения выраженности субъективных проявлений и улучшения качества жизни, в том

числе когда инвазивное лечение не показано, отсрочено или пациент от него отказывается [13, 110, 177]. При этом «класс-эффект» флеботоников не означает равнозначность молекул: доказательная база различается по препаратам и клиническим исходам. Кохрановский обзор по флеботоникам (2020) подтверждает, что в целом препараты этого класса способны уменьшать выраженность некоторых симптомов и отека по сравнению с плацебо, но указывает на неоднородность доказательств по качеству жизни и на важность оценки переносимости и безопасности [185]. На практике это приводит к тому, что в рекомендациях выделяются препараты с наибольшей подтвержденностью клинического эффекта, а также молекулы, которые потенциально воздействуют на важные патогенетические узлы.

Именно в этой логике особое место занимает микронизированная очищенная фракция флавоноидов как один из наиболее изученных флеботропных препаратов, обладающий воспроизводимым эффектом по веноспецифическим симптомам и показателям качества жизни, а также описанными эндотелиотропными и противовоспалительными влияниями, что позволяет объединять симптом-ориентированную и патогенетическую части фармакотерапии [136, 142, 217, 240]. В систематическом обзоре и мета-анализе плацебо-контролируемых рандомизированных исследований (2018) показано значимое уменьшение боли, тяжести, ощущения отека, судорог, парестезий, зуда/жжения и функционального дискомфорта на фоне МОФФ по сравнению с плацебо, с параллельным улучшением параметров качества жизни [142]. Более поздние обобщающие работы продолжают укреплять доказательную базу МОФФ: в 2025 году опубликован расширенный систематический обзор, в котором препарат демонстрирует эффективность по симптомам и признакам ХЗВНК на разных стадиях заболевания [201].

Современное представление о веноспецифическом воспалении связывает клинические проявления ХЗВНК с маркерами эндотелиальной активации и медиаторами воспаления: в литературе обсуждается роль MCP-1/CCL2, молекул адгезии (включая селектины), факторов роста (в том числе VEGF) и

протеолитических систем, участвующих в ремоделировании венозной стенки [7, 31, 51, 82, 169, 289]. На этом фоне важны данные о том, что терапия веноактивными препаратами может сопровождаться снижением отдельных воспалительных маркеров; например, в публикации 2022 года показано снижение концентрации MCP-1 в крови из варикозных вен на фоне веноактивной терапии [289]. Ранее были описаны изменения экспрессии молекул адгезии и маркеров эндотелиальной активации при применении МОФФ, что поддерживает патогенетическую модель «венозный стаз → эндотелий-лейкоцитарное взаимодействие → воспаление → ремоделирование» как терапевтическую мишень [247, 248, 249]. Отдельное внимание уделяется связи VEGF с клинической стадией и выраженностью симптомов хронических заболеваний вен, а также возможным изменениям его уровня на фоне проводимой терапии. Это позволяет рассматривать субъективные проявления заболевания в контексте микроциркуляторных нарушений [31, 128].

С практической точки зрения это обосновывает применение МОФФ в качестве базовой системной терапии при симптомных формах ХЗВНК, особенно у пациентов с выраженными жалобами в сочетании с хроническим венозным отёком, кожными изменениями и риском прогрессирования заболевания [10, 116]. В национальных клинических рекомендациях также отмечается возможность периоперационного назначения МОФФ для уменьшения выраженности кровоизлияний, послеоперационной боли и венозных симптомов. При этом подчёркивается неоднородность имеющихся данных и необходимость дальнейших исследований, однако в целом это подтверждает роль МОФФ как компонента фармакологического сопровождения инвазивного лечения [13].

В этом же направлении представляют интерес работы, посвящённые динамике симптомов после эндовенозных вмешательств при добавлении МОФФ. В том числе рандомизированные исследования, например DEMO (2024), показывают более быстрое уменьшение субъективных проявлений заболевания в раннем послеоперационном периоде [10]. В более широком контексте периоперационной флебопротекции обсуждаются работы DEFANCE и DECISION

(российские многоцентровые/наблюдательные проекты), где фармакологическая поддержка рассматривалась как способ улучшить клиническое восстановление и переносимость лечения [2, 240]. Важно корректно интерпретировать этот блок: фармакотерапия не улучшает технический успех инвазивного лечения, а оптимизирует клинические исходы, которые для пациента наиболее значимы – боль, гематомы, ограничение активности и веноспецифические симптомы [266].

Ключевой вопрос практической реализации эффекта МОФФ – длительность курса. С позиций патогенеза это принципиально: хроническое воспаление и ремоделирование венозной стенки не отменяются за короткий промежуток времени, а выраженность микроциркуляторных нарушений и тканевого воспаления возрастает с увеличением клинического класса CEAP. В обзоре по длительности лечения веноактивными препаратами (Phlebolympology, 2021) рекомендован стадийный подход: при ранних формах обычно достаточно 2 месяцев, при наличии отека – 3 месяца, а при трофических изменениях и язвенных проявлениях курсы могут достигать 6 месяцев и более (часто с повторением), что логически согласуется с нарастанием тканевого компонента патогенеза [255]. Позиция о необходимости индивидуализации длительности терапии в зависимости от стадии и клинических задач подробно обсуждается и в обзорных материалах по длительности флеботропной терапии, где акцентируется, что чем выше клинический класс и чем более выражены отек/кожные изменения, тем выше потребность в более продолжительном и/или повторяемом курсовом лечении [12]. С практической точки зрения, это означает, что курсовой прием становится частью механизма эффективности: краткосрочный прием может давать ограниченный симптомный эффект, но для устойчивого влияния на микроциркуляторный и воспалительный компоненты требуется достаточная экспозиция терапии, особенно у пациентов С3–С6.

При этом важно подчеркнуть: стадийная длительность фармакотерапии не отменяет базовых методов (компрессия и устранение рефлюкса), а повышает вероятность клинически значимого улучшения там, где тканевые изменения уже сформированы. Системная фармакотерапия приобретает особое значение при

хроническом венозном отеке и поздних кожных проявлениях, поскольку даже после устранения рефлюкса сохраняется инерция воспалительных и фиброзных процессов, а качество жизни остается чувствительным к остаточным симптомам [21, 203, 220].

В связи с этим, важное значение в патогенетическом лечении имеет сулодексид – препарат, который встраивается в концепцию лечения ХЗВНК через ось эндотелий-гликокаликс-воспаление-матриксное ремоделирование. Сулодексид представляет собой смесь гликозаминогликанов (гепарин-подобная фракция и дерматансульфат), и его эффекты выходят за рамки традиционного вентонизирующего препарата: в исследованиях показано влияние на эндотелиальный гликокаликс и сосудистую проницаемость, что критично для формирования отека и микроциркуляторной дисфункции [65]. Концепция повреждения гликокаликса как одного из механизмов эндотелиальной дисфункции получила развитие в современной сосудистой хирургии и применима к венозной патологии, где хронический стаз и измененное сдвиговое напряжение формируют провоспалительный и протромбогенный фенотип эндотелия [26, 210]. В дополнение к барьерному компоненту обсуждается влияние сулодексида на протеолитические системы: показано ингибирующее действие на секрецию и активность ММР-9, что потенциально важно для замедления деградации коллагенового матрикса и ремоделирования венозной стенки при хронических сосудистых заболеваниях [181]. Поскольку матриксные металлопротеиназы активно вовлечены в ремоделирование вен и хроническое воспаление тканей при ХЗВ, данный механизм патогенетически коррелирует с задачей фармакотерапии при прогрессирующем заболевании [51, 82].

Клиническая доказательная база сулодексида при ХЗВ систематизирована в мета-анализах: в систематическом обзоре и мета-анализе (*Advances in Therapy*, 2020) показано, что сулодексид улучшает симптомы и клинические признаки хронической венозной болезни при приемлемом профиле безопасности [53]. Дополнительно в обзорной статье Carroll и соавт. (2019) обсуждены клинические применения сулодексида при венозной патологии и возможные механизмы его

действия [74]. Для язвенного компонента ХЗВНК интерес представляют данные сетевого мета-анализа (2021), сравнивавшего сулодексид и другие препараты у пациентов с венозными язвами: сулодексид демонстрировал эффективность, сопоставимую или превосходящую некоторые альтернативы, хотя авторы подчеркивали необходимость дальнейших РКИ для уточнения сравнительной эффективности [211]. Системная антитромботическая/антитромбовоспалительная активность сулодексида подтверждается крупным РКИ SURVET по вторичной профилактике рецидива венозных тромбоэмболических осложнений [35].

В клинических рекомендациях сулодексид занимает определённое место как дополнительный терапевтический вариант. В частности, указана возможность его перорального применения (250 или 500 ЛЕ 2 раза в день) для уменьшения гиперпигментации после склерооблитерации телеангиэктазий и ретикулярных вен, хотя уровень доказательности по этому показанию остаётся ограниченным и требует дальнейшего уточнения. Кроме того, в рекомендациях упоминается его использование в составе периоперационной терапии в сочетании с МОФФ [13].

Такое сочетание выглядит логичным с патогенетической точки зрения. МОФФ в большей степени влияет на клинические симптомы и воспалительный компонент заболевания, тогда как сулодексид может дополнительно воздействовать на эндотелий и микроциркуляцию, особенно в ситуациях, когда преобладают воспалительные изменения и признаки эндотелиальной дисфункции [65, 181, 210]. На практике это позволяет рассматривать сулодексид либо как дополнение к базовой терапии, либо как один из вариантов выбора у пациентов с выраженным воспалительным компонентом, хроническим отёком и признаками нарушения функции эндотелия, а также в период восстановления после вмешательств, когда важно не только уменьшить симптомы, но и ускорить обратное развитие воспалительных изменений в тканях. Данный вопрос изучен недостаточно и требует дальнейших исследований [115].

Помимо системной терапии важно отметить местные лекарственные средства. В реальной практике именно топические препараты часто становятся

первой линией помощи пациента и влияют на комплаентность к лечению в целом. В обзорах по местному лечению подчеркивается, что приверженность к компрессии и системной фармакотерапии у части пациентов недостаточна, а значит, локальная терапия может выступать как доступный и психологически приемлимый инструмент снижения симптомов и поддержания участия пациента в лечении [11, 20].

В клинических рекомендациях сформулирована важная позиция: местное применение флеботропных лекарственных средств имеет целью купирование веноспецифических симптомов, а при бессимптомном течении ХЗВ их назначение не рекомендуется; отдельно обсуждается, что препараты на основе эсцина, гепарина и эссенциальных фосфолипидов после склеротерапии и чрескожной лазерной коагуляции телеангиэктазий/ретикулярных вен могут способствовать более быстрому исчезновению сосудов и уменьшать частоту экхимозов, флебитов, гиперпигментации и неоваскулогенеза [110, 177].

Таким образом, местная терапия встраивается в общий алгоритм по двум показаниям: облегчение симптомов при ХЗВ и оптимизация локальных тканевых реакций и нежелательных явлений после мини-инвазивных процедур.

В этой рамке гель на основе гепарина, эсцина и эссенциальных фосфолипидов представляет интерес именно потому, что сочетает компоненты с потенциальным противоотечным и противовоспалительным действием, а наличие эссенциальных фосфолипидов рассматривается как механизм формирования липосомальных структур и повышения пенетрации действующих веществ в более глубокие слои кожи [9, 11]. Исторически ключевой массив данных по сочетанию «эсцин + эссенциальные фосфолипиды» был получен в исследованиях микроциркуляции: показаны изменения показателей транскутанного кислородного напряжения ($TcPO_2/TcPCO_2$), кожной перфузии и параметров венозной микроангиопатии на фоне местного лечения, что интерпретировалось как улучшение питания ткани и потенциальное снижение риска венозной язвенной трансформации при микроангиопатии [47, 76, 133, 231, 236]. Эти эффекты согласуются с общим представлением о том, что при ХЗВ симптомы и

трофические изменения частично обусловлены микрососудистыми нарушениями и тканевой гипоксией на фоне венозной гипертензии, а значит, местные средства, влияющие на микроциркуляцию, могут давать клинически заметный вклад в симптомный контроль и комфорт пациента. Дополнительная клиническая ниша местной терапии – ранний послеоперационный период и период после малоинвазивных процедур. В обзорах и клинических исследованиях обсуждается роль местных препаратов для ускорения разрешения гематом, уменьшения болевой чувствительности, снижения выраженности воспалительной реакции в зоне вмешательства, а также для уменьшения частоты послеоперационных нежелательных явлений при эстетических вмешательствах (телеангиэктазии/ретикулярные вены) [11].

Если собрать описанное в единую патогенетически ориентированную конструкцию, то фармакотерапия ХЗВ становится мостом между гемодинамической причиной и тканевыми последствиями заболевания. МОФФ обеспечивает доказанный клинический эффект по симптомам и качеству жизни, потенциально снижая выраженность эндотелиальной активации и отдельных воспалительных медиаторов; стадийная длительность курса позволяет согласовать фармакологическое воздействие с выраженностью тканевого компонента патогенеза, а сулодексид усиливает эндотелиопротективный и матрикс-модулирующий эффекты терапии, что особенно важно при устойчивых воспалительных/микроциркуляторных нарушениях.

Хирургическое лечение ВБВНК направлено на устранение ключевого патогенетического механизма – патологического венозного рефлюкса, поддерживающего хроническую венозную гипертензию, эндотелиальную дисфункцию, веноспецифическое воспаление и микроциркуляторные нарушения. Современная концепция лечения исходит из того, что клинические проявления заболевания (боль, тяжесть, венозный отёк, кожные изменения и язвы) формируются как результат длительного гемодинамического дисбаланса, сопровождающегося воспалительным ремоделированием венозной стенки и тканей, а потому устранение рефлюкса рассматривается как необходимое условие

стойкого клинического улучшения и профилактики прогрессирования заболевания [110, 177].

За последние два десятилетия эндовенозные методы лечения практически вытеснили открытую хирургию при лечении варикозной болезни. Эндовенозная лазерная облитерация и радиочастотная абляция признаны методами первой линии при наличии стволового рефлюкса при условии доступности технологии и достаточной экспертизы оператора [13, 110, 177]. Эти методы обеспечивают сопоставимую или более высокую частоту окклюзии по сравнению с классическим стриппингом, при меньшей инвазивности, возможности выполнения под местной анестезией, более быстром восстановлении и лучшем профиле переносимости [59, 220].

ЭВЛО представляет собой метод эндотермической абляции, при котором лазерная энергия доставляется в просвет несостоятельной вены через световод с формированием контролируемого термического повреждения венозной стенки. Результатом является окклюзия с последующим фиброзированием и выключением сегмента из кровотока [1]. Устранение рефлюкса приводит к снижению венозной гипертензии, нормализации микроциркуляции и уменьшению воспалительной активности в тканях, что клинически проявляется регрессом симптомов и улучшением качества жизни [58].

Качество и воспроизводимость результатов ЭВЛО в значительной степени определяются этапом дооперационного ультразвукового картирования. Современные рекомендации подчёркивают необходимость детальной оценки источников рефлюкса, включая приустьевые сегменты, добавочные стволы (прежде всего переднюю добавочную большую подкожную вену – AASV), перфоранты, а также признаков центральной венозной обструкции [13, 110]. Недооценка этих компонентов является одной из ведущих причин клинического рецидива после технически успешной облитерации ствола [19, 62, 157, 233].

Рецидив варикозной болезни после ЭВЛО следует рассматривать как результат неполной гемодинамической коррекции. Наиболее частыми механизмами являются сохранение или развитие рефлюкса по AASV,

персистирующая несостоятельность клинически значимых перфорантов, а также наличие илиофemorальной венозной обструкции, при которой поверхностный рефлюкс выполняет компенсаторную функцию [157, 233, 283, 287]. В этих условиях устранение только стволового рефлюкса не обеспечивает стойкого клинического эффекта, а симптомы и варикозная трансформация притоков могут сохраняться или рецидивировать [233]. Современные данные подтверждают, что у пациентов с сочетанием варикозной болезни и подвздошной венозной обструкции комбинированный подход, включающий коррекцию центральной обструкции и лечение поверхностного рефлюкса, обеспечивает лучшие клинические и качественные показатели по сравнению с изолированной ЭВЛО [283].

Технические параметры ЭВЛО существенно влияют на эффективность и профиль осложнений. Современная практика ориентирована на использование лазеров с длиной волны 1470 нм и радиальных световодов, обеспечивающих более равномерное распределение энергии и меньшую выраженность боли и экхимозов при сохранении высокой частоты окклюзии [24, 56, 126, 213, 270]. Метаанализы и систематические обзоры последних лет демонстрируют преимущество ЭВЛО 1470 нм по сравнению с 980 нм как по анатомической эффективности, так и по профилю переносимости [56, 265, 270]. Новые данные по длине волны 1940 нм показывают сопоставимую эффективность и потенциальное снижение болевого синдрома, однако ключевыми факторами успеха остаются тип световода, линейная плотность энергии и качество тумесцентной анестезии [1, 52, 274].

Послеоперационные осложнения ЭВЛО в большинстве случаев носят локальный и транзиторный характер и включают боль, гиперпигментацию, вторичные телеангиэктазии. Более редкими, но клинически значимыми являются тромботические осложнения, включая термоиндуцированные тромбозы (ЕНИТ). Современные руководства подчёркивают необходимость корректной техники приустьевого сегмента, стратификации риска и персонифицированного ультразвукового контроля [138, 145, 279].

В отношении ультразвукового наблюдения после ЭВЛО сформировался дифференцированный подход. Рутинное раннее ультразвуковое исследование у бессимптомных пациентов низкого риска не рекомендуется, тогда как у пациентов с клиническими симптомами, повышенным тромботическим риском или технически сложным вмешательством ранний УЗ-контроль остаётся обязательным [110, 138, 177]. В более поздние сроки ультразвуковое исследование показано при неполном клиническом эффекте, возврате симптомов или подозрении на рецидив с целью выявления AASV-рефлюкса, реканализации, несостоятельных перфорантов или признаков центральной обструкции [233].

Даже при технически успешной ЭВЛО ранний послеоперационный период сопровождается локальным воспалительным ответом, который определяет выраженность боли, отёка и снижение качества жизни в первые недели после вмешательства [8]. В этом контексте адьювантная фармакотерапия рассматривается как средство улучшения клинического восстановления. Систематические обзоры и клинические исследования показывают, что применение МОФФ после эндовенозных вмешательств ассоциировано со снижением болевого синдрома, более быстрым регрессом венозных симптомов и улучшением показателей качества жизни в раннем послеоперационном периоде [141, 142, 143, 201]. При этом МОФФ не оказывает влияния на формирование анатомической окклюзии вены. Его действие связано преимущественно со снижением выраженности веноспецифического воспаления и уменьшением проницаемости микроциркуляторного русла, что во многом определяет субъективное восприятие пациентами результатов лечения [141, 142, 143, 201].

Сулодексид, в свою очередь, рассматривается как препарат с выраженным патогенетическим потенциалом за счёт эндотелиопротективного и противовоспалительного действия. В современных обзорах подчёркивается значение повреждения эндотелиального гликокаликса и эндотелиальной дисфункции при хронических заболеваниях вен, при этом показано, что сулодексид способен оказывать влияние на эти процессы, снижая воспалительную активность и улучшая показатели микроциркуляции [53, 181]. Несмотря на

ограниченное количество данных о его применении непосредственно после ЭВЛО, с учётом патогенетических механизмов оправдано его использование у пациентов с выраженным отёком, кожными изменениями и признаками воспалительного фенотипа, в качестве дополнительного компонента терапии при индивидуальном подходе к лечению.

Таким образом, ЭВЛО является высокоэффективным и патогенетически обоснованным методом хирургического лечения варикозной болезни вен нижних конечностей. Стойкий клинический успех определяется не только фактом окклюзии ствола, но и полнотой гемодинамической коррекции, корректным ультразвуковым мониторингом и рациональным управлением послеоперационными симптомами. Интеграция технически оптимизированной ЭВЛО с индивидуальным ультразвуковым контролем и адъювантной фармакотерапией позволяет повысить качество жизни пациентов и снизить риск клинического рецидива.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общие характеристики дизайна исследования, клинического материала, базы данных и объектов исследования

Настоящее исследование было спланировано и реализовано как комплексное многоэтапное клинико-экспериментальное исследование, включающее клиническую и экспериментальную части, объединённые единой патогенетической концепцией.

Дизайн исследования был ориентирован на углублённое изучение хронических заболеваний вен нижних конечностей с позиций взаимосвязи клинических проявлений, показателей качества жизни, биохимических маркеров веноспецифического воспаления и эндотелиальной дисфункции, а также молекулярно-генетических особенностей пациентов. Выбранный дизайн позволял оценивать как статические характеристики заболевания, так и динамику изучаемых показателей в процессе лечения и наблюдения.

Клиническая часть исследования носила проспективный наблюдательный характер и основывалась на последовательном включении пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей. Формирование клинического материала осуществлялось в соответствии с заранее утверждённым протоколом исследования.

Всего в клиническую часть исследования были включены 420 пациентов. Контрольную группу составили 40 человек без клинических и ультразвуковых признаков варикозной болезни вен нижних конечностей. Основную группу сформировали 380 пациентов с ВБВНК клинических классов С2–С6 по классификации CEAP. Объём выборки определялся на этапе планирования исследования. Расчёт проводился с использованием стандартных методов оценки мощности исследования при сравнении независимых групп. В качестве ключевого параметра использовалась ожидаемая разница уровней биохимических маркеров между группами пациентов с различной степенью тяжести заболевания. При

уровне статистической значимости $\alpha=0,05$ и мощности исследования 80% минимально необходимый объём выборки составил не менее 350 человек. С учётом возможных потерь и повышения достоверности результатов в исследование было включено 420 пациентов.

В зависимости от выбранной лечебной тактики пациенты основной группы были разделены на две принципиально различные когорты: группу консервативного лечения и группу оперативного лечения. Такое разделение являлось методологически значимым и определяло последующую структуру анализа клинических, инструментальных и лабораторных данных.

В группу консервативного лечения были включены 200 пациентов с ВБВНК. В рамках данной группы пациенты распределялись по вариантам терапии в зависимости от используемого лечебного воздействия. Применялась изолированная компрессионная терапия, фармакотерапия микронизированной очищенной фракцией флавоноидов (МОФФ), фармакотерапия сулодексидом, а также комбинированная фармакотерапия, включавшая МОФФ и сулодексид.

Компрессионная терапия выполнялась с использованием медицинского компрессионного трикотажа II класса компрессии. В качестве целевого уровня компрессии принимали градуированное давление 23–32 мм рт. ст. на уровне лодыжки, соответствующее II классу (CCL/RAL) медицинского компрессионного трикотажа.

У всех пациентов применялись компрессионные чулки с градуированной компрессией (максимальная компрессия в дистальных отделах с постепенным снижением проксимально).

Подбор трикотажа осуществляли индивидуально по стандартным антропометрическим измерениям нижней конечности (окружность лодыжки и голени, при необходимости – окружность бедра, а также длина конечности) с выбором размера согласно размерной сетке производителя. Компрессионный трикотаж рекомендовали использовать ежедневно в дневное время на протяжении всего курса лечения продолжительностью 2 месяца; надевание выполняли утром до значимой ортостатической нагрузки, снятие – вечером, не менее 10 часов в

сутки.

МОФФ назначали в дозе 1000 мг в сутки, сулодексид – в дозе 250 ЛЕ 2 раза в сутки. Во всех подгруппах консервативного лечения продолжительность курса компрессионной терапии и/или фармакотерапии составляла 2 месяца.

Группу оперативного лечения составили 180 пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей, которым по клиническим показаниям выполнялось хирургическое вмешательство в объёме эндовенозной лазерной облитерации. После выполнения ЭВЛО пациенты распределялись по вариантам послеоперационного ведения. В первой подгруппе проводилось только хирургическое лечение без дополнительной фармакотерапии. Во второй подгруппе пациентам назначалась фармакотерапия МОФФ, в третьей – сулодексид, в четвёртой применялась комбинированная фармакотерапия МОФФ и сулодексидом. Продолжительность фармакотерапии также составляла 2 месяца. Всем пациентам после оперативного вмешательства рекомендовалось использование компрессионного трикотажа в течение 7 дней после операции. Распределение пациентов по группам представлено на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Верификация диагноза хронических заболеваний вен нижних конечностей у пациентов осуществлялась на основании комплексной оценки субъективных жалоб, данных объективного клинического обследования и результатов ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей. Диагностический алгоритм был стандартизирован и применялся на этапе скрининга, включения в исследование, а также на всех контрольных визитах динамического наблюдения.

При скрининге и в ходе последующих визитов выполнялась целенаправленная оценка веноспецифических жалоб, характерных для хронических заболеваний вен. Анализовались наличие и выраженность ощущения тяжести в нижних конечностях, болевого синдрома, судорог икроножных мышц, чувства «усталости» ног, усиливающегося к концу дня или при длительном пребывании в вертикальном положении. Дополнительно оценивались жалобы на венозный отёк, чувство распирания, зуд кожи, жжение, парестезии, а также симптомы, ассоциированные с кожными проявлениями хронической венозной недостаточности, включая гиперпигментацию, индурацию подкожной клетчатки, экзематозные изменения и наличие трофических нарушений.

Объективное клиническое обследование включало осмотр нижних конечностей в положении пациента стоя с оценкой наличия и выраженности варикозно расширенных вен, степени венозного отёка, изменений кожных покровов и подкожной клетчатки. Клинический класс заболевания определялся в соответствии с международной классификацией CEAP. В рамках клинической части исследования включались пациенты с варикозным расширением вен нижних конечностей клинических классов C2–C6.

В амбулаторной флебологической практике особое значение имеет унификация диагностических подходов и стандартизация условий проведения УЗИ, что обеспечивает сопоставимость данных и воспроизводимость результатов. С учётом указанных требований, в настоящем исследовании использовалась портативная ультразвуковая система GE LOGIQ V2 (GE Healthcare, Китай;

регистрационное удостоверение РЗН 2016/5231), отвечающая современным требованиям к визуализации венозной системы.

Ультразвуковое исследование выполняли с использованием линейного датчика 12L-RS с диапазоном частот 4,2–13,0 МГц, который применяли для оценки поверхностных и перфорантных вен, а также бедренно-подколенного сегмента. Для исследования глубоких вен, а также вен малого таза и забрюшинного пространства, особенно у пациентов с избыточной массой тела, использовали конвексный датчик 4C-RS с диапазоном частот 2,0–5,0 МГц. Такое сочетание датчиков позволяло проводить исследование с учётом анатомических особенностей пациента без снижения качества диагностики.

Обследование вен нижних конечностей проводили преимущественно в вертикальном положении пациента, что создавало физиологическую нагрузку на венозную систему и позволяло более надёжно выявлять патологический венозный рефлюкс (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Выполнение УЗДС вен нижних конечностей

Для более точной оценки состояния глубоких вен и их проходимости исследование дополнительно проводили в горизонтальном положении пациента. Такой комбинированный подход позволял более точно оценить как функциональные, так и структурные изменения венозной системы.

При проведении ультразвукового исследования использовали стандартный набор диагностических режимов. В-режим обеспечивал детальную визуализацию анатомии венозной системы нижних конечностей, позволяя определить ход вен, их диаметр, глубину залегания и морфологические особенности стенки. Кроме того, В-режим применяли для предварительного выявления сегментов с предполагаемой функциональной несостоятельностью, подлежащих дальнейшему доплеровскому анализу.

Компрессионные пробы использовали для оценки проходимости вен и исключения внутрисосудистых дефектов наполнения. Для анализа кровотока применяли цветное доплеровское картирование и энергетический доплер, обеспечивающие качественную оценку направления и характера кровотока. Количественную оценку скорости и длительности венозного рефлюкса выполняли с использованием импульсного (спектрального) доплера.

Критерием патологического венозного рефлюкса считали наличие ретроградного кровотока продолжительностью более 0,5 секунды в поверхностных венах нижних конечностей, глубокой вене бедра и глубоких венах голени. Для общей бедренной, бедренной и подколенной вен пороговое значение патологического рефлюкса составляло более 1,0 секунды. При этом эпизодический или кратковременный рефлюкс, не ассоциированный с зонами патологической венозной ёмкости и не имеющий клинической корреляции с проявлениями варикозной болезни, не рассматривался как клинически значимый. Интерпретация данных о несостоятельности перфорантных вен проводилась индивидуально и основывалась на совокупности ультразвуковых и клинических критериев. Оценивали локализацию перфорантной вены относительно варикозно-изменённых сегментов, её диаметр, протяжённость и соответствие выраженности варикозной трансформации. Такой подход обусловлен неоднозначностью

литературных данных о роли перфорантного рефлюкса в формировании гемодинамических нарушений при хронических заболеваниях вен.

Для структурированного и наглядного представления индивидуальных анатомических и гемодинамических особенностей венозной системы результаты ультразвукового исследования фиксировали в виде графических схем (Рисунок 3). Это облегчало планирование хирургического вмешательства и обеспечивало преемственность между диагностическим и лечебным этапами.

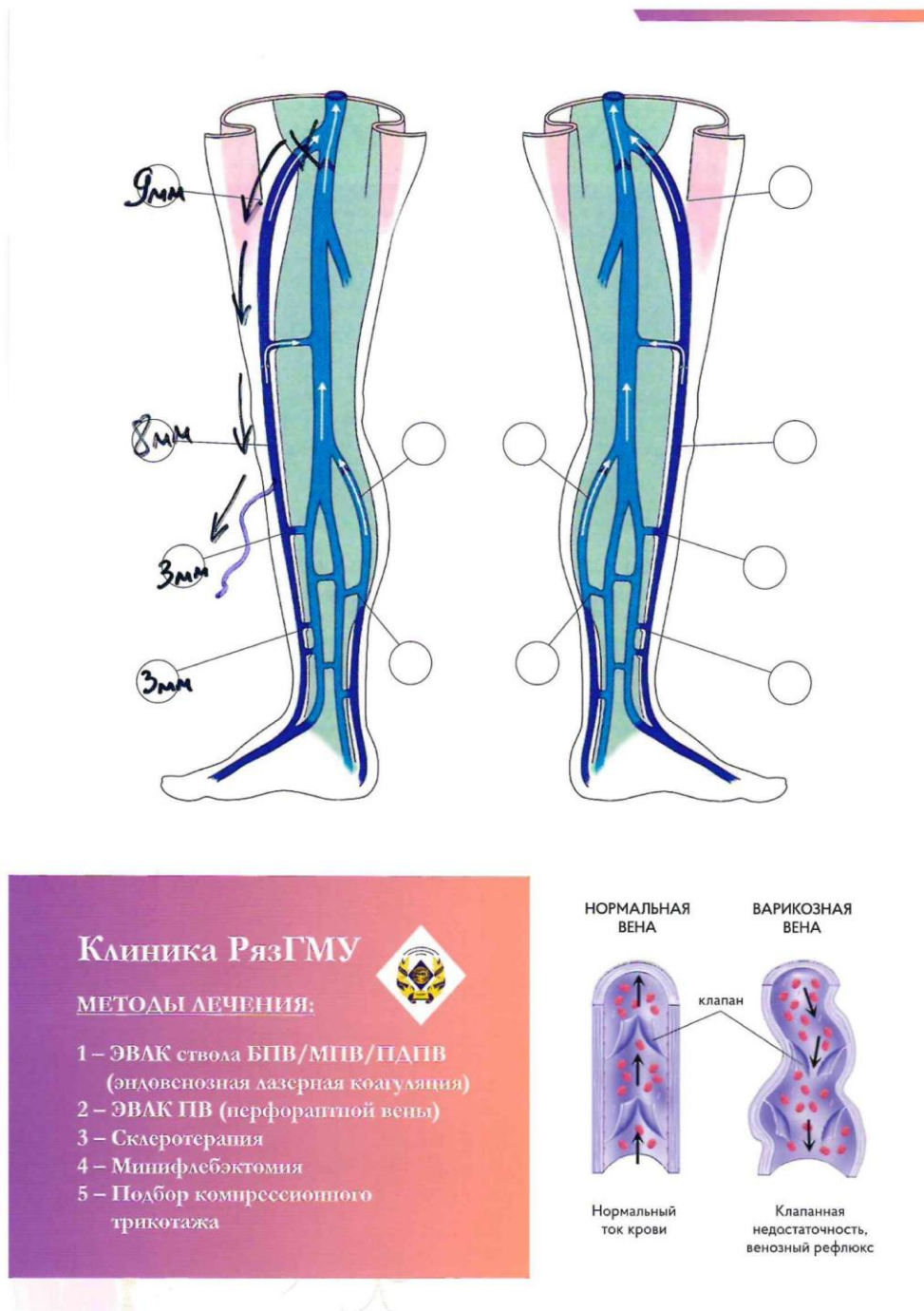


Рисунок 3 – Графическая схема плана оперативного вмешательства

Ультразвуковое исследование также использовали в качестве инструмента динамического контроля, позволяющего оценивать безопасность и эффективность хирургического лечения варикозной болезни вен нижних конечностей на этапах предоперационной подготовки, выполнения вмешательства и послеоперационного наблюдения.

Формирование клинической выборки осуществлялось в строгом соответствии с расширенными критериями включения, невключения и исключения.

Критериями включения являлись:

- наличие подписанной и датированной пациентом Формы информированного согласия и информационного листка пациента;
- возраст пациентов старше 18 лет на момент подписания информированного согласия;
- наличие варикозного расширения вен нижних конечностей клинических классов С2–С6 по классификации CEAP;

Критериями невключения являлись:

- отягощённый аллергологический анамнез;
- гиперчувствительность к компонентам исследуемых лекарственных препаратов,
- перенесённое инвазивное лечение (склеротерапия, флебэктомия, термические методы лечения) по поводу ВБВНК в анамнезе;
- тромбоз, флебит или тромбофлебит глубоких и поверхностных вен нижних конечностей в анамнезе;
- гемодинамически значимые заболевания периферических артерий;
- острая или хроническая почечная недостаточность и/или печёночная недостаточность
- сахарный диабет;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- хронический гастрит в стадии обострения;

- нарушения системы свёртывания крови и фибринолиза;
- приём флеботропных препаратов менее чем за 3 месяца до скрининга;

Критериями исключения являлись:

- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании либо возникновение обстоятельств, препятствующих продолжению участия или способных повлиять на достоверность получаемых результатов;
- нарушение пациентом протокола исследования;
- любые иные состояния или обстоятельства, которые могли представлять риск для пациента или оказывать влияние на результаты исследования.

Все клинические, инструментальные и лабораторные данные систематизировались в электронной базе данных, созданной специально для настоящего исследования. Ведение базы данных осуществлялось с обязательным контролем полноты и корректности внесения информации.

Наблюдение пациентов в рамках настоящего исследования осуществлялось поэтапно в соответствии с заранее определённым графиком визитов, что обеспечивало стандартизированный сбор клинических, инструментальных и лабораторных данных, а также контроль эффективности и безопасности проводимой терапии. Визит включения (Визит 0) являлся исходной точкой исследования. На данном этапе у пациентов получали письменное информированное согласие на участие в исследовании. В ходе визита выполнялись опрос и сбор анамнеза основного и сопутствующих заболеваний, регистрация сведений о лекарственных препаратах, принимавшихся в течение трёх месяцев, предшествующих включению в исследование, а также физикальный осмотр и оценка жизненно важных показателей. Также проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей, исходная оценка биохимического и генетического статуса, определение качества жизни с использованием валидированных опросников CIVIQ-20 и SF-36. Непосредственно в день включения в исследование пациентам начинали лечение, предусмотренное протоколом, с обязательной регистрацией возможных нежелательных и серьёзных нежелательных явлений.

Дальнейшее наблюдение включало контрольный визит на 7-й день от начала лечения (Визит 1), в ходе которого оценивали клиническое состояние пациентов, переносимость лечения, показатели жизненно важных функций и данные ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей, а также осуществляли регистрацию сопутствующей терапии и нежелательных явлений. Через 1 месяц от начала лечения (Визит 2) проводилась промежуточная оценка эффективности терапии, включавшая физикальный осмотр, УЗИ венозной системы и повторную оценку качества жизни пациентов, оценку нежелательных явлений (НЯ) и послеоперационных осложнений. По завершении курса терапии, через 2 месяца от момента включения (Визит 3), выполняли комплексную оценку состояния венозной системы с использованием УЗДС, повторное определение биохимических показателей, регистрацию нежелательных явлений и оценку качества жизни. Отдалённые результаты лечения оценивали через 12 месяцев наблюдения, что позволяло определить устойчивость клинического эффекта и безопасность терапии в длительной перспективе. На данном этапе выполнялись физикальный осмотр, УЗДС вен нижних конечностей, повторная оценка биохимического статуса и итоговая оценка качества жизни с использованием опросников CIVIQ-20 и SF-36 (Таблица 1).

Таблица 1 – График визитов и объём обследования пациентов

Процедуры	Визит 0 – V0 (включение, День 1)	Визит 1 – V1 (7-й день ±1)	Визит 2 – V2 (1 месяц ±3 дня)	Визит 3 – V3 (2 месяца ±3 дня)	Визит 4 – V4 (12 месяцев ±7 дней)
Получение письменного информированного согласия	X				
Сбор анамнеза основного и сопутствующих заболеваний	X				
Демографические и антропометрические данные (возраст, рост, масса тела, ИМТ)	X				
Физикальный осмотр, оценка клинических симптомов	X	X	X	X	X
Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей	X	X	X	X	X
Определение уровня биохимических маркеров	X			X	X
Определение уровня генетических маркеров	X				
Оценка качества жизни (CIVIQ-20, SF-36)	X		X	X	X
Регистрация сопутствующей терапии	X	X	X	X	X
Регистрация нежелательных явлений (НЯ) и серьёзных нежелательных явлений (СНЯ)	X	X	X	X	X
Контроль приверженности лечения		X	X	X	
Оценка отдалённых результатов лечения					X

Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации. Все пациенты подписывали информированное согласие до включения в исследование. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (№9 от 10.03.2020). Исследование зарегистрировано в Регистре методов лечения хронических заболеваний вен (RRT_CVD 2.023), что обеспечивало прозрачность дизайна и воспроизводимость полученных результатов.

2.2 Оценка качества жизни пациентов

Оценка качества жизни была включена в клиническую часть исследования как обязательный компонент комплексной характеристики состояния пациентов с ХЗВ и использовалась для стандартизированной количественной оценки влияния веноспецифических симптомов и функциональных ограничений на повседневную активность, эмоциональное состояние и социальное функционирование. Применение валидированных опросников качества жизни позволяет объективизировать субъективные проявления заболевания и сопоставимо отслеживать их динамику во времени, в том числе в контексте проводимых лечебных вмешательств и последующего наблюдения.

В исследовании применялись два инструмента: специализированный веноспецифический опросник CIVIQ-20 (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire – 20) и универсальный (неспецифический) опросник SF-36 Health Status Survey. Комбинированное использование специализированного и общего опросника соответствует общепринятому подходу в клинических исследованиях хронических заболеваний вен: CIVIQ-20 обеспечивает высокую чувствительность к изменениям веноспецифических симптомов и функциональных ограничений, тогда как SF-36 позволяет оценить влияние заболевания на общий физический и психологический компоненты здоровья и сопоставить данные с результатами в

других нозологиях и популяциях.

Опросник CIVIQ-20 представляет собой самооценочный инструмент, разработанный для пациентов с ХЗВ и ХВН; он применяется как до, так и после лечения, включая консервативные и хирургические методы, и обладает подтверждёнными психометрическими характеристиками (валидность, надёжность, чувствительность к изменениям) [159]. Русскоязычная версия CIVIQ-20 использовалась в соответствии с утверждённым переводом; период ретроспективной оценки составляет последние 4 недели, что прямо отражено в формулировках вопросов опросника.

Структурно CIVIQ-20 включает 20 вопросов, каждый из которых оценивается по 5-балльной шкале выраженности влияния симптомов/ограничений (варианты ответа от 1 до 5). Минимально возможная сумма баллов составляет 20, максимально возможная – 100. В используемой версии шкалы более низкие значения соответствуют меньшему негативному влиянию заболевания на качество жизни (лучшее состояние), более высокие – большему ухудшению качества жизни. Вопросы охватывают несколько смысловых областей: болевые проявления, влияние симптомов на повседневную активность/физическое функционирование, а также психоэмоциональные и социальные аспекты, что обеспечивает комплексную оценку веноспецифического качества жизни. В тексте опросника фиксируется единая инструкция по заполнению: пациент выбирает один вариант ответа по каждому пункту, отражающий степень влияния проблем с ногами в течение последних 4 недель; при этом предусмотрены градации от отсутствия влияния до выраженного/максимального влияния.

Для количественной стандартизации результатов CIVIQ-20 в исследовании рассчитывался обобщённый индекс (Global Index Score, GIS). Расчёт выполнялся по формуле: $GIS = ((S - 20) / 80) \times 100$, где GIS – глобальный индекс CIVIQ-20, S – сумма баллов по всем 20 вопросам (диапазон 20–100). При таком пересчёте значение GIS принимает диапазон от 0 до 100, где 0 соответствует наилучшему возможному уровню веноспецифического качества жизни (минимальная сумма баллов 20), а 100 – наихудшему (максимальная сумма баллов 100). Использование

глобального индекса облегчает сопоставление результатов между пациентами и группами и рекомендовано для анализа лечения и динамики во времени, включая многоцентровые и международные исследования [159, 216].

Анкетирование CIVIQ-20 проводилось самостоятельно пациентом после получения стандартных инструкций. Заполнение выполнялось до проведения клинических процедур визита, в спокойной обстановке, без ограничения времени. Контроль полноты заполнения осуществлялся исследователем: проверялось наличие ответа на каждый пункт, при этом исследователь не интерпретировал вопросы за пациента и не влиял на выбор ответов, что снижало риск информационного смещения. Данные опросника вносились в электронную базу с последующим вычислением суммы баллов и GIS по заданному алгоритму.

Для оценки общего (неспецифического) качества жизни использовался опросник SF-36 Health Status Survey, относящийся к широко применяемым инструментам оценки качества жизни в различных областях медицины и позволяющий сравнивать результаты между нозологическими группами и популяциями [63, 122, 173]. Русскоязычная форма SF-36 использовалась в стандартном варианте; вопросы также ориентированы на оценку состояния за последние 4 недели, что соответствует общепринятой методологии SF-36.

Опросник SF-36 включает 36 пунктов, которые формируют восемь шкал: физическое функционирование (Physical Functioning, PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical, RP), интенсивность боли (Bodily Pain, BP), общее состояние здоровья (General Health, GH), жизненная активность/энергичность (Vitality, VT), социальное функционирование (Social Functioning, SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional, RE), психическое здоровье (Mental Health, MH). Для каждой шкалы рассчитывается показатель от 0 до 100, где более высокие значения соответствуют более высокому уровню качества жизни и лучшему состоянию здоровья. В используемой методике также предусмотрено получение двух обобщающих компонентов: физического и психологического (ментального) компонентов здоровья.

Обработка SF-36 выполнялась в соответствии с алгоритмом, включающим суммирование баллов по соответствующим вопросам, их перекодирование (при необходимости) и пересчёт в стандартизированную шкалу 0–100 по установленным формулам для каждой из восьми шкал. Методика расчётов и интерпретации показателей (включая формулы пересчёта и описание шкал) соответствовала инструкции, приложенной к русскоязычной версии SF-36, используемой в исследовании.

Анкетирование SF-36 проводилось одновременно с CIVIQ-20: пациент заполнял опросники самостоятельно после инструктажа, до выполнения лечебных процедур визита, без ограничения времени. Корректность заполнения контролировалась исследователем по принципу проверки полноты (наличие ответов на пункты), без вмешательства в содержание ответов. Результаты заносились в электронную базу данных. Далее выполнялся расчёт баллов по восьми шкалам и обобщающих показателей физического и психологического компонентов здоровья согласно установленному протоколу обработки.

Полученные показатели качества жизни (CIVIQ-20: сумма баллов и GIS; SF-36: восемь шкал и обобщающие компоненты) рассматривались как количественные переменные для последующего статистического анализа в рамках клинической части исследования, а также как ключевые клинико-ориентированные показатели динамики состояния пациентов во времени.

2.3 Оценка биохимического и генетического статуса пациентов

Биохимический и молекулярно-генетический блок исследования был направлен на количественную оценку системных маркеров веноспецифического воспаления, эндотелиальной дисфункции, ангиогенеза и протеолитического ремоделирования внеклеточного матрикса, а также на определение аллельных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в генах-кандидатах, функционально связанных с указанными патогенетическими звеньями. В качестве биохимических показателей определяли пять маркеров: E-селектин, MCP-1,

VEGF-A, MMP-2 и MMP-9, что обеспечивало оценку сразу нескольких ключевых каскадов – адгезии и активации эндотелия, хемотаксиса моноцитов/макрофагов, ангиогенеза и матриксной деградации. Перечень этих маркеров был заранее задан протоколом лабораторного блока и использовался как унифицированная панель для сопоставления с клиническими параметрами и показателями качества жизни. Забор биологического материала выполняли из периферической вены в асептических условиях с последующим получением сыворотки для иммунологического анализа и цельной крови для выделения ДНК. Для минимизации преаналитической вариабельности соблюдался единый алгоритм подготовки образцов: исключались образцы с выраженным гемолизом, поскольку гемолизирующая проба способна существенно исказить результаты количественного определения белковых аналитов.

Важным этапом подготовки образцов было их аликвотирование, то есть разделение на несколько порций до замораживания. Это позволяло избежать повторных циклов «заморозка–разморозка», которые могут ухудшать качество анализа белковых маркеров.

Количественное определение показателей проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа по типу «сэндвич» (ELISA) с использованием стандартных коммерческих наборов (Abfrontier Human ELISA Kit, Южная Корея).

Перед началом анализа все реагенты и образцы доводили до комнатной температуры (18–25 °С), что необходимо для получения стабильных и сопоставимых результатов.

Для построения калибровочной кривой готовили серию стандартных растворов с известной концентрацией. Исходный стандарт растворяли, выдерживали при комнатной температуре и затем последовательно разводили, получая несколько точек в пределах рабочего диапазона, включая нулевую. Это позволяло корректно рассчитать концентрации исследуемых образцов.

После внесения всех компонентов реакцию останавливали стоп-реагентом, затем проводили измерение оптической плотности на планшетном ридере при

длине волны 450 ± 10 нм. Использовали оборудование, соответствующее стандартным требованиям для ИФА.

Для обеспечения воспроизводимости результатов строго контролировали условия проведения анализа, включая температуру и влажность в лаборатории, а также режимы инкубации, так как их колебания могут влиять на итоговые показатели.

Хранение образцов для ИФА осуществляли с учётом допустимых сроков и температурных режимов. Если анализ выполнялся в ближайшие дни, образцы допускалось хранить при $+4$ °С (краткосрочно); при необходимости более длительного хранения соблюдались режимы -20 °С (до 1 месяца) или -80 °С (до 2 месяцев) для снижения риска потери биологической активности аналитов и контаминации; перед анализом образцы выдерживали до достижения комнатной температуры. Дополнительно учитывали, что в рамках внутренней валидации производителем показана приемлемая пригодность сыворотки и плазмы, с указанием параметров извлечения и линейности, а также целевых значений коэффициента вариации при внутри- и межпланшетной воспроизводимости, что использовалось как ориентир качества постановки.

Генетическое исследование включало анализ 13 SNP в генах, вовлечённых в регуляцию ангиогенеза, эндотелиальной активации, воспалительного ответа, оксидативного стресса и ремоделирования внеклеточного матрикса. Панель генов и локусов включала: VEGFA rs2010963; SELE rs5361 и rs3917406; SELP rs6136; TIMP-1 rs4898; MMP9 rs11697325; SOD1 rs1799784; MMP1 rs1799750; MMP2 rs243865; COL1A1 rs1800012; NOS3 rs2070744; CRP rs1130864; EDN1 rs5370.

Объектом генотипирования служила геномная ДНК, выделенная из образцов периферической крови. После забора крови выполняли выделение ДНК стандартными лабораторными методами, обеспечивающими получение амплифицируемой ДНК, пригодной для последующего анализа в формате полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Генотипирование SNP проводили методом qPCR (ПЦР в реальном времени), который обеспечивает высокую аналитическую чувствительность и

специфичность и широко используется для аллель-дискриминации однонуклеотидных замен. В типовом рабочем цикле qPCR-генотипирования формировали реакцию смесь, содержащую матричную ДНК, праймеры/зонды к целевому локусу, ДНК-полимеразу и буферные компоненты, после чего амплификацию и регистрацию флуоресценции выполняли в термоциклере реального времени. Аллельные варианты определяли по характеру амплификационных кривых/сигналов аллель-специфических зондов с последующей автоматической и/или экспертной верификацией кластеризации генотипов. При необходимости контроля качества генотипирования оценивали полноту данных, долю неудачных определений, а также соответствие распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга в контрольной выборке как один из стандартных критериев корректности.

Статистическая обработка результатов генетического блока включала расчёт частот аллелей и генотипов, проверку соответствия закону Харди–Вайнберга, оценку ассоциаций SNP с наличием/тяжестью заболевания методами регрессионного анализа с расчётом отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Обработка данных выполнялась с использованием IBM SPSS Statistics 26; для оценки дискриминационных свойств моделей применяли ROC-анализ.

Таким образом, биохимический и генетический блоки были методически выстроены как взаимодополняющие: иммунологическое количественное определение белковых маркеров отражало текущую активность ключевых патогенетических процессов, тогда как генотипирование SNP фиксировало наследственно обусловленные особенности регуляции тех же каскадов (ангиогенез, воспаление, адгезия/активация эндотелия, матриксный протеолиз). Совокупность указанных процедур обеспечивала сопоставимость результатов между визитами и позволяла выполнять комплексный анализ взаимосвязей клинико-инструментальных данных с лабораторными показателями.

2.4 Методика экспериментальной части исследования

Несмотря на широкое использование системных биохимических маркеров для оценки активности воспалительных и ремоделирующих процессов при ВБВНК, анализ показателей в периферической крови отражает лишь обобщённый ответ организма и не всегда позволяет адекватно охарактеризовать локальные молекулярные процессы, протекающие непосредственно в стенке вены. Между тем именно венозная стенка является основным морфологическим и функциональным субстратом варикозной трансформации, в котором реализуются ключевые патогенетические механизмы заболевания – эндотелиальная активация, хроническое воспаление, протеолитическая деградация внеклеточного матрикса и ангиогенная перестройка.

В рамках клинико-биохимического блока настоящего исследования была выполнена количественная оценка системных уровней маркеров веноспецифического воспаления, эндотелиальной дисфункции, ангиогенеза и ремоделирования венозной стенки. Однако интерпретация этих данных требует учёта того, что концентрация белковых компонентов в крови формируется под влиянием множества факторов и не всегда прямо отражает интенсивность локальных тканевых процессов. В частности, повышение уровня маркеров в системной циркуляции может сохраняться даже после устранения локального патологического очага, что затрудняет оценку непосредственного эффекта хирургического вмешательства на молекулярном уровне.

В этой связи в настоящем исследовании было принято решение дополнить системный биохимический анализ экспериментальным блоком, направленным на определение экспрессии тех же биохимических маркеров непосредственно в стенке вены. Такой подход позволял перейти от косвенной оценки патогенетической активности к прямому изучению молекулярных изменений в ткани, являющейся мишенью заболевания и объектом хирургического воздействия. Использование идентичной панели маркеров для анализа крови и венозной стенки обеспечивало принципиальную сопоставимость получаемых

данных и создавало основу для комплексной интерпретации системных и локальных изменений.

Определение тканевой экспрессии маркеров веноспецифического воспаления и ремоделирования венозной стенки было направлено на количественную оценку активности эндотелия, интенсивности воспалительного ответа, степени протеолитической деградации компонентов внеклеточного матрикса и ангиогенной активации непосредственно в венозной стенке. Такой анализ позволяет рассматривать венозную стенку не как пассивную структуру, а как динамически активную ткань, участвующую в поддержании и прогрессировании патологического процесса.

Особое значение экспериментальный блок имел для оценки локального молекулярного эффекта эндовенозной лазерной облитерации. В отличие от системных показателей, которые могут изменяться медленно и отражать суммарную воспалительную нагрузку, анализ экспрессии маркеров в венозной стенке позволяет выявить непосредственные тканевые изменения, возникающие в ответ на лазерное воздействие. Это создаёт предпосылки для более точной оценки патогенетической эффективности вмешательства и обоснования его роли не только как механического метода устранения венозного рефлюкса, но и как способа модификации молекулярно-клеточных процессов в венозной стенке.

Таким образом, экспериментальная часть исследования была методически ориентирована на углублённое изучение локальных молекулярных изменений в стенке вены с использованием количественных методов белкового анализа. Сочетание системного и тканевого уровней оценки обеспечивало комплексный подход к изучению патогенеза варикозной болезни вен нижних конечностей и создавало основу для сопоставления клинических, лабораторных и морфо-молекулярных данных в рамках единой исследовательской модели.

Экспериментальный блок был ориентирован на количественную оценку тканевой экспрессии пяти биохимических маркеров: Е-селектина (SELE), MCP-1 (CCL2), VEGF-A, MMP-2 и MMP-9. Фрагменты венозной стенки получали интраоперационно в ходе хирургического лечения. У пациентов с варикозной

болезнью без лазерного воздействия образцы отбирали при выполнении минифлебэктомии варикозно-изменённых вен. У пациентов, перенёсших эндовенозную лазерную облитерацию, для анализа использовали сегменты вен, подвергшиеся лазерному воздействию и удалённые во время процедуры. В контрольной группе образцы венозной стенки получали от пациентов без клинических и ультразвуковых признаков варикозной болезни.

После извлечения фрагменты венозной стенки немедленно помещали в охлаждённый лизирующий буфер для предотвращения деградации белков и минимизации постэксцизионных изменений. До начала лабораторной обработки образцы хранили при низкой температуре в условиях, исключающих протеолитическое разрушение и потерю антигенной активности.

Гомогенизация и получение белковых лизатов

Подготовку образцов венозной стенки к анализу выполняли методом механической дезинтеграции. Вены измельчали и гомогенизировали с использованием ручного пестикового гомогенизатора Поттера в лизирующем буфере RIPA Lysis Buffer (Servicebio, Китай) в соотношении масса/объём 1:1. Для подавления активности эндогенных протеаз в реакционную смесь добавляли ингибиторы протеиназ.

Полученные гомогенаты центрифугировали, после чего надосадочную фракцию, содержащую растворимые белки, использовали для последующего анализа. Такой подход обеспечивал стандартизированное получение белковых лизатов, пригодных для электрофоретического разделения и иммунодетекции.

Электрофоретическое разделение и перенос белков

Количественную оценку экспрессии биохимических маркеров в венозной стенке проводили методом вестерн-блот. Электрофоретическое разделение белков осуществляли в 8% полиакриламидном геле для вертикального электрофореза, приготовленном по стандартному протоколу в соответствии с Общей фармакопейной статьёй «Электрофорез в полиакриламидном геле» (Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV издание), с использованием коммерческих буферных систем (Bio-Rad, США).

Перед электрофорезом образцы смешивали с буфером Laemmli 2x, содержащим 50 мМ β -меркаптоэтанола (Bio-Rad, США), и инкубировали при температуре 70 °С в течение 10 минут. В каждую ячейку геля вносили 20 мкг общего белка в объёме 20 мкл. Электрофорез выполняли при напряжении 100 В и силе тока 25 А в течение 90 минут с использованием источника питания EPDU 400 (Китай).

После завершения электрофоретического разделения белки переносили на нитроцеллюлозную мембрану с диаметром пор 0,45 мкм полусухим способом с применением автоматической системы Fast Semi-Dry (Китай) и буфера для переноса Transfer Buffer (США). Режим переноса подбирали с учётом молекулярной массы исследуемых белков.

Иммунодетекция и денситометрический анализ

Для предотвращения неспецифического связывания мембраны блокировали в течение 30 минут в блокировочном буфере (Servicebio, Китай) с добавлением 0,1% Tween-20. Далее мембраны инкубировали с первичными антителами к ММП-2, ММП-9, VEGF-A, MCP-1, SELE и GAPDH (Affinity, Китай) в разведении 1:500 в течение 2 часов при температуре 37 °С.

После промывки мембраны инкубировали со вторичными HRP-конъюгированными антителами (Invitrogen, США) в разведении 1:4000 в течение 1 часа при комнатной температуре. Детекцию иммунореактивных полос осуществляли хемилюминесцентным методом с использованием системы ChemiScore (Китай). Молекулярную массу белков подтверждали путём сопоставления с маркерами молекулярной массы.

Интенсивность полученных полос анализировали денситометрически с применением программного обеспечения ImageLab. Относительное содержание исследуемых белков рассчитывали путём нормализации их сигналов к уровню GAPDH, использованного в качестве внутреннего контрольного белка. Такой подход позволял минимизировать вариабельность, связанную с загрузкой образцов, и обеспечивал корректное количественное сравнение экспрессии маркеров между группами.

2.5 Методика выполнения эндовенозной лазерной облитерации

Эндовенозная лазерная облитерация являлась основным методом хирургического лечения пациентов оперативной группы в настоящем исследовании и применялась у больных с варикозной болезнью вен нижних конечностей, обусловленной несостоятельностью большой подкожной вены. Методика ЭВЛО рассматривалась как патогенетически обоснованный минимально инвазивный способ устранения вертикального рефлюкса, направленный не только на механическое выключение вены из кровотока, но и на контролируемое термическое воздействие на венозную стенку, что имеет принципиальное значение для профилактики рецидивов заболевания.

Перед выполнением вмешательства всем пациентам проводилось УЗДС вен нижних конечностей с уточнением анатомии венозной системы, протяжённости и выраженности рефлюкса по стволу большой подкожной вены, диаметра сосуда, локализации сафенофеморального соустья и основных притоков. По результатам ультразвукового исследования выполнялась предоперационная разметка хода вены и предполагаемой зоны пункции (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Предоперационная разметка подкожных вен

Вмешательство выполняли в асептических условиях под постоянным ультразвуковым контролем. Пункцию большой подкожной вены осуществляли, как правило, в нижней трети бедра или верхней трети голени, в зависимости от анатомических особенностей и протяжённости рефлюкса. После визуализации просвета вены и подтверждения правильного положения пункционной иглы под ультразвуковым контролем выполняли катетеризацию сосуда по стандартной методике.

Для формирования стабильного и безопасного эндовенозного доступа использовали сосудистые интродьюсерные наборы 6F (BALTON, Польша), предназначенные для эндоваскулярных вмешательств. Использовали интродьюсеры с дилататором и клапаном, что обеспечивало герметичность системы и удобное проведение световода. В набор входили пункционная игла 18G для венозного доступа и стандартный проводник. Применение таких интродьюсеров позволяло снизить травматизацию венозной стенки и надёжно сохранять доступ на протяжении всей процедуры.

После установки интродьюсера под ультразвуковым контролем через него проводили лазерный световод. Использовали радиальные однокольцевые световоды, совместимые с интродьюсерами 6F. Диаметр дистальной части составлял 1,8 мм, что обеспечивало равномерное распределение энергии и удобство проведения по вене. Особое внимание уделяли правильному положению световода. Его устанавливали в проксимальном отделе большой подкожной вены как можно ближе к сафенофemorальному соустью, ориентируясь на уровень терминального клапана, но без захода в общую бедренную вену. Такое расположение позволяло эффективно обработать проксимальный сегмент и исключить из кровотока значимые притоки, что важно для снижения риска рецидива варикозной болезни. Положение световода подтверждали в продольной и поперечной плоскостях ультразвукового сканирования.

Эндовенозную лазерную облитерацию выполняли с использованием диодного лазерного аппарата «Лахта-Милон» (Российская Федерация), предназначенного для эндовазальных вмешательств и допущенного к

медицинскому применению на территории РФ. Лазерная система обеспечивает генерацию излучения с длиной волны 1470 нм, относящейся к водоспецифичному диапазону, что обуславливает преимущественное поглощение энергии водой, содержащейся в венозной стенке и перивенозных тканях. Данный физический принцип позволяет достигать эффективной коагуляции венозной стенки при снижении риска термического повреждения окружающих структур.

Основным параметром дозирования лазерного воздействия являлась линейная плотность энергии (LEED), рассчитываемая как количество энергии, подводимой к венозной стенке на единицу длины сосуда. В настоящем исследовании линейная плотность энергии составляла 70–80 Дж/см, что соответствует современным клиническим рекомендациям для ЭВЛО при использовании лазеров с длиной волны 1470 нм и радиальных световодов. Подбор параметров осуществлялся с учётом диаметра вены и анатомических особенностей венозного ствола.

Лазерную коагуляцию выполняли методом контролируемой трaкции световода. Извлечение световода осуществлялось с использованием автоматического экстрактора, обеспечивающего равномерное и воспроизводимое движение световода. Скорость трaкции была постоянной и составляла 1 мм/с, что позволяло поддерживать заданную линейную плотность энергии по всей длине обрабатываемого сегмента и снижало влияние человеческого фактора на равномерность воздействия. В ходе выполнения облитерации осуществлялся непрерывный ультразвуковой контроль, позволяющий оценивать положение световода и адекватность воздействия на венозную стенку. После завершения лазерной коагуляции световод и интродьюсер удаляли, место пункции обрабатывали и накладывали асептическую повязку. Непосредственно после вмешательства выполняли контрольное ультразвуковое исследование, подтверждающее окклюзию ствола большой подкожной вены и отсутствие кровотока в зоне воздействия. Дальнейшее послеоперационное ведение пациентов осуществлялось в соответствии с протоколом исследования и включало компрессионную терапию и фармакологическое сопровождение, описанные в

соответствующих разделах.

2.6 Статистические методы

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в соответствии с современными требованиями к анализу клинических, лабораторных и молекулярно-генетических данных и была направлена на обеспечение достоверности, воспроизводимости и клинической интерпретируемости полученных результатов. Для анализа использовали программный пакет IBM SPSS Statistics версии 26.0 (IBM Corp., США). Формирование и обработка базы данных осуществлялись по заранее разработанному плану статистического анализа. Для повышения наглядности представления результатов исследования при построении отдельных графиков и диаграмм использовались программные инструменты с элементами искусственного интеллекта, включая языковые модели ChatGPT (OpenAI, США) и YandexGPT (ООО «Яндекс», Россия).

На этапе подготовки данных выполняли проверку корректности кодирования переменных, полноты заполнения базы данных, выявление пропущенных значений. Все показатели классифицировали на количественные и категориальные. Для количественных переменных на подготовительном этапе оценивали характер распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. При распределении, близком к нормальному, данные представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$); при асимметричном распределении – в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$). Категориальные переменные описывали с использованием абсолютных и относительных частот ($n, \%$).

Межгрупповые сравнения выполняли с учётом типа данных и числа сравниваемых групп. Для анализа категориальных признаков применяли χ^2 -критерий Пирсона либо точный критерий Фишера при малых ожидаемых частотах. Для количественных показателей при нормальном распределении

использовали параметрические методы (t-критерий Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ), при ненормальном распределении – непараметрические методы (критерий Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса). При множественных попарных сравнениях применяли коррекцию уровня значимости по методу Бонферрони.

Для оценки динамики показателей во времени использовали методы анализа повторных измерений. При ненормальном распределении данных применяли критерий Фридмана с последующим пост-хок анализом. Дополнительно анализировали величины изменений показателей относительно исходного уровня (Δ), что позволяло количественно оценить эффект лечения и сопоставить выраженность динамики между группами.

Корреляционный анализ применяли для оценки направленности и силы взаимосвязей между количественными клиническими, ультразвуковыми и биохимическими показателями. В зависимости от распределения данных использовали ранговые коэффициенты корреляции. Корреляционный анализ рассматривался как вспомогательный метод, формирующий основу для последующего регрессионного моделирования.

Для выявления факторов, независимо ассоциированных с клиническими исходами и тяжестью заболевания, применяли логистическую регрессию. На этапе однофакторного анализа оценивали связь каждого потенциального предиктора с исходом, после чего формировали многофакторные модели с учётом клинической значимости переменных. Результаты представляли в виде отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом. В модели обязательно включали возраст и пол как потенциальные смешивающие факторы.

Диагностическую и прогностическую значимость отдельных биохимических показателей, а также построенных моделей оценивали с помощью ROC-анализа с расчётом площади под кривой (AUC). Кроме того, отдельно рассматривали чувствительность и специфичность при разных пороговых значениях, что позволяло понять, насколько полученные модели пригодны для практического использования при стратификации риска.

При анализе молекулярно-генетических данных рассчитывали частоты аллелей и генотипов, проверяли соответствие распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга. Связь SNP с клиническими и лабораторными показателями оценивали с использованием логистической регрессии с учётом возраста и пола.

Также проводилась оценка статистической мощности исследования. При планировании учитывали как общий объём выборки, так и численность отдельных подгрупп, что позволяло выявлять клинически значимые различия при контролируемом уровне ошибок первого и второго рода. В подгрупповых анализах интерпретацию результатов проводили с учётом ограничений мощности, особенно при анализе редких событий и генетических ассоциаций.

Во всех статистических тестах использовали двусторонний уровень значимости, статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Применённый комплекс статистических методов обеспечивал всесторонний и корректный анализ данных, полученных в клиническом, лабораторном и генетическом блоках исследования.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клиническая характеристика пациентов

В исследование последовательно были включены 420 пациентов. В процессе наблюдения 9 пациентов (2,1%) выбыли из исследования по причинам, не связанным с проводимым лечением, развитием осложнений или нежелательных явлений. Так, 6 пациентов не явились на визит V1: в 4 случаях причиной послужили организационно-технические трудности, связанные с невозможностью явки в установленный срок, ещё 2 пациента после переноса визита не вышли на связь. На визите V2 участие в исследовании прекратили 3 пациента: у 2 пациентов отмечены повторные переносы контрольного визита с последующей утратой контакта, 1 пациент отказался от дальнейшего участия без указания медицинских причин. Таким образом, полный протокол исследования завершили 411 пациентов, данные которых были включены в итоговый анализ.

Общая характеристика обследованной когорты на момент включения (V0) была следующей. Средний возраст пациентов составил $44,6 \pm 10,2$ года. Средний индекс массы тела составил $22,25 \pm 2,78$ кг/м² и в большинстве случаев соответствовал нормальным значениям. По половому составу в исследовании преобладали женщины – 280 человек (68,1%), мужчины составили 131 человек (31,9%).

В соответствии с дизайном исследования все пациенты были распределены на контрольную группу и группу пациентов с ВБВНК. Контрольную группу составили 40 человек, не имевших клинических и ультразвуковых признаков варикозной болезни. Основную группу составил 371 пациент с варикозной болезнью вен нижних конечностей.

В зависимости от клинического класса заболевания по классификации CEAP пациенты с варикозной болезнью были разделены на две подгруппы:

- с клиническими классами C2–C3 – 187 пациентов;
- с клиническими классами C4–C6 – 184 пациента.

Дальнейшее распределение пациентов с варикозной болезнью проводилось

с учётом выбранной лечебной тактики. Все 371 пациент были разделены на две основные группы: группу консервативного лечения и группу оперативного лечения.

Консервативная группа

В группу консервативного лечения вошли 198 пациентов, завершивших исследование. В зависимости от применяемой схемы терапии данная группа была разделена на четыре подгруппы.

- Подгруппа пациентов, получавших только компрессионную терапию, включала 49 человек, из них 25 пациентов с клиническими классами С2–С3 и 24 пациента с клиническими классами С4–С6.

- Подгруппа пациентов, получавших МОФФ, включала 50 человек, из них 26 пациентов с клиническими классами С2–С3 и 24 пациента с клиническими классами С4–С6.

- Подгруппа пациентов, получавших сулодексид, включала 50 человек, из них 26 пациентов с клиническими классами С2–С3 и 24 пациента с клиническими классами С4–С6.

- Подгруппа пациентов, получавших комбинированную терапию МОФФ и сулодексидом, включала 49 человек, из них 25 пациентов с клиническими классами С2–С3 и 24 пациента с клиническими классами С4–С6.

Таким образом, структура консервативной группы была сбалансирована как по численности подгрупп, так и по распределению пациентов в зависимости от клинического класса заболевания.

Оперативная группа

В оперативную группу вошли 173 пациента, которым была выполнена эндовенозная лазерная облитерация. В зависимости от послеоперационного медикаментозного сопровождения пациенты данной группы были распределены на четыре подгруппы.

- Подгруппа пациентов, которым была выполнена эндовенозная лазерная облитерация без дополнительной фармакотерапии, включала 44 пациента, из них 22 пациента с клиническими классами С2–С3 и 22 пациента с клиническими

классами С4–С6.

- Подгруппа пациентов, получавших эндовенозную лазерную облитерацию в сочетании с МОФФ, включала 43 пациента, из них 22 пациента с клиническими классами С2–С3 и 21 пациент с клиническими классами С4–С6.

- Подгруппа пациентов, получавших эндовенозную лазерную облитерацию в сочетании с сулодексидом, включала 43 пациента, из них 20 пациентов с клиническими классами С2–С3 и 23 пациента с клиническими классами С4–С6.

- Подгруппа пациентов, получавших эндовенозную лазерную облитерацию в сочетании с МОФФ и сулодексидом, включала 43 пациента, из них 21 пациент с клиническими классами С2–С3 и 22 пациента с клиническими классами С4–С6.

В результате была сформирована чётко структурированная когорта пациентов, позволяющая проводить сопоставимый анализ исходных клинических характеристик, качества жизни, биохимических маркеров и генетических особенностей с учётом клинического класса заболевания и выбранной лечебной тактики.

На этапе предварительного анализа были выделены категориальные и количественные переменные. С целью оценки корректности последующих межгрупповых сравнений была проведена проверка сопоставимости клинических групп по основным демографическим, антропометрическим, анамнестическим и клиническим характеристикам.

Для анализа категориальных признаков (пол, сопутствующие заболевания, наследственная отягощённость) применяли χ^2 -критерий Пирсона, а при наличии малых ожидаемых частот – точный критерий Фишера. Количественные показатели анализировали с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) при нормальном распределении либо непараметрического критерия Краскела–Уоллиса при отклонении от нормальности распределения с последующими поправками на множественные сравнения.

Результаты сопоставления демографических, антропометрических показателей и сопутствующей патологии представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Сопоставимость по демографическим, антропометрическим показателям и сопутствующей патологии

Показатель	Группа	N	Среднее ± SD	Медиана (Q1–Q3)	p (Краскела–Уоллис / χ^2)
Возраст, лет	Контроль	40	49,38±12,23	50,0 (40,75-58,25)	<0,001
	C2–C3	187	41,57±8,69	41,0 (35,0-48,0)	
	C4–C6	184	46,64±10,30	46,0 (39,0-54,0)	
ИМТ, кг/м ²	Контроль	40	22,93±3,13	22,65 (20,65-25,15)	<0,001
	C2–C3	187	21,59±2,58	21,3 (19,5-23,4)	
	C4–C6	184	22,77±2,76	22,75 (21,1-24,6)	
Пол (мужчины)	Контроль	13/40 (32,5%)	-	-	0,940
	C2–C3	61/187 (32,6%)	-	-	
	C4–C6	57/184 (31,0%)	-	-	
ГБ (гипертоническая болезнь)	Контроль	8/40 (20,0%)	-	-	0,370
	C2–C3	30/187 (16,0%)	-	-	
	C4–C6	40/184 (21,7%)	-	-	
ИБС (ишемическая болезнь)	Контроль	4/40 (10,0%)	-	-	0,077
	C2–C3	7/187 (3,7%)	-	-	0,036
	C4–C6	17/184 (9,2%)	-	-	
ХСН (хроническая сердечная недостаточность)	Контроль	4/40 (10,0%)	-	-	0,879
	C2–C3	15/187 (8,0%)	-	-	
	C4–C6	17/184 (9,2%)	-	-	
Хронические заболевания суставов	Контроль	9/40 (22,5%)	-	-	0,005
	C2–C3	24/187 (12,8%)	-	-	
	C4–C6	48/184 (26,1%)	-	-	
Хронические заболевания ЖКТ	Контроль	7/40 (17,5%)	-	-	0,234
	C2–C3	27/187 (14,4%)	-	-	
	C4–C6	39/184 (21,2%)	-	-	
Наследственность (семейный анамнез)	Контроль	5/40 (12,5%)	-	-	<0,001
	C2–C3	143/187 (76,5%)	-	-	0,809
	C4–C6	138/184 (75,0%)	-	-	

Возраст пациентов статистически значимо различался между группами ($p < 0,001$). В контрольной группе отмечены наибольшие значения возраста ($49,38 \pm 12,23$ года), тогда как пациенты с варикозной болезнью классов С2–С3 были статистически значимо моложе ($41,57 \pm 8,69$ года). В группе с более тяжёлыми проявлениями заболевания (С4–С6) средний возраст составил $46,64 \pm 10,30$ года.

Показатели индекса массы тела также различались между группами ($p < 0,001$). Наименьшие значения ИМТ зарегистрированы у пациентов с варикозной болезнью С2–С3 ($21,59 \pm 2,58$ кг/м²), тогда как в контрольной группе и в группе С4–С6 этот показатель был несколько выше и составил $22,93 \pm 3,13$ кг/м² и $22,77 \pm 2,76$ кг/м² соответственно. Несмотря на наличие статистической значимости, абсолютные значения ИМТ в большинстве случаев находились в пределах нормы, что делает маловероятным его выраженное влияние в качестве смешивающего фактора.

Распределение по полу между группами было сопоставимым ($p = 0,940$): доля мужчин составила 32,5% в контрольной группе, 32,6% в группе С2–С3 и 31,0% в группе С4–С6. Это указывает на отсутствие различий по данному параметру.

При анализе сопутствующей сердечно-сосудистой патологии значимых различий по частоте артериальной гипертензии ($p = 0,370$) и хронической сердечной недостаточности ($p = 0,879$) не выявлено. В то же время частота ишемической болезни сердца увеличивалась по мере утяжеления клинического класса и была достоверно выше у пациентов группы С4–С6 по сравнению с С2–С3 (9,2% против 3,7%, $p = 0,036$), что может указывать на более выраженные системные сосудистые изменения при прогрессировании заболевания.

Среди других сопутствующих состояний статистически значимые различия отмечены для хронической патологии суставов ($p = 0,005$). Максимальная частота зарегистрирована в группе С4–С6 (26,1%), тогда как в группе С2–С3 она составила 12,8%. Это может косвенно отражать вклад хронического воспаления и дегенеративных процессов в формирование более тяжёлых форм заболевания.

По частоте заболеваний желудочно-кишечного тракта различий между группами выявлено не было ($p=0,234$), что свидетельствует об их равномерном распределении в исследуемой выборке.

Отдельно проанализирован семейный анамнез. Наличие наследственной предрасположенности к варикозной болезни значительно чаще отмечалось у пациентов с заболеванием по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). При этом между подгруппами С2–С3 и С4–С6 различий не обнаружено (76,5% и 75,0% соответственно, $p=0,809$), что подчёркивает важную роль генетических факторов вне зависимости от степени клинических проявлений.

Для количественной оценки влияния значимых факторов были рассчитаны отношения шансов (Odds Ratio, OR) с 95% доверительными интервалами для показателей, продемонстрировавших статистическую значимость (Таблица 3).

Таблица 3 – Расчет OR для значимых характеристик

Показатель	OR	95% CI	p-значение
Наследственность	0,088	(0,033-0,233)	<0,001
Заболевания суставов	0,915	(0,416-2,013)	0,826

Показано, что наличие наследственной отягощённости связано с существенно более высоким риском развития варикозной болезни (OR=0,088; 95% ДИ 0,033-0,233; $p<0,001$). В то же время хронические заболевания суставов, несмотря на различия по частоте встречаемости, не продемонстрировали независимой связи с риском заболевания (OR=0,915; $p=0,826$).

Таким образом, проведённый анализ показал, что исследуемые группы в целом сопоставимы по большинству демографических и клинических характеристик. Выявленные различия по возрасту, индексу массы тела, наследственной отягощённости, частоте ишемической болезни сердца и хронических заболеваний суставов отражают естественные клинко-эпидемиологические особенности ВБВНК и её прогрессирования, а также учитывались при дальнейшем статистическом анализе результатов исследования.

3.2 Сравнительная характеристика исходных биохимических показателей и качества жизни

Для оценки выраженности веноспецифического воспаления, эндотелиальной дисфункции и ремоделирования венозной стенки на этапе включения в исследование (визит V0) всем участникам определяли концентрации пяти ключевых биохимических маркеров: **Е-селектина, МСР-1, MMP-2, VEGF и MMP-9**. Полученные значения анализировали в трёх клинических группах: контрольной группе пациентов без варикозной болезни, группе пациентов с ВБВНК клинических классов **С2–С3** и группе пациентов с клиническими классами **С4–С6**.

Межгрупповое сравнение выполняли с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса, что было обусловлено ненормальным распределением ряда показателей и/или гетерогенностью дисперсий. Результаты сравнительного анализа исходных биохимических показателей представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Исходные биохимические маркеры в группах

Показатель	Группа Контроль (n=40)	Группа С2–С3 (n=187)	Группа С4–С6 (n=184)	р (Краскел–Уоллис)
Е-селектин, нг/мл	38,56±11,95	53,78±16,36	59,4±10,39	<0,001
МСР-1, пг/мл	111,97±36,27	214,61±57,38	242,91±62,28	<0,001
MMP-2, нг/мл	159,75±53,31	345,69±66,87	425,47±72,51	<0,001
VEGF, пг/мл	60,52±19,55	106,56±42,12	160,05±54,72	<0,001
MMP-9, нг/мл	6,1±1,98	11,12±5,11	18,48±5,51	<0,001

Уже на этапе включения в исследование выявлялась чёткая однонаправленная градиентная динамика изучаемых биохимических маркеров: по мере утяжеления клинического класса заболевания (от С2–С3 к С4–С6) наблюдалось последовательное и статистически значимое повышение концентраций всех пяти показателей. Выраженность изменений отражала

прогрессирующее усиление эндотелиальной активации, воспалительного ответа, протеолитической активности и ангиогенной стимуляции при хронической венозной недостаточности.

Концентрация **Е-селектина**, являющегося маркером эндотелиальной активации и адгезии лейкоцитов, в контрольной группе составила $38,56 \pm 11,95$ нг/мл. У пациентов с варикозной болезнью клинических классов С2–С3 данный показатель был выше на **39,5%** и достигал $53,78 \pm 16,36$ нг/мл. У пациентов классов С4–С6 концентрация Е-селектина была выше на **10,5%** по сравнению с С2–С3 и на **54,0%** по сравнению с контрольной группой ($59,40 \pm 10,39$ нг/мл; $p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о нарастающей эндотелиальной дисфункции, наиболее выраженной у пациентов с трофическими нарушениями.

Уровень **МСР-1**, ключевого хемокина, участвующего в рекрутировании моноцитов и поддержании хронического воспаления, демонстрировал одну из наиболее выраженных динамик. В контрольной группе его концентрация составила $111,97 \pm 36,27$ пг/мл. У пациентов с клиническими классами С2–С3 уровень МСР-1 был выше на **91,7%**, достигая $214,61 \pm 57,38$ пг/мл, а при С4–С6 выше на **116,9%** относительно контрольной группы ($242,91 \pm 62,28$ пг/мл; $p < 0,001$). Такая динамика отражает выраженную системную активацию хемокин-опосредованного воспалительного каскада при прогрессировании варикозной болезни.

Наиболее значительный относительный прирост был выявлен для **ММР-2**, отражающей интенсивность процессов ремоделирования внеклеточного матрикса венозной стенки. В контрольной группе средняя концентрация ММР-2 составляла $159,75 \pm 53,31$ нг/мл. В группе С2–С3 было двухкратное превышение данного маркера, достигая $345,69 \pm 66,87$ нг/мл, а в группе С4–С6 – выше ещё на **23,1%** по сравнению с С2–С3 и на **166,3%** по сравнению с контрольной группой ($425,47 \pm 72,51$ нг/мл; $p < 0,001$). Эти данные указывают на прогрессирующий характер структурной перестройки венозной стенки при утяжелении клинических проявлений заболевания.

Сходная закономерность отмечена и для **VEGF**, отражающего активацию

ангиогенных и гипоксия-индуцированных механизмов. В контрольной группе уровень VEGF составил $60,52 \pm 19,55$ пг/мл. У пациентов с клиническими классами С2–С3 он был выше на **76,1%** и достигал $106,56 \pm 42,12$ пг/мл. При С4–С6 концентрация VEGF увеличивалась ещё на **50,1%** по сравнению с С2–С3 и на **164,5%** относительно контрольной группы ($160,05 \pm 54,72$ пг/мл; $p < 0,001$). Выраженный рост VEGF у пациентов с тяжёлыми формами заболевания отражает усиление ангиогенного ответа в условиях хронической венозной гипертензии и тканевой гипоксии.

Аналогичная, но ещё более контрастная динамика была выявлена для **ММР-9**. В контрольной группе уровень ММР-9 составил $6,10 \pm 1,98$ нг/мл. У пациентов с варикозной болезнью классов С2–С3 данный показатель был выше на **82,3%** и достигал $11,12 \pm 5,11$ нг/мл. В группе С4–С6 отмечалось дальнейшее увеличение ещё на **66,2%** по сравнению с С2–С3, при этом уровень оказался примерно в три раза выше, чем в контрольной группе ($18,48 \pm 5,51$ нг/мл; $p < 0,001$). Выраженный рост ММР-9 при тяжёлых формах заболевания отражает активацию протеолитических и воспалительных процессов, связанных с повреждением тканей и развитием трофических нарушений.

Таким образом, исходные биохимические характеристики пациентов демонстрировали выраженную, статистически значимую и клинически интерпретируемую связь с тяжестью варикозной болезни вен нижних конечностей по классификации CEAP. Пошаговое увеличение концентраций всех пяти маркеров – как в абсолютных значениях, так и в относительных процентах – формирует биологически обоснованный фон для дальнейшего анализа эффективности консервативных и оперативных лечебных стратегий с обязательным учётом исходного уровня веноспецифического воспаления, эндотелиальной дисфункции и ремоделирования венозной стенки.

После установления выраженной зависимости исходных уровней биохимических маркеров от клинического класса заболевания (контроль – С2–С3 – С4–С6) был проведён дополнительный анализ сопоставимости исходных значений маркеров в подгруппах консервативного и оперативного лечения.

Данный этап анализа имел принципиальное значение для корректной интерпретации последующей динамики показателей и исключения систематических искажений, связанных с неоднородностью групп на этапе включения.

Сравнение выполняли внутри каждого клинического класса СЕАР (С2–С3 и С4–С6) отдельно для подгрупп консервативной терапии и подгрупп оперативного лечения. Анализ проводили по тем же пяти маркерам веноспецифического воспаления и ремоделирования венозной стенки: Е-селектин, MCP-1, MMP-2, VEGF и MMP-9. В зависимости от распределения данных применяли критерий Краскела–Уоллиса или однофакторный дисперсионный анализ.

Результаты сопоставления исходных биохимических показателей в подгруппах оперативного лечения представлены в Таблице 5, а в подгруппах консервативного лечения – в Таблице 6.

Таблица 5 – Исходные уровни биохимических маркеров (V0) в подгруппах оперативного лечения (ЭВЛО) со стратификацией по СЕАР

Показатель	СЕАР	ЭВЛО (n=22/22)	ЭВЛО+МОФФ (n=22/21)	ЭВЛО+Сулодексид (n=20/23)	ЭВЛО+МОФФ+ Сулодексид (n=21/22)	p	Тест
Е-селектин, нг/мл	C2–C3	51,7±12,8	53,1±24,2	57,4±22,7	54,1±12,0	0,720	Kruskal–Wallis
	C4–C6	64,2±11,4	54,8±7,4	63,1±10,1	60,1±10,2	0,002	Kruskal–Wallis
МСР-1, пг/мл	C2–C3	207,4±60,6	213,8±61,4	206,3±48,9	222,5±54,7	0,842	Kruskal–Wallis
	C4–C6	230,3±54,5	265,2±59,0	272,3±65,8	265,4±64,9	0,076	ANOVA
ММР-9, нг/мл	C2–C3	11,3±3,4	10,4±3,7	12,5±8,3	11,3±4,9	0,620	Kruskal–Wallis
	C4–C6	16,9±5,5	20,4±5,5	19,4±5,3	19,8±6,3	0,067	Kruskal–Wallis
ММР-2, нг/мл	C2–C3	342,5±67,7	353,4±65,9	345,4±50,4	342,3±68,0	0,932	ANOVA
	C4–C6	432,0±63,5	486,8±73,6	517,8±81,6	487,8±63,6	0,001	Kruskal–Wallis
VEGF, пг/мл	C2–C3	104,8±53,5	109,6±46,3	105,7±35,9	102,7±39,6	0,842	Kruskal–Wallis
	C4–C6	140,5±42,1	197,7±65,8	158,3±41,9	188,7±59,4	0,002	ANOVA

Таблица 6 – Исходные уровни биохимических маркеров (V0) в подгруппах консервативного лечения со стратификацией по СЕАР

Показатель	СЕАР	Компрессия	МОФФ	Сулодексид	МОФФ+Сулодексид	p	Тест
Е-селектин, нг/мл	C2–C3	54,46±18,24	52,82±15,48	55,25±13,59	51,83±9,65	0,676	Kruskal–Wallis
	C4–C6	62,72±14,07	54,30±8,55	55,20±6,76	60,91±8,18	0,007	Kruskal–Wallis
МСР-1, пг/мл	C2–C3	216,43±67,41	211,49±71,00	216,51±56,39	221,16±35,77	0,729	Kruskal–Wallis
	C4–C6	248,21±65,04	213,21±53,13	201,38±37,25	252,04±61,90	0,001	Kruskal–Wallis
ММР-2, нг/мл	C2–C3	339,24±66,84	346,01±78,74	347,32±86,89	349,28±45,40	0,858	Kruskal–Wallis
	C4–C6	429,40±61,57	422,32±88,86	414,68±63,55	409,80±82,63	0,843	Kruskal–Wallis
VEGF, пг/мл	C2–C3	107,49±55,26	103,83±28,06	114,16±50,39	103,33±20,41	0,817	Kruskal–Wallis
	C4–C6	149,53±53,83	139,78±50,63	144,80±44,98	166,42±52,13	0,138	Kruskal–Wallis
ММР-9, нг/мл	C2–C3	11,54±6,66	10,21±3,20	11,11±6,30	10,89±2,73	0,933	Kruskal–Wallis
	C4–C6	18,47±4,92	16,77±5,57	18,26±5,96	18,14±4,76	0,731	Kruskal–Wallis

Анализ исходных биохимических данных показал, что в подгруппах пациентов с клиническими классами С2–С3 как в оперативной, так и в консервативной группах лечения статистически значимых различий по всем пяти исследуемым маркерам не выявлено ($p > 0,05$). Это свидетельствует о высокой степени сопоставимости подгрупп на этапе включения и позволяет интерпретировать последующие изменения концентраций маркеров как результат воздействия выбранной лечебной тактики, а не исходных различий между группами.

В подгруппах пациентов с клиническими классами С4–С6 сопоставимость исходных показателей в целом сохранялась, однако были выявлены частичные различия по отдельным маркерам, преимущественно отражающим степень эндотелиальной активации и воспалительного ответа. Так, как в оперативной, так и в консервативной методах лечения отмечались исходные межподгрупповые различия по Е-селектину и МСР-1, тогда как показатели MMP-2, VEGF и MMP-9 в большинстве случаев оставались сопоставимыми ($p > 0,05$).

Выявленная неоднородность исходных уровней отдельных маркеров у пациентов с тяжёлыми клиническими формами заболевания, по-видимому, отражает биологическую вариабельность степени эндотелиальной дисфункции и воспалительной активации при хронической венозной недостаточности С4–С6. Указанные особенности были учтены при дальнейшем анализе результатов лечения путём стратификации пациентов по клиническому классу СЕАР и оценки динамики показателей и интерпретации результатов относительно исходного уровня (Δ).

Таким образом, полученные результаты подтверждают правильность сформированного распределения пациентов по терапевтическим подгруппам и создают обоснованную методическую базу для дальнейшего анализа влияния различных консервативных и хирургических подходов на молекулярные механизмы веноспецифического воспаления и процессы ремоделирования венозной стенки.

Качество жизни рассматривается как один из основных интегральных

показателей тяжести варикозной болезни вен нижних конечностей, поскольку отражает не только выраженность клинической симптоматики, но и степень функциональных ограничений и психоэмоциональных нарушений. В связи с этим на этапе включения в исследование (визит V0) у всех участников проводилась оценка качества жизни с использованием специализированного опросника CIVIQ-20, а также универсального опросника SF-36 с последующим анализом физического (PH) и психоэмоционального (MH) компонентов здоровья.

Исходные показатели качества жизни сравнивали между тремя группами: контрольной группой практически здоровых лиц, пациентами с варикозной болезнью классов C2–C3 и пациентами с более тяжёлыми формами заболевания (C4–C6). Ввиду ненормального распределения ряда показателей для межгруппового анализа использовали критерий Краскела–Уоллиса. Результаты представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Исходные показатели качества жизни

Показатель	Группа Контроль (n=40)	Группа C2–C3 (n=187)	Группа C4–C6 (n=184)	p (Краскел–Уоллис)
CIVIQ-20, баллы	15,05 ± 3,27	46,23 ± 4,53	58,43 ± 6,02	<0,001
SF-36 PH, баллы	64,35 ± 6,13	41,42 ± 4,35	35,69 ± 6,01	<0,001
SF-36 MH, баллы	66,20 ± 7,98	44,18 ± 4,04	38,46 ± 7,69	<0,001

Анализ исходных показателей качества жизни выявил выраженные и статистически значимые различия между клиническими группами по всем трём оцениваемым шкалам ($p < 0.001$), что свидетельствует о взаимосвязи между клинической тяжестью варикозной болезни и субъективной оценкой состояния здоровья пациентами.

По данным опросника CIVIQ-20, отражающего веноспецифическое снижение качества жизни, минимальные значения были зафиксированы в контрольной группе (15,05±3,27 балла), что соответствует отсутствию клинически значимых венозных симптомов. У пациентов с варикозной болезнью клинических

классов С2–С3 суммарный балл CIVIQ-20 был выше более чем в 3 раза, достигая $46,23 \pm 4,53$ балла, а у пациентов с С4–С6 – почти в 4 раза по сравнению с контрольной группой ($58,43 \pm 6,02$ балла). Рост суммарного балла CIVIQ-20 отражает прогрессирующее ухудшение качества жизни по мере утяжеления заболевания, особенно за счёт болевого синдрома, ограничений физической активности и эмоционального дискомфорта.

Анализ данных универсального опросника SF-36 продемонстрировал аналогичную направленность изменений. Уровень физического компонента здоровья (PH) в контрольной группе составил $64,35 \pm 6,13$ балла, тогда как у пациентов с варикозной болезнью С2–С3 он был ниже на 35,6% и достигал $41,42 \pm 4,35$ балла. В группе С4–С6 отмечалось дальнейшее снижение показателя: на 13,8% по сравнению с С2–С3 и на 44,5% относительно контрольной группы ($35,69 \pm 6,01$ балла), что отражает значительное ограничение физической активности при тяжёлых формах заболевания.

Схожая тенденция наблюдалась и для психоэмоционального компонента здоровья (MH). В контрольной группе его среднее значение составило $66,20 \pm 7,98$ балла. У пациентов с С2–С3 показатель снижался на 33,3% и составлял $44,18 \pm 4,04$ балла, а в группе С4–С6 был ниже ещё на 13,0% по сравнению с С2–С3 и на 41,9% относительно контрольной группы ($38,46 \pm 7,69$ балла). Это свидетельствует о выраженном негативном влиянии варикозной болезни, особенно на поздних стадиях, на эмоциональное состояние, психологический комфорт и социальную активность пациентов.

Дополнительно анализ проводился отдельно в подгруппах пациентов с классами С2–С3 и С4–С6 в зависимости от выбранной тактики лечения, оперативной или консервативной. В зависимости от характера распределения показателей использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса либо однофакторный дисперсионный анализ. Результаты приведены в Таблицах 8 и 9.

Таблица 8 – Исходные показатели качества жизни (V0) в подгруппах оперативного лечения (ЭВЛО) с учётом клинического класса СЕАР

Показатель	СЕАР	ЭВЛО (n=22/22)	ЭВЛО+МО ФФ (n=22/21)	ЭВЛО+Сулоде ксид (n=20/23)	ЭВЛО+МОФ Ф+Сулодексид (n=21/22)	p	Тест
CIVIQ-20, баллы	C2–C3	47,2±3,6	47,8±2,7	44,8±5,6	43,6±3,8	0,003	Kruskal–Wallis
	C4–C6	55,7±5,4	60,6±8,7	60,9±4,4	56,0±7,0	0,009	ANOVA
SF-36 РН, баллы	C2–C3	42,3±3,1	43,4±4,2	41,7±5,0	41,9±4,5	0,550	ANOVA
	C4–C6	34,3±5,8	38,4±8,2	36,1±5,6	37,7±6,5	0,170	ANOVA
SF-36 МН, баллы	C2–C3	45,3±3,1	45,4±3,7	44,7±5,2	42,6±3,5	0,044	Kruskal–Wallis
	C4–C6	38,4±8,8	40,8±8,7	37,9±6,5	39,7±7,5	0,601	ANOVA

Таблица 9 – Исходные показатели качества жизни (V0) в подгруппах консервативного лечения с учётом клинического класса СЕАР

Показатель	СЕАР	Компрессия (n=25/24)	МОФФ (n=26/24)	Сулодексид (n=26/24)	МОФФ+Сулод ексид (n=25/24)	p	Тест
CIVIQ-20, баллы	C2–C3	47,92±4,21	46,46±5,21	45,58±2,40	46,08±6,20	0,249	Kruskal–Wallis
	C4–C6	57,88±3,99	57,67±6,91	61,79±2,86	56,88±4,67	0,001	Kruskal–Wallis
SF-36 РН, баллы	C2–C3	40,72±3,25	42,04±3,52	38,62±3,72	41,24±5,81	0,411	Kruskal–Wallis
	C4–C6	31,21±3,78	35,21±3,98	34,29±1,65	38,71±7,21	0,001	Kruskal–Wallis
SF-36 МН, баллы	C2–C3	43,40±2,12	46,38±3,13	44,38±2,80	41,32±5,67	0,026	Kruskal–Wallis
	C4–C6	32,62±3,25	36,42±3,09	38,17±1,93	44,08±11,72	0,001	Kruskal–Wallis

Проведённый анализ показал, что у пациентов с клиническими классами С2–С3 исходные показатели качества жизни в целом находились в близких диапазонах вне зависимости от выбранного варианта терапии. Показатели физического функционирования по SF-36 (PH) не различались статистически значимо, что говорит о сопоставимом уровне функциональных ограничений на момент включения в исследование. Психосоциальный компонент (SF-36 MH) в группе С2–С3 также в целом был однородным, однако в отдельных подгруппах консервативного лечения выявлялись статистически значимые различия, отражающие вариабельность субъективного восприятия заболевания.

У пациентов с клиническими классами С4–С6 исходный уровень качества жизни характеризовался большей неоднородностью. Наиболее выраженные различия между подгруппами лечения отмечены по данным веноспецифического опросника CIVIQ-20, что указывает на значительную индивидуальную вариабельность в оценке симптомов и их влияния на повседневную активность при тяжёлых формах хронической венозной недостаточности. В консервативных подгруппах данная вариабельность затрагивала также универсальные показатели SF-36 PH и SF-36 MH, что свидетельствует о заметных различиях как в физическом, так и в психосоциальном состоянии пациентов при одинаковом клиническом классе по CEAP.

Важно отметить, что опросник CIVIQ-20 оказался более чувствительным к клинической неоднородности по сравнению с универсальным SF-36, особенно у пациентов группы С4–С6. Это подтверждает его целесообразность для оценки исходного состояния и последующей динамики качества жизни при варикозной болезни.

Обнаруженные различия исходных показателей рассматривались не как ограничение исследования, а как отражение реальной клинической вариабельности пациентов с хронической венозной недостаточностью. Эти особенности учитывались при дальнейшем анализе эффективности терапии за счёт оценки изменений показателей относительно исходного уровня и при интерпретации результатов с учётом клинического класса заболевания.

Таким образом, уже на этапе включения в исследование пациенты с варикозной болезнью вен нижних конечностей имели достоверно более низкое качество жизни по сравнению с практически здоровыми лицами, причём степень снижения напрямую зависела от клинического класса по CEAP. Наиболее существенные изменения отмечены у пациентов с клиническими классами С4–С6, у которых зафиксировано максимальное ухудшение как веноспецифического, так и общего физического и психоэмоционального компонентов качества жизни. Полученные данные формируют обоснованный фон для последующего анализа влияния различных консервативных и оперативных методов лечения на динамику показателей качества жизни.

3.3 Оценка генетического статуса

Материал данного раздела опубликован в статье:

Роль генетических полиморфизмов в развитии и прогрессировании варикозной болезни / А.А. Камаев [и др.] – Текст: непосредственный // Кардиология и сосудистая хирургия. – 2026. – Т.29. №3. – С. 46-52. (Соавт.: Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С.)

<https://doi.org/10.17116/kardio20261903146>

С целью изучения генетических факторов, ассоциированных с развитием и прогрессированием варикозной болезни вен нижних конечностей, у всех пациентов был проведён анализ полиморфных вариантов генов, вовлечённых в регуляцию эндотелиальной функции, воспалительного ответа, ремоделирования внеклеточного матрикса и структуры сосудистой стенки.

Всего в рамках исследования проанализировано 13 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в 13 кандидатных генах, отобранных на основании современных представлений о патогенезе хронических заболеваний вен и данных литературы. Генотипирование проводилось у всех пациентов по единому протоколу с последующим анализом распределения генотипов и аллелей, а также

оценкой ассоциаций с наличием варикозной болезни и степенью её клинической выраженности.

Первоначально был выполнен общий анализ распределения генотипов во всей выборке, после чего проводилось поэтапное сравнение между контрольной группой, пациентами с варикозной болезнью клинических классов С2–С3 и пациентами с клиническими классами С4–С6. Для оценки силы ассоциаций использовали расчёт отношения шансов (Odds Ratio, OR) с 95% доверительным интервалом в рамках различных моделей наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной и аддитивной).

В рамках исследования определяли аллельные варианты ряда генов, вовлеченных в процессы ангиогенеза и воспаления, в том числе полиморфизм VEGFA (rs2010963) и SELE (rs5361), SELE (rs3917406), SELP (rs6136), TIMP-1 (rs4898), MMP9 (rs11697325), SOD1 (rs1799784), MMP1 (rs1799750), MMP2 (rs243865), COL1A1 (rs1800012), NOS3 (rs2070744), CRP (rs1130864), EDN1 (rs5370).

Частотные характеристики аллелей и генотипов исследуемых однонуклеотидных полиморфизмов у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей и у лиц контрольной группы представлены в таблицах.

В контрольной группе распределение генотипов по всем анализируемым локусам соответствовало равновесию Харди–Вайнберга, что подтверждает репрезентативность выборки и корректность проведённого генотипирования.

В то же время в группах пациентов с варикозной болезнью были выявлены отклонения от равновесия Харди–Вайнберга для ряда полиморфных локусов, что может отражать их возможную вовлечённость в патогенез заболевания. Так, в группе пациентов с клиническими классами С2–С3 отмечено статистически значимое отклонение для полиморфизма **VEGFA rs2010963 (C-634C>G)** ($\chi^2=4,59$; $p=0,032$), **SELE rs5361 (Ser128Arg, A>G)** ($\chi^2=8,31$; $p=0,004$), **TIMP1 rs4898 (434 C>T)** ($\chi^2=9,61$; $p=0,002$) и **MMP9 rs11697325 (A8202G)** ($\chi^2=6,23$; $p=0,044$).

В группе пациентов с более тяжёлыми клиническими формами заболевания (С4–С6) отклонение от равновесия Харди–Вайнберга выявлено для

полиморфизма **SELP rs6136 (Thr16Pro, C>A)** ($\chi^2=7,23$; $p=0,007$), а также для **TIMP1 rs4898 (434 C>T)** ($\chi^2=10,31$; $p=0,001$).

При дальнейшем анализе сопоставимости клинических групп и распределения генотипов были выделены несколько полиморфных локусов, продемонстрировавших наибольшую статистическую значимость и потенциальную роль в развитии и прогрессировании варикозной болезни вен нижних конечностей, что послужило основанием для их последующего углублённого анализа (Таблицы 10 и 11).

Таблица 10 – Распределение генотипов в группах контроля, С2-С3 и С4-С6

Ген	Полиморфизм	Генотип	Контроль (n=40)	С2-С3 (n=187)	С4-С6 (n=184)	р-значение	Значимость
VEGFA	rs2010963	CC/CG/GG	77,5%/17,5%/5%	40,1%/51,9%/8%	30,4%/47,8%/21,7%	<0,001	***
SELE	rs5361	AA/AG/GG	75%/22,5%/2,5%	56,7%/31,6%/11,8%	53,3%/37%/9,8%	0,095	-
SELE	rs3917406	AA/AG/GG	85%/15%/0%	46,5%/47,1%/6,4%	48,4%/42,9%/8,7%	<0,001	***
SELP	rs6136	CC/CA/AA	52,5%/32,5%/15%	29,9%/47,1%/23%	42,4%/38%/19,6%	0,036	*
TIMP-1	rs4898	CC/CT/TT	55%/35%/10%	48,7%/34,8%/16,6%	42,4%/36,4%/21,2%	0,376	-
MMP9	rs11697325	AA/AG/GG	25%/55%/20%	35,3%/54,5%/10,2%	41,8%/45,7%/12,5%	0,130	-
SOD1	rs1799784	CC/CT/TT	80%/20%/0%	66,3%/32,6%/1,1%	73,4%/26,1%/0,5%	0,359	-
MMP1	rs1799750	1G1G /1G2G/2G2G	32,5%/60%/7,5%	29,4%/54,5%/16%	27,7%/49,5%/22,8%	0,177	-
MMP2	rs243865	CC/CT/TT	62,5%/32,5%/5%	50,3%/44,4%/5,3%	32,6%/48,4%/19%	<0,001	***
COL1A1	rs1800012	GG/GT/TT	62,5%/30%/7,5%	35,8%/49,2%/15%	25%/48,9%/26,1%	<0,001	***
NOS3	rs2070744	CC/CT/TT	42,5%/52,5%/5%	33,2%/54%/12,8%	31%/51,6%/17,4%	0,249	-
CRP	rs1130864	CC/CT/TT	45%/42,5%/12,5%	43,9%/38,5%/17,6%	44%/37%/19%	0,899	-
EDN1	rs5370	GG/GT/TT	55%/35%/10%	35,8%/40,1%/24,1%	39,7%/39,1%/21,2%	0,175	-
Примечание – Статистическая значимость: *** - $p < 0,001$, * - $p < 0,05$, "-" - незначимые различия ($p > 0,05$)							

Таблица 11 – Общие результаты с выводами по полиморфизмам

Ген	Полиморфизм	р-значение	Значимость	Вывод
VEGFA	rs2010963	<0,001	***	Достоверные различия, Частота мутаций увеличивается с тяжестью заболевания (5%→8%→21,7%), а частота нормального генотипа снижается (77,5%→40,1%→30,4%)
SELE	rs5361	0,095	-	Различия не значимы, отмечается тенденция к увеличению гетерозигот и мутаций с прогрессией заболевания
SELE	rs3917406	<0,001	***	Достоверные различия, В группах ВРВНК значительно меньше нормального генотипа и больше мутаций (0%→6,4%→8,7%)
SELP	rs6136	0,036	*	Различия значимы на уровне 0,05, У больных чаще встречаются мутации и гетерозиготы
TIMP-1	rs4898	0,376	-	Различия отсутствуют
MMP9	rs11697325	0,130	-	Различия отсутствуют, хотя у пациентов ВРВНК больше нормального генотипа и меньше мутаций
SOD1	rs1799784	0,359	-	Различия отсутствуют
MMP1	rs1799750	0,177	-	Различия отсутствуют
MMP2	rs243865	<0,001	***	Достоверные различия, У тяжелых пациентов больше мутаций (5%→5,3%→19%)
COL1A1	rs1800012	<0,001	***	Достоверные различия, Доля мутаций растет (7,5%→15%→26,1%), нормального генотипа падает
NOS33	rs2070744	0,249	-	Различия отсутствуют
CRP	rs1130864	0,899	-	Различия отсутствуют
EDN1	rs5370	0,175	-	Различия отсутствуют

По результатам проведённого анализа были выделены полиморфные варианты, продемонстрировавшие наибольшую ассоциацию с варикозной болезнью вен нижних конечностей, а именно **VEGFA rs2010963**, **SELE rs3917406**, **MMP2 rs243865** и **COL1A1 rs1800012**. Для указанных локусов выявлялась однотипная направленность изменений распределения генотипов: по мере перехода от пациентов с клиническими классами С2–С3 к пациентам с С4–С6 наблюдалось уменьшение доли «нормального» (референсного) генотипа на фоне увеличения частоты гетерозиготных и мутантных вариантов.

Кроме того, у пациентов с варикозной болезнью отмечалась тенденция к повышенной частоте носительства гетерозиготных и мутантных форм по полиморфизму **SELP rs6136**, что позволяет рассматривать данный локус как потенциально вовлечённый в патогенез заболевания.

Для полиморфизмов, продемонстрировавших наибольшую статистическую и клиническую значимость, были рассчитаны показатели отношения шансов (Odds Ratio, OR) с 95% доверительными интервалами, а также соответствующие уровни статистической значимости, результаты которых представлены в Таблице 12 и на Рисунке 5.

Таблица 12 – Расчет OR для значимых характеристик

Ген	Полиморфизм	OR	p-значение
VEGFA	rs2010963	6,31	<0,001
SELE	rs3917406	6,28	<0,001
SELP	rs6136	1,95	0,058
MMP2	rs243865	2,35	0,012
COL1A1	rs1800012	3,81	<0,001

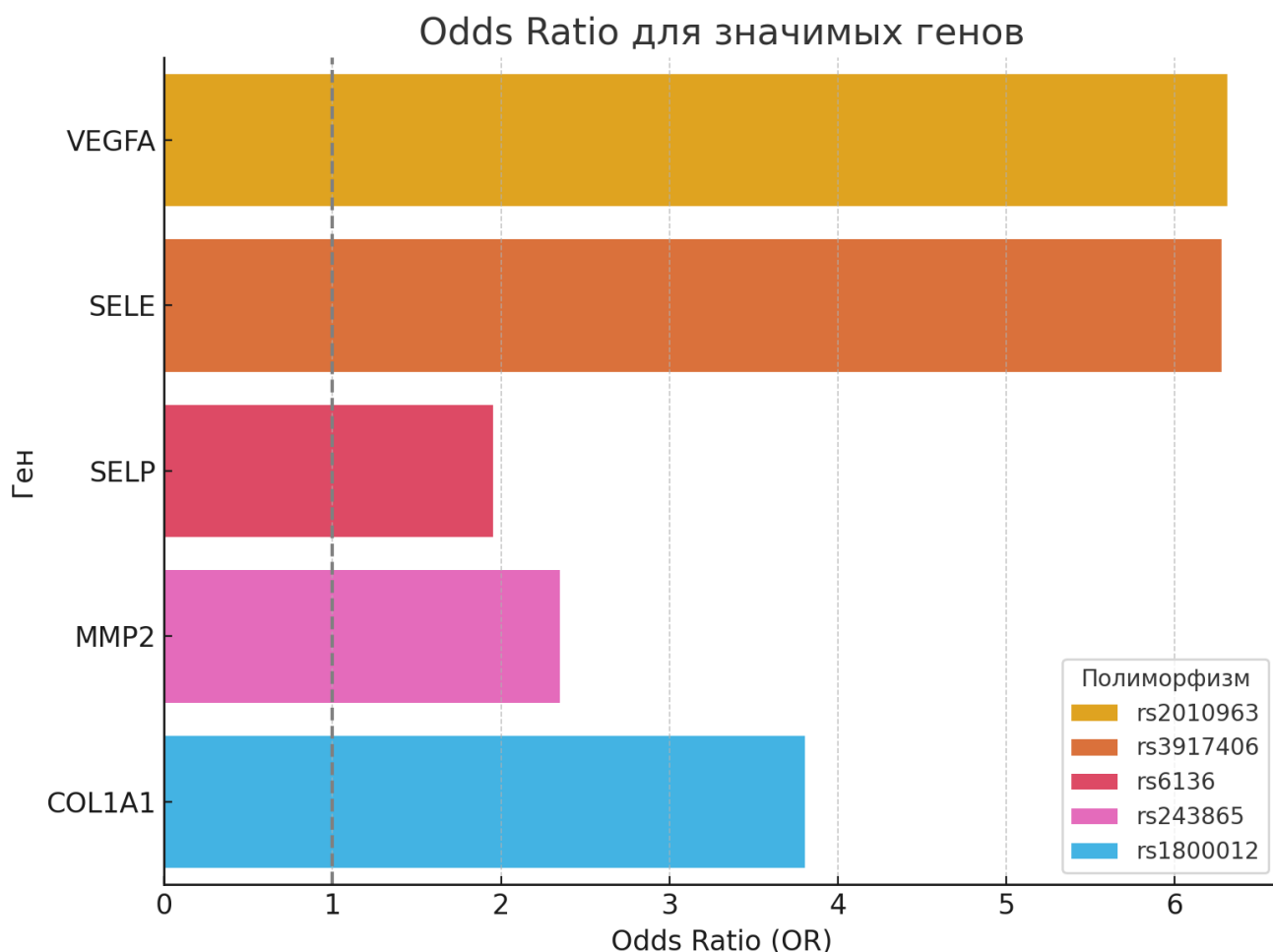


Рисунок 5 – Расчет OR для значимых полиморфизмов

Анализ ассоциаций показал, что носительство генотипов, отличных от референсных («ненормальных»), сопровождается существенным увеличением вероятности развития варикозной болезни вен нижних конечностей. Наиболее выраженный эффект выявлен для полиморфизма **VEGFA rs2010963**, при котором вероятность заболевания возрастала в **6,3 раза** по сравнению с носителями референсного генотипа. Сопоставимое увеличение риска отмечено и для полиморфизма **SELE rs3917406**, ассоциированного с ростом вероятности варикозной болезни в **6,28 раза**.

Для полиморфизма **COL1A1 rs1800012** носительство «ненормального» генотипа сопровождалось увеличением шанса заболевания в **3,81 раза**, тогда как для **MMP2 rs243865** данный показатель составил **2,35 раза**. В отношении полиморфизма **SELP rs6136** выявлена пограничная статистическая значимость

ассоциации с варикозной болезнью ($p=0,058$), при этом вероятность заболевания у носителей соответствующих генотипов возрастала примерно в **1,95** раза.

Графическое представление результатов наглядно демонстрирует степень увеличения риска варикозной болезни у носителей «ненормальных» генотипов по сравнению с контрольной группой. Линия, соответствующая значению $OR = 1$, отражает отсутствие ассоциации; все полиморфизмы, значения OR которых располагаются выше данной линии, характеризуются положительной связью с повышенным риском развития варикозной болезни вен нижних конечностей.

С целью оценки возможного влияния изучаемых генетических полиморфизмов на сопутствующую соматическую патологию был проведён корреляционный анализ между генотипами и наличием наиболее распространённых коморбидных состояний, включая гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, хронические заболевания суставов и желудочно-кишечного тракта. Результаты анализа представлены в виде тепловой карты, что позволило наглядно оценить направленность и выраженность возможных ассоциаций (Рисунок 6).

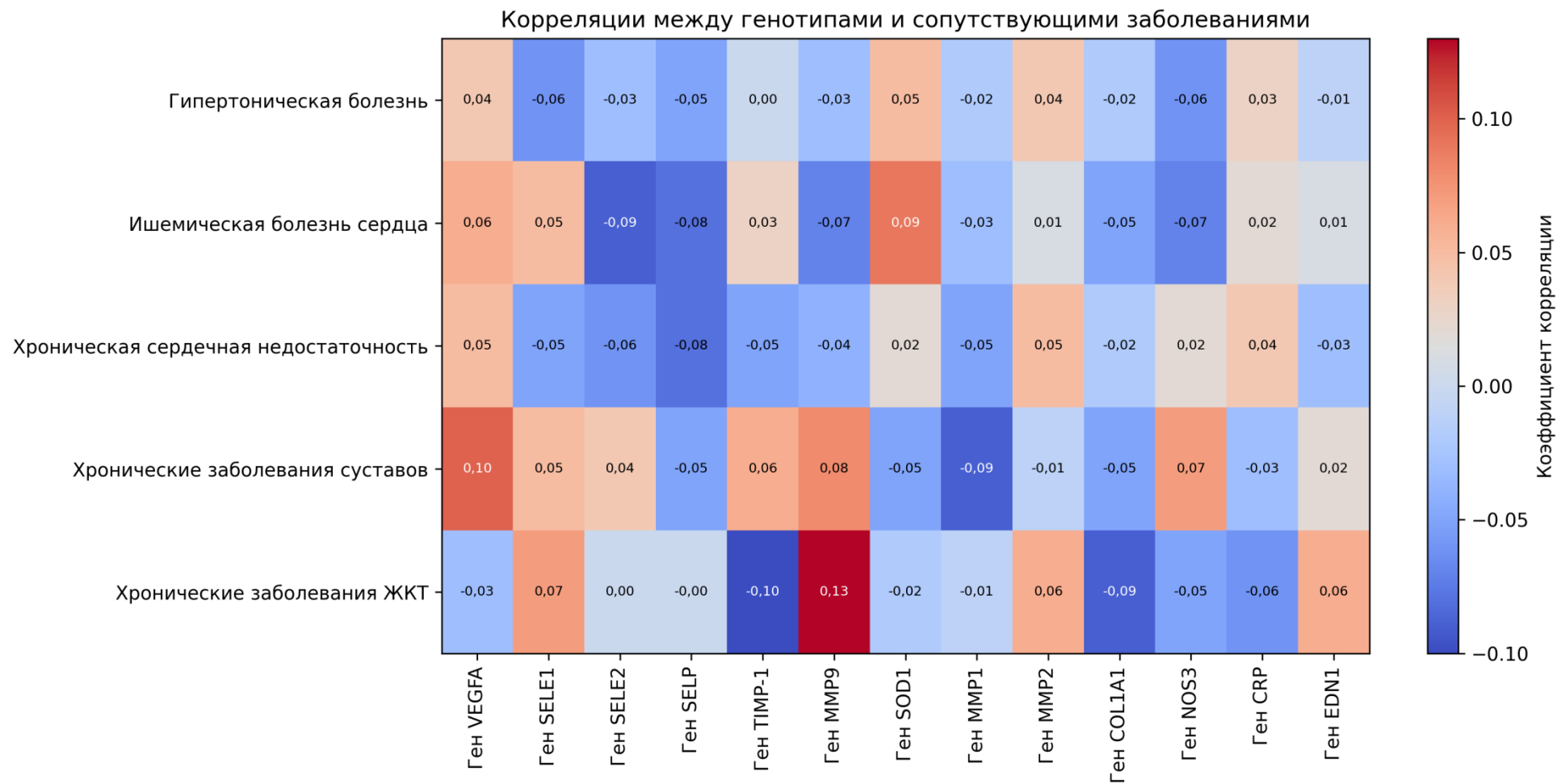


Рисунок 6 – Тепловая карта корреляции между генотипами и сопутствующими заболеваниями

Полученные коэффициенты корреляции для всех пар «генотип – сопутствующее заболевание» характеризовались низкой величиной (во всех случаях $r < 0,15$), что соответствует крайне слабым связям и не достигает порога статистической значимости. Такие значения указывают на отсутствие клинически и биологически значимой корреляции между исследуемыми полиморфизмами и наличием сопутствующей патологии.

Отсутствие выраженных корреляционных связей указывает на то, что изучаемые генетические варианты не связаны с общей сердечно-сосудистой или другой системной соматической патологией, а их влияние, по всей видимости, носит преимущественно веноспецифический характер. Это имеет важное методологическое значение, поскольку позволяет трактовать обнаруженные ассоциации полиморфизмов с варикозной болезнью как относительно независимые от сопутствующих заболеваний, которые сами по себе способны влиять на клиническое течение и биохимические параметры.

Вместе с тем для отдельных сочетаний генотипов и сопутствующих состояний отмечались более высокие, хотя и слабые по силе, коэффициенты корреляции, не достигавшие статистической значимости. Так, слабая положительная связь выявлена между полиморфизмом MMP9 rs11697325 и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта ($r = +0,13$), а также между VEGFA rs2010963 и хроническими заболеваниями суставов ($r = +0,10$). Для полиморфизма TIMP1 rs4898, напротив, установлена слабая отрицательная корреляция с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта ($r = -0,10$). Однако величина указанных коэффициентов находится в диапазоне, характерном для случайных колебаний, и не позволяет говорить о наличии причинно-следственных или клинически значимых связей.

Для остальных исследуемых полиморфизмов значения коэффициентов корреляции были близки к нулю, что дополнительно подтверждает отсутствие ассоциаций с сопутствующей патологией. В совокупности полученные данные указывают на то, что изученные генетические варианты не выступают универсальными маркерами общей соматической предрасположенности, а их

вклад реализуется преимущественно через механизмы, специфичные для патогенеза варикозной болезни вен нижних конечностей.

Таким образом, результаты корреляционного анализа подтверждают, что выявленные генетические ассоциации с варикозной болезнью не обусловлены сопутствующей патологией и не искажаются её влиянием, что повышает достоверность и клиническую интерпретируемость полученных генетических результатов.

На следующем этапе исследования был выполнен многофакторный анализ с целью выявления независимых предикторов тяжёлого течения варикозной болезни вен нижних конечностей. В качестве метода статистического анализа использовалась многофакторная логистическая регрессия с бинарным исходом, отражающим наличие тяжёлых клинических форм заболевания (С4–С6).

В модель были включены не только полиморфные варианты генов, продемонстрировавшие ассоциацию с варикозной болезнью на однофакторном уровне, но и ключевые клинико-демографические и биохимические параметры, описанные в предыдущих разделах работы. В частности, наряду с пятью генетическими маркерами, ассоциированными с варикозной болезнью, в анализ были включены показатели биохимического статуса, отражающие выраженность веноспецифического воспаления и эндотелиальной дисфункции, а также пол, возраст и индекс массы тела как потенциальные смешивающие факторы.

Эффект каждого включённого фактора оценивали с помощью расчёта отношения шансов (Odds Ratio, OR) с 95% доверительным интервалом и соответствующего уровня статистической значимости (р-значения). Результаты многофакторной логистической регрессии представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Результаты логистической регрессии: факторы риска

Фактор	OR	95% ДИ	p-value	Значим ость	Интерпретация
Возраст	1,051	[1,011; 1,092]	0,012	*	Каждый год увеличивает риск на 5,1%
ИМТ (кг/м²)	1,026	[0,91; 1,156]	0,675	–	Не влияет на риск
Пол (1-м, 2-ж)	0,679	[0,331; 1,393]	0,291	–	Женский пол не ассоциирован с риском
Наследственность (0-нет, 1-да)	1,282	[0,594; 2,763]	0,527	–	Незначимое влияние
Е-селектин (нг/мл)	0,998	[0,975; 1,022]	0,882	–	Нет связи с риском
МСР-1 (пг/мл)	1,001	[0,995; 1,007]	0,662	–	Незначимое влияние
MMP2 (нг/мл)	1,015	[1,010; 1,020]	<0,001	***	Увеличивает риск на 1,5% на единицу
VEGF (пг/мл)	1,016	[1,008; 1,023]	<0,001	***	Увеличивает риск на 1,6% на единицу
MMP9 (нг/мл)	1,248	[1,164; 1,338]	<0,001	***	Увеличивает риск на 24,8% на единицу
Ген VEGFA (rs2010963)	1,930	[1,206; 3,090]	0,006	**	Гетерозигота/мутация → риск ×1,93
Ген SELE (rs3917406)	1,011	[0,570; 1,793]	0,971	–	Нет связи с риском
Ген SELP (rs6136)	0,720	[0,469; 1,105]	0,133	–	Тенденция к снижению риска
Ген MMP2 (rs243865)	2,143	[1,301; 3,531]	0,003	**	Гетерозигота/мутация → риск ×2,14
Ген COL1A1 (rs1800012)	1,907	[1,185; 3,071]	0,008	**	Гетерозигота/мутация → риск ×1,91
Примечание – OR (Odds Ratio) – отношение шансов, 95% ДИ – доверительный интервал для OR, уровень значимости: ***p<0,001, **p<0,01, *p<0,05					

Полученные результаты многофакторного анализа свидетельствуют о том, что прогрессирование варикозной болезни вен нижних конечностей определяется комбинированным влиянием молекулярно-биохимических, генетических и демографических факторов, при этом вклад отдельных предикторов существенно различается по силе и независимости эффекта.

Наиболее выраженным и статистически значимым независимым предиктором тяжёлого течения заболевания оказался уровень MMP-9, для которого получено максимальное значение отношения шансов (OR=1,248; $p<0,001$). Это показывает, что даже небольшое повышение концентрации MMP-9 сопровождается заметным увеличением вероятности формирования клинических классов С4–С6, что подчёркивает ведущую роль протеолитической активности и воспалительного ремоделирования венозной стенки в прогрессировании заболевания.

Значимый вклад в риск развития тяжёлых форм варикозной болезни также вносили маркеры MMP-2 и VEGF. Для них выявлено достоверное увеличение риска по мере роста концентрации (OR=1,015 и OR=1,016 на единицу измерения соответственно; $p<0,001$). Эти результаты согласуются с ранее полученными данными, отражающими усиление деградации внеклеточного матрикса и активацию патологического ангиогенеза при прогрессировании хронической венозной недостаточности.

Среди демографических факторов независимую прогностическую значимость сохранял возраст пациента (OR=1,051; $p=0,012$), что соответствует увеличению риска тяжёлых форм примерно на 5,1% с каждым годом жизни. В то же время пол, индекс массы тела и наследственный анамнез в рамках многофакторной модели не показали статистически значимого самостоятельного влияния, что указывает на их менее выраженный вклад по сравнению с молекулярными показателями.

Отдельно оценивали роль генетических факторов. В многофакторную модель были включены пять полиморфизмов, ранее показавших значимую или пограничную связь с варикозной болезнью при однофакторном анализе (VEGFA

rs2010963, SELE rs3917406, MMP2 rs243865, COL1A1 rs1800012 и SELP rs6136).

По результатам многофакторного анализа независимую прогностическую значимость сохранили следующие полиморфизмы: MMP2 rs243865 (OR=2,143; p=0,003), VEGFA rs2010963 (OR=1,930; p=0,006), COL1A1 rs1800012 (OR=1,907; p=0,008).

Полиморфизм SELE rs3917406, несмотря на выраженную связь с наличием заболевания в однофакторном анализе (OR>6), в многофакторной модели значимости не сохранил. Вероятно, его влияние реализуется опосредованно через активацию эндотелия и повышение уровней циркулирующих биомаркеров, в частности E-селектина и MMP-9, которые одновременно учитывались в модели.

Аналогичная ситуация отмечена для полиморфизма SELP rs6136: при наличии ассоциации на однофакторном уровне в многофакторной модели наблюдалась тенденция к снижению риска (OR<1), однако статистической значимости она не достигла (p=0,133). Это указывает на отсутствие его самостоятельного эффекта при учёте других факторов и не противоречит данным предварительного анализа.

В целом расхождения между результатами однофакторного и многофакторного анализа отражают сложные взаимосвязи патогенетических механизмов, при которых часть генетических вариантов реализует своё влияние через биохимические и воспалительные процессы, тогда как лишь ограниченное число полиморфизмов сохраняет независимую прогностическую роль.

На основании выявленных независимых предикторов была сформирована многофакторная модель оценки риска развития тяжёлых форм варикозной болезни, включающая возраст пациента, уровни ключевых биохимических маркеров веноспецифического воспаления и ремоделирования, а также генетические полиморфизмы, продемонстрировавшие устойчивую связь с заболеванием. Данная модель легла в основу разработанного прогностического подхода и была использована для персонализированной оценки риска прогрессирования варикозной болезни вен нижних конечностей.

Модель прогнозирования, полученная методом логистической регрессии,

основана на определении возраста пациента, уровня биохимических маркеров и генотипа:

Уравнение регрессии:

$$Z = -14,6 + 0,0497*X1 + 0,0149*X2 + 0,0159*X3 + 0,221*X4 - 0,002*X5 + 0,001*X6 + 0,657*X7 + 0,762*X8 + 0,645*X9 + 0,011*X10 + (-0,329)*X11, \quad (1)$$

где

X1 - Возраст (в годах)

X2 - Уровень MMP2 (в нг/мл)

X3 - Уровень VEGF (в пг/мл)

X4 - Уровень MMP9 (в нг/мл)

X5 - Уровень E-селектина (в нг/мл)

X6 - Уровень MCP-1 (в пг/мл)

X7 - Ген VEGFA rs2010963 (0=норма, 1=риск)

X8 - Ген MMP2 rs243865 (0=норма, 1=риск)

X9 - Ген COL1A1 rs1800012 (0=норма, 1=риск)

X10 - Ген SELE rs3917406 (0=норма, 1=риск)

X11 - Ген SELP rs6136 (0=норма, 1=риск)

Расчёт вероятности формирования тяжелой формы варикозной болезни:

$$P = 1 / (1 + e^{-Z}), \quad (2)$$

где P – вероятность формирования тяжелой формы варикозной болезни, e – основание натурального логарифма (число Эйлера).

Коэффициент детерминации (R-квадрат Найджелкерка) составил 0,45.

Значимость модели менее 0.001 (крайне значима).

На основании полученных коэффициентов многофакторной логистической регрессии была сформирована прогностическая модель, предназначенная для оценки риска формирования тяжёлых клинических форм варикозной болезни вен нижних конечностей. Интегральная модель, объединяющая клинико-демографические характеристики пациентов, показатели биохимического статуса и значимые генетические факторы, продемонстрировала высокую диагностическую и прогностическую эффективность.

Площадь под ROC-кривой для комбинированной модели составила **0,91**, что указывает на её высокую дискриминирующую способность и хорошую способность различать пациентов с тяжёлыми и нетяжёлыми формами заболевания (Рисунки 7 и 8). При выборе оптимального порогового значения предсказанной вероятности модель обеспечивала **чувствительность 81%** и **специфичность 88%**, что подтверждает её практическую применимость для стратификации риска прогрессирования варикозной болезни.

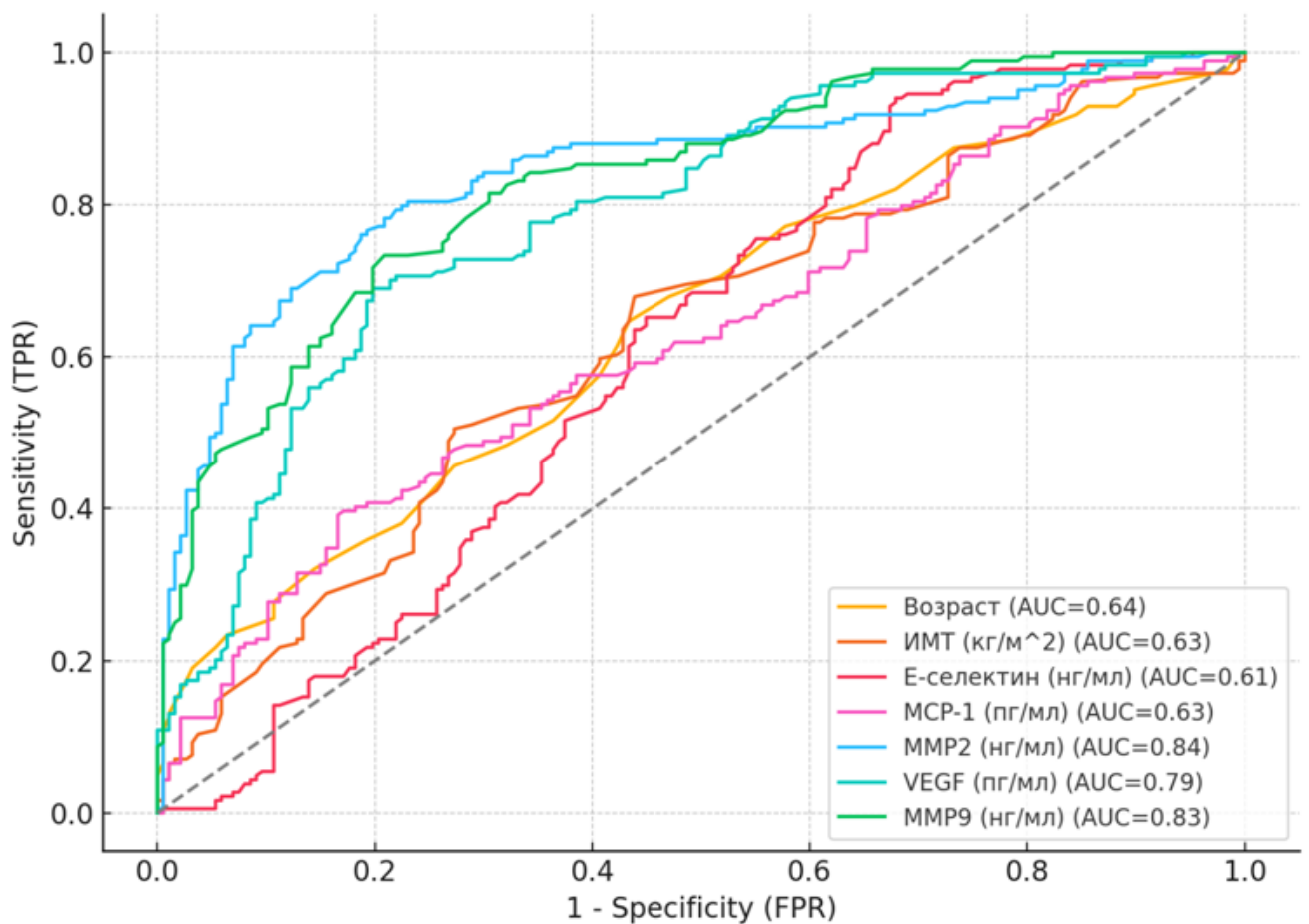


Рисунок 7 – ROC-кривые для отдельных маркеров

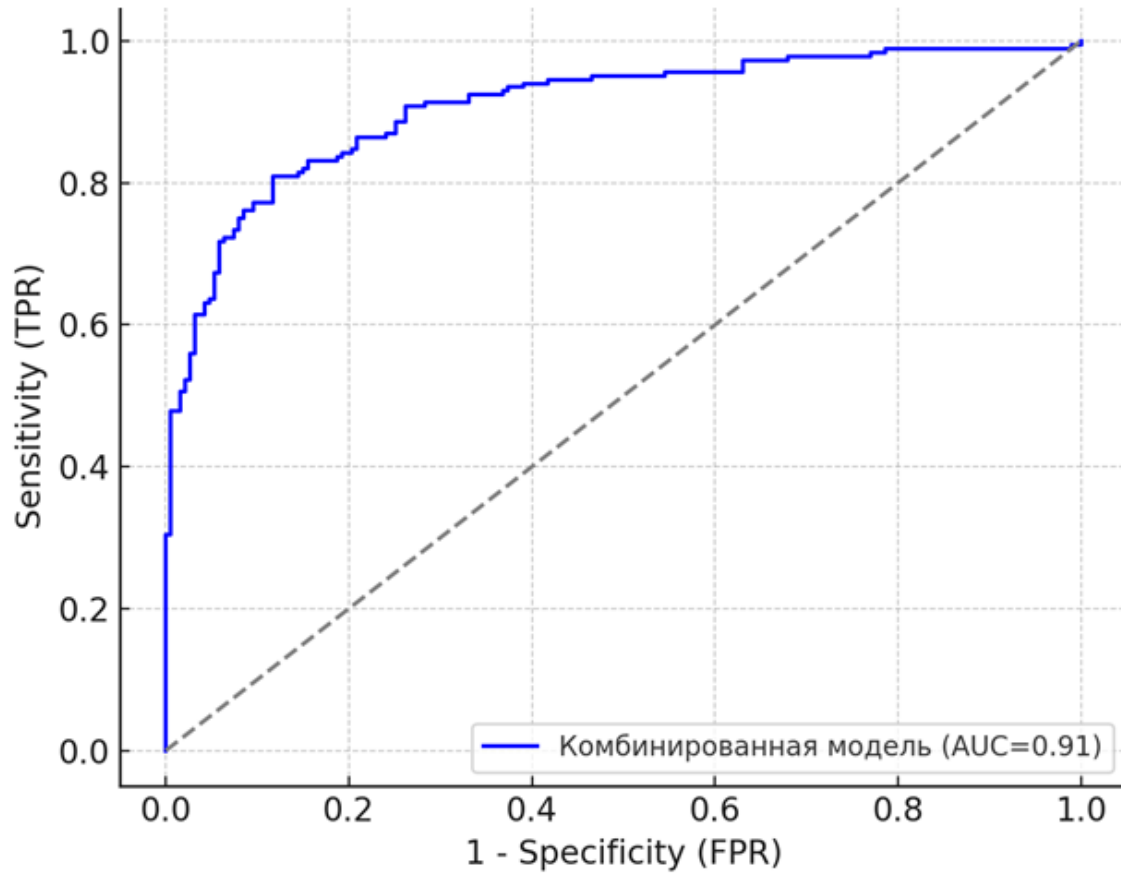


Рисунок 8 – ROC-кривая комбинированной модели

Анализ калибровки продемонстрировал соответствие прогнозируемых и фактических вероятностей развития тяжелых форм заболевания (Рисунок 9).

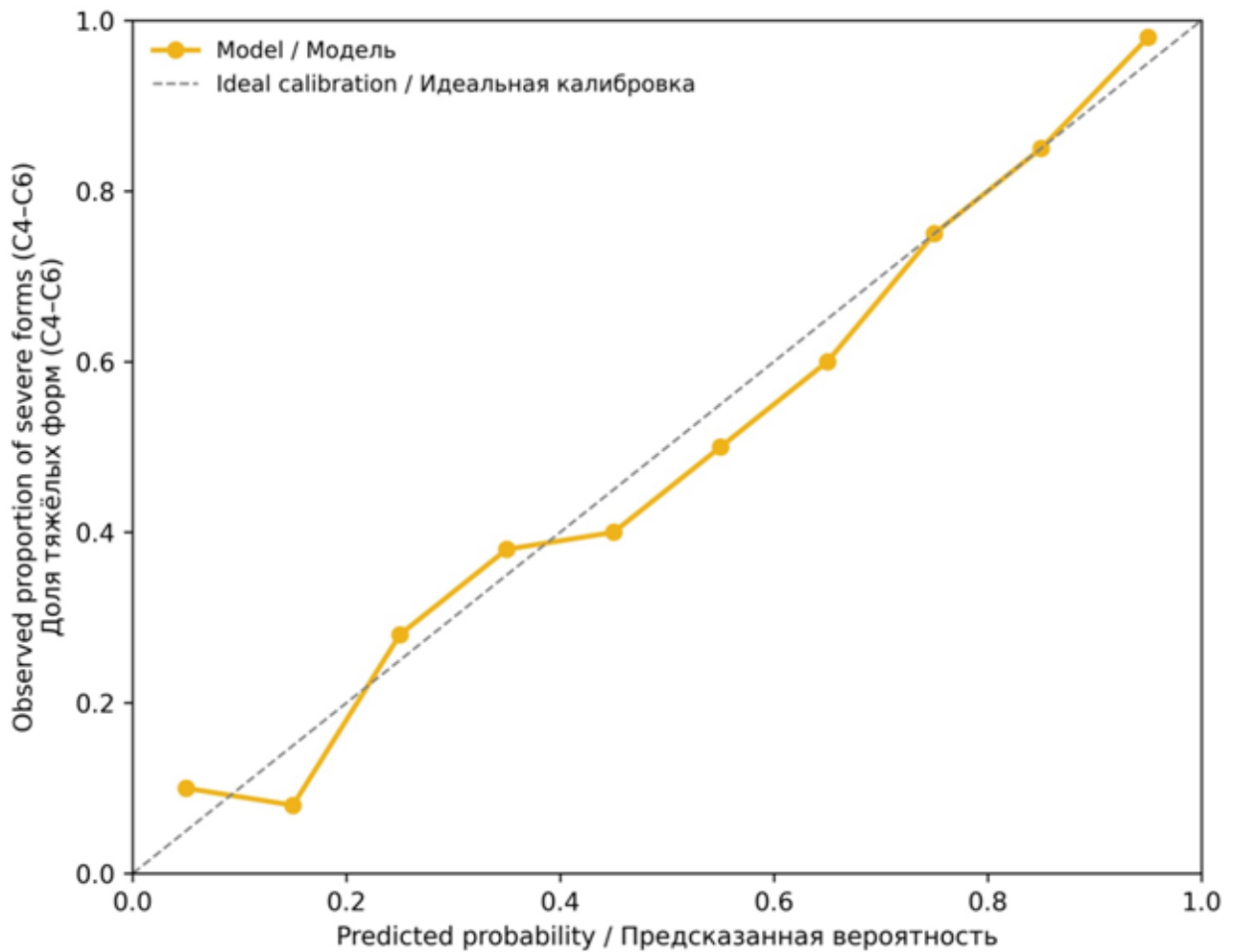


Рисунок 9 – Калибровочная кривая прогностической модели

На основании анализа ROC-кривых, а также результатов многофакторной прогностической модели были определены оптимальные пороговые значения ключевых предикторов, превышение которых ассоциировалось с достоверным увеличением вероятности формирования тяжёлых клинических форм варикозной болезни вен нижних конечностей. Указанные пороги соответствовали значениям, при которых достигалось наилучшее соотношение чувствительности и специфичности модели.

С целью повышения клинической применимости полученных результатов была разработана балльная система оценки индивидуального риска, основанная на суммарном учёте значимых клинико-демографических, биохимических и

генетических факторов. Каждому показателю, превышающему установленный порог риска, присваивался 1 балл, после чего рассчитывалась суммарная оценка риска для конкретного пациента (Таблица 14).

Таблица 14 – Пороговые значения, повышающие риск тяжелой формы

Показатель	Оптимальный порог	Интерпретация
VEGF (пг/мл)	> 180	выше риск, 1 балл
MMP-2 (нг/мл)	> 420	выше риск, 1 балл
MMP-9 (нг/мл)	> 8	выше риск, 1 балл
E-селектин (нг/мл)	> 60	выше риск, 1 балл
MCP-1 (пг/мл)	> 240	выше риск, 1 балл
Возраст (лет)	> 47	выше риск, 1 балл
Наличие ≥ 2 «рискованных» генотипов (VEGFA rs2010963, SELE rs3917406, SELP rs6136, MMP-2 rs243865, COL1A1 rs1800012)	да	выше риск, 1 балл

В соответствии с полученной шкалой суммарный балл интерпретировался следующим образом:

- **0–1 балл** – низкий риск формирования тяжёлой формы варикозной болезни;
- **2–3 балла** – умеренный риск;
- **4 балла и более** – высокий риск развития тяжёлых клинических форм заболевания.

В качестве биохимических маркеров в модель были включены уровни VEGF, MMP-2, MMP-9, E-селектина и MCP-1, отражающие активность ангиогенеза, воспалительного ответа и ремоделирования венозной стенки. Кроме того, учитывался возраст пациента как независимый демографический фактор риска, а также наличие не менее двух «рискованных» генетических вариантов среди пяти полиморфизмов, продемонстрировавших ассоциацию с заболеванием (VEGFA rs2010963, SELE rs3917406, SELP rs6136, MMP2 rs243865, COL1A1 rs1800012).

Таким образом, предложенная шкала представляет собой интегральный

инструмент, позволяющий объединить данные различных уровней – от молекулярно-генетического до клинического – в единую количественную оценку риска прогрессирования варикозной болезни.

Клиническая иллюстрация применения прогностической модели

Клинический пример 1

Пациент Б., 46 лет, длительность варикозной болезни – более 10 лет. При обследовании выявлены следующие показатели: уровень VEGF – 124,3 пг/мл (порог не превышен, 0 баллов), MMP-2 – 456,5 нг/мл (превышение порога, 1 балл), MMP-9 – 11,3 нг/мл (превышение порога, 1 балл), E-селектин – 67,2 нг/мл (превышение порога, 1 балл), MCP-1 – 276,2 пг/мл (превышение порога, 1 балл). Возраст пациента менее 47 лет (0 баллов). Генетическое исследование выявило наличие двух из пяти риск-ассоциированных генотипов (1 балл).

Суммарная оценка риска составила 5 баллов, что соответствует высокому риску формирования тяжёлой формы варикозной болезни вен нижних конечностей. Важно отметить, что полученный прогноз полностью соответствует фактическому клиническому течению заболевания у данного пациента. На момент обследования у него уже отмечались стойкие трофические нарушения, сформировавшиеся более двух лет назад, что соответствует тяжёлым клиническим классам хронической венозной недостаточности.

Представленный клинический пример наглядно демонстрирует, что даже при относительно молодом возрасте пациента сочетание высоких биохимических показателей и генетических факторов риска может приводить к раннему и устойчивому прогрессированию заболевания с развитием трофических изменений. Тем самым подтверждается прогностическая состоятельность предложенной модели и её способность выявлять пациентов с высоким риском тяжёлого течения варикозной болезни ещё на доклиническом или раннем клиническом этапе (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Клинический пример 1, пациент с трофическими нарушениями

Клинический пример 2

Пациент Б., 37 лет, длительность заболевания – более 7 лет. Уровень VEGF – 112,5 пг/мл (0 баллов), MMP-2 – 346,4 нг/мл (0 баллов), MMP-9 – 9,1 нг/мл (превышение порога, 1 балл), E-селектин – 47,3 нг/мл (0 баллов), MCP-1 – 183,4 пг/мл (0 баллов). Возраст пациента – 37 лет (0 баллов). Генетические факторы риска отсутствуют (0 баллов).

Суммарная оценка риска составила 1 балл, что соответствует низкому риску развития тяжёлой формы варикозного расширения вен нижних конечностей. В данном случае наличие отдельного неблагоприятного биохимического показателя не сопровождалось формированием высокого суммарного риска при отсутствии других отягощающих факторов (Рисунок 11).

Таким образом, предложенная балльная система позволяет перевести результаты сложного многофакторного анализа в простой и наглядный инструмент клинической оценки, пригодный для практического применения. Использование данной модели даёт возможность ранней стратификации пациентов по риску прогрессирования варикозной болезни, что может быть использовано для персонализации тактики наблюдения и лечения.



Рисунок 11 – Клинический пример 2, пациент без трофических нарушений

3.4 Экспериментальное исследование молекулярных изменений венозной стенки при варикозной болезни

Материал данного раздела опубликован в статье:

Молекулярные изменения венозной стенки после эндовенозной лазерной облитерации при варикозной болезни / А.А. Камаев [и др.] Текст: непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2026. – Т. 14, № 2. – С. 213-224. (Соавт.: Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С.)
<https://doi.org/10.23888/HMJ2026142213-224> EDN:HMLVLY

В рамках настоящей работы было выполнено экспериментально-клиническое сравнительное исследование, целью которого являлось изучение как системных, так и локальных молекулярных изменений, характерных для варикозной болезни вен нижних конечностей, а также оценка влияния эндовенозной лазерной облитерации на биохимическое состояние венозной стенки. Экспериментальная часть исследования была направлена на углублённый анализ патогенетических механизмов заболевания и рассматривалась как дополнение к клиническим и лабораторным данным, представленным в предыдущих разделах работы.

В исследование были включены 9 пациентов, которые в зависимости от наличия варикозной болезни и характера выполненного вмешательства были распределены на три группы по 3 человека в каждой.

В первую группу вошли лица, не имевшие клинических и ультразвуковых признаков варикозной болезни вен нижних конечностей. У данных пациентов отсутствовали признаки ХЗВ по данным клинического осмотра и ультразвукового дуплексного сканирования. Эта группа была использована в качестве контрольной и служила для определения референтных (физиологических) значений исследуемых биохимических маркеров как в системном кровотоке, так и на уровне венозной стенки.

Вторую группу составили пациенты с варикозной болезнью вен нижних

конечностей клинического класса С2 по классификации CEAP, которым выполнялось хирургическое лечение с удалением варикозно изменённых вен методом минифлебэктомии. У пациентов данной группы забор венозной крови проводился до оперативного вмешательства с целью определения исходных системных уровней биохимических маркеров. Кроме того, во время хирургического этапа осуществлялся забор фрагментов удалённой варикозной вены, которые впоследствии использовались для анализа тканевой экспрессии исследуемых молекулярных показателей.

В третью группу были включены пациенты с варикозной болезнью вен нижних конечностей клинического класса С2, у которых в рамках оперативного лечения применялось эндовенозное лазерное воздействие на варикозно изменённые венозные притоки с последующим удалением обработанных сегментов вены. Аналогично пациентам первой и второй группы, у всех участников данной группы забор венозной крови выполнялся до хирургического вмешательства. После проведения эндовенозной лазерной облитерации облитерированные венозные сегменты удалялись и использовались для оценки локальных молекулярных изменений в венозной стенке.

Таким образом, выбранный дизайн исследования позволил сопоставить системные и локальные биохимические характеристики венозной стенки в норме, при варикозной болезни и после воздействия эндовенозной лазерной облитерации, что создало основу для комплексной патогенетической интерпретации полученных экспериментальных данных.

Средний возраст пациентов, включённых в экспериментальное исследование, составил $37,4 \pm 6,2$ года, средний индекс массы тела – $21,4 \pm 3,0$ кг/м². По половому составу в исследование вошли 3 мужчины и 6 женщин, при этом в каждой из трёх групп соотношение полов было одинаковым (1 мужчина и 2 женщины). Сравнительный анализ исходных клинико-демографических и лабораторных характеристик пациентов представлен в Таблице 15.

Таблица 15 – Сопоставимость групп по исходным клинико-демографическим и биохимическим характеристикам

Показатель	Группа 1 (Контроль) (n=3)	Группа 2 (Варикоз + минифлеб эктомия) (n=3)	Группа 3 (Варикоз + ЭВЛО) (n=3)	p-value	p (Группа 1 vs Группы 2 и 3)	p (Группа 2 vs Группа 3)
Возраст, лет	38,7 ± 6,7	36,3 ± 8,0	37,3 ± 6,5	0,97		
ИМТ, кг/м ²	22,0 ± 4,8	19,4 ± 1,0	22,7 ± 1,5	0,25		
Пол (м/ж)	1 / 2	1 / 2	1 / 2	1,00		
Е-селектин, нг/мл	36,6 ± 10,8	67,9 ± 9,7	58,7 ± 9,3	0,021	0,024	0,4
МСР-1, пг/мл	107,4 ± 17,8	232,9 ± 50,0	234,0 ± 24,0	0,026	0,024	1,0
ММР-2, нг/мл	110,7 ± 27,4	355,6 ± 50,1	379,1 ± 24,3	0,031	0,024	0,7
VEGF, пг/мл	72,1 ± 28,6	138,4 ± 61,5	136,3 ± 43,5	0,019	0,015	1,0
ММР-9, нг/мл	5,3 ± 0,6	13,5 ± 1,1	12,2 ± 1,7	0,011	0,024	0,4

Проведённая оценка показала, что исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу и индексу массы тела, статистически значимых различий по данным параметрам выявлено не было ($p > 0,05$), что позволяет исключить влияние указанных факторов на результаты экспериментального анализа.

При оценке системных уровней биохимических маркеров, выявлены достоверные различия между контрольной группой и пациентами с варикозной болезнью вен нижних конечностей. У пациентов второй и третьей групп концентрации Е-селектина, МСР-1, ММР-2, VEGF и ММР-9 были статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), что свидетельствует о наличии системного воспалительного и ремоделирующего ответа при варикозной трансформации вен.

В то же время между пациентами с варикозной болезнью, включёнными во вторую (варикозная болезнь + минифлебэктомия) и третью (варикозная болезнь + ЭВЛО) группы, достоверных различий по исходным системным уровням всех исследуемых биохимических маркеров выявлено не было ($p > 0,05$). Это указывает на их сопоставимость по исходному биохимическому статусу и создаёт

корректную основу для последующего анализа локальных эффектов эндовенозного лазерного воздействия.

Анализ экспрессии матриксных металлопротеиназ, факторов воспаления и эндотелиальной активации в тканевых образцах венозной стенки выявил выраженные межгрупповые различия, отражающие активность патологических процессов при варикозной болезни и их модификацию после эндовенозной лазерной облитерации.

Так, относительное содержание **ММР-2** в венозной стенке пациентов с варикозной болезнью без лазерного воздействия было достоверно повышено на **91,0%** по сравнению с контрольной группой ($p=0,0004$), что указывает на выраженную активацию процессов деградации внеклеточного матрикса. В группе пациентов, перенёсших эндовенозную лазерную облитерацию, уровень экспрессии ММР-2 не отличался от контрольных значений ($p>0,05$) и был достоверно ниже по сравнению с группой, где выполнялась минифлебэктомия на **82,6%** ($p=0,0006$), что свидетельствует о выраженном подавлении патологического ремоделирования венозной стенки после ЭВЛО (Рисунок 12).

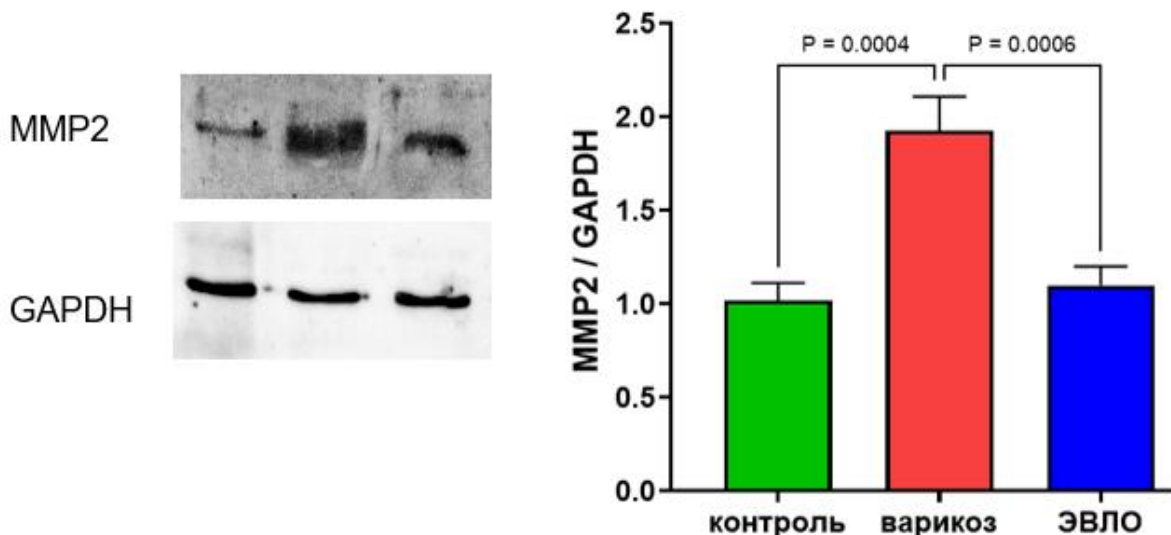


Рисунок 12 – Уровень ММР-2 в стенке вены

Сходный характер изменений был выявлен и для **ММР-9**. У пациентов с варикозной болезнью экспрессия данного фермента в ткани венозной стенки была

существенно повышена и превышала контрольные значения на **88,3%** ($p < 0,0001$), что отражает активацию протеолитических процессов и воспалительного ремоделирования при варикозной трансформации вен.

В группе пациентов, перенёсших эндовенозную лазерную облитерацию, уровень тканевой экспрессии MMP-9 снижался до значений, сопоставимых с контрольной группой ($p > 0,05$), при этом был достоверно ниже, чем в варикозно изменённых венах без лазерного воздействия, на **85,6%** ($p < 0,0001$). Полученные данные свидетельствуют о выраженном подавлении активности MMP-9 в венозной стенке после ЭВЛО и подтверждают влияние данного вмешательства на ключевые механизмы патологического ремоделирования сосудистой стенки (Рисунок 13).

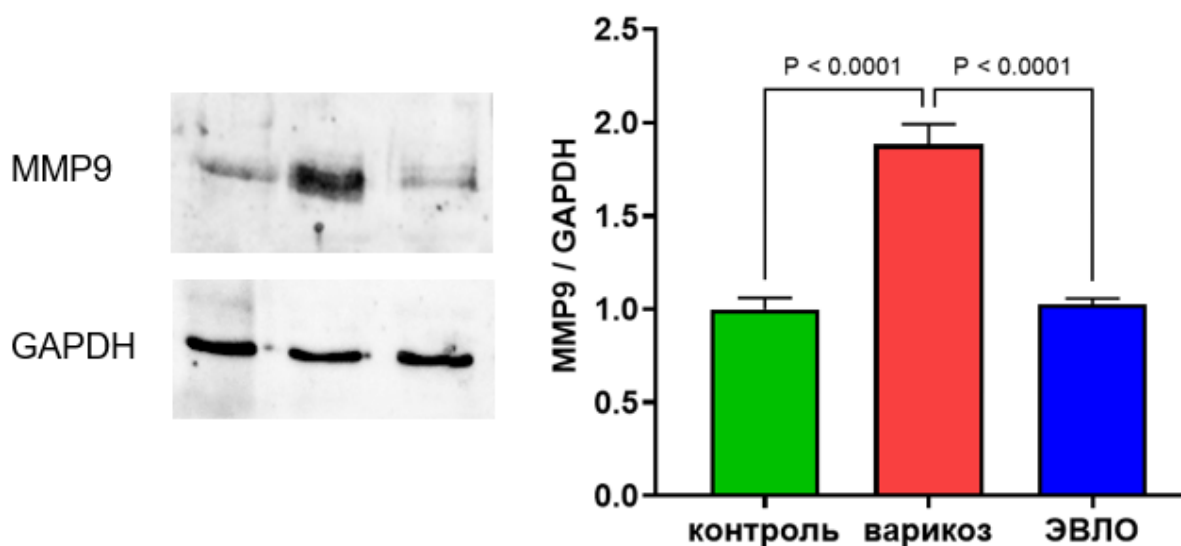


Рисунок 13 – Уровень MMP-9 в стенке вены

Анализ тканевой экспрессии **VEGF-A** показал, что у пациентов с варикозной болезнью данный показатель был значительно повышен и превышал контрольные значения на **113,3%** ($p = 0,0008$), что свидетельствует об активации ангиогенных процессов в венозной стенке при варикозной трансформации.

У пациентов, перенёсших эндовенозную лазерную облитерацию, уровень экспрессии VEGF-A в ткани вены не отличался от показателей контрольной группы ($p > 0,05$), при этом был достоверно ниже, чем у пациентов с варикозной

болезнью без лазерного воздействия, на **110,3%** ($p < 0,0009$). Полученные данные указывают на выраженное снижение ангиогенной активности в венозной стенке после ЭВЛО и подтверждают влияние лазерного воздействия на ключевые механизмы патологического ремоделирования венозной стенки (Рисунок 14).

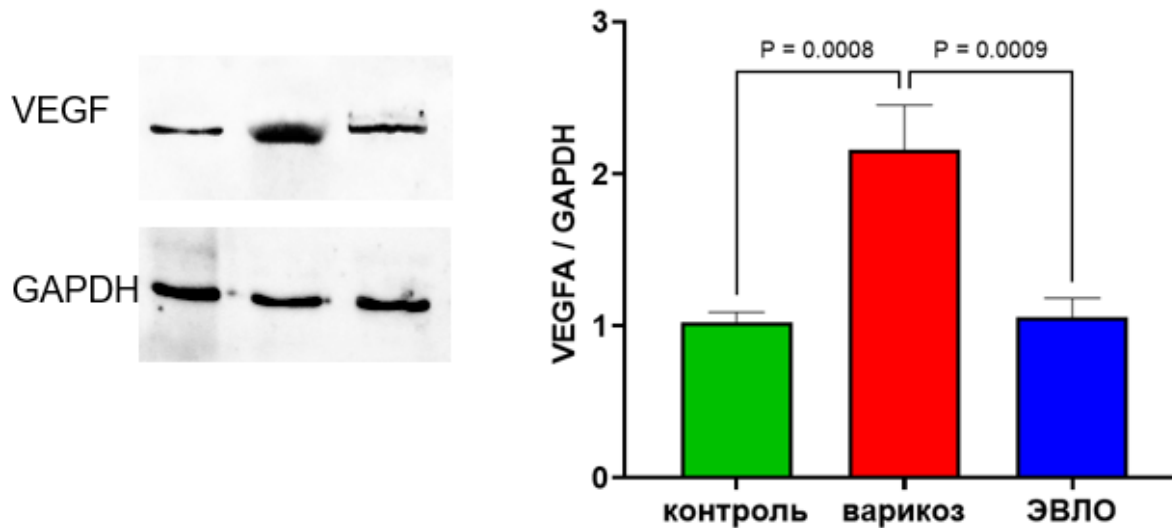


Рисунок 14 – Уровень VEGF-A в стенке вены

Аналогичные изменения были выявлены и для **МСР-1**, являющегося одним из ключевых регуляторов моноцитарного хемотаксиса и воспалительного ответа. У пациентов с варикозной болезнью экспрессия МСР-1 в венозной стенке была значительно повышена и превышала контрольные значения на **87,3%** ($p < 0,0001$), что отражает активное вовлечение моноцитарно-макрофагального звена воспаления в патогенез заболевания.

В группе пациентов, перенёсших эндовенозную лазерную облитерацию, уровни тканевой экспрессии МСР-1 снижались до показателей, сопоставимых с контрольной группой ($p > 0,05$), и при этом были достоверно ниже, чем у пациентов с варикозной болезнью без лазерного воздействия, на **84,0%** ($p = 0,0001$). Полученные результаты указывают на выраженное подавление локального воспалительного ответа в венозной стенке после ЭВЛО и подтверждают её влияние на ключевые воспалительные механизмы варикозной

болезни (Рисунок 15).

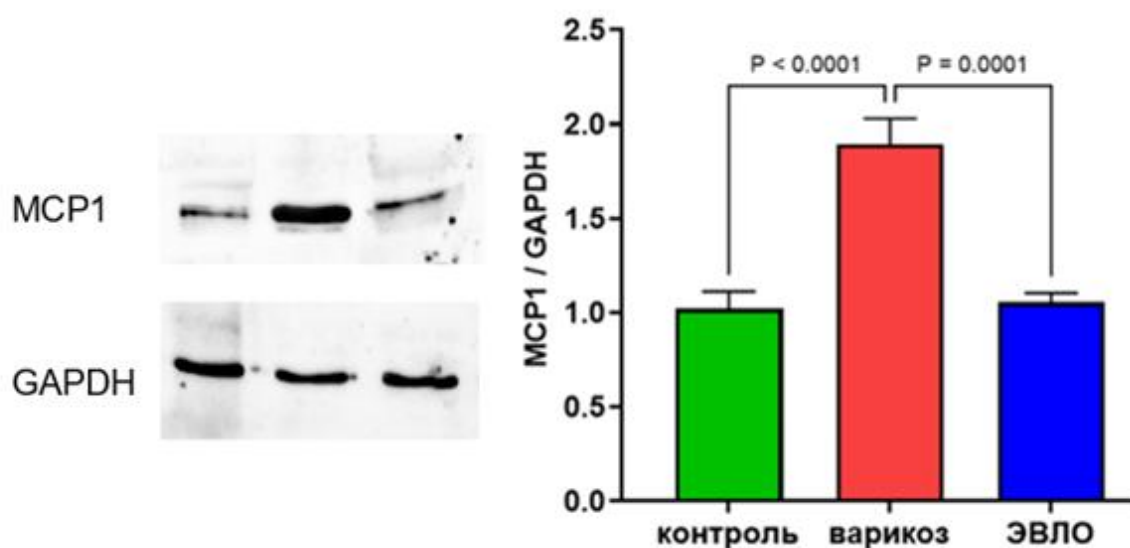


Рисунок 15 – Уровень MCP-1 в стенке вены

Наиболее выраженные тканевые изменения были выявлены для **Е-селектина (SELE)**. У пациентов с варикозной болезнью относительное содержание данного маркера в венозной стенке значительно превышало контрольные показатели, увеличиваясь на **166,3%** ($p=0,0009$), что указывает на выраженную активацию эндотелиального слоя и усиление адгезивных взаимодействий клеток воспаления.

В группе пациентов, перенёсших эндовенозную лазерную облитерацию, уровень экспрессии SELE не отличался от значений контрольной группы ($p>0,05$) и был при этом достоверно ниже, чем в варикозно изменённых венах без лазерного воздействия, на **158,3%** ($p=0,0012$). Полученные данные свидетельствуют о выраженном снижении эндотелиальной активации после ЭВЛО и подтверждают её влияние на ключевые механизмы воспалительного каскада при варикозной болезни вен нижних конечностей (Рисунок 16).

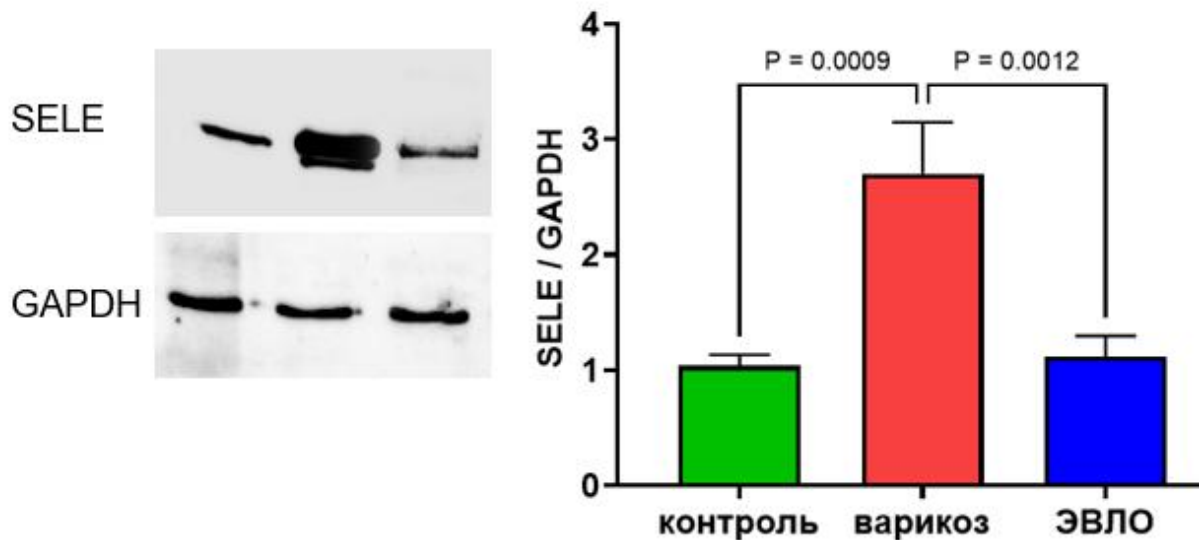


Рисунок 16 – Уровень SELE в стенке вены

Результаты проведённого экспериментально-клинического исследования в целом подтверждают современное представление о варикозной болезни вен нижних конечностей как о хроническом воспалительно-ремоделирующем процессе, сопровождающемся эндотелиальной активацией, нарушением регуляции ангиогенеза и деградацией внеклеточного матрикса венозной стенки. Полученные данные согласуются с результатами ряда экспериментальных и клинических исследований, в которых показано, что варикозная трансформация вен ассоциирована с активацией воспалительных цитокинов, повышением экспрессии адгезивных молекул и дисбалансом системы MMP/TIMP.

В настоящем исследовании продемонстрировано достоверное повышение экспрессии E-селектина, MCP-1, MMP-2, MMP-9 и VEGF-A в венозной стенке у пациентов с варикозной болезнью по сравнению с контрольной группой. Эти результаты соответствуют данным литературы, где показано увеличение активности эндотелия, инфильтрации моноцитов и усиление протеолитических процессов в варикозно-изменённых венах. В частности, повышение экспрессии MMP-2 и MMP-9 в стенке большой подкожной вены и их роль в структурной перестройке венозной стенки ранее были продемонстрированы в морфологических и иммуногистохимических исследованиях [130, 278]. Более

того, современные представления рассматривают матриксные металлопротеиназы как ключевых регуляторов структуры и функции венозной стенки, определяющих её ремоделирование при ХЗВ [176]. Экспериментальные данные также указывают на способность MMP-2 индуцировать венозную дилатацию за счёт гиперполяризации гладкомышечных клеток и активации калиевых каналов, что имеет прямое значение в формировании варикозной трансформации вен [218].

Таким образом, полученные результаты показывают, что при варикозной болезни патологический процесс развивается не только на системном уровне, но и непосредственно в самой венозной стенке, которая активно вовлекается в воспалительные и деструктивные изменения.

Отдельно стоит обсудить снижение экспрессии изученных маркеров после эндовенозной лазерной облитерации. С одной стороны, отмечается нормализация уровней E-селектина, MCP-1, MMP-2, MMP-9 и VEGF-A в ткани венозной стенки до значений, близких к контрольной группе. Это хорошо согласуется с клиническими данными, где показано уменьшение воспаления и активности ремоделирования после устранения патологического венозного рефлюкса. С другой стороны, важно учитывать, что лазерное воздействие сопровождается выраженным термическим повреждением тканей. Это может приводить к денатурации белков и, как следствие, снижению их выявляемости при морфологическом и иммуногистохимическом исследовании. В связи с этим нельзя полностью исключить вклад физико-химического разрушения белковых структур в снижение регистрируемых уровней исследуемых маркеров.

В то же время полученные изменения не могут быть объяснены исключительно термическим эффектом. Сохранение повышенных уровней аналогичных маркеров в системной циркуляции, а также данные литературы о длительном снижении воспалительных и протеолитических процессов после ЭВЛО свидетельствуют о том, что наблюдаемый эффект отражает не только локальное повреждение тканей, но и подавление ключевых патогенетических механизмов варикозной болезни. Вероятно, устранение венозного рефлюкса приводит к снижению венозной гипертензии, уменьшению механического стресса

на стенку вены и, как следствие, к снижению стимуляции воспалительных и ремоделирующих каскадов.

Таким образом, снижение экспрессии исследуемых маркеров после эндовенозной лазерной облитерации, по-видимому, носит комбинированный характер и обусловлено как непосредственным термическим воздействием на венозную стенку, так и модификацией патологических процессов на тканевом уровне. Данный вывод согласуется с концепцией многоуровневого воздействия ЭВЛО, включающего как механическое устранение рефлюкса, так и влияние на молекулярные механизмы заболевания.

В совокупности полученные результаты позволяют рассматривать эндовенозную лазерную облитерацию не только как метод устранения патологического венозного рефлюкса, но и как вмешательство, способное прерывать ключевые патогенетические каскады на уровне венозной стенки. Эти данные дополняют представление о варикозной болезни как о системно-локальном воспалительно-деструктивном процессе и патогенетически обосновывают клинические и биохимические эффекты, полученные в предыдущих разделах исследования.

3.5 Динамика биохимических маркеров и качества жизни в группах консервативного лечения

Материал данного раздела опубликован в статьях:

1. *Влияние сулодексида на функцию эндотелия и качество жизни пациентов с варикозной болезнью / А.А. Камаев [и др.] – Текст: непосредственный // Флебология. – 2024. – Т.18, №4. – С. 308-316. (Соавт.: Калинин Р.Е., Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О., Яныкина К.В., Сучков И.А.)*
<https://doi.org/10.17116/flebo202418041308>

2. *Влияние микронизированной очищенной фракции флавоноидов на маркеры веноспецифического воспаления у пациентов с варикозной болезнью / А.А. Камаев [и др.] – Текст: непосредственный // Флебология. – 2025. – Т.19, №4. – С. 273-283.*

(Соавт.: Калинин Р.Е., Пшенников А.С., Сучков И.А.)

<https://doi.org/10.17116/flebo202519041273>

3. Фармакотерапия сулодексидом и микронизированной очищенной флавоноидной фракцией при варикозной болезни: в фокусе веноспецифическое воспаление / А.А. Камаев [и др.] – Текст: непосредственный // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2026. – Т.32, №1. – С. 92-103. (Соавт.: Калинин Р.Е., Пшенников А.С., Сучков И.А.) <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2026-32-1-92-103>

4. Вессел Дуэ Ф улучшает результаты лечения варикозной болезни при С4-С6 СЕАР / А.А. Камаев [и др.] – Текст: непосредственный // *Кардиология и сосудистая хирургия.* – 2026. – Т.18, №2. – С. 65-73. (Соавт.: Калинин Р.Е., Пшенников А.С., Сучков И.А.) <https://doi.org/10.17116/kardio20261902165>

В анализ консервативного лечения были включены **198 пациентов** с варикозной болезнью вен нижних конечностей. В структуре выборки преобладали женщины – 135 человек (68,2%), мужчины составили 63 человека (31,8%). Средний возраст обследованных пациентов составил $43,0 \pm 8,72$ года, средний индекс массы тела – $22,0 \pm 2,9$ кг/м², что соответствует нормальным значениям и свидетельствует об отсутствии выраженного влияния ожирения как потенциального модифицирующего фактора.

С целью оценки эффективности различных вариантов консервативной терапии пациенты были распределены на четыре терапевтические группы:

- **Группа 1 (n = 49)** – стандартная компрессионная терапия в течение 2 месяцев;
- **Группа 2 (n = 50)** – фармакотерапия МОФФ в дозировке 1000 мг/сутки;
- **Группа 3 (n = 50)** – терапия сулодексидом в дозе 500 ЛЕ/сутки;
- **Группа 4 (n = 49)** – комбинированная терапия (МОФФ 1000 мг/сут + сулодексид 500 ЛЕ/сут).

Для объективной оценки динамики биохимических маркеров в зависимости от тяжести ХЗВ все пациенты дополнительно были стратифицированы согласно клинической классификации СЕАР на две категории:

- **C2–C3** – начальные и умеренные стадии заболевания;
- **C4–C6** – стадии, сопровождающиеся трофическими нарушениями.

В 1 группе (компрессионная терапия) лечение получили 49 пациентов, из них 25 человек с клиническими классами C2–C3 и 24 пациента с C4–C6. Во 2 группе (МОФФ) было включено 50 пациентов: 26 человек с C2–C3 и 24 пациента с C4–C6. В 3 группе (сулодексид) также наблюдалось 50 пациентов, из них 26 пациентов с C2–C3 и 24 пациента с C4–C6. В 4 группе (комбинированная терапия МОФФ + сулодексид) лечение получили 49 пациентов, включая 25 пациентов с C2–C3 и 24 пациента с C4–C6.

Таким образом, соотношение пациентов с начальными и более тяжёлыми формами заболевания в каждой подгруппе было сопоставимым, что обеспечивало корректность межгруппового сравнения динамики биохимических показателей и качества жизни в зависимости от варианта проводимой терапии.

Сравнительный анализ групп по количественным и категориальным показателям представлен в Таблицах 16-18.

Таблица 16 – Значения по количественным и категориальным показателям в группах

Показатель	Компрессия (С2–С3)	Компрессия (С4–С6)	МОФФ (С2–С3)	МОФФ (С4–С6)	Сулодексид (С2–С3)	Сулодексид (С4–С6)	МОФФ+Сулодексид (С2–С3)	МОФФ+Сулодексид (С4–С6)
Возраст	43,24±8,38	45,83±7,18	41,38±7,60	44,62±7,49	40,00±10,61	43,71±8,77	41,92±8,76	43,75±9,97
ИМТ (кг/м ²)	20,10±2,23	22,71±2,90	21,49±2,95	22,27±3,36	22,11±2,53	23,07±3,33	21,29±2,57	23,03±2,22
Е-селектин (нг/мл)	54,46±18,24	62,72±14,07	52,82±15,48	54,30±8,55	55,25±13,59	55,20±6,76	51,83±9,65	60,91±8,18
МСР-1 (пг/мл)	216,43±67,41	248,21±65,04	211,49±71,00	213,21±53,13	216,51±56,39	201,38±37,25	221,16±35,77	252,04±61,90
ММР2 (нг/мл)	339,24±66,84	429,40±61,57	346,01±78,74	422,32±88,86	347,32±86,89	414,68±63,55	349,28±45,40	409,80±82,63
VEGF (пг/мл)	107,49±55,26	149,53±53,83	103,83±28,06	139,78±50,63	114,16±50,39	144,80±44,98	103,33±20,41	166,42±52,13
ММР9 (нг/мл)	11,54±6,66	18,47±4,92	10,21±3,20	16,77±5,57	11,11±6,30	18,26±5,96	10,89±2,73	18,14±4,76
CIVIQ-20 V0	47,92±4,21	57,88±3,99	46,46±5,21	57,67±6,91	45,58±2,40	61,79±2,86	46,08±6,20	56,88±4,67
SF36-PH V0	40,72±3,25	31,21±3,78	42,04±3,52	35,21±3,98	38,62±3,72	34,29±1,65	41,24±5,81	38,71±7,21
SF36-MH V0	43,40±2,12	32,62±3,25	46,38±3,13	36,42±3,09	44,38±2,80	38,17±1,93	41,32±5,67	44,08±11,72
Пол (муж. %)	36,0%	29,2%	26,9%	33,3%	30,8%	29,2%	36,0%	33,3%
ГБ	16,0%	20,8%	11,5%	25,0%	19,2%	20,8%	20,0%	20,8%
ИБС	4,0%	12,5%	3,8%	8,3%	3,8%	8,3%	4,0%	8,3%
ХСН	8,0%	8,3%	7,7%	8,3%	7,7%	8,3%	4,0%	12,5%
Хронические заболевания суставов	12,0%	29,2%	15,4%	20,8%	11,5%	25,0%	8,0%	29,2%
Хронические заболевания ЖКТ	12,0%	12,5%	11,5%	20,8%	11,5%	16,7%	16,0%	16,7%
Наследственность	80,0%	83,3%	76,9%	79,2%	76,9%	75,0%	80,0%	70,8%

Таблица 17 – Результаты сравнения количественных признаков между группами лечения

Показатель	Категория	Статистика Н	р-значение	Уровень значимости
Группа С2–С3				
Возраст	С2–С3	1,74	0,629	Не значимо
ИМТ (кг/м ²)	С2–С3	9,07	0,028	р < 0,05
Е-селектин (нг/мл) V0	С2–С3	1,53	0,676	Не значимо
МСР-1 (пг/мл) V0	С2–С3	1,30	0,729	Не значимо
ММР2 (нг/мл) V0	С2–С3	0,76	0,858	Не значимо
VEGF (пг/мл) V0	С2–С3	0,94	0,817	Не значимо
ММР9 (нг/мл) V0	С2–С3	0,44	0,933	Не значимо
CIVIQ-20 V0	С2–С3	4,12	0,249	Не значимо
SF36-РН V0	С2–С3	3,27	0,411	Не значимо
SF36-МН V0	С2–С3	9,26	0,026	р < 0,05
Группа С4–С6				
Возраст	С4–С6	1,38	0,709	Не значимо
ИМТ (кг/м ²)	С4–С6	1,31	0,728	Не значимо
Е-селектин (нг/мл) V0	С4–С6	12,16	0,007	р < 0,01
МСР-1 (пг/мл) V0	С4–С6	15,92	0,001	р < 0,01
ММР2 (нг/мл) V0	С4–С6	0,83	0,843	Не значимо
VEGF (пг/мл) V0	С4–С6	5,50	0,138	Не значимо
ММР9 (нг/мл) V0	С4–С6	1,29	0,731	Не значимо
CIVIQ-20 V0	С4–С6	17,63	0,001	р < 0,01
SF36-РН V0	С4–С6	24,35	0,001	р < 0,01
SF36-МН V0	С4–С6	35,46	0,001	р < 0,01

Таблица 18 – Результаты сравнения качественных признаков между группами лечения (критерий χ^2)

Признак	Категория	χ^2 -статистика	p-значение	Стат. значимость
Группа С2-С3				
Пол	С2-С3	0,68	0,877	Не значимо
Гипертоническая болезнь	С2-С3	0,82	0,844	Не значимо
ИБС	С2-С3	0,09	1,000	Не значимо
ХСН	С2-С3	0,43	0,935	Не значимо
Хронические заболевания суставов	С2-С3	0,67	0,880	Не значимо
Хронические заболевания ЖКТ	С2-С3	0,32	0,956	Не значимо
Наследственность	С2-С3	0,14	0,986	Не значимо
Группа С4-С6				
Пол	С4-С6	0,23	0,972	Не значимо
Гипертоническая болезнь	С4-С6	0,20	0,978	Не значимо
ИБС	С4-С6	0,40	0,940	Не значимо
ХСН	С4-С6	0,56	0,907	Не значимо
Хронические заболевания суставов	С4-С6	0,68	0,877	Не значимо
Хронические заболевания ЖКТ	С4-С6	0,60	0,896	Не значимо
Наследственность	С4-С6	1,55	0,672	Не значимо

При анализе исходной сопоставимости терапевтических подгрупп в категории пациентов с клиническими классами С2–С3 были выявлены отдельные статистически значимые различия. В частности, были выявлены различия по индексу массы тела (ИМТ) ($p=0,028$), а также по показателю психоэмоционального компонента качества жизни по шкале SF-36 (SF-36 MH) ($p=0,026$). При этом остальные клинико-демографические, биохимические и функциональные показатели не имели статистически значимых различий между группами (все $p>0,05$), что говорит о высокой исходной однородности подгрупп с начальными стадиями заболевания. Отмеченные различия были локальными и не оказывали существенного влияния на распределение основных исследуемых маркеров. У пациентов с более тяжёлыми формами варикозной болезни (С4–С6) исходный анализ, напротив, показал наличие значимых различий по ряду параметров. В частности, различия отмечены по уровням воспалительных маркеров – Е-селектина ($p=0,007$) и МСР-1 ($p=0,001$), что отражает разную степень выраженности воспалительного процесса у пациентов с трофическими нарушениями. Кроме того, выявлены различия по показателям качества жизни ($p<0,01$), что ожидаемо при более выраженной клинической симптоматике. Эти особенности были учтены при дальнейшем анализе динамики показателей на контрольных визитах, включая оценку относительных изменений и сравнение эффективности лечения между группами.

Распределение по полу, а также частота сопутствующих заболеваний – гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, хронических заболеваний суставов и патологии желудочно-кишечного тракта – статистически значимо не отличались между терапевтическими группами (все $p>0,05$). Также отмечено равномерное распределение положительного семейного анамнеза по варикозной болезни, что дополнительно подтверждает сопоставимость групп по фактору наследственности и снижает риск систематической ошибки.

Таким образом, несмотря на наличие отдельных различий по некоторым показателям, в целом терапевтические подгруппы были сопоставимы на исходном

этапе. Это позволяет корректно оценивать динамику биохимических маркеров и показателей качества жизни в процессе консервативного лечения. Данные по динамике биохимических маркеров представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Динамика веноспецифических маркеров

Группа лечения	Показатель	V0	V2	V3	Friedman p	V0 vs V2 (p)	V0 vs V3 (p)
Компрессия (С2-С3)	Е-селектин	54,46	41,42	53,38	<0,001	<0,001	0,173
	МСР-1	216,43	218,31	219,63	0,777	0,731	0,977
	ММР-2	339,24	340,83	336,37	0,068	0,711	0,124
	VEGF	107,49	103,99	101,64	0,210	0,241	0,833
	ММР-9	11,54	11,16	11,27	0,098	0,071	0,653
Компрессия (С4-С6)	Е-селектин	62,72	58,28	62,72	0,005	0,004	0,124
	МСР-1	248,21	243,34	253,87	0,078	0,178	0,218
	ММР-2	429,40	424,78	423,59	0,304	0,136	0,638
	VEGF	151,20	144,84	149,48	0,244	0,025	0,910
	ММР-9	18,48	17,88	17,12	0,453	0,114	0,074
МОФФ (С2-С3)	Е-селектин	52,82	39,68	53,08	<0,001	<0,001	0,764
	МСР-1	211,49	152,31	171,92	<0,001	<0,001	<0,001
	ММР-2	346,01	341,30	337,08	0,076	0,532	0,181
	VEGF	103,83	84,08	82,26	<0,001	<0,001	0,002
	ММР-9	10,21	10,29	10,59	0,341	0,745	0,468
МОФФ (С4-С6)	Е-селектин	54,30	47,80	52,80	0,001	<0,001	0,197
	МСР-1	213,21	205,33	219,42	0,082	0,056	0,439
	ММР-2	422,32	413,59	427,65	0,114	0,191	0,663
	VEGF	139,78	109,08	136,88	<0,001	<0,001	0,900
	ММР-9	16,77	15,07	15,73	0,121	0,076	0,064
Сулодексид (С2-С3)	Е-селектин	55,25	39,27	54,19	0,072	0,096	0,499
	МСР-1	216,51	149,40	213,46	<0,001	<0,001	0,499
	ММР-2	347,32	226,08	350,93	<0,001	<0,001	0,468
	VEGF	113,60	109,32	114,94	0,102	0,210	0,269
	ММР-9	11,11	7,90	11,69	<0,001	<0,001	0,727
Сулодексид (С4-С6)	Е-селектин	55,20	51,45	53,51	0,004	0,026	0,527
	МСР-1	201,38	136,48	197,39	<0,001	<0,001	0,790
	ММР-2	414,68	297,59	411,69	<0,001	<0,001	0,084
	VEGF	144,80	140,51	143,39	0,908	0,684	0,768
	ММР-9	18,26	8,43	13,71	<0,001	<0,001	0,004
МОФФ+ Сулодексид (С2-С3)	Е-селектин	51,83	44,28	51,42	<0,001	<0,001	0,812
	МСР-1	221,16	185,86	212,60	0,181	0,077	0,712
	ММР-2	349,28	340,37	342,54	0,179	0,034	0,411
	VEGF	103,33	98,86	100,61	0,083	0,067	0,753
	ММР-9	10,89	7,47	11,10	<0,001	<0,001	0,325
МОФФ+ Сулодексид (С4-С6)	Е-селектин	60,91	40,94	59,32	<0,001	<0,001	0,635
	МСР-1	252,04	151,25	261,83	<0,001	<0,001	0,579
	ММР-2	409,80	320,11	335,02	<0,001	<0,001	<0,001
	VEGF	166,42	116,88	132,37	<0,001	<0,001	0,002
	ММР-9	18,14	9,41	13,73	<0,001	<0,001	<0,001

Динамический анализ показал, что эффективность различных вариантов консервативного лечения заметно отличалась как в зависимости от клинической стадии заболевания, так и по степени влияния на отдельные биохимические маркеры.

Компрессионная терапия продемонстрировала ограниченное влияние на системные маркеры веноспецифического воспаления и ремоделирования. У пациентов с начальными формами заболевания (С2–С3) отмечалось статистически значимое, но кратковременное снижение уровня Е-селектина ко 2-му месяцу терапии ($p < 0,001$), что может отражать временное уменьшение эндотелиальной активации. Однако на более поздних сроках наблюдения устойчивой динамики выявлено не было. В подгруппе пациентов с С4–С6 компрессионная терапия сопровождалась умеренным снижением уровня VEGF через 2 месяца ($p = 0,025$), что может свидетельствовать о частичном уменьшении ангиогенной активности, однако остальные маркеры воспаления и протеолитического ремоделирования значимо не изменялись. В целом компрессия оказывала преимущественно симптоматическое и гемодинамическое воздействие, не обеспечивая выраженного системного противовоспалительного эффекта.

Терапия МОФФ оказалась более эффективной у пациентов с ранними стадиями заболевания (С2–С3). Уже к контрольным визитам V2 и V3 отмечалось достоверное снижение уровней Е-селектина, MCP-1 и VEGF, что свидетельствует о подавлении эндотелиальной активации, хемокин-опосредованного воспаления и ангиогенной стимуляции. При этом у пациентов с С4–С6 терапевтический эффект МОФФ был менее выраженным и носил временный характер, без устойчивого снижения большинства маркеров к 12-му месяцу наблюдения. Это может отражать ограниченные возможности монотерапии флавоноидами при уже сформированных структурных изменениях венозной стенки.

Сулодексид продемонстрировал иную направленность эффекта. У пациентов с клиническими классами С2–С3 отмечалось временное снижение уровней MMP-2 и MMP-9 к визиту V2, однако эта динамика не сохранялась в

дальнейшем. В отличие от этого, у пациентов с более тяжёлыми формами заболевания (С4–С6) применение сулодексида сопровождалось выраженным и стабильным снижением большинства воспалительных маркеров, особенно MMP-9, причём положительный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения до 12 месяцев ($p < 0,05$). Вероятно, это связано с влиянием сулодексида на систему MMP/TIMP и восстановление структуры эндотелиального гликокаликса, что имеет особое значение при выраженном ремоделировании венозной стенки.

Наиболее выраженный и одновременно комплексный эффект отмечен при использовании комбинированной терапии МОФФ и сулодексидом. У пациентов с тяжёлыми формами варикозной болезни (С4–С6) уже ко второму месяцу лечения фиксировалось достоверное снижение уровней всех исследуемых биомаркеров – Е-селектина, MCP-1, MMP-2, MMP-9 и VEGF. Более того, к 12-му месяцу наблюдения сохранялась устойчивая положительная динамика по ключевым маркерам ремоделирования и ангиогенеза (MMP-2, MMP-9, VEGF), что свидетельствует о пролонгированном противовоспалительном и антиремоделирующем эффекте комбинированного подхода.

Таким образом, результаты анализа позволяют сделать вывод о стадийной зависимости эффективности консервативной терапии. При начальных формах варикозной болезни достаточный эффект может быть достигнут при применении МОФФ, тогда как при выраженных стадиях хронических заболеваний вен оптимальным терапевтическим подходом является комбинированное назначение МОФФ и сулодексида, обеспечивающее наиболее выраженное и долговременное подавление воспалительных и протеолитических каскадов.

В отношении качества жизни был проведен также внутригрупповой анализ динамики по опросникам CIVIQ-20 и SF-36 (физический и ментальный компонент) через 1,2 и 12 месяцев (Таблица 20).

Таблица 20 – Динамика качества жизни в группах исследования

Группа	Показатель	V0	V1	V2	V3	V0-V1 (p)	V0-V2 (p)	V0-V3 (p)
Компрессия (С2-С3)	CIVIQ-20	47,92	46,12	44,88	48,64	0,210	0,053	0,620
	SF-36 (Physical)	40,72	41,36	41,48	41,92	0,480	0,320	0,062
	SF-36 (Mental)	43,40	44,00	44,36	44,20	0,410	0,180	0,290
Компрессия (С4-С6)	CIVIQ-20	57,88	56,62	56,21	57,08	0,003	<0,001	0,110
	SF-36 (Physical)	31,21	31,71	32,46	31,46	0,180	0,072	0,620
	SF-36 (Mental)	32,62	33,04	33,83	33,12	0,210	0,031	0,085
МОФФ (С2-С3)	CIVIQ-20	46,46	44,88	35,88	45,92	0,320	<0,001	0,710
	SF-36 (Physical)	42,04	40,96	52,08	41,42	0,290	<0,001	0,580
	SF-36 (Mental)	46,38	52,31	52,73	45,88	<0,001	<0,001	0,750
МОФФ (С4-С6)	CIVIQ-20	57,67	56,92	55,92	57,17	0,210	0,033	0,480
	SF-36 (Physical)	35,21	36,42	38,96	35,88	0,042	0,132	0,530
	SF-36 (Mental)	36,42	37,29	37,17	36,92	0,110	0,180	0,620
Сулодексид (С2-С3)	CIVIQ-20	45,58	44,77	29,27	44,88	0,420	0,032	0,540
	SF-36 (Physical)	38,62	39,08	51,62	38,92	0,610	0,024	0,780
	SF-36 (Mental)	44,38	45,19	54,50	43,58	0,380	0,123	0,420
Сулодексид (С4-С6)	CIVIQ-20	61,79	61,29	60,38	60,67	0,180	<0,001	0,241
	SF-36 (Physical)	34,29	34,79	35,79	34,50	0,210	<0,001	0,720
	SF-36 (Mental)	38,17	38,71	40,21	39,71	0,280	<0,001	0,009
МОФФ+ Сулодексид (С2-С3)	CIVIQ-20	46,08	45,00	36,08	44,40	0,290	<0,001	0,210
	SF-36 (Physical)	41,24	41,92	49,72	43,28	0,380	<0,001	0,120
	SF-36 (Mental)	41,32	41,88	50,48	41,80	0,420	<0,001	0,880
МОФФ+ Сулодексид (С4-С6)	CIVIQ-20	56,88	56,08	51,04	57,12	0,190	<0,001	0,820
	SF-36 (Physical)	38,71	42,00	49,88	42,79	0,003	<0,001	0,008
	SF-36 (Mental)	44,08	46,71	53,46	44,71	0,012	<0,001	0,023

Оценка динамики качества жизни по опросникам CIVIQ-20, а также по физическому (SF-36 PH) и ментальному (SF-36 MH) компонентам шкалы SF-36 выявила различную эффективность терапевтических подходов в зависимости от клинического класса варикозной болезни.

При применении компрессионной терапии у пациентов с начальными формами заболевания (С2–С3) статистически значимой положительной динамики ни по одному из исследуемых показателей зафиксировано не было. Это позволяет сделать вывод, что у данной категории пациентов компрессионная терапия в основном оказывает симптоматический эффект и практически не влияет на субъективную оценку физического и психоэмоционального состояния. У пациентов с более тяжёлыми формами заболевания (С4–С6) ко второму месяцу лечения отмечалось умеренное улучшение по шкале CIVIQ-20, что отражало

уменьшение выраженности веноспецифических симптомов. Однако, к 12-му месяцу этот эффект не сохранялся, что свидетельствует об отсутствии длительного клинического результата при использовании компрессионного трикотажа в виде монотерапии при наличии трофических нарушений.

Применение МОФФ показало более выраженный эффект у пациентов с клиническими классами С2–С3. Уже к первому месяцу лечения наблюдалось достоверное улучшение показателей ментального компонента SF-36, что, вероятно, связано со снижением субъективных симптомов и ощущений тяжести в нижних конечностях. Ко второму месяцу отмечалось значимое снижение суммарного балла CIVIQ-20, что отражало улучшение веноспецифического качества жизни. В то же время у пациентов с С4–С6 эффект МОФФ был менее выражен, носил преимущественно кратковременный характер и в ряде случаев не достигал статистической значимости, что, вероятно, связано с наличием выраженных структурных изменений венозной стенки и хронических трофических нарушений.

В группе сулодексида у пациентов с С2–С3 наблюдались умеренные и непродолжительные улучшения показателей качества жизни, без устойчивой положительной динамики на отдалённых сроках. Однако при С4–С6 терапия сулодексидом сопровождалась достоверным улучшением как по шкале CIVIQ-20, так и по физическому компоненту SF-36 уже ко 2-му месяцу лечения. Вероятно, данный эффект связан с влиянием препарата на микроциркуляторное русло, эндотелиальную функцию и снижение воспалительной активности при тяжёлых формах хронических заболеваний вен.

Наиболее выраженный и пролонгированный клинический эффект был зарегистрирован при комбинированной терапии МОФФ и сулодексидом, особенно у пациентов с С4–С6. В этой подгруппе достоверное улучшение по всем шкалам качества жизни отмечалось уже к 1-му месяцу лечения и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Улучшения касались как веноспецифических симптомов (CIVIQ-20), так и общего физического и психоэмоционального состояния (SF-36 PH и SF-36 MH). У пациентов с С2–С3

комбинированная терапия обеспечивала эффект, сопоставимый с монотерапией МОФФ, однако при более тяжёлых формах заболевания сочетание препаратов демонстрировало очевидное преимущество.

Таким образом, изменения показателей качества жизни чётко отражают зависимость терапевтического эффекта от стадии заболевания: при начальных формах выраженный клинический результат достигается при использовании флавоноидов, тогда как при более тяжёлых стадиях хронической венозной недостаточности наибольшую эффективность демонстрирует комбинированная фармакотерапия.

При сравнении групп по уровням отдельных биохимических маркеров выявлены статистически значимые различия, что подтверждено результатами теста Краскела–Уоллиса. Обобщённые результаты представлены в виде тепловой карты и графиков типа forest plot. (Рисунки 17-19).

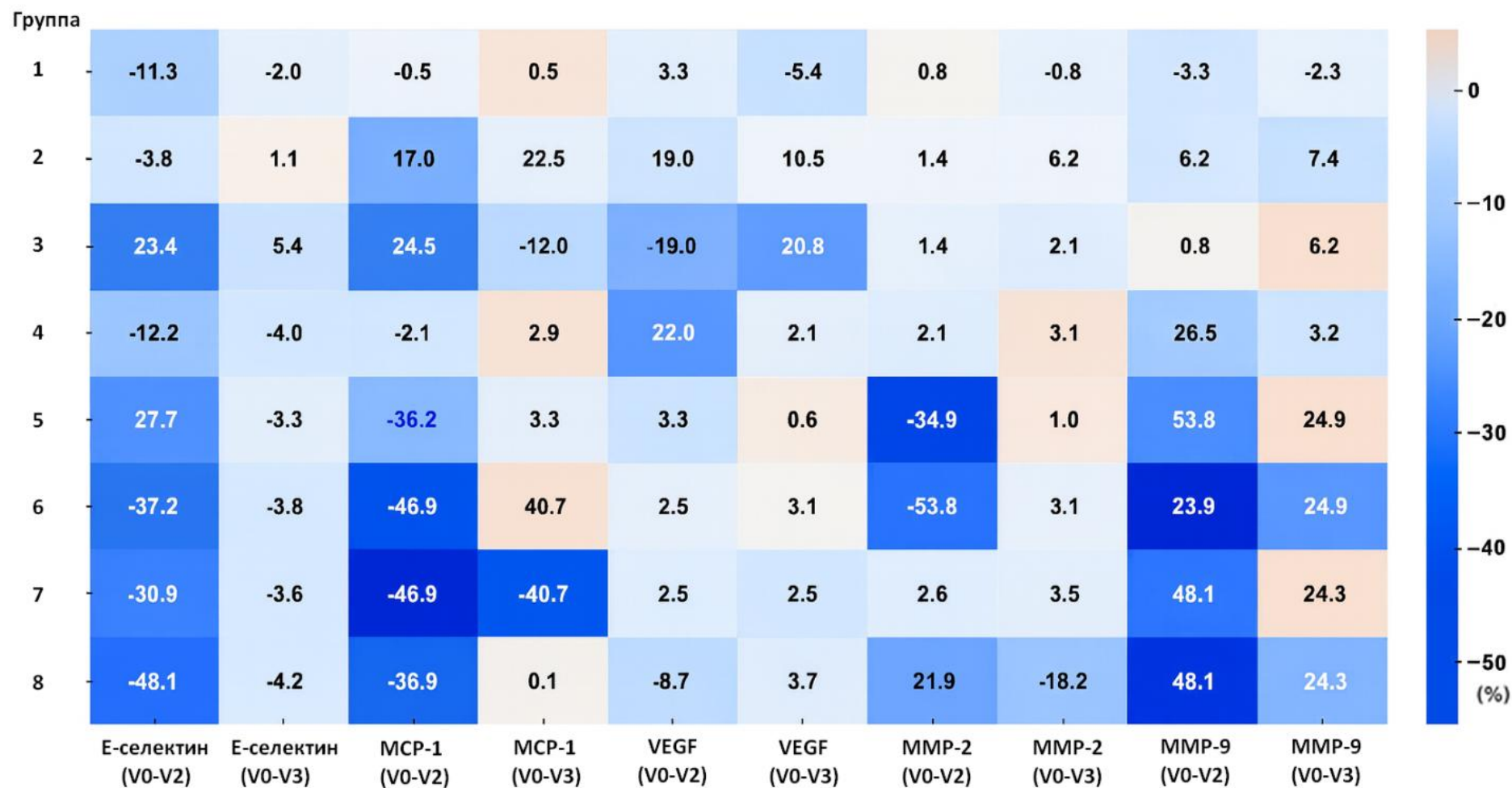


Рисунок 17 – Сводная тепловая карта изменений биомаркеров по группам

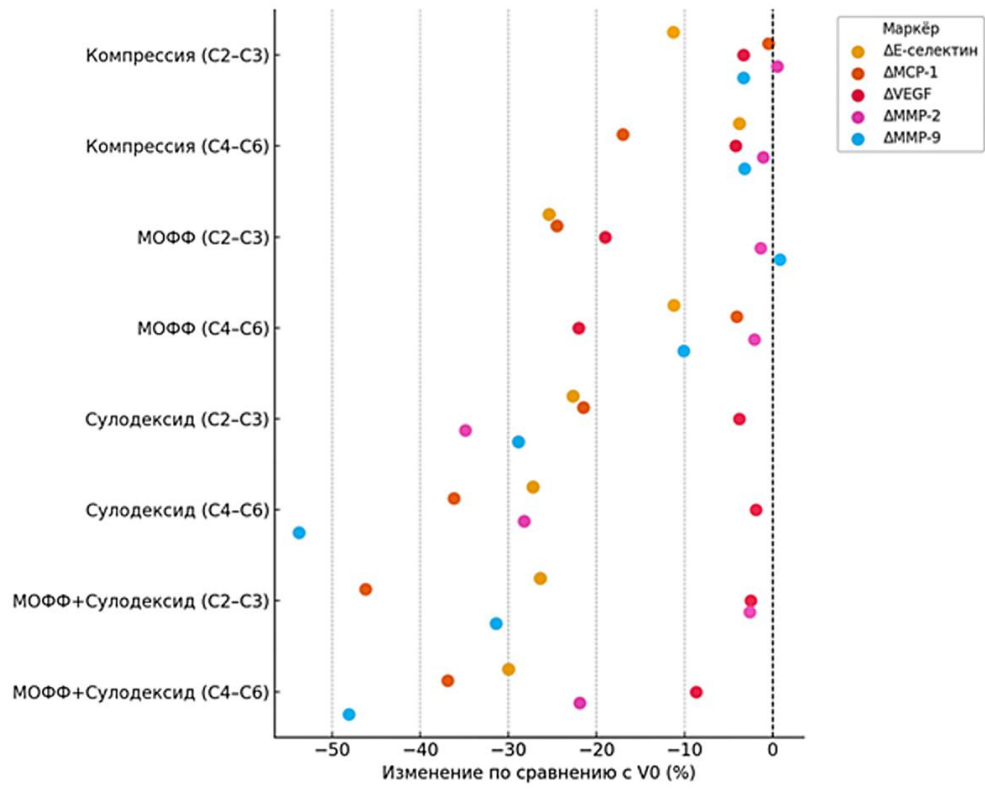


Рисунок 18 – Forest-plot: влияние терапии на биомаркеры через 2 месяца

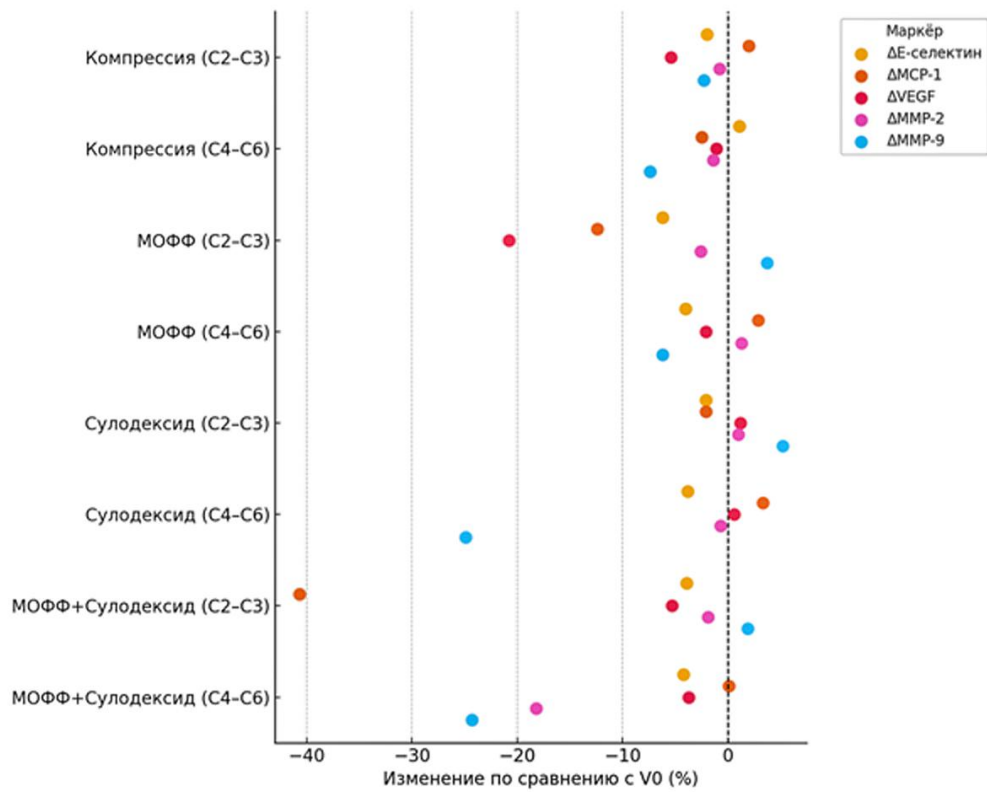


Рисунок 19 – Forest-plot: влияние терапии на биомаркеры через 12 месяцев

Проведённый межгрупповой анализ динамики биохимических маркеров показал, что эффективность различных вариантов лечения существенно зависит как от стадии варикозной болезни, так и от выбранной терапевтической тактики.

Компрессионная терапия не обеспечивала выраженного и стойкого влияния на показатели системного воспаления и ремоделирования венозной стенки. У пациентов с С4–С6 отмечались лишь минимальные изменения уровней VEGF и MMP-9, однако они были нестабильными и не сопровождалась длительным положительным эффектом. В группе С2–С3 наблюдалось кратковременное снижение уровней E-селектина и MCP-1, что, вероятно, отражает временное уменьшение эндотелиальной активации на фоне улучшения венозной гемодинамики. Тем не менее к 12-му месяцу показатели возвращались к исходным значениям, что указывает на отсутствие длительного противовоспалительного эффекта при использовании компрессионной терапии в виде монотерапии.

Применение МОФФ оказалось более эффективным у пациентов с начальными формами заболевания (С2–С3). На фоне лечения отмечалось достоверное и устойчивое снижение уровней MCP-1 и VEGF, причём уровень VEGF уменьшался на –20,8% от исходного, что свидетельствует о подавлении ангиогенеза и воспалительной активности. Этот эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. У пациентов с С4–С6 эффект МОФФ был менее выраженным: наблюдалось умеренное снижение преимущественно VEGF и MMP-9, однако глубина и стабильность изменений были ниже, чем при ранних стадиях. Это, вероятно, связано с уже сформированными структурными изменениями венозной стенки, при которых монотерапия флавоноидами имеет ограниченный потенциал и требует либо более длительного применения, либо сочетания с другими препаратами.

Сулодексид продемонстрировал несколько иной профиль действия. В группе С2–С3 выраженного и устойчивого влияния на уровни MMP-2 и VEGF не отмечено, а снижение MMP-9 носило временный характер и не сохранялось к 12-му месяцу. В то же время у пациентов с С4–С6 терапия сулодексидом

сопровождалась выраженным и стабильным снижением уровня ММР-9, достигающим $-24,9\%$ и сохраняющимся до конца наблюдения. Это подчёркивает его способность влиять на протеолитическую активность и процессы деградации внеклеточного матрикса, играющие ключевую роль в прогрессировании заболевания.

Наиболее выраженный и комплексный эффект получен при комбинированной терапии МОФФ и сулодексидом. У пациентов с С4–С6 уже ко второму месяцу лечения отмечалось достоверное снижение всех исследуемых маркеров воспаления и ремоделирования. К 12-му месяцу сохранялось устойчивое снижение уровней ММР-2 ($-18,2\%$) и ММР-9 ($-24,3\%$), что указывает на длительное воздействие на воспалительные и протеолитические механизмы. В группе С2–С3 положительная динамика также имела место, однако была менее выраженной и к концу наблюдения частично сглаживалась.

Таким образом, межгрупповой анализ подтверждает, что эффективность терапии зависит от стадии заболевания: при ранних формах достаточно эффективна монотерапия МОФФ, тогда как при тяжёлых стадиях хронических заболеваний вен наиболее выраженный и стойкий противовоспалительный и антиремоделирующий эффект достигается при комбинированном применении МОФФ и сулодексида.

При анализе НЯ и побочных эффектов были получены следующие результаты (Таблицы 21, 22).

Таблица 21 – Нежелательные явления на фоне терапии в группах

Группа	Пациентов (N)	НЯ ЖКТ	НЯ Нервная система	НЯ кожа/аллергии	Всего НЯ	% пациентов с НЯ
Компрессия (С2-С3)	25	0	0	0	0	0%
Компрессия (С4-С6)	24	0	0	0	0	0%
МОФФ (С2-С3)	26	1	2	0	3	11,5%
МОФФ (С4-С6)	24	3	1	0	4	16,7%
Сулодексид (С2-С3)	26	0	2	1	3	11,5%
Сулодексид (С4-С6)	24	1	1	1	3	12,5%
МОФФ+Сулодексид (С2-С3)	25	3	3	1	7	28,0%
МОФФ+Сулодексид (С4-С6)	24	2	1	1	4	16,7%

Таблица 22 – Результаты теста Краскела-Уоллиса по нежелательным явлениям

Показатель	H-статистика	p-value	Заключение
Общая частота НЯ	15,72	0,028	Стат, значимые различия
НЯ ЖКТ	10,35	0,110	Незначимо
НЯ нервной системы	8,24	0,221	Незначимо
НЯ кожи/аллергии	6,18	0,402	Незначимо

Проведённый анализ зарегистрированных нежелательных явлений выявил статистически значимые различия между терапевтическими группами ($p = 0,028$). Несмотря на выявленные различия, в целом лечение характеризовалось удовлетворительной переносимостью: от 84 % до 100 % пациентов в каждой подгруппе не отмечали клинически значимых побочных реакций. Таким образом, применяемые схемы консервативной терапии продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и высокую степень комплаентности пациентов.

Наиболее часто регистрируемые нежелательные явления относились к гастроинтестинальным расстройствам (всего 9 эпизодов) и неврологическим симптомам, преимущественно головной боли (8 случаев). Аллергические реакции отмечались значительно реже – всего в трёх эпизодах – и были равномерно распределены между группами. Следует подчеркнуть, что при анализе по системам органов статистически значимых различий между группами выявлено не было, что свидетельствует об отсутствии органоспецифического токсического эффекта препаратов.

Наибольшая частота НЯ была зарегистрирована у пациентов с клиническими классами С2–С3, получавших комбинированную терапию МОФФ и сулодексидом, и составила 28 %. Данный показатель превышал частоту побочных реакций при монотерапии (11,5–16,7 %). Основные жалобы в этой подгруппе касались желудочно-кишечного тракта (3 случая) и нервной системы (3 случая). При этом у пациентов с начальными формами заболевания комбинированная терапия не продемонстрировала существенного преимущества

по сравнению с монотерапией в отношении динамики показателей качества жизни (CIVIQ-20, SF-36) и биохимических маркеров воспаления (VEGF, MCP-1, MMP-2, MMP-9), что ограничивает её целесообразность при ранних стадиях заболевания с учётом более высокой частоты нежелательных реакций.

Иная клиническая картина наблюдалась у пациентов с более тяжёлыми формами хронических заболеваний вен (C4–C6). В данной подгруппе комбинированная терапия сопровождалась умеренной частотой НЯ (16,7 %), что оставалось в пределах приемлемой переносимости. При этом именно в этой группе был достигнут наиболее выраженный и устойчивый биохимический эффект: снижение уровня MMP-9 достигало 48,1 %, VEGF – 29,8 %, с сохранением положительной динамики к 12-му месяцу наблюдения (устойчивая редукция в пределах 18–24 %). Биохимические изменения сопровождались статистически значимым улучшением показателей качества жизни, включая как веноспецифические (CIVIQ-20), так и общие физические и ментальные компоненты (SF-36).

Таким образом, оценка профиля безопасности в совокупности с клинической и биохимической эффективностью позволяет заключить, что комбинированная терапия МОФФ и сулодексидом является клинически обоснованной преимущественно у пациентов с тяжёлыми формами хронических заболеваний вен. При ранних стадиях заболевания применение комбинированной схемы требует взвешенной оценки соотношения «польза риск» с учётом более высокой частоты нежелательных явлений при отсутствии значимого дополнительного терапевтического преимущества.

Результаты проведённого исследования продемонстрировали, что терапевтический ответ на консервативное лечение варикозной болезни вен нижних конечностей носит выраженный стадийно зависимый характер. Эффективность фармакологических вмешательств определялась клиническим классом заболевания и глубиной структурно воспалительных изменений венозной стенки. Такой подход соответствует современным представлениям о необходимости индивидуализации фармакотерапии при хронических

заболеваниях вен, поскольку эффективность веноактивных препаратов зависит не только от выраженности симптомов, но и от стадии заболевания, активности воспаления, эндотелиальной дисфункции и процессов ремоделирования венозной стенки [53, 200, 264].

У пациентов с начальными формами заболевания С2–С3 наибольшую клиническую и биохимическую эффективность продемонстрировала терапия микронизированной очищенной флавоноидной фракцией. Применение МОФФ сопровождалось достоверным снижением уровней воспалительных и ангиогенных маркеров, а также значимым улучшением показателей качества жизни. Эти данные согласуются с результатами современных обзоров и международных рекомендаций, в которых МОФФ рассматривается как один из наиболее изученных веноактивных препаратов с доказанными венотонизирующими, ангиопротективными и лимфотропными эффектами [200, 264].

В то же время добавление сулодексида к МОФФ у пациентов С2–С3 не обеспечивало существенного прироста эффективности, но сопровождалось увеличением частоты нежелательных явлений. Это позволяет предположить, что при ранних стадиях заболевания, когда выраженность протеолитического ремоделирования и воспалительного каскада относительно ниже, монотерапии МОФФ в большинстве случаев достаточно для достижения клинически значимого эффекта. Комбинированное воздействие на эндотелиальную функцию, воспаление и систему внеклеточного матрикса в данной группе может быть избыточным и не всегда оправданным с позиции соотношения пользы и безопасности.

У пациентов с более тяжёлыми формами варикозной болезни С4–С6, характеризующимися выраженным воспалительным компонентом, нарушением микроциркуляции и активным ремоделированием внеклеточного матрикса, наиболее значимый терапевтический эффект был достигнут при применении сулодексида, а также при его комбинации с МОФФ. Эти данные патогенетически объяснимы, поскольку сулодексид обладает ангиопротективными,

противовоспалительными, профибринолитическими и эндотелий протективными свойствами. В экспериментальной модели длительного растяжения вен было показано, что сулодексид способен улучшать сократимость венозной стенки и снижать активность MMP-2 и MMP-9, что подтверждает его прямое влияние на механизмы венозного ремоделирования [222].

В настоящем исследовании сулодексид обеспечивал устойчивое снижение уровней MMP-2 и MMP-9, что отражает его влияние на протеолитическую активность и процессы ремоделирования венозной стенки. Сходные результаты представлены в систематическом обзоре и метаанализе Vignamini 2020 г., где применение сулодексида сопровождалось уменьшением симптомов и признаков хронической венозной болезни, а также снижением активности воспалительных и протеолитических процессов [53]. Дополнительно в литературе описано влияние сулодексида на MCP-1 и другие медиаторы воспаления, что подтверждает его роль в подавлении моноцитарной активации и повреждения эндотелия [195].

Особую значимость полученные результаты имеют для пациентов С4–С6, у которых воспалительно протеолитический компонент заболевания выражен наиболее существенно. В этой группе комбинированная терапия МОФФ и сулодексидом демонстрировала наиболее выраженное и пролонгированное снижение биохимических маркеров, сопровождавшееся достоверным улучшением качества жизни при приемлемом профиле безопасности. Эти данные согласуются с немногочисленными исследованиями комбинированного применения МОФФ и сулодексида. Так, в работе González Ochoa было показано, что у пациентов с венозными трофическими язвами сочетание сулодексида и флеботоников способствовало более быстрому заживлению язв и регрессу липодерматосклероза по сравнению с применением только флеботропной терапии [115]. Это подтверждает целесообразность комбинированного подхода именно при тяжёлых формах хронической венозной болезни, когда требуется воздействие сразу на несколько патогенетических звеньев.

Следует отметить, что прямых сравнительных исследований, посвящённых совместному применению МОФФ и сулодексида, в настоящее время немного. В

современных обзорах и экспертных документах оба препарата рассматриваются как эффективные компоненты фармакотерапии хронических заболеваний вен, однако данные об их синергетическом применении остаются ограниченными. В этой связи результаты настоящего исследования имеют дополнительную научную значимость, поскольку позволяют оценить не только клинический эффект, но и динамику веноспецифических биохимических маркеров на фоне различных схем терапии.

В целом полученные результаты показывают, что к выбору терапии у пациентов с хроническими заболеваниями вен нужно подходить не шаблонно, а с учётом конкретной клинической ситуации. У пациентов с С2–С3 вполне оправдана монотерапия МОФФ, которая даёт клиническое улучшение и сопровождается снижением воспалительных и ангиогенных маркеров при хорошем профиле безопасности. У пациентов с С4–С6 ситуация иная: здесь более логичным выглядит применение сулодексида, а при выраженной клинической картине и активном ремоделировании венозной стенки наилучший эффект достигается при сочетании МОФФ и сулодексида.

Подбор лечения с учётом стадии заболевания позволяет не просто усилить клинический эффект, но и точно воздействовать на основные звенья патогенеза: воспаление, эндотелиальную дисфункцию, нарушения микроциркуляции и процессы ремоделирования венозной стенки. В итоге это отражается на состоянии пациентов: уменьшаются симптомы, улучшается качество жизни и, что важно, появляется возможность замедлить дальнейшее прогрессирование заболевания.

3.6 Динамика биохимических маркеров и качества жизни в группах оперативного лечения

Материал данного раздела опубликован в статьях:

1. *Effects of low-energy EVLA with the use of a 1470-nm laser on vascular inflammation and remodeling parameters in patients with chronic venous disease.* / R. Kalinin [et al.] – *Text: visual // Lasers in Medical Science.* – 2025. – V.40, №1. – P.

516. (Co-auth. Suchkov I., Kamaev A., Mzhavanadze N., Povarov V.)

<https://doi.org/10.1007/s10103-025-04669-4>

2. *Различные стратегии фармакологической поддержки после эндовенозной лазерной облитерации при варикозной болезни.* / А.А. Камаев [и др.] – Текст: непосредственный // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2025. – Т.12. – С. 119-130. (Соавт.: Калинин Р.Е., Пшенников А.С., Сучков И.А.)

<https://doi.org/10.17116/hirurgia2025121119>

В оперативную часть исследования были включены 173 пациента с варикозной болезнью вен нижних конечностей, которым выполнялось хирургическое лечение в объёме эндовенозной лазерной облитерации. Всем пациентам вмешательство проводилось по стандартной методике с последующим динамическим наблюдением. В зависимости от схемы медикаментозного сопровождения в послеоперационном периоде пациенты были распределены на четыре подгруппы.

Средний возраст обследованных составил $45,3 \pm 10,9$ года, средний индекс массы тела – $22,4 \pm 2,5$ кг/м². В структуре выборки преобладали женщины – 118 человек (68,2 %), мужчины составили 55 пациентов (31,8 %). По клинической классификации СЕАР пациенты были стратифицированы на две категории: С2–С3 (начальные и умеренные формы заболевания) и С4–С6 (формы с трофическими нарушениями), что позволило оценивать динамику показателей с учётом тяжести патологического процесса.

Распределение по подгруппам было следующим:

- I группа (ЭВЛО, n=44) – пациенты, которым после вмешательства не назначалась дополнительная фармакотерапия. Структура по СЕАР: С2–С3 – 22 пациента, С4–С6 – 22 пациента.
- II группа (ЭВЛО + МОФФ, n=43) – пациенты, получавшие после операции МОФФ в дозе 1000 мг/сут в течение 2 месяцев. Распределение: С2–С3 – 22 пациента, С4–С6 – 21 пациент.
- III группа (ЭВЛО + сулодексид, n=43) – пациенты, получавшие сулодексид

в дозе 500 ЛЕ/сут в течение 2 месяцев. Распределение: С2–С3 – 20 пациентов, С4–С6 – 23 пациента.

- IV группа (ЭВЛО + МОФФ + сулодексид, n=43) – пациенты, получавшие комбинированную фармакотерапию (МОФФ 1000 мг/сут + сулодексид 500 ЛЕ/сут) в течение 2 месяцев. Структура: С2–С3 – 21 пациент, С4–С6 – 22 пациента.

Таким образом, распределение пациентов по клиническим стадиям заболевания в хирургических группах было сопоставимым, что обеспечивало корректность последующего анализа динамики биохимических маркеров и показателей качества жизни в зависимости от варианта послеоперационного лечения. Сравнительная характеристика пациентов по демографическим, клинико-антропометрическим признакам, биохимическим маркерам и качеству жизни представлена в Таблице 23.

Таблица 23 – Исходные характеристики пациентов в группах

Показатель	Группа	ЭВЛО	ЭВЛО+МОФФ	ЭВЛО+Сулодексид	ЭВЛО+МОФФ +Сулодексид	р-значение	Тест
Возраст, лет	C2–C3	40,6±6,5	44,1±7,1	40,1±9,7	41,2±10,5	0,319	Kruskal-Wallis
	C4–C6	46,7±12,6	46,2±11,4	51,3±11,1	51,6±11,1	0,271	ANOVA
ИМТ, кг/м²	C2–C3	22,7±2,3	21,7±2,5	22,0±2,4	21,5±2,6	0,358	ANOVA
	C4–C6	23,1±2,3	22,7±2,6	22,5±2,8	22,9±2,5	0,916	ANOVA
Пол (муж., %)	C2–C3	36,4%	31,8%	35,0%	28,6%	0,92	χ^2
	C4–C6	31,8%	28,6%	30,4%	31,8%	0,27	
ГБ (%)	C2–C3	13,6%	13,6%	20,0%	14,3%	0,74	χ^2
	C4–C6	18,2%	23,8%	21,7%	22,7%	0,23	
ИБС (%)	C2–C3	4,5%	4,5%	0,0%	4,8%	0,51	Fisher
	C4–C6	4,5%	9,5%	8,7%	13,6%	0,77	
ХСН (%)	C2–C3	9,1%	13,6%	10,0%	4,8%	0,88	χ^2
	C4–C6	9,1%	9,5%	8,7%	9,1%	0,91	
Хронические заболевания суставов (%)	C2–C3	9,1%	13,6%	20,0%	14,3%	0,32	χ^2
	C4–C6	27,3%	33,3%	21,7%	22,7%	0,62	
Хронические заболевания ЖКТ (%)	C2–C3	13,6%	13,6%	20,0%	19,0%	0,81	χ^2
	C4–C6	36,4%	33,3%	17,4%	18,2%	0,35	
Наследственность (%)	C2–C3	81,8%	77,3%	65,0%	71,4%	0,62	χ^2
	C4–C6	77,3%	71,4%	73,9%	68,2%	0,75	

Продолжение Таблицы 23

Е-селектин, нг/мл	C2–C3	51,7±12,8	53,1±24,2	57,4±22,7	54,1±12,0	0,720	Kruskal-Wallis
	C4–C6	64,2±11,4	54,8±7,4	63,1±10,1	60,1±10,2	0,002	Kruskal-Wallis
МСР-1 (пг/мл)	C2–C3	207,4±60,6	213,8±61,4	206,3±48,9	222,5±54,7	0,842	Kruskal-Wallis
	C4–C6	230,3±54,5	265,2±59,0	272,3±65,8	265,4±64,9	0,076	ANOVA
ММР9 (нг/мл)	C2–C3	11,3±3,4	10,4±3,7	12,5±8,3	11,3±4,9	0,620	Kruskal-Wallis
	C4–C6	16,9±5,5	20,4±5,5	19,4±5,3	19,8±6,3	0,067	Kruskal-Wallis
ММР-2, нг/мл	C2–C3	342,5±67,7	353,4±65,9	345,4±50,4	342,3±68,0	0,932	ANOVA
	C4–C6	432,0±63,5	486,8±73,6	517,8±81,6	487,8±63,6	0,001	Kruskal-Wallis
VEGF, пг/мл	C2–C3	104,8±53,5	109,6±46,3	105,7±35,9	102,7±39,6	0,842	Kruskal-Wallis
	C4–C6	140,5±42,1	197,7±65,8	158,3±41,9	188,7±59,4	0,002	ANOVA
СІVІQ-20	C2–C3	47,2±3,6	47,8±2,7	44,8±5,6	43,6±3,8	0,073	Kruskal-Wallis
	C4–C6	55,7±5,4	60,6±8,7	60,9±4,4	56,0±7,0	0,009	ANOVA
SF-36 PH	C2–C3	42,3±3,1	43,4±4,2	41,7±5,0	41,9±4,5	0,550	ANOVA
	C4–C6	34,3±5,8	38,4±8,2	36,1±5,6	37,7±6,5	0,170	ANOVA
SF-36 MH	C2–C3	45,3±3,1	45,4±3,7	44,7±5,2	42,6±3,5	0,114	Kruskal-Wallis
	C4–C6	38,4±8,8	40,8±8,7	37,9±6,5	39,7±7,5	0,601	ANOVA

Анализ исходных демографических и антропометрических характеристик показал высокую степень сопоставимости сформированных подгрупп. В когорте пациентов с клиническими классами С2–С3 средний возраст варьировал от $40,1 \pm 9,7$ до $44,1 \pm 7,1$ года, при отсутствии статистически значимых различий между группами ($p = 0,319$). В подгруппе пациентов с более тяжёлыми формами заболевания (С4–С6) средний возраст составлял от $46,2 \pm 11,4$ до $51,6 \pm 11,1$ года, что также не сопровождалось достоверными межгрупповыми различиями ($p=0,271$).

Индекс массы тела в когорте С2–С3 находился в диапазоне $21,5–22,7$ кг/м² ($p=0,358$), а в когорте С4–С6 – $22,5–23,1$ кг/м² ($p=0,916$). Отсутствие статистически значимых различий по возрасту и ИМТ свидетельствует о корректности распределения пациентов и минимизации потенциального влияния антропометрических факторов на последующие результаты анализа.

Статистически значимых различий между подгруппами также не выявлено по половому составу, наследственной отягощённости и распространённости сопутствующей патологии (все $p > 0,05$). Доля мужчин среди пациентов с С2–С3 колебалась от 28,6% до 36,4%, а в группе С4–С6 – от 28,6% до 31,8% ($p=0,92$ и $p=0,27$ соответственно). Частота гипертонической болезни составляла **13,6–20,0%** в подгруппе С2–С3 и 18,2–23,8% в С4–С6; ишемическая болезнь сердца регистрировалась у 0–4,8% и 4,5–13,6% пациентов соответственно. Хроническая сердечная недостаточность, патология суставов и желудочно-кишечного тракта также распределялись равномерно между группами.

Наследственная предрасположенность к варикозной болезни выявлялась у большинства пациентов во всех терапевтических подгруппах и находилась в пределах 65,0–81,8% при С2–С3 и 68,2–77,3% при С4–С6 ($p=0,62$ и $p=0,75$ соответственно), что дополнительно подтверждает хорошую сопоставимость групп по одному из ключевых факторов риска.

При сравнении исходных биохимических показателей у пациентов с клиническими классами С2–С3 значимых различий между терапевтическими подгруппами не обнаружено. Уровень Е-селектина находился в диапазоне 51,7–

57,4 нг/мл ($p=0,720$), МСР-1 – 206,3–222,5 пг/мл ($p=0,842$), MMP-2 – 342,3–353,4 нг/мл ($p=0,932$), MMP-9 – 10,4–12,5 нг/мл ($p=0,620$), VEGF – 102,7–109,6 пг/мл ($p=0,842$). Это говорит о высокой однородности групп на старте исследования и позволяет корректно оценивать дальнейшую динамику после хирургического лечения.

У пациентов с более тяжёлыми формами заболевания (С4–С6) на исходном этапе были отмечены отдельные различия между подгруппами. Так, уровень E-селектина варьировал в пределах 54,8–64,2 нг/мл ($p=0,002$), MMP-2 – 432,0–517,8 нг/мл ($p=0,001$), VEGF – 140,5–197,7 пг/мл ($p=0,002$). Кроме того, различия зафиксированы по суммарному баллу опросника CIVIQ-20 (55,7–60,9 баллов; $p=0,009$). Эти особенности были учтены при последующем анализе эффективности лечения за счёт статистической корректировки с учётом исходных значений показателей.

В целом подгруппы можно считать сопоставимыми по основным демографическим, клиническим и биохимическим характеристикам, что обеспечивает корректность дальнейшего анализа изменений после хирургического вмешательства и медикаментозной терапии. Анализ динамики качества жизни показал, что во всех исследуемых группах после выполнения ЭВЛО отмечалось достоверное улучшение показателей по опросникам CIVIQ-20 и SF-36 ($p<0,001$) (Рисунки 20-22)

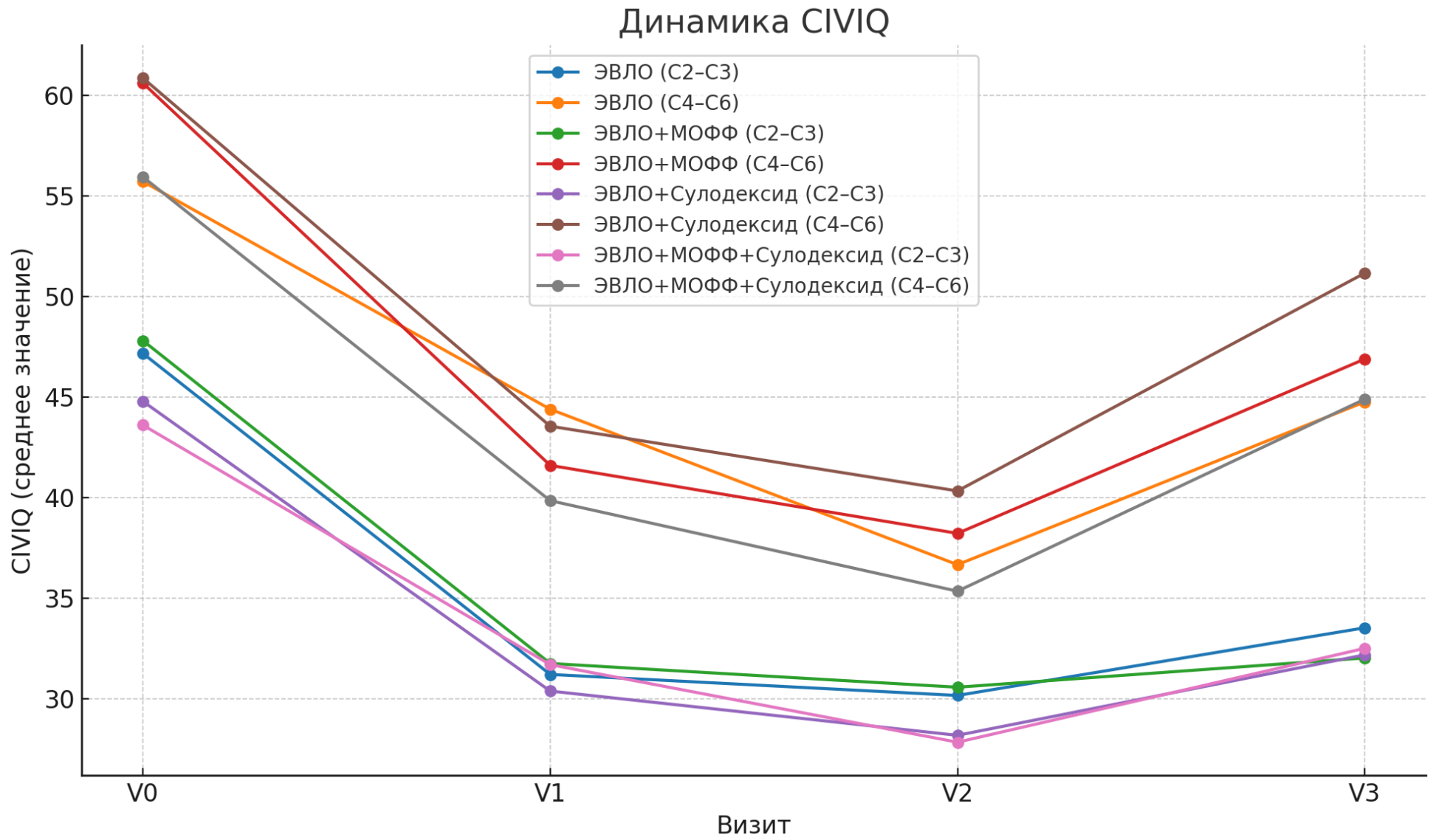


Рисунок 20 – Динамика качества жизни по опроснику CIVIQ-20

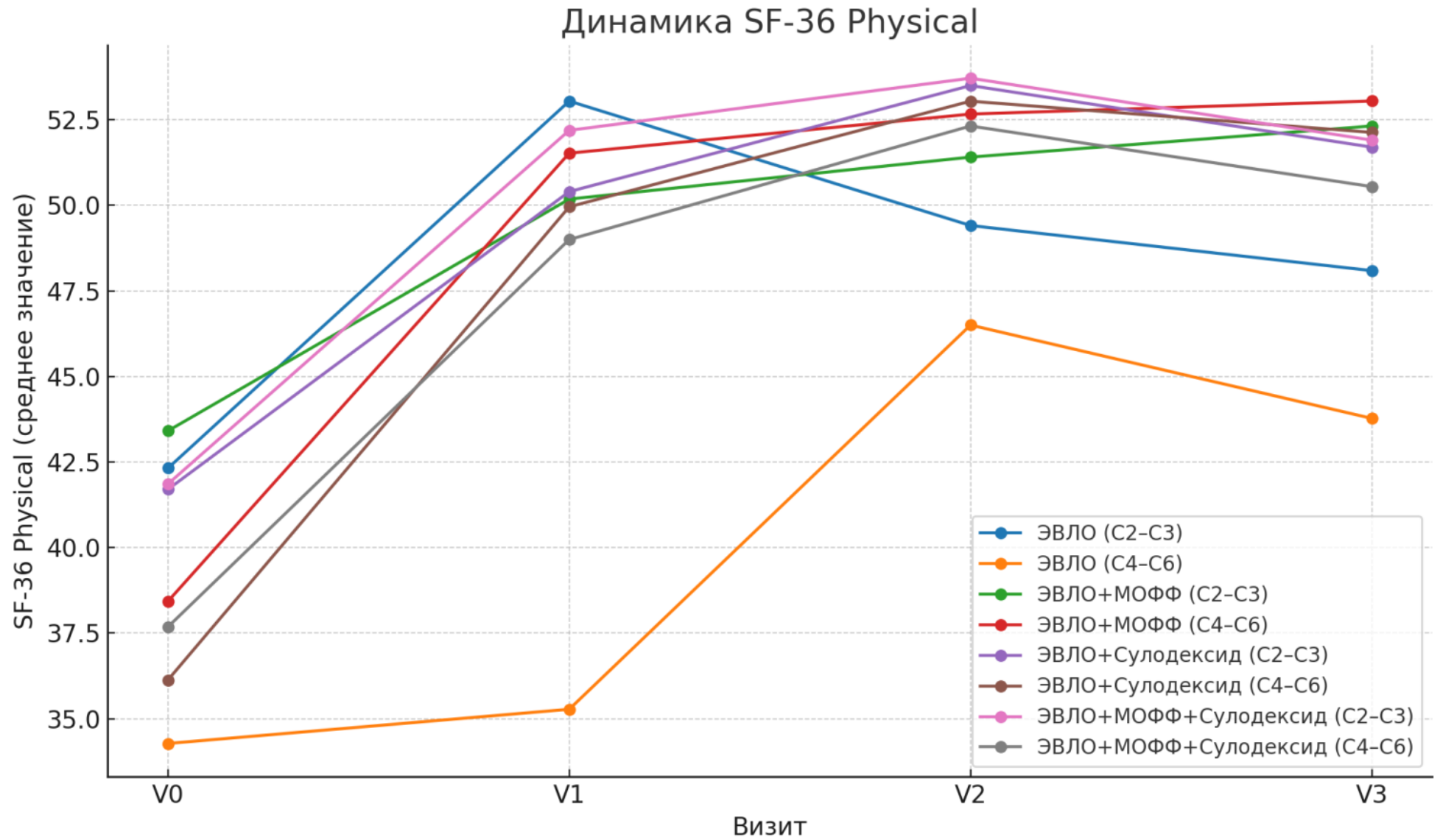


Рисунок 21 –. Динамика качества жизни по опроснику SF-36 PH

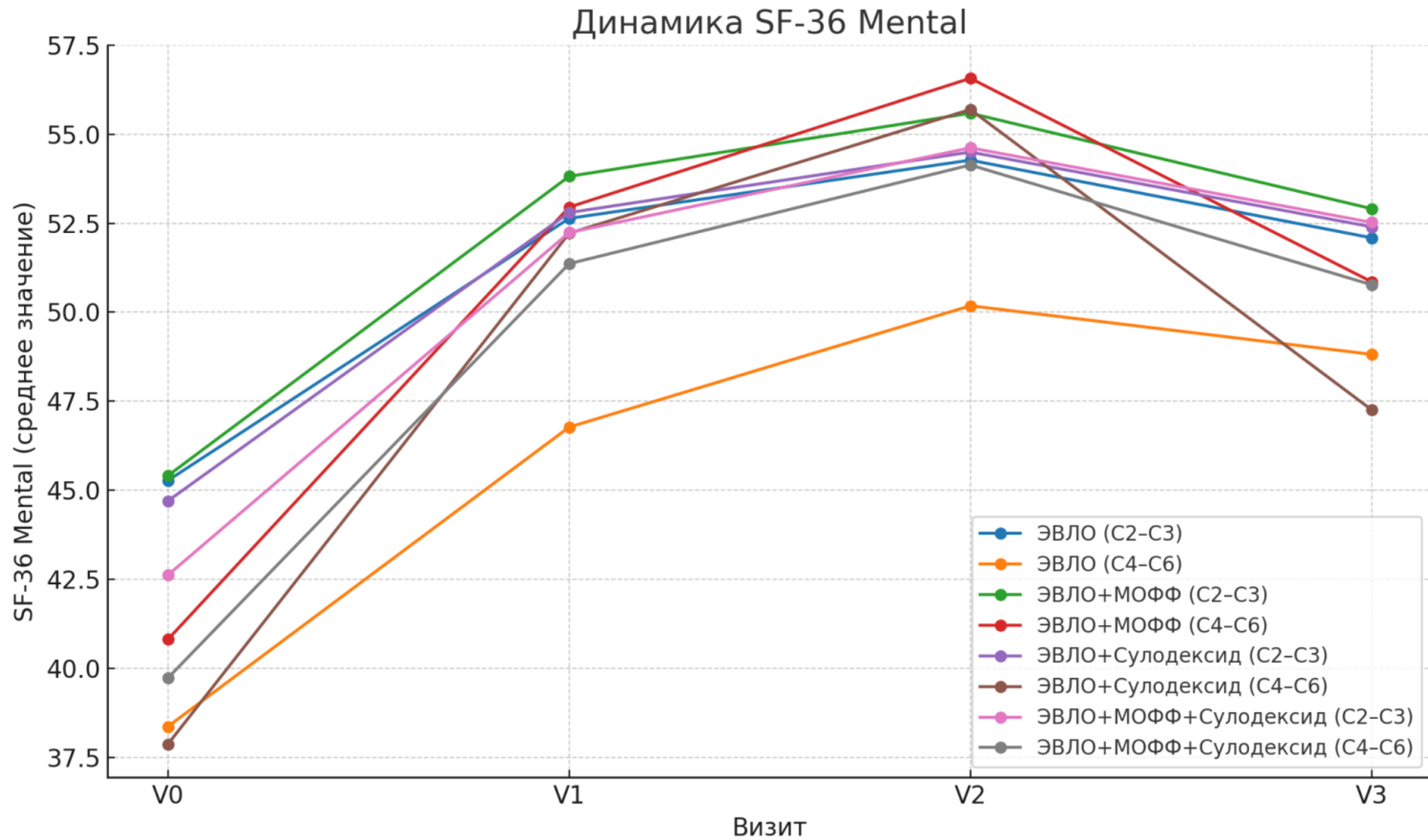


Рисунок 22 – Динамика качества жизни по опроснику SF-36 МН

У пациентов с начальными формами варикозной болезни (С2–С3) достоверное улучшение качества жизни отмечалось уже через 1 месяц после хирургического вмешательства, вне зависимости от назначения дополнительной фармакотерапии. В группе изолированного ЭВЛО суммарный балл по CIVIQ-20 снизился с $47,2 \pm 3,6$ до $31,2 \pm 5,3$ баллов ($p < 0,001$), что отражает выраженное уменьшение веноспецифических симптомов. В подгруппе ЭВЛО в сочетании с сулодексидом показатель также уменьшился с $44,8 \pm 5,6$ до $30,4 \pm 3,6$ баллов ($p < 0,001$).

Физический компонент качества жизни по SF-36 (РН) также существенно улучшался: после изолированного ЭВЛО – с $42,3 \pm 3,1$ до $53,1 \pm 2,1$ баллов, при добавлении сулодексида – с $41,7 \pm 5,0$ до $50,4 \pm 3,0$ баллов. Ментальный компонент (SF-36 МН) увеличивался с $45,3 \pm 3,1$ до $52,6 \pm 1,9$ баллов ($p < 0,001$). Через 2 месяца положительная динамика сохранялась (CIVIQ-20 в пределах 28–31 балла, SF-36 РН – 52–54 балла, SF-36 МН – 54–56 баллов), и к 12-му месяцу показатели оставались статистически значимо лучше исходных значений. При этом добавление МОФФ или сулодексида в данной группе не давало выраженного дополнительного эффекта в долгосрочной перспективе по сравнению с изолированным хирургическим лечением.

У пациентов с более тяжёлыми формами заболевания (С4–С6) динамика качества жизни имела несколько иной характер. В группе изолированного ЭВЛО наиболее выраженное улучшение отмечалось ко второму месяцу наблюдения: показатель CIVIQ-20 снизился с $55,7 \pm 5,4$ до $36,7 \pm 5,6$ баллов ($p < 0,001$), физический компонент SF-36 увеличился с $34,3 \pm 5,8$ до $46,5 \pm 7,0$ баллов, а ментальный – с $38,4 \pm 8,8$ до $50,2 \pm 8,6$ баллов. Однако к 12-му месяцу наблюдения часть достигнутого эффекта нивелировалась: CIVIQ-20 повышался до $44,8 \pm 7,1$ баллов, а показатели SF-36 снижались по сравнению с двухмесячным уровнем, что может отражать прогрессирование хронических изменений и необходимость дополнительной патогенетической коррекции.

В подгруппах с медикаментозной поддержкой положительный клинический эффект проявлялся быстрее – уже через один месяц после вмешательства. У

пациентов, получавших МОФФ, CIVIQ-20 снижался с $60,6 \pm 8,7$ до $41,6 \pm 6,9$ баллов, физический компонент SF-36 возрастал с $38,4 \pm 8,2$ до $51,5 \pm 7,9$ баллов, а ментальный – с $40,8 \pm 8,7$ до $53,0 \pm 8,5$ баллов ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция наблюдалась при применении сулодексида: показатель CIVIQ-20 уменьшался с $60,9 \pm 4,4$ до $43,6 \pm 6,5$ баллов, а SF-36 PH увеличивался с $36,1 \pm 5,6$ до $50,0 \pm 7,1$ баллов.

Наиболее выраженное и пролонгированное улучшение качества жизни было зарегистрировано в группе комбинированной терапии (ЭВЛО + МОФФ + сулодексид). Ко второму месяцу CIVIQ-20 снизился с $56,0 \pm 7,0$ до $35,4 \pm 6,5$ баллов, а к 12-му месяцу сохранялся на уровне $44,9 \pm 6,6$ баллов, оставаясь достоверно ниже исходных значений. Физический компонент SF-36 увеличился с $37,7 \pm 6,5$ до $52,3 \pm 7,9$ баллов, ментальный – с $39,7 \pm 7,5$ до $54,1 \pm 7,3$ баллов ($p < 0,001$). В отличие от изолированного хирургического лечения, в данной группе достигнутые улучшения сохранялись на протяжении всего периода наблюдения.

Таким образом, хирургическое лечение обеспечивало выраженное раннее улучшение качества жизни у пациентов всех стадий, однако при тяжёлых формах заболевания (С4–С6) дополнительная фармакотерапия, особенно комбинированная, способствовала более быстрому достижению клинического эффекта и большей его устойчивости в отдалённые сроки.

Анализ динамики биохимических маркеров показал, что после ЭВЛО во всех исследуемых группах происходило достоверное снижение уровня Е-селектина, что отражало уменьшение эндотелиальной активации. Однако длительность и выраженность эффекта зависели от стадии заболевания и характера фармакотерапии. Динамика изменения уровня маркеров представлена на тепловых картах (Рисунки 23 и 24).

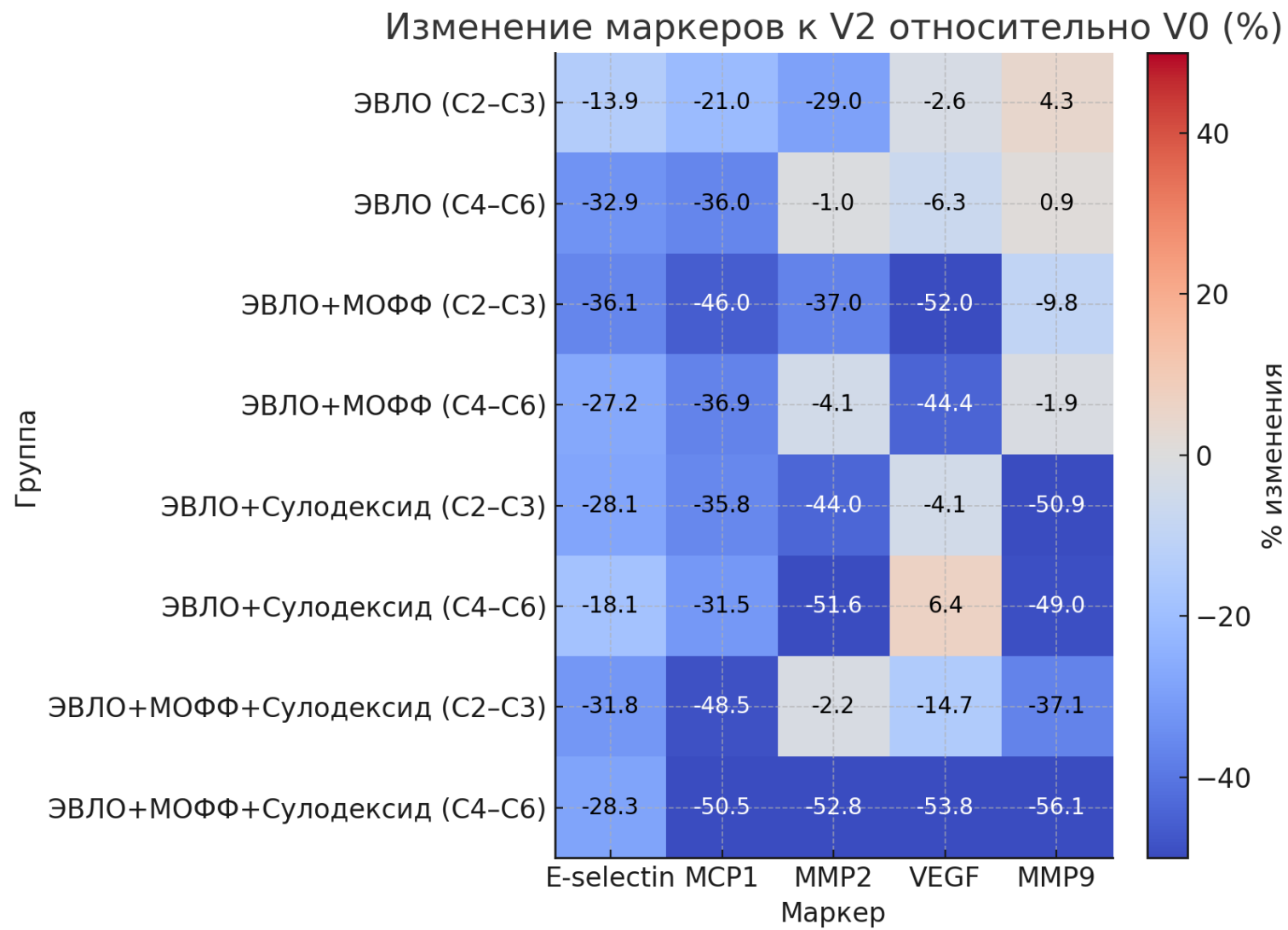


Рисунок 23 – Динамика маркеров V0-V2

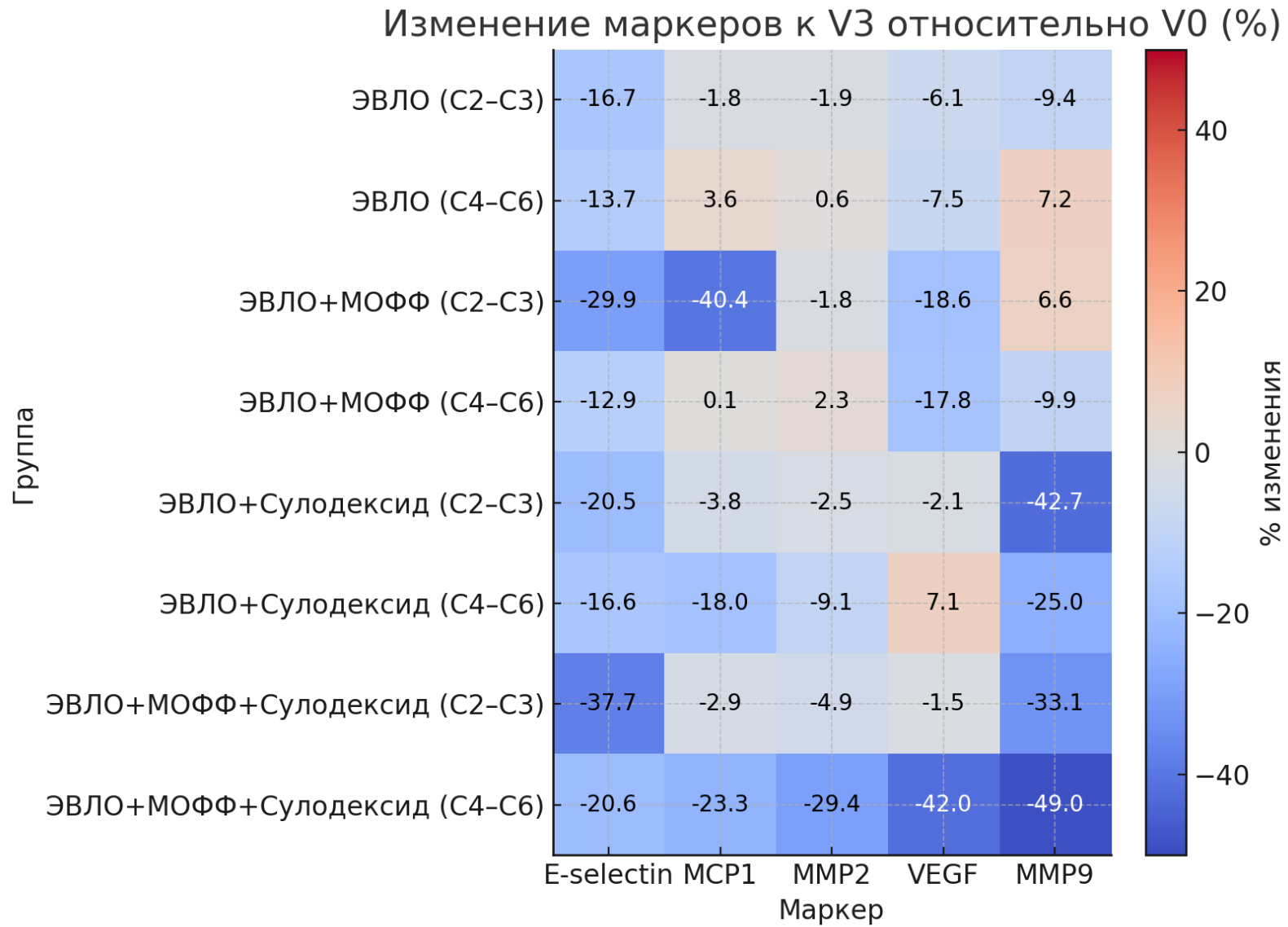


Рисунок 24 – Динамика маркеров V0-V3

В группе пациентов, перенёвших только эндовенозную лазерную облитерацию, у больных с начальными стадиями заболевания (С2–С3) отмечалась преимущественно краткосрочная положительная динамика маркеров эндотелиальной активации и воспаления.

Уровень Е-селектина снизился с $51,7 \pm 12,8$ до $44,5 \pm 8,7$ нг/мл через 2 месяца ($p = 0,003$) и сохранялся несколько ниже исходного через год – $43,1 \pm 8,5$ нг/мл ($p = 0,009$). Концентрация МСР-1 уменьшилась на 21% к 2-му месяцу ($207,4 \rightarrow 163,9$ пг/мл; $p < 0,001$), однако к 12 месяцам вернулась к исходному уровню. Аналогичная тенденция наблюдалась для ММР-2: выраженное снижение к 2-му месяцу ($342,5 \rightarrow 243,2$ нг/мл; $p < 0,001$) сменялось отсутствием достоверных различий через год. Маркеры VEGF и ММР-9 статистически значимой динамики не продемонстрировали.

У пациентов с более тяжёлыми формами (С4–С6) динамика была сходной, но более выраженной в раннем периоде. Через 2 месяца уровень Е-селектина снижался примерно на треть ($64,2 \rightarrow 43,1$ нг/мл; $p < 0,001$), МСР-1 уменьшался до $147,3$ пг/мл ($p < 0,001$). Однако к 12-му месяцу оба показателя вновь повышались, приближаясь к исходным значениям. Существенных изменений уровней ММР-2, ММР-9 и VEGF выявлено не было.

В целом можно сказать, что изолированное ЭВЛО даёт хороший ранний эффект, в том числе снижает маркеры эндотелиальной активации, но этот эффект не всегда сохраняется в долгосрочной перспективе, особенно у пациентов с тяжёлыми стадиями заболевания.

Добавление МОФФ позволяет этот эффект усилить и сделать более продолжительным, прежде всего у пациентов с С2–С3. В этой группе уровень Е-селектина снижался практически в 1,5 раза (с $53,1$ до $33,9$ нг/мл к 2 месяцам; $p < 0,0001$) и оставался ниже исходного даже через 12 месяцев ($37,2$ нг/мл; $p = 0,0002$). МСР-1 уменьшался более чем вдвое ($213,8 \rightarrow 115,5$ пг/мл; $p < 0,0001$) и сохранялся сниженным через год ($127,5$ пг/мл; $p < 0,0001$). VEGF снижался с $109,6$ до $52,6$ пг/мл ($p < 0,0001$) с частичным возвратом к 12 месяцам ($89,2$ пг/мл; $p = 0,0047$). ММР-2 также уменьшался к 2 месяцам ($353,4 \rightarrow 222,7$ нг/мл; $p < 0,0001$),

но через год возвращался к исходному уровню.

У пациентов с С4–С6 эффект МОФФ был менее устойчивым. Уровень Е-селектина снижался до 39,9 нг/мл, но к 12 месяцам снова повышался (47,8 нг/мл; $p=0,0003$). МСР-1 уменьшался кратковременно с последующим возвратом. VEGF снижался почти вдвое (197,7→110,0 пг/мл; $p<0,0001$), однако через год снова возрастал (162,6 пг/мл; $p<0,0001$). Таким образом, МОФФ обеспечивал устойчивое снижение МСР-1 и VEGF преимущественно при ранних стадиях заболевания, тогда как при тяжёлых формах эффект был менее стабильным.

Сулодексид показал несколько иной профиль действия. У пациентов с С2–С3 уровень Е-селектина снижался до 41,3 нг/мл ($p=0,0007$), но к 12 месяцам вновь увеличивался до 45,7 нг/мл ($p=0,0266$). МСР-1 уменьшался на 36% (206,3→132,4 пг/мл; $p<0,0001$), но затем возвращался к исходным значениям. При этом MMP-2 снижался почти на 44% (345,4→193,4 нг/мл; $p<0,0001$), а MMP-9 – более чем вдвое (12,5→6,1 нг/мл; $p=0,0001$), однако и здесь эффект был в основном кратковременным.

У пациентов с С4–С6 динамика была более выраженной: снижались Е-селектин и МСР-1, а уровни MMP-2 и MMP-9 уменьшались более чем в два раза, но к 12 месяцам часть эффекта терялась. При этом VEGF значимой динамики не показывал. В целом сулодексид сильнее влияет на процессы матриксной деградации, особенно при тяжёлых стадиях, но без дополнительной терапии эффект со временем ослабевает.

Наиболее выраженные и устойчивые изменения наблюдались при комбинированной терапии. У пациентов с С2–С3 уровень Е-селектина снижался с 54,1 до 36,9 нг/мл ($p<0,0001$) и оставался низким через год (33,7 нг/мл; $p<0,0001$). MMP-9 также снижался (11,3→7,1 нг/мл; $p<0,0001$) и эффект сохранялся через 12 месяцев. Остальные маркеры выраженной долгосрочной динамики не демонстрировали.

У пациентов с С4–С6 именно комбинированный подход дал лучший результат. Уровень Е-селектина снижался с 60,1 до 43,1 нг/мл ($p<0,0001$) и оставался ниже исходного через год (47,7 нг/мл; $p<0,0001$). МСР-1 уменьшался

почти вдвое (265,4→131,3 пг/мл; $p<0,0001$) и сохранялся сниженным через 12 месяцев (203,7 пг/мл; $p=0,0007$). MMP-2 снижался более чем в 2 раза (487,8→230,1 нг/мл; $p<0,0001$) и оставался ниже исходного через год (344,5 нг/мл; $p<0,0001$). VEGF уменьшался с 188,7 до 87,1 пг/мл ($p<0,0001$) и, несмотря на частичное восстановление, оставался ниже исходного (109,5 пг/мл; $p<0,0001$). MMP-9 снижался более чем вдвое (19,8→8,7 нг/мл; $p<0,0001$) с сохранением эффекта через 12 месяцев (10,1 нг/мл; $p<0,0001$).

Если обобщить, то во всех группах уже через 2 месяца снижался уровень E-селектина: при С2–С3 – примерно на 13–20%, при С4–С6 – на 25–35%. Но к 12 месяцам устойчивость эффекта в основном сохранялась только при комбинированной терапии. MCP-1 наиболее выражено снижался на фоне МОФФ, особенно при ранних стадиях, где его уровень уменьшался почти вдвое и оставался низким через год. MMP-2 и MMP-9 сильнее всего снижались при использовании сулодексида, особенно у пациентов с С4–С6, но наиболее стабильный результат достигался при сочетании препаратов. VEGF наиболее чувствительно реагировал на МОФФ с частичным сохранением эффекта при комбинированной терапии.

Таким образом, само по себе хирургическое лечение обеспечивает быстрый положительный эффект, но для его сохранения этого недостаточно. Добавление фармакотерапии позволяет усилить и продлить результат. При этом наилучшие и наиболее стабильные изменения, как по биохимическим показателям, так и по качеству жизни, наблюдаются при сочетании ЭВЛО с МОФФ и сулодексидом, особенно у пациентов с тяжёлыми формами заболевания.

Полученные данные в целом показывают, что выраженность и устойчивость эффекта напрямую зависят от стадии заболевания и выбранной схемы лечения. При изолированном ЭВЛО, особенно при С4–С6, часть достигнутых улучшений со временем теряется, что говорит о продолжающейся активности воспаления и ремоделирования венозной стенки.

Добавление фармакотерапии меняет ситуацию. МОФФ в большей степени влияет на воспалительные и ангиогенные механизмы, снижая MCP-1 и VEGF,

особенно на ранних стадиях. Сулодексид, в свою очередь, действует преимущественно на процессы протеолитического ремоделирования, снижая MMP-2 и MMP-9, в первую очередь у пациентов с тяжёлыми формами. Однако при использовании каждого препарата по отдельности эффект со временем ослабевает, что говорит о необходимости либо более длительных курсов, либо повторного лечения.

Наиболее убедительные результаты получены при комбинированной терапии. У пациентов с С4–С6 снижение всех ключевых маркеров – E-селектина, MCP-1, VEGF, MMP-2 и MMP-9 – сохранялось даже через 12 месяцев, что говорит о более глубоком и стабильном влиянии на основные патогенетические механизмы. Эти изменения сопровождались и лучшими клиническими результатами: выраженным и стойким улучшением качества жизни по CIVIQ-20 и SF-36, которое сохранялось в течение года.

С практической точки зрения это позволяет предположить, что у пациентов, получающих монотерапию, имеет смысл рассматривать повторные курсы лечения примерно через 6-12 месяцев. Особенно это актуально для больных с С4–С6, у которых воспаление и ремоделирование выражены сильнее. В этой группе более оправдана длительная или повторная комбинированная терапия, направленная на стабилизацию процесса и сохранение достигнутого эффекта.

В итоге сочетание ЭВЛО с фармакотерапией, особенно с использованием МОФФ и сулодексида, можно рассматривать как наиболее обоснованный подход к лечению варикозной болезни. Такой вариант позволяет воздействовать сразу на несколько ключевых механизмов – эндотелиальную дисфункцию, воспаление и ремоделирование – и даёт более устойчивый клинический результат с улучшением качества жизни пациентов.

3.7 Оценка послеоперационных осложнений

Материал данного раздела опубликован в статье:

Послеоперационные осложнения эндовенозной лазерной облитерации при

различных схемах фармакотерапии / А.А. Камаев [и др.] – Текст: непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2026. – Т.34, №2. – С. 169-178. (Соавт.: Калинин Р.Е., Пшениников А.С.) <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ701449>

За последние два десятилетия эндовенозная лазерная облитерация заняла ведущие позиции среди малоинвазивных методов хирургического лечения варикозной болезни вен нижних конечностей. Согласно данным обзорных и сравнительных исследований, метод характеризуется высокой клинической эффективностью при низкой частоте серьёзных нежелательных явлений, а также демонстрирует преимущества по сравнению с традиционными открытыми вмешательствами в отношении выраженности послеоперационного болевого синдрома, частоты гематом и риска повреждения периферических нервов [23, 42, 55, 60].

Активное внедрение эндовенозных технологий в клиническую практику сопровождалось значительным ростом числа выполняемых процедур, что обусловило повышенный интерес к анализу даже относительно редких послеоперационных осложнений. К наиболее часто регистрируемым относят гиперпигментацию, вторичные телеангиоэктазии, локальные воспалительные изменения, а в отдалённом периоде – реканализацию облитерированного венозного сегмента. Перечисленные осложнения способны оказывать влияние на клинический результат лечения, эстетический эффект и удовлетворённость пациента, а также требуют длительного динамического наблюдения. К потенциально более серьёзным, хотя и значительно реже встречающимся, осложнениям относят тромботические события, включая тромбофлебит поверхностных вен, тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию лёгочной артерии [42, 137, 284].

Помимо устранения патологического венозного рефлюкса, эндовенозные методы лечения оказывают влияние на воспалительные и эндотелиальные механизмы, лежащие в основе патогенеза варикозной болезни. Показано, что

ЭВЛО и другие методы термической абляции сопровождаются снижением выраженности системного воспалительного ответа и уменьшением концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции по сравнению с традиционными хирургическими вмешательствами. Данные эффекты рассматриваются как патогенетическое обоснование более комплексного подхода к лечению пациентов с варикозной болезнью, предусматривающего сочетание хирургической коррекции с медикаментозным сопровождением в послеоперационном периоде [55, 111, 147].

Особый интерес в контексте послеоперационного ведения пациентов представляют флеботропные и веноактивные препараты, прежде всего МОФФ и сулодексид. По данным клинических исследований, МОФФ способствует снижению выраженности веноспецифического воспаления и улучшению венозного тонуса, тогда как сулодексид оказывает положительное влияние на состояние гликокаликса, микроциркуляцию и процессы ремоделирования сосудистой стенки [111, 147].

Вместе с тем влияние послеоперационной фармакотерапии не только на клинические симптомы, но и на частоту и структуру осложнений после ЭВЛО остаётся недостаточно изученным и в ряде публикаций трактуется неоднозначно. Обсуждается также вопрос безопасности комбинированного назначения веноактивных препаратов и его возможного влияния на риск нежелательных явлений [284].

В этой связи представляется обоснованным проведение анализа частоты, временных характеристик и клинических исходов послеоперационных и фармакотерапевтических осложнений после ЭВЛО в зависимости от выбранной схемы медикаментозного сопровождения, что и явилось предметом настоящего раздела исследования.

За период наблюдения продолжительностью 12 месяцев зарегистрировано 36 осложнений. Наиболее частыми неблагоприятными явлениями являлись гиперпигментация и вторичные телеангиоэктазии – по 12 случаев каждого типа. Реже отмечались неврологические реакции в виде головной боли (4 случая),

кожные аллергические проявления (3 случая) и желудочно-кишечные расстройства (2 случая). Один случай тромбоза глубоких вен был выявлен при плановом ультразвуковом контроле. Тромбофлебит поверхностных вен, тромбоэмболия лёгочной артерии и некротические осложнения в течение всего периода наблюдения не зарегистрированы. Реканализация коагулированного венозного сегмента выявлена в 2 случаях.

Большинство осложнений было связано непосредственно с процедурой ЭВЛО (гиперпигментация, вторичные телеангиоэктазии, реканализация, тромбоз глубоких вен). Нежелательные явления, потенциально ассоциированные с фармакотерапией (желудочно-кишечные, неврологические и кожные реакции), встречались реже – всего 9 случаев, что составило 25% от общего числа зарегистрированных осложнений (Рисунок 25).

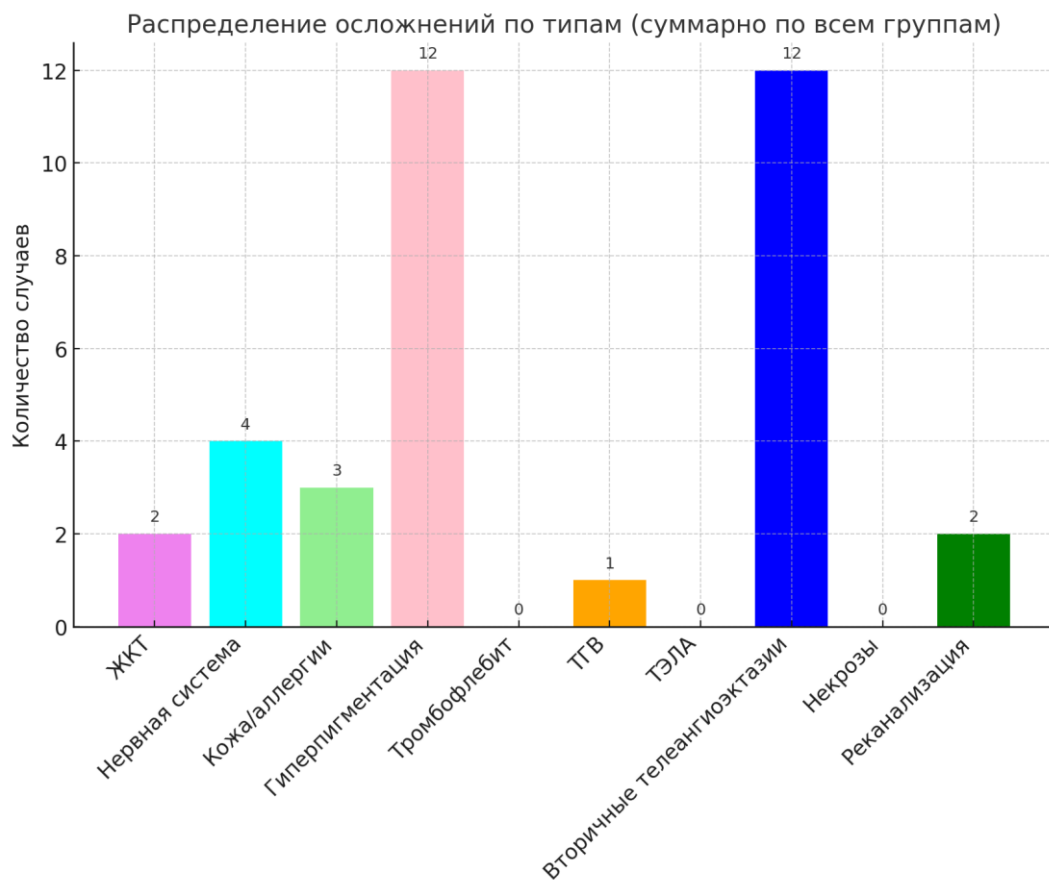


Рисунок 25 – Распределение осложнений по типам

Нежелательные явления, отнесённые к фармакотерапевтическим, наблюдались исключительно в группах, получавших медикаментозное сопровождение после ЭВЛО, и полностью отсутствовали у пациентов с изолированным хирургическим лечением. В группе ЭВЛО + МОФФ такие реакции зарегистрированы у 3 из 43 пациентов (7,0%), в группе ЭВЛО + сулодексид – у 4 из 43 (9,3%), при комбинированной терапии МОФФ и сулодексидом – у 2 из 43 пациентов (4,7%). По структуре они были представлены редкими диспепсическими расстройствами, эпизодами головной боли и кожными аллергическими реакциями. Статистически значимых различий между группами монотерапии и комбинированного лечения по частоте данных явлений выявлено не было ($p > 0,05$).

Осложнения, потенциально связанные непосредственно с процедурой ЭВЛО, отмечались во всех исследуемых группах, однако их частота зависела от схемы послеоперационного ведения. Наибольшее число неблагоприятных событий зарегистрировано в группе изолированной ЭВЛО: гиперпигментация – 5 случаев (11,4%), вторичные телеангиоэктазии – 6 случаев (13,6%), реканализация – 1 случай (2,3%) и тромбоз глубоких вен – 1 случай (2,3%). В группе ЭВЛО + МОФФ послеоперационные осложнения выявлены у 6 пациентов (13,9%) и были преимущественно представлены гиперпигментацией и вторичными телеангиоэктазиями. Сходная частота осложнений отмечена в группе ЭВЛО + сулодексид (6 пациентов; 13,9%), где, помимо гиперпигментации (7,0%) и телеангиоэктазий (4,6%), зарегистрирован единичный случай реканализации (2,3%). Минимальная частота неблагоприятных явлений зафиксирована при комбинированной терапии МОФФ и сулодексидом – 2 случая (4,7%), ограничивавшиеся отдельными эпизодами гиперпигментации и телеангиоэктазий (Таблица 24).

Таблица 24 – Распределение осложнений по группам

Тип осложнения	ЭВЛО (n=44)	ЭВЛО + МОФФ (n=43)	ЭВЛО + Сулодексид (n=43)	ЭВЛО + МОФФ + Сулодексид (n=43)
ЖКТ	0 (0%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	0 (0%)
Нервная система (головные боли)	0 (0%)	2 (4,7%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)
Кожные реакции / аллергии	0 (0%)	0 (0%)	2 (4,7%)	1 (2,3%)
Гиперпигментация	5 (11,4%)	2 (4,7%)	3 (7,0%)	2 (4,7%)
Тромбофлебит	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ТГВ	1 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ТЭЛА	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Вторичные телеангиоэктазии	6 (13,6%)	4 (9,3%)	2 (4,7%)	0 (0%)
Некрозы	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Реканализация	1 (2,3%)	0 (0%)	1 (2,3%)	0 (0%)
Всего пациентов с осложнениями	13 (29,5%)	9 (20,9%)	10 (23,3%)	4 (9,3%)

Анализ временных характеристик осложнений после эндовенозной лазерной облитерации выявил закономерную зависимость сроков их манифестации от типа неблагоприятного события (Рисунок 26). Осложнения, отнесённые к фармакотерапевтическим, преимущественно регистрировались на визите V2 (через 1 месяц после вмешательства). Все случаи желудочно-кишечных расстройств (боли в животе, диарея) и все эпизоды головной боли были зафиксированы именно на этом этапе наблюдения. Кожные аллергические реакции носили менее однородный характер: один случай отмечен на раннем контрольном визите через 7 дней, ещё два – через 1 месяц после операции.

Осложнения, потенциально связанные с самой процедурой ЭВЛО, также имели определённую временную структуру. Гиперпигментация чаще диагностировалась через 1 месяц после вмешательства, хотя два случая были выявлены уже на 7-й день и один – через 2 месяца. Единственный эпизод тромбоза глубоких вен был обнаружен при плановом ультразвуковом контроле через 1 месяц; тромбоз носил бессимптомный характер, локализовался в суральных венах и полностью регрессировал на фоне антикоагулянтной терапии к следующему визиту. Вторичные телеангиоэктазии, как правило, проявлялись позже: часть случаев выявлена через 1 месяц, большинство – через 2 месяца, и один случай диагностирован только на 12-месячном этапе наблюдения. Реканализация коагулированного венозного ствола во всех случаях была обнаружена исключительно при отдалённом контроле через 12 месяцев после ЭВЛО.

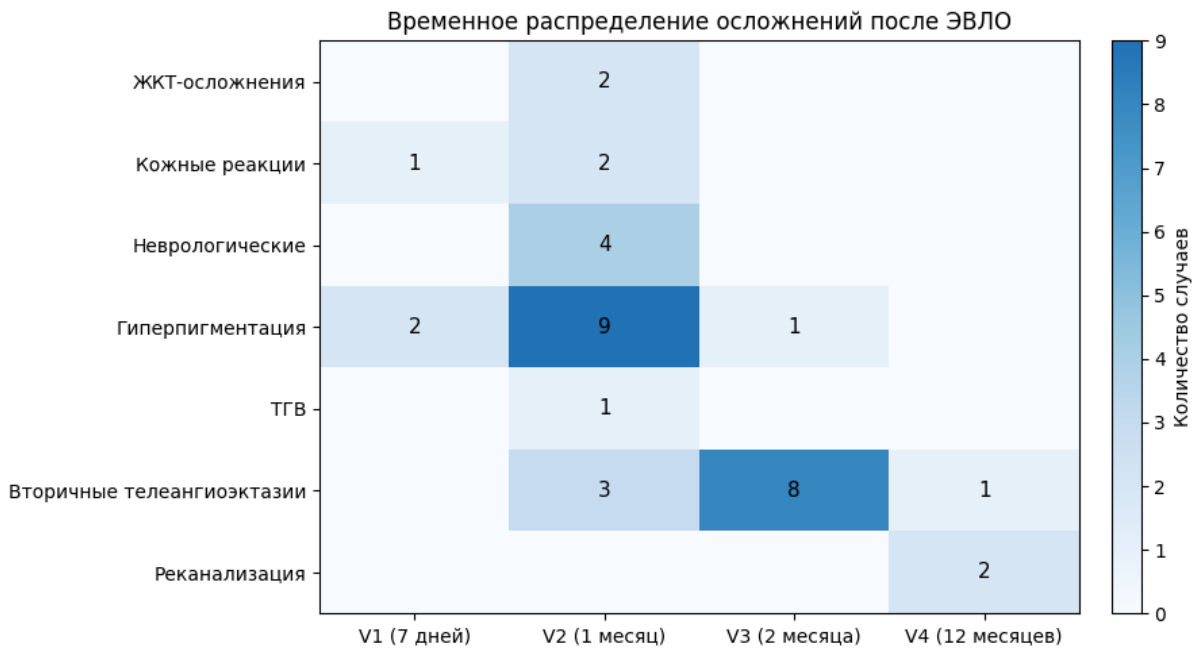


Рисунок 26 – Временное распределение осложнений после ЭВЛО

Нежелательные явления, отнесённые к фармакотерапевтическим (желудочно-кишечные, кожные аллергические и неврологические реакции), во всех случаях носили кратковременный и транзиторный характер. Симптоматика была лёгкой или умеренной выраженности, купировалась самостоятельно и полностью регрессировала в течение 24 часов. Ни одно из зарегистрированных событий не потребовало назначения дополнительного лечения, изменения дозировок или отмены препаратов. Все пациенты продолжили приём назначенной терапии в полном объёме, что свидетельствует о хорошей переносимости как монотерапии, так и комбинированного применения препаратов.

Осложнения, потенциально связанные непосредственно с процедурой ЭВЛО, преимущественно имели благоприятное клиническое течение. Гиперпигментация в зоне вмешательства носила обратимый характер: у всех пациентов она полностью регрессировала к 12-месячному визиту. Случаев стойкой либо прогрессирующей пигментации за период наблюдения не отмечено. Единственный эпизод тромбоза глубоких вен был выявлен при плановом ультразвуковом контроле через 1 месяц после вмешательства. Тромбоз протекал бессимптомно, локализовался в суральных венах голени и полностью

реканализировался на фоне антикоагулянтной терапии к следующему контрольному визиту. При дополнительном обследовании через 3 месяца сохранялись признаки полной реканализации, после чего антикоагулянтная терапия была завершена.

Вторичные телеангиоэктазии диагностированы у 12 пациентов; лишь в трёх случаях они сопровождались косметическим дискомфортом и потребовали выполнения склеротерапии. Два случая реканализации коагулированного ствола выявлены при отдалённом наблюдении через 12 месяцев. Клиническая симптоматика при этом отсутствовала, признаков прогрессирования хронической венозной недостаточности и патологического рефлюкса по данным ультразвукового исследования не отмечено, в связи с чем выявленные изменения были расценены как клинически незначимые. Пациенты продолжают динамическое наблюдение без необходимости повторного вмешательства.

Клинический пример 3

Пациент П., 42 года, проходил лечение в отделении сосудистой хирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России с диагнозом: Варикозное расширение вен нижних конечностей, слева С2, 4s.

Пациенту выполнено оперативное лечение в объёме эндовенозной лазерной облитерации большой подкожной вены левой нижней конечности. Послеоперационное ведение осуществлялось без назначения дополнительной фармакотерапии (изолированная ЭВЛО). Компрессионная терапия медицинским трикотажем II класса компрессии проводилась в течение 7 суток после вмешательства.

При контрольном осмотре через 1 месяц после операции в зоне коагулированного венозного сегмента выявлена гиперпигментация кожи по ходу ранее варикозно-изменённой вены (Рисунок 27). Субъективные жалобы отсутствовали, признаков воспаления мягких тканей не отмечалось.

По данным ультразвукового дуплексного сканирования признаков

реканализации коагулированного ствола и патологического рефлюкса не выявлено. В ходе дальнейшего наблюдения отмечалась постепенная регрессия пигментации, и к контрольному визиту через 12 месяцев после вмешательства кожные изменения полностью исчезли без дополнительного лечения.



Рисунок 27 – Клинический пример 3, гиперпигментация в области облитерированной вены

Клинический пример № 4

Пациентка С., 47 лет, проходила лечение по поводу ВБВНК, клинический класс С2,3s справа.

Пациентке выполнена эндовенозная лазерная облитерация большой подкожной вены правой нижней конечности. Послеоперационно пациентка получала фармакотерапию сулодексидом в дозе 500 ЛЕ/сутки в течение 2 месяцев (группа – ЭВЛО + сулодексид). Компрессионная терапия медицинским трикотажем II класса компрессии применялась в течение 7 дней после операции. Через 2 месяца после вмешательства при контрольном осмотре выявлено формирование множественных вторичных телеангиоэктазий в проекции ранее коагулированного венозного сегмента (Рисунок 28). По данным ультразвукового исследования признаков реканализации венозного ствола не выявлено. Изменения носили преимущественно косметический характер и сопровождались умеренным эстетическим дискомфортом.



Рисунок 28 – Клинический пример 4, вторичные телеангиэктазии в области облитерированной вены

Проведённый анализ продемонстрировал, что послеоперационная фармакотерапия у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей после эндовенозной лазерной облитерации обладает благоприятным профилем безопасности. Статистически значимых различий по частоте и характеру фармакотерапевтических нежелательных явлений между различными схемами лечения выявлено не было, что свидетельствует о сопоставимой переносимости микронизированной очищенной флавоноидной фракции, сулодексида и их комбинированного назначения.

В то же время частота осложнений, связанных с самой процедурой ЭВЛО, существенно зависела от варианта послеоперационного ведения. Максимальные показатели зарегистрированы при изолированном хирургическом лечении, тогда как применение монотерапии веноактивными препаратами сопровождалось снижением частоты неблагоприятных событий. Наименьшая частота осложнений отмечена при комбинированной терапии. При этом большинство зарегистрированных осложнений характеризовались благоприятным течением, а серьёзных или стойких неблагоприятных исходов, требующих повторного вмешательства, выявлено не было.

Таким образом, полученные результаты подтверждают обоснованность назначения послеоперационной фармакотерапии после ЭВЛО и указывают на её возможную роль в снижении риска послеоперационных осложнений. Комбинированное применение микронизированной очищенной флавоноидной фракции и сулодексида может рассматриваться как безопасная и клинически целесообразная стратегия ведения пациентов в послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические заболевания вен, и, в частности, варикозная болезнь вен нижних конечностей, остаются одной из наиболее распространённых форм сосудистой патологии, затрагивающей значительную долю трудоспособного населения и характеризующейся прогрессирующим течением с развитием трофических нарушений, хронического болевого синдрома и существенного снижения качества жизни пациентов. По данным крупных популяционных исследований, таких как Bonn Vein Study, Vein Consult Program и Rotterdam Study, клинически значимые формы заболевания встречаются у 25–40% взрослого населения. При этом с возрастом увеличивается и доля тяжёлых форм (С4–С6 по CEAP), что подтверждает прогрессирующий характер заболевания. [39, 110, 148, 154, 177, 234].

Представления о патогенезе варикозной болезни в последние годы заметно изменились. Если раньше её рассматривали в основном как результат клапанной недостаточности и венозного рефлюкса, то сейчас ясно, что всё гораздо сложнее. Накопленные экспериментальные и клинические данные показывают, что в основе заболевания лежит целый комплекс взаимосвязанных процессов. Венозная гипертензия запускает каскад молекулярных изменений: происходит активация эндотелия, усиливается экспрессия молекул адгезии, возрастает хемотаксис и инфильтрация лейкоцитов в сосудистую стенку. Параллельно повышается активность матриксных металлопротеиназ и нарушается баланс между синтезом и деградацией компонентов внеклеточного матрикса, что в итоге приводит к ремоделированию венозной стенки [29, 88, 92, 120, 152, 196].

Ключевую роль в этих процессах играют молекулы адгезии, такие как E-selectin и P-selectin, хемокины, в частности MCP-1, факторы ангиогенеза, прежде всего VEGF, а также матриксные металлопротеиназы MMP-2 и MMP-9. Именно они во многом определяют воспалительную активность и обеспечивают структурную перестройку венозной стенки. Их персистирующая активация формирует состояние хронического веноспецифического воспаления, которое

становится самостоятельным драйвером прогрессирования заболевания [39, 88, 92, 120].

Наряду с гемодинамическими и воспалительными механизмами всё большее внимание уделяется генетической предрасположенности. Исследования последних лет демонстрируют, что полиморфизмы генов адгезивных молекул и регуляторов воспалительного ответа могут определять индивидуальную выраженность эндотелиальной дисфункции, склонность к ремоделированию венозной стенки и риск формирования тяжёлых клинических форм [30, 90, 124, 252].

Таким образом, варикозная болезнь представляет собой многофакторный процесс, в котором взаимодействуют механические, молекулярные и генетические механизмы. Однако большинство клинических исследований сосредоточено преимущественно на устранении рефлюкса, тогда как системные молекулярные изменения и их динамика после хирургического лечения остаются недостаточно изученными [110, 190].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось проведение комплексной клинико-молекулярной оценки варикозной болезни вен нижних конечностей на различных стадиях заболевания с анализом системных биохимических маркеров, генетических полиморфизмов и влияния эндовенозной лазерной облитерации в сочетании с различными схемами фармакотерапии [29, 39, 148].

Настоящая работа является одним из наиболее масштабных отечественных исследований, объединяющих клинический, биохимический, генетический и экспериментальный подходы в рамках единой патогенетической концепции.

Экспериментальная часть настоящего исследования имела принципиальное значение для понимания локальных молекулярных механизмов варикозной болезни и для патогенетической оценки эндовенозной лазерной облитерации как вмешательства, способного воздействовать не только на гемодинамический компонент заболевания, но и на тканевые процессы в венозной стенке. В отличие от системных биохимических показателей, которые могут отражать суммарную

воспалительную нагрузку и изменяться относительно медленно, анализ тканевой экспрессии ключевых маркеров позволяет оценить непосредственные изменения в зоне патологической трансформации и определить, в какой мере вмешательство влияет на воспалительно-ремоделирующий каскад, лежащий в основе прогрессирования хронических заболеваний вен.

Результаты тканевого анализа продемонстрировали, что варикозная болезнь сопровождается выраженной активацией процессов деградации внеклеточного матрикса и ремоделирования венозной стенки. Наиболее наглядно это проявилось по уровню экспрессии матриксной металлопротеиназы-2. В варикозно-изменённой венозной стенке у пациентов, которым выполнялась минифлебэктомия без лазерного воздействия, относительное содержание MMP-2 было повышено на 91,0% по сравнению с контрольной группой, а статистическая значимость различий была высокой ($p = 0,0004$). Такая выраженность изменений отражает активное протеолитическое ремоделирование как один из ключевых механизмов структурной деградации венозной стенки при варикозной болезни.

На этом фоне эндовенозная лазерная облитерация продемонстрировала принципиально иной молекулярный профиль ткани вены. Уровень экспрессии MMP-2 в сегментах венозной стенки, подвергшихся лазерному воздействию, не отличался от контрольных значений, что указывает на нормализацию протеолитической активности до уровня интактной венозной ткани. Более того, при сравнении с группой минифлебэктомии экспрессия MMP-2 после ЭВЛО была ниже на 82,6% ($p = 0,0006$). Таким образом, в экспериментальной модели получено прямое подтверждение того, что лазерное воздействие ассоциируется с выраженным подавлением патологического ремоделирования, которое характерно для варикозной трансформации венозной стенки.

Важным результатом экспериментального этапа стало то, что выявленная нормализация касалась не одного показателя, а носила комплексный характер. При анализе тканевой экспрессии других маркеров, связанных с веноспецифическим воспалением и активацией эндотелия, отмечалась единая направленность изменений: при варикозной болезни без лазерного воздействия

сохранялась повышенная активность воспалительно-ремоделирующих процессов, тогда как после ЭВЛО уровни маркеров снижались и становились сопоставимыми с контрольной группой. Это позволяет рассматривать эндовенозную лазерную облитерацию как метод, который воздействует на ключевые звенья патогенеза непосредственно на уровне ткани, вероятно прерывая поддерживающий механизм хронического воспаления и деградации внеклеточного матрикса.

С патогенетической точки зрения полученные данные позволяют по-новому взглянуть на роль ЭВЛО в лечении варикозной болезни. Традиционно её рассматривают как способ устранения рефлюкса и исключения несостоятельной вены из кровотока. Однако экспериментальная часть показала, что эффект не ограничивается только гемодинамикой. Лазерное воздействие сопровождается изменениями на молекулярном уровне: после него исчезают различия с интактной венозной стенкой и одновременно снижаются маркеры патологического ремоделирования по сравнению с варикозно изменённой веной без вмешательства. Это позволяет шире интерпретировать эффект ЭВЛО как локальное подавление воспалительно-протеолитической активности, связанной с прогрессированием заболевания.

Таким образом, экспериментальный этап подтвердил основную идею исследования: варикозная болезнь представляет собой не только гемодинамическое нарушение, но и состояние, в основе которого лежат активные воспалительные и ремоделирующие процессы в венозной стенке. Полученные результаты дают экспериментальное обоснование патогенетической эффективности ЭВЛО и формируют логичную основу для дальнейшего анализа системных биохимических изменений, качества жизни и роли послеоперационной фармакотерапии как способа усиления и продления достигнутого эффекта.

Переходя к клинической части, важно отметить, что её дизайн и объём позволили получить целостное представление о стадийных особенностях варикозной болезни нижних конечностей. В исследование включён 411 пациент: 40 человек в контрольной группе без признаков заболевания, 187 пациентов с начальными и умеренными формами (C2–C3) и 184 пациента с тяжёлыми

формами (С4–С6). Такое распределение обеспечило достаточную репрезентативность выборки и позволило корректно проводить сравнительный анализ уже на этапе включения.

Анализ демографических, антропометрических и анамнестических характеристик показал, что группы в целом сопоставимы по основным параметрам. Выявленные различия отражали закономерные клинико-эпидемиологические особенности прогрессирования заболевания и учитывались при последующем статистическом анализе. При этом оценка исходного биохимического статуса выявила принципиальные межгрупповые различия, которые отражают стадийную активность молекулярных процессов при варикозной болезни.

Анализ концентрации Е-селектина, маркера эндотелиальной активации, продемонстрировал чёткую градиентную динамику. В контрольной группе его уровень составил $38,56 \pm 11,95$ нг/мл. У пациентов с клиническими классами С2–С3 концентрация возросла до $53,78 \pm 16,36$ нг/мл, что на 39,5% превышало показатели здоровых лиц. У пациентов с тяжёлыми формами заболевания (С4–С6) уровень Е-селектина достигал $59,40 \pm 10,39$ нг/мл, что было выше на 54,0% по сравнению с контролем и на 10,5% по сравнению с группой С2–С3 ($p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о прогрессирующей эндотелиальной дисфункции по мере утяжеления клинического класса.

Ещё более выраженная динамика была выявлена для МСР-1 – ключевого хемокина, обеспечивающего рекрутирование моноцитов и поддержание хронического воспаления. В контрольной группе его концентрация составляла $111,97 \pm 36,27$ пг/мл. У пациентов С2–С3 уровень МСР-1 был $214,61 \pm 57,38$ пг/мл, что соответствовало росту на 91,7% относительно контроля. В группе С4–С6 концентрация достигала $242,91 \pm 62,28$ пг/мл, что на 116,9% превышало контрольные значения ($p < 0,001$). Такая динамика отражает усиление системной воспалительной активации при прогрессировании варикозной болезни.

Значительный прирост отмечен для ММР-2, которая отражает активность протеолитического ремоделирования внеклеточного матрикса. В контрольной

группе её уровень составлял $159,75 \pm 53,31$ нг/мл. У пациентов с С2–С3 концентрация увеличивалась до $345,69 \pm 66,87$ нг/мл, то есть более чем в два раза по сравнению со здоровыми. В группе С4–С6 показатель достигал $425,47 \pm 72,51$ нг/мл, что на 166,3% выше контроля и на 23,1% выше по сравнению с С2–С3 ($p < 0,001$). Это подтверждает, что по мере прогрессирования заболевания усиливаются процессы структурной перестройки венозной стенки.

Похожая картина наблюдалась и для VEGF – ключевого фактора ангиогенеза. В контрольной группе его уровень составлял $60,52 \pm 19,55$ пг/мл. У пациентов с С2–С3 он увеличивался до $106,56 \pm 42,12$ пг/мл, а при С4–С6 – до $160,05 \pm 54,72$ пг/мл ($p < 0,001$), что отражает усиление ангиогенной активности по мере развития трофических изменений.

Уровень MMP-9 также последовательно возрастал: $6,10 \pm 1,98$ нг/мл в контрольной группе, $11,12 \pm 5,11$ нг/мл при С2–С3 и $18,48 \pm 5,51$ нг/мл при С4–С6 ($p < 0,001$). Таким образом, при тяжёлых формах заболевания его концентрация превышала контрольные значения более чем в три раза, что указывает на высокую активность протеолитических процессов и разрушение внеклеточного матрикса.

В целом уже на этапе включения в исследование прослеживалась чёткая закономерность: с увеличением клинического класса варикозной болезни происходило последовательное и статистически значимое повышение всех пяти изучаемых биохимических маркеров. Это подтверждает, что заболевание сопровождается активацией эндотелия, воспалительных механизмов, ангиогенеза и процессов ремоделирования, причём выраженность этих изменений напрямую связана с тяжестью клинической картины.

Анализ исходного качества жизни показал аналогичную зависимость. По опроснику CIVIQ-20 минимальные значения зафиксированы в контрольной группе – $15,05 \pm 3,27$ балла. У пациентов с С2–С3 показатель увеличивался более чем втрое и составлял $46,23 \pm 4,53$ балла, а в группе С4–С6 достигал $58,43 \pm 6,02$ балла ($p < 0,001$), что отражает выраженное ухудшение веноспецифического качества жизни.

Физический компонент здоровья по SF-36 (PH) в контрольной группе

составлял $64,35 \pm 6,13$ балла. У пациентов с C2–C3 он снижался до $41,42 \pm 4,35$ балла (на 35,6%), а при C4–C6 – до $35,69 \pm 6,01$ балла (на 44,5% по сравнению с контролем и на 13,8% по сравнению с C2–C3; $p < 0,001$). Психоэмоциональный компонент (МН) также существенно ухудшался: $66,20 \pm 7,98$ балла в контрольной группе, $44,18 \pm 4,04$ балла при C2–C3 и $38,46 \pm 7,69$ балла при C4–C6 ($p < 0,001$).

Таким образом, уже на исходном этапе показано, что при общей сопоставимости групп варикозная болезнь сопровождается выраженными стадийно-зависимыми системными биохимическими изменениями. Они отражают активацию эндотелия, воспалительного ответа, ангиогенеза и протеолитического ремоделирования. При тяжёлых формах эти процессы достигают максимальной выраженности и сопровождаются наиболее значимым снижением качества жизни. Полученные данные формируют патогенетическую основу для дальнейшего анализа эффективности лечения и подтверждают представление о варикозной болезни как о системном воспалительно-дегенеративном процессе с чёткой клинико-молекулярной градацией.

Следующим важным этапом исследования явилось изучение генетических факторов, потенциально вовлечённых в развитие и прогрессирование варикозной болезни вен нижних конечностей. Генетический анализ был направлен на выявление полиморфных вариантов генов, участвующих в регуляции эндотелиальной функции, воспалительного ответа, ангиогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса, которые рассматриваются как ключевые молекулярные механизмы патогенеза хронических заболеваний вен.

В рамках исследования проведено генотипирование 13 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), расположенных в 13 кандидатных генах, включая VEGFA, SELE, SELP, TIMP-1, MMP9, SOD1, MMP1, MMP2, COL1A1, NOS3, CRP и EDN1. Сравнительный анализ распределения генотипов между контрольной группой и пациентами с варикозной болезнью показал, что лишь часть исследованных генетических вариантов демонстрирует статистически значимую связь с развитием заболевания.

По результатам проведённого анализа установлено, что из 13 изученных

полиморфизмов пять генетических вариантов продемонстрировали значимую или пограничную ассоциацию с варикозной болезнью вен нижних конечностей. Наиболее выраженные различия выявлены для полиморфизмов VEGFA rs2010963, SELE rs3917406, MMP2 rs243865 и COL1A1 rs1800012, а также для полиморфизма SELP rs6136, который характеризовался статистически значимой тенденцией к повышенной частоте мутантных и гетерозиготных генотипов у пациентов.

Для полиморфизма VEGFA rs2010963 выявлена наиболее сильная ассоциация с заболеванием: вероятность развития варикозной болезни у носителей неблагоприятного генотипа увеличивалась в 6,31 раза по сравнению с носителями референсного варианта ($p < 0,001$). Сопоставимый уровень риска был получен для полиморфизма SELE rs3917406, для которого отношение шансов составило 6,28 ($p < 0,001$), что указывает на важную роль генетически детерминированной эндотелиальной активации в развитии заболевания.

Для полиморфизма COL1A1 rs1800012 вероятность развития варикозной болезни увеличивалась в 3,81 раза ($p < 0,001$), что отражает значение нарушений структуры соединительной ткани в формировании венозной стенки и её механической устойчивости. Полиморфизм MMP2 rs243865 также демонстрировал статистически значимую ассоциацию с заболеванием, увеличивая вероятность его развития в 2,35 раза ($p = 0,012$), что подтверждает роль протеолитического ремоделирования внеклеточного матрикса в патогенезе варикозной болезни. Для полиморфизма SELP rs6136 вероятность заболевания возрастала примерно в 1,95 раза, хотя статистическая значимость находилась на пограничном уровне.

Особенно показательным, что часть генетических вариантов оказалась связана не только с фактом наличия варикозной болезни, но и с её тяжестью. По мере перехода от пациентов с С2–С3 к группе С4–С6 последовательно увеличивалась частота неблагоприятных генотипов. Например, для полиморфизма VEGFA rs2010963 доля мутантных вариантов возрастала с 5% в контрольной группе до 8% при С2–С3 и до 21,7% при С4–С6, тогда как частота

референсного генотипа снижалась с 77,5% до 30,4%. Похожая картина наблюдалась и для полиморфизмов MMP2 rs243865 и COL1A1 rs1800012: доля мутантных генотипов увеличивалась до 19% и 26,1% соответственно у пациентов с тяжёлыми формами заболевания.

Многофакторный анализ позволил выделить те генетические факторы, которые сохраняют самостоятельное прогностическое значение даже с учётом других параметров. В итоговой модели такими предикторами тяжёлого течения стали полиморфизмы MMP2 rs243865 (OR=2,143; p=0,003), VEGFA rs2010963 (OR=1,930; p=0,006) и COL1A1 rs1800012 (OR=1,907; p=0,008). В то же время полиморфизм SELE rs3917406, несмотря на выраженную связь с наличием заболевания при однофакторном анализе, в многофакторной модели значимость не сохранил. Это, вероятно, говорит о том, что его влияние реализуется косвенно, через механизмы эндотелиальной активации и связанные с ними биохимические изменения.

На основании совокупного анализа генетических и биохимических факторов была разработана интегральная прогностическая модель риска формирования тяжёлых форм варикозной болезни. В модель были включены возраст пациента, уровни ключевых биохимических маркеров веноспецифического воспаления и ремоделирования (VEGF, MMP-2, MMP-9, E-селектин и MCP-1), а также наличие генетических вариантов риска среди пяти полиморфизмов, ассоциированных с заболеванием. Для повышения клинической применимости полученных результатов была предложена упрощённая балльная система стратификации риска, основанная на суммарном учёте биохимических, генетических и клинических факторов. В качестве пороговых значений риска были определены уровни VEGF более 180 пг/мл, MMP-2 более 420 нг/мл, MMP-9 более 8 нг/мл, E-селектина более 60 нг/мл и MCP-1 более 240 пг/мл, возраст пациента старше 47 лет, а также наличие не менее двух генетических вариантов риска. Каждому из этих факторов присваивался один балл, после чего рассчитывался суммарный показатель риска. При 0–1 балле риск развития тяжёлых форм заболевания расценивался как низкий, при 2–3 баллах – как

умеренный, а при 4 баллах и более – как высокий.

В целом генетический этап исследования подтвердил, что наследственные факторы играют заметную роль не только в развитии, но и в прогрессировании варикозной болезни. При этом сочетанная оценка генетических и биохимических показателей позволяет точнее прогнозировать риск формирования тяжёлых клинических форм. Это, по сути, даёт основу для более индивидуального подхода к ведению пациентов, включая возможность заранее выделять группу высокого риска и корректировать тактику наблюдения и лечения.

Отдельным и ключевым этапом исследования стала оценка динамики биохимических маркеров веноспецифического воспаления и ремоделирования венозной стенки, а также показателей качества жизни у пациентов с варикозной болезнью на фоне различных вариантов лечения – как консервативного, так и хирургического. Анализ проводился в сроки 2 и 12 месяцев от начала терапии, что позволило оценить не только ранние, но и отдалённые эффекты применяемых лечебных подходов.

Результаты исследования показали, что эффективность консервативного лечения существенно зависела как от выбранного фармакологического подхода, так и от клинического класса заболевания. В группе пациентов, получавших только компрессионную терапию, выраженной динамики биохимических маркеров выявлено не было.

Отмечались изменения маркеров при применении микронизированной очищенной флавоноидной фракции. Наиболее заметный эффект был выявлен у пациентов с начальными и умеренными формами заболевания (С2–С3). Уже через 2 месяца терапии отмечалось достоверное снижение уровня Е-селектина с 52,82 до 39,68 нг/мл, МСР-1 – с 211,49 до 152,31 пг/мл и VEGF – с 103,83 до 84,08 пг/мл. При этом часть эффекта сохранялась и в отдалённые сроки наблюдения. В то же время у пациентов с более тяжёлыми формами заболевания (С4–С6) эффективность МОФФ была менее выраженной и носила преимущественно кратковременный характер. Так, уровень VEGF снижался с 139,78 до 109,08 пг/мл через 2 месяца, однако через год вновь возрастал до 136,88 пг/мл. Аналогичная

тенденция наблюдалась для других маркеров воспаления и ремоделирования. Таким образом, монотерапия МОФФ демонстрировала наибольшую эффективность на ранних стадиях заболевания, тогда как при тяжёлых формах её потенциал был ограничен.

Терапия сулодексидом показала несколько иной характер действия. У пациентов с С2–С3 через 2 месяца отмечалось умеренное снижение показателей, однако к 12 месяцам большинство из них возвращались к исходным значениям, что указывает на преимущественно кратковременный биохимический эффект. У пациентов с более тяжёлыми формами (С4–С6) влияние было более выраженным: снижались МСР-1 (201,38→136,48 пг/мл) и ММР-2 (414,68→297,59 нг/мл), а также ММР-9 (18,26→8,43 нг/мл). Это говорит о более заметном воздействии препарата на воспалительные и протеолитические механизмы при тяжёлых стадиях заболевания. Тем не менее и в этой группе через год наблюдалась тенденция к частичному возврату показателей.

Наиболее выраженные и стабильные изменения отмечены при комбинированной терапии МОФФ и сулодексидом, причём эффект зависел от стадии заболевания. У пациентов с С2–С3 добавление второго препарата не давало существенного выигрыша по сравнению с монотерапией МОФФ. Например, уровень Е-селектина снижался с 51,83 до 44,28 нг/мл через 2 месяца, но через год практически возвращался к исходному (51,42 нг/мл). Похожая динамика отмечалась и для других маркеров, что указывает на отсутствие выраженного дополнительного эффекта комбинации на ранних стадиях.

Совсем иначе ситуация выглядела у пациентов с С4–С6. В этой группе комбинированная терапия дала наиболее выраженное снижение всех изучаемых показателей. Уже через 2 месяца уровень Е-селектина уменьшался с 60,91 до 40,94 нг/мл, МСР-1 – с 252,04 до 151,25 пг/мл, ММР-2 – с 409,80 до 320,11 нг/мл, VEGF – с 166,42 до 116,88 пг/мл, а ММР-9 – с 18,14 до 9,41 нг/мл. В отличие от монотерапии, значительная часть этого эффекта сохранялась и через 12 месяцев, что говорит о более устойчивом влиянии на ключевые механизмы заболевания.

В целом анализ консервативного лечения показал, что его эффективность

напрямую связана со стадией заболевания. МОФФ лучше работает на ранних этапах, тогда как сулодексид более выражено влияет на воспалительные и матриксные процессы при тяжёлых формах. Максимальный и наиболее стабильный эффект у пациентов с С4–С6 достигается при их сочетанном применении.

Та же стадийная зависимость прослеживалась и при оценке хирургического лечения. Изолированное ЭВЛО сопровождалось заметным снижением ряда биохимических маркеров в ранние сроки, но этот эффект в большинстве случаев был временным. У пациентов с С2–С3 уровень Е-селектина снижался с 51,7 до 44,5 нг/мл через 2 месяца, МСР-1 – с 207,4 до 163,9 пг/мл, ММР-2 – с 342,5 до 243,2 нг/мл, однако к 12 месяцам показатели вновь приближались к исходным. Аналогичная картина наблюдалась и при тяжёлых формах заболевания.

Добавление фармакотерапии существенно усиливало и продлеvalo эффект операции. У пациентов с С2–С3 сочетание ЭВЛО и МОФФ сопровождалось устойчивым снижением Е-селектина (53,1→33,9 нг/мл через 2 месяца и 37,2 нг/мл через год), МСР-1 (213,8→115,5 пг/мл) и VEGF (109,6→52,6 пг/мл), что отражает подавление воспалительных и ангиогенных процессов. Наиболее выраженный и стабильный эффект наблюдался у пациентов с С4–С6 при комбинированном применении МОФФ и сулодексида после ЭВЛО. В этой группе снижались все пять ключевых маркеров – Е-селектин, МСР-1, VEGF, ММР-2 и ММР-9 – и положительная динамика сохранялась даже через 12 месяцев наблюдения.

Таким образом, результаты проведённого исследования показали, что изолированное хирургическое лечение обеспечивает преимущественно локальный и кратковременный эффект в отношении системных молекулярных механизмов варикозной болезни. Включение патогенетически направленной фармакотерапии позволяет существенно усилить и пролонгировать достигнутые результаты. При этом оптимальная стратегия лечения зависит от клинической стадии заболевания: у пациентов с начальными формами наиболее рациональным является применение МОФФ, тогда как у пациентов с тяжёлыми формами варикозной болезни наибольшую эффективность демонстрирует комбинированная терапия

микронизированной очищенной флавоноидной фракцией и сулодексидом, особенно в сочетании с хирургическим лечением.

Дополняя анализ динамики биохимических маркеров, отдельное внимание в исследовании было уделено оценке изменений качества жизни пациентов на фоне различных вариантов лечения. Оценка проводилась с использованием валидированных опросников CIVIQ-20 и SF-36, что позволило комплексно охарактеризовать как физические, так и психоэмоциональные аспекты состояния пациентов в различные сроки наблюдения.

Полученные результаты показали, что наиболее быстрое и выраженное улучшение качества жизни отмечалось у пациентов, которым выполнялось хирургическое лечение. Уже в ранние сроки после вмешательства регистрировалась значительная положительная динамика клинического состояния. В большинстве групп оперированных пациентов достоверное улучшение показателей фиксировалось уже через 1 месяц после лечения, а к 2-му месяцу эффект становился ещё более выраженным.

Наиболее выраженные и стабильные изменения качества жизни наблюдались в группах, где хирургическое лечение сочеталось с фармакологической поддержкой. У пациентов, получавших микронизированную очищенную флавоноидную фракцию, уже через один месяц после вмешательства показатель CIVIQ-20 снижался с $60,6 \pm 8,7$ до $41,6 \pm 6,9$ баллов, а физический компонент SF-36 увеличивался с $38,4 \pm 8,2$ до $51,5 \pm 7,9$ баллов. Аналогичная тенденция отмечалась и при применении сулодексида, где показатель CIVIQ-20 уменьшался с $60,9 \pm 4,4$ до $43,6 \pm 6,5$ баллов, а значения физического компонента здоровья возрастали с $36,1 \pm 5,6$ до $50,0 \pm 7,1$ баллов. Таким образом, применение фармакотерапии в послеоперационном периоде способствовало более быстрому восстановлению пациентов и усиливало клинический эффект хирургического лечения.

В отличие от хирургического лечения, динамика качества жизни у пациентов, получавших консервативную терапию, носила более ограниченный и временный характер. В группах, где применялась только компрессионная

терапия, статистически значимых изменений показателей качества жизни по шкалам CIVIQ-20 и SF-36 выявлено не было. Несмотря на определённое субъективное уменьшение симптомов у отдельных пациентов, системного и устойчивого улучшения функционального состояния и психоэмоционального благополучия не наблюдалось.

В группах медикаментозного лечения, включавших применение веноактивных препаратов, улучшение качества жизни было более выраженным. Наиболее заметная положительная динамика регистрировалась через 2 месяца терапии, что совпадало по времени с максимальным биохимическим эффектом фармакологического воздействия. Однако в дальнейшем, при отсутствии продолжения лечения, достигнутые результаты постепенно нивелировались. К 12-му месяцу наблюдения показатели качества жизни в большинстве консервативных групп приближались к исходным значениям, что указывает на необходимость повторения курсов фармакотерапии для поддержания достигнутого клинического эффекта.

Анализ результатов с учётом клинического класса заболевания показал, что у пациентов с начальными формами варикозной болезни (C2–C3) даже монотерапия веноактивными препаратами после хирургического лечения позволяла добиться устойчивого клинического эффекта, сохранявшегося в течение года наблюдения. В этой категории пациентов выраженность симптомов заболевания значительно снижалась, а показатели качества жизни оставались стабильно высокими на протяжении всего периода наблюдения.

У пациентов с более тяжёлыми формами заболевания (C4–C6) улучшение качества жизни также было заметным, но для его достижения требовался более комплексный подход. Наиболее выраженная и устойчивая положительная динамика наблюдалась при сочетании хирургического лечения с комбинированной фармакотерапией. В этих случаях улучшение клинического состояния и показателей качества жизни сохранялось длительно, тогда как при менее интенсивных схемах со временем часть эффекта постепенно терялась.

В целом анализ динамики качества жизни показал, что наилучшие

результаты достигаются при комплексном подходе, когда устраняется патологический венозный рефлюкс и одновременно проводится патогенетически обоснованная медикаментозная терапия. Хирургическое лечение обеспечивает быстрый и выраженный клинический эффект, тогда как консервативное лечение в большей степени даёт временное улучшение и требует повторных курсов для его поддержания. Наиболее стабильные результаты отмечаются у пациентов, получающих комбинированное лечение, особенно при тяжёлых формах заболевания.

Заключительным этапом клинической части исследования явилась комплексная оценка частоты, структуры и клинического значения нежелательных явлений и осложнений у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей при различных вариантах лечения. Анализ проводился как в группе хирургического лечения, так и в группе консервативной терапии, что позволило оценить профиль безопасности применяемых лечебных стратегий в целом.

В группе консервативного лечения были зарегистрированы преимущественно нежелательные явления, связанные с фармакотерапией. В группах пациентов, получавших только компрессионную терапию, нежелательные реакции отсутствовали. В группах медикаментозного лечения общая частота нежелательных явлений варьировала от 11,5 % до 16,7 % при монотерапии.

Наиболее часто регистрируемыми побочными реакциями являлись гастроинтестинальные нарушения (9 случаев), представленные диспептическими расстройствами, а также реакции со стороны нервной системы – преимущественно головная боль (8 случаев). Аллергические кожные реакции наблюдались значительно реже и были зарегистрированы лишь в трёх эпизодах.

Наибольшая частота побочных эффектов была зарегистрирована у пациентов с начальными формами заболевания (С2–С3), получавших комбинированную фармакотерапию (МОФФ + сулодексид), где нежелательные явления отмечались у 28 % пациентов. Основными жалобами в этой группе являлись нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и эпизоды

головной боли. При этом анализ клинических и биохимических результатов показал, что применение комбинированной терапии у пациентов с С2–С3 не сопровождалось дополнительным улучшением показателей качества жизни или более выраженной динамикой воспалительных биомаркеров по сравнению с монотерапией. Таким образом, использование комбинированной фармакотерапии у пациентов с ранними стадиями варикозной болезни не имеет существенных преимуществ и сопровождается более высокой частотой побочных реакций.

В то же время у пациентов с более тяжёлыми формами заболевания (С4–С6) комбинированная терапия продемонстрировала клиническую обоснованность. Несмотря на умеренную частоту нежелательных явлений (16,7 %), именно в этой группе было получено наиболее выраженное и устойчивое снижение ключевых биохимических маркеров веноспецифического воспаления и ремоделирования венозной стенки. В частности, отмечалось снижение уровня ММР-9 до 48,1 % и VEGF до 29,8 % относительно исходных значений, при этом часть достигнутого эффекта сохранялась и к 12-му месяцу наблюдения (снижение на 18–24 %). Отмеченные биохимические изменения сопровождалось заметным улучшением качества жизни по шкалам CIVIQ-20 и SF-36. Это ещё раз подтверждает, что комбинированный фармакологический подход особенно оправдан у пациентов с тяжёлыми формами хронических заболеваний вен.

Отдельно был проанализирован блок хирургического лечения, включавший 173 пациента, которым выполнялась эндовенозная лазерная облитерация. В этих группах оценивались как осложнения, связанные с самой операцией, так и нежелательные реакции на фоне послеоперационной медикаментозной терапии.

Наиболее часто встречались вторичные телеангиоэктазии и гиперпигментация в зоне вмешательства. Эти изменения носили преимущественно косметический характер и отмечались по 12 случаев для каждого осложнения. Значительно реже наблюдались другие неблагоприятные события, включая реканализацию коагулированного сегмента вены (2 случая) и один эпизод тромбоза глубоких вен, выявленный при плановом ультразвуковом контроле. При этом серьёзных тромботических осложнений, таких как

тромбоэмболия лёгочной артерии, в ходе исследования зафиксировано не было.

При сравнительном анализе различных вариантов послеоперационного ведения было установлено, что частота осложнений существенно зависела от схемы фармакотерапии. Наибольшее количество неблагоприятных явлений наблюдалось у пациентов после изолированной эндовенозной лазерной облитерации. В группах, где хирургическое лечение сочеталось с назначением веноактивных препаратов, частота осложнений была ниже. При этом минимальные показатели осложнений были зарегистрированы в группе пациентов, получавших комбинированную терапию микронизированной очищенной флавоноидной фракцией и сулодексидом.

Особенно отчётливо данный эффект проявлялся у пациентов с тяжёлыми формами заболевания (С4–С6), сопровождающимися трофическими изменениями тканей. У данной категории больных исходно отмечается более выраженная активация воспалительных процессов, эндотелиальной дисфункции и ремоделирования венозной стенки, что может повышать риск послеоперационных осложнений. Применение комбинированной патогенетически направленной фармакотерапии позволяет в определённой степени модифицировать эти процессы и снижать вероятность неблагоприятных исходов.

Следует подчеркнуть, что большинство зарегистрированных осложнений в исследовании характеризовались благоприятным клиническим течением. Нежелательные реакции, связанные с фармакотерапией, носили транзиторный характер и не требовали отмены препаратов. Послеоперационные осложнения также не приводили к стойким неблагоприятным последствиям и успешно купировались в процессе наблюдения.

Таким образом, результаты проведённого исследования свидетельствуют о высокой безопасности как консервативного, так и хирургического лечения варикозной болезни вен нижних конечностей. Комбинированное применение микронизированной очищенной флавоноидной фракции и сулодексида не приводит к существенному увеличению частоты фармакотерапевтических нежелательных явлений, однако позволяет снизить частоту послеоперационных

осложнений и обеспечивает более выраженное патогенетическое воздействие у пациентов с тяжёлыми формами заболевания. Полученные данные подтверждают целесообразность дифференцированного подхода к выбору схемы лечения в зависимости от клинической стадии заболевания.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с варикозной болезнью относительная экспрессия молекулярных маркеров в тканях вены была выше по сравнению с нормальной венозной стенкой: MMP-2 – на 91,0% ($p=0,0004$), MMP-9 – на 88,3% ($p<0,0001$), VEGF-A – на 113,3% ($p=0,0008$), MCP-1 – на 87,3% ($p<0,0001$) и E-селектина – на 166,3% ($p=0,0009$). Проведение эндовенозной лазерной облитерации приводило к выраженному снижению тканевой экспрессии данных маркеров (на 82,6–158,3% по сравнению с варикозными венами без лазерного воздействия) с достижением значений, сопоставимых с показателями нормальной венозной стенки ($p>0,05$).

2. У пациентов с ВБВНК отмечено выраженное повышение уровней биохимических маркеров веноспецифического воспаления по сравнению со здоровыми лицами. При этом по мере утяжеления клинической формы заболевания (от С2-С3 к С4-С6) отмечается последовательное нарастание концентраций всех исследуемых маркеров. Одновременно выявлено достоверное ухудшение показателей качества жизни по опросникам CIVIQ-20 и SF-36 у пациентов с варикозной болезнью, наиболее выраженное при тяжёлых клинических формах заболевания.

3. Анализ генетических факторов показал, что из 13 исследованных однонуклеотидных полиморфизмов статистически значимая ассоциация с развитием варикозной болезни выявлена для пяти генов: VEGFA rs2010963, SELE rs3917406, SELP rs6136, MMP2 rs243865 и COL1A1 rs1800012. Носительство мутантных или гетерозиготных вариантов данных полиморфизмов сопровождалось увеличением вероятности развития заболевания: для VEGFA rs2010963 риск возрастал в 6,31 раза, для SELE rs3917406 – в 6,28 раза, для COL1A1 rs1800012 – в 3,81 раза, для MMP2 rs243865 – в 2,35 раза, для SELP rs6136 – в 1,95 раза.

4. Изолированное применение компрессионной терапии не обеспечивало выраженного и стойкого эффекта: значимого снижения биомаркеров не происходило, и качество жизни существенно не улучшалось, особенно у

пациентов с С4-С6. Применение МОФФ приводило к снижению показателей воспаления и эндотелиальной активации (Е-селектин, MCP-1, VEGF), преимущественно на ранних стадиях (С2-С3). Сулодексид оказывал более выраженное влияние на процессы ремоделирования, снижая уровни MMP-2 и MMP-9, особенно при тяжёлых формах заболевания. Максимальный эффект как по биохимическим показателям, так и по качеству жизни отмечался при их совместном применении.

5. Эндовенная лазерная облитерация давала быстрый положительный эффект: снижались маркеры воспаления и улучшалось качество жизни у пациентов всех стадий. Однако при использовании только ЭВЛО этот эффект со временем ослабевал. Добавление МОФФ позволяло усилить и продлить снижение воспалительных маркеров (Е-селектин, MCP-1, VEGF). Самые выраженные и устойчивые результаты получены при комбинированном подходе (ЭВЛО+МОФФ+сулодексид): у пациентов с С4-С6 сохранялось снижение всех маркеров и наибольшее улучшение качества жизни на протяжении всего периода наблюдения до 12 месяцев.

6. Основными побочными реакциями фармакотерапии были лёгкие транзиторные диспептические расстройства и головная боль. Наиболее частыми послеоперационными осложнениями являлись вторичные телеангиэктазии и гиперпигментация. При этом у пациентов с начальными формами заболевания (С2-С3) наибольшая частота нежелательных явлений отмечалась при комбинированной фармакотерапии, не сопровождаясь дополнительными клиническими преимуществами. В то же время у пациентов с тяжёлыми формами варикозной болезни (С4-С6) сочетание эндовенной лазерной облитерации с комбинированной фармакотерапией сопровождалось снижением частоты послеоперационных осложнений и характеризовалось наиболее благоприятным профилем безопасности лечения.

7. На основании многофакторного анализа разработана прогностическая модель риска формирования тяжёлых форм варикозной болезни (С4-С6), включающая клиничко-демографические, биохимические и генетические факторы.

Независимыми предикторами прогрессирования заболевания являлись возраст пациента, уровни биохимических маркеров, полиморфизмы генов VEGFA rs2010963, MMP2 rs243865 и COL1A1 rs1800012. Разработанная интегральная модель продемонстрировала высокую прогностическую эффективность (AUC=0,91, чувствительность 81%, специфичность 88%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей для стратификации риска прогрессирования заболевания и формирования тяжёлых клинических форм (С4–С6 по классификации CEAP) показано комплексное определение биохимических маркеров веноспецифического воспаления и ремоделирования венозной стенки (MMP-2, MMP-9, VEGF, E-селектин, MCP-1).

2. Выявление повышенных уровней биохимических маркеров ремоделирования венозной стенки (MMP-2, MMP-9, VEGF), а также наличие генетических полиморфизмов VEGFA rs2010963, MMP2 rs243865 и COL1A1 rs1800012 следует рассматривать как критерии высокого риска прогрессирования варикозной болезни и формирования её тяжёлых клинических форм.

3. Использование разработанной прогностической модели, основанной на комплексной оценке клинико-демографических, биохимических и генетических факторов, рекомендуется для индивидуальной стратификации риска прогрессирования варикозной болезни и выбора оптимальной лечебной тактики.

4. При начальных и умеренных стадиях варикозной болезни вен нижних конечностей (С2–С3 по классификации CEAP) в рамках консервативного лечения показано применение МОФФ, обеспечивающей снижение активности веноспецифического воспаления и улучшение показателей качества жизни пациентов.

5. У пациентов с тяжёлыми формами варикозной болезни (С4–С6) при консервативном лечении целесообразно использовать комбинацию МОФФ и сулодексида. Такая схема позволяет более эффективно и надолго снижать маркеры воспаления и ремоделирования венозной стенки и при этом хорошо переносится пациентами.

6. После выполнения эндовенозной лазерной облитерации пациентам с варикозной болезнью нижних конечностей рекомендуется назначать медикаментозную терапию для стабилизации биохимических показателей и улучшения клинического результата. У пациентов с С4–С6 оптимальным является

комбинированный подход, который помогает снизить риск послеоперационных осложнений, более полно воздействовать на молекулярные механизмы заболевания и обеспечить более стойкий эффект лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

МОФФ – микронизированная очищенная флавоноидная фракция

НЯ – нежелательное явление

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СНЯ – серьёзное нежелательное явление

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

УЗИ – ультразвуковое исследование

ВБВНК – варикозная болезнь вен нижних конечностей

ХЗВ – хронические заболевания вен

ХВН – хроническая венозная недостаточность

ЭВЛО – эндовенозная лазерная облитерация

AUC – area under the curve, площадь под ROC-кривой

CEAP – Clinical, Etiological, Anatomical, Pathophysiological classification, клинико-этиолого-анатомо-патологическая классификация хронических заболеваний вен

CIVIQ-20 – Chronic Venous Insufficiency Questionnaire, опросник качества жизни при хронических заболеваниях вен

COL1A1 – ген $\alpha 1$ -цепи коллагена I типа

DNA (ДНК) – дезоксирибонуклеиновая кислота

ELISA (ИФА) – иммуноферментный анализ

E-селектин – endothelial selectin, молекула эндотелиальной адгезии

GIS – Global Index Score, суммарный индекс опросника CIVIQ-20

GWAS – genome-wide association study, полногеномное исследование ассоциаций

MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1, моноцитарный хемоаттрактантный

белок-1

MMP-2 (ММП-2) – матриксная металлопротеиназа-2

MMP-9 (ММП-9) – матриксная металлопротеиназа-9

MMP2 – ген матриксной металлопротеиназы-2

MMP9 – ген матриксной металлопротеиназы-9

MH – Mental Health, ментальный компонент здоровья

NO – оксид азота

NOS3 – ген эндотелиальной NO-синтазы

OR (ОШ) – odds ratio, отношение шансов

ROC – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника

qPCR – количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени

PH – Physical Health, физический компонент здоровья

SELE – ген E-селектина

SELP – ген P-селектина

SF-36 – Short Form-36 Health Status Survey, универсальный опросник качества жизни

SNP – single nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм

TIMP (ТИМП) – tissue inhibitor of metalloproteinases, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ

TIMP-1 (ТИМП-1) – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1

VEGF – vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов

VEGFA – ген фактора роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляев, А.Н. Сравнительный анализ повреждения вен и паравенозных тканей при эндовазальной лазерной облитерации излучением с длиной волны 1470 и 1940 нм / А.Н. Беляев, С.В. Костин, П.А. Рябочкина, О.С. Бушукина, С.А. Хрущалина, В.И. Давыдкин – Текст : непосредственный // Флебология. – 2025. – Т. 19, № 4. – С. 257–266.

2. Богачев, В.И. Целесообразность периоперационной флебопротекции при эндовенозном лечении варикозной болезни: первые результаты исследования DECISION / В.И. Богачев, О.В. Голованова, А.Н. Кужетсов – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 90–95.

3. Гаврилов, К.А. Опыт лечения трофических язв нижних конечностей при сочетании варикозной болезни и ревматоидного артрита / К.А. Гаврилов, В.А. Маркина, К.С. Севастьянова – Текст : непосредственный // Амбулаторная хирургия. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 217–222.

4. Гаврилов, К.А. Молекулярно-генетические аспекты варикозной болезни: современные представления / К.А. Гаврилов, М.А. Сметанина, В.А. Короленя, К.С. Севастьянова, М.Л. Филипенко – Текст : непосредственный // Флебология. – 2024. – Т. 18, № 1. – С. 45–53.

5. Галстян, Г.Р. Согласованное мнение экспертов Российского кардиологического общества, Российской ассоциации эндокринологов и Ассоциации флебологов России в отношении приверженности к терапии хронических заболеваний / Г.Р. Галстян, И.И. Дедов, И.А. Золотухин, А.О. Конради, А.О. Недошивин, И.А. Сучков, М.В. Шестакова – Текст : непосредственный // Флебология. – 2026. – Т. 20, № 1. – С. 6–14.

6. Головина, В.И. Применение диосминсодержащих препаратов в лечении хронических заболеваний вен / В.И. Головина – Текст : непосредственный // Лечебное дело. – 2023. – № 2. – С. 67–73.

7. Головина, В.И. Гесперидин: потенциальные, но недооцененные возможности / В.И. Головина, В.А. Панфилов – Текст : непосредственный // Флебология. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 352–360.

8. Голованова, О.В. Частота и выраженность симптома «струны» после термической облитерации большой подкожной вены снижаются в результате местной терапии / О.В. Голованова, О.И. Ефремова, Е.И. Селиверстов, А.Н. Кузнецов – Текст : непосредственный // Флебология. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 256–261.

9. Золотухин, И.А. Скорость наступления и продолжительность сохранения эффекта системной фармакотерапии и местных средств у пациентов с субъективными симптомами хронических заболеваний вен нижних конечностей / И.А. Золотухин, О.В. Голованова, Е.Л. Мурзина, В.Ю. Толстихин, И.А. Сучков, О.И. Ефремова, А.Н. Кузнецов, К.П. Прожеев – Текст : непосредственный // Флебология. – 2025. – Т. 19, № 3. – С. 206–215.

10. Илюхин, Е.А. Влияние микронизированной очищенной флавоноидной фракции на динамику субъективных симптомов у пациентов с варикозной болезнью после эндовенозной лазерной облитерации магистральных вен и устранения варикозно измененных притоков: рандомизированное контролируемое исследование / Е.А. Илюхин, Х.М. Кургинян, К.Э. Коваленко, А.М. Норвардян, А.С. Абухамдан, А.А. Геворгян – Текст : непосредственный // Флебология. – 2024. – Т. 18, № 2. – С. 122–131.

11. Калинин, Р.Е. Эффективность местных лекарственных форм в лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Камаев – Текст : непосредственный // Флебология. – 2021. – Т. 15, № 4. – С. 290–296.

12. Калинин, Р.Е. Длительность терапии флеботропными препаратами у пациентов с хроническими заболеваниями вен / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Камаев – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 60.

13. Камаев, А.А. Варикозное расширение вен / А.А. Камаев, В.Л. Булатов [и др.] – Текст : непосредственный // Флебология. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 41–108.

14. Кириенко, А.И. Приверженность пациентов с хроническими заболеваниями вен компрессионной терапии: результаты наблюдательного исследования / А.И. Кириенко, Ю.М. Стойко – Текст : непосредственный // Флебология. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 244.

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

16. Короленя, В.А. Экспрессия генов АСТА1, PLXNA4 и SEMA3A в группах пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей с разной протяженностью патологического рефлюкса в большой подкожной вене / В.А. Короленя, К.А. Гаврилов, К.С. Севостянова, А.И. Шевела, М.Л. Филипченко – Текст : непосредственный // Флебология. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 270–278.

17. Мирахмедова, С.А. Сравнение результатов объективного контроля за соблюдением назначенного регламента компрессионной терапии и данных дневников, заполняемых самостоятельно пациентами / С.А. Мирахмедова, Е.И. Селиверстов, О.В. Голованова – Текст : непосредственный // Флебология. – 2025. – Т. 19, № 2. – С. 113–119.

18. Мирахмедова, С.А. Факторы, влияющие на регресс субъективных симптомов при компрессионном лечении пациентов с хроническим заболеванием вен / С.А. Мирахмедова, Е.И. Селиверстов, О.В. Голованова – Текст : непосредственный // Флебология. – 2025. – Т. 19, № 4. – С. 250–256.

19. Мышенцев, П.Н. Особенности рецидива варикозной болезни нижних конечностей и его оперативной коррекции / П.Н. Мышенцев – Текст : непосредственный // Амбулаторная хирургия. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 81–93.

20. Порембская, О.Я. Топические средства для лечения хронических заболеваний вен / О.Я. Порембская – Текст : непосредственный // Флебология. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 322.

21. Рыльников, Д.В. Диосмин и другие веноактивные препараты: современные представления о механизмах действия, известных и потенциально перспективных клинических показаниях к применению / Д.В. Рыльников, А.С. Хачатрян, Е.А. Дуенина – Текст : непосредственный // Флебология. – 2025. – Т. 19, № 4. – С. 307–314.

22. Савельев, В.С. Проспективное обсервационное исследование СПЕКТР: регистр пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей / В.С. Савельев, А.И. Кириенко, И.А. Золотухин, Е.И. Селиверстов – Текст : непосредственный // Флебология. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 4–9.

23. Сучков, И.А. Влияние комбинации биофлавоноидов гесперидина и диосмина в СтандарТизированных дозировкАх На показатели ремоДелирования венозной стенки у пАциентов с ваРикозной болезнью нижних конечностЕй: результаты проспективного контролируемого исследования «СТАНДАРТ» / И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, Р.Е. Калинин, А.В. Щулькин, А.А. Камаев, А.А. Никифоров, Л.В. Никифорова, В.О. Поваров, Г.С. Маркитан – Текст : непосредственный // Флебология. – 2024. – Т. 18, № 4. – С. 293–301.

24. Хитарьян, А.Г. Эффективность малоинвазивных хирургических методик лечения пациентов с хронической венозной недостаточностью в стадии трофических расстройств: сравнительное исследование / А.Г. Хитарьян, К.С. Велиев – Текст : непосредственный // Амбулаторная хирургия. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 34–41.

25. Шевченко, Ю.Л. Первые результаты визуализации и структурной оценки гликокаликса эндотелиоцитов при варикозной болезни / Ю.Л. Шевченко, А.М. Мелькумянц, Ю.М. Стойко, М.Н. Яшкин, Т.Ю. Черняго – Текст : непосредственный // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – 2023. – Т. 18, № 4. – С. 4–9.

26. Шевченко, Ю.Л. Особенности функционального состояния эндотелия и микроциркуляции у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей класса С4 по СЕАР после эндовенозной лазерной облитерации и фармакотерапии

сулодексидом / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, Т.Ю. Черняго – Текст : непосредственный // Флебология. – 2022. – Т. 16, № 3. – С. 213–219.

27. Яровенко, Г.В. Остеоартроз коленных суставов или варикозная болезнь нижних конечностей: что первично? / Г.В. Яровенко, С.Е. Каторкин, Е.В. Смагин – Текст : непосредственный // Амбулаторная хирургия. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 178–189.

28. Яровенко, Г.В. Влияние мутации А82G в гене MMP-12 и С634G в гене VEGF-А на течение варикозной болезни нижних конечностей и риск развития рецидива заболевания / Г.В. Яровенко, С.Е. Каторкин, Я.М. Комлева – Текст : непосредственный // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2023. – Т. 13, № 5. – С. 56–62.

29. Abrashev, H. A Systematic Review of Endothelial Dysfunction in Chronic Venous Disease-Inflammation, Oxidative Stress, and Shear Stress / H. Abrashev, D. Abrasheva, N. Nikolov [et al] – Text : visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26, №8.

30. Ahmed, W.-U.-R. Genome-wide association analysis and replication in 810,625 individuals with varicose veins / W.-U.-R. Ahmed, S. Kleeman, M. Ng [et al] – Text : visual // Nature Communications. – 2022. – Vol. 13, №1. – P. 3065.

31. Al-Zoubi, N.A. Evaluation of Plasma Growth Factors (VEGF, PDGF, EGF, ANG1, and ANG2) in Patients with Varicose Veins Before and After Treatment with Endovenous Laser Ablation / N.A. Al-Zoubi, R.J. Yaghan, T.S. Mazahreh [et al] – Text : visual // Photomedicine and Laser Surgery. – 2018. – Vol. 36, №3. – P. 169–173.

32. Allan, P.L. Patterns of Reflux and Severity of Varicose Veins in the General Population: Edinburgh Vein Study / P.L. Allan, A.W. Bradbury, C.J. Evans [et al] – Text : visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2000. – Vol. 20, №5. – P. 470–477.

33. Almeida, I.L.G.I. de. Reliability and validity of specific quality of life assessment questionnaires related to chronic venous insufficiency: a systematic review / I.L.G.I. de Almeida, P.H.S. Figueiredo, W.T. Silva [et al] – Text : visual // Jornal Vascular Brasileiro. – 2022. – Vol. 21.

34. Alphonsus, C.S. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier / C.S. Alphonsus, R.N. Rodseth – Text : visual // *Anaesthesia*. – 2014. – Vol. 69, №7. – P. 777–784.

35. Andreozzi, G.M. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / G.M. Andreozzi, A.A. Bignamini, G. Davì [et al] – Text : visual // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132, №20. – P. 1891–1897.

36. Apte, R.S. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development / R.S. Apte, D.S. Chen, N. Ferrara – Text : visual // *Cell*. – 2019. – Vol. 176, №6. – P. 1248–1264.

37. Ashby, R.L. Clinical and cost-effectiveness of compression hosiery versus compression bandages in treatment of venous leg ulcers (Venous leg Ulcer Study IV, VenUS IV): a randomised controlled trial / R.L. Ashby, R. Gabe, S. Ali [et al] – Text : visual // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, №9920. – P. 871–879.

38. Atta, H.M. Varicose veins: role of mechanotransduction of venous hypertension / H.M. Atta – Text : visual // *International Journal of Vascular Medicine*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 538627.

39. Attaran, R.R. Chronic Venous Disease of the Lower Extremities: A State-of-the Art Review / R.R. Attaran, J.G. Carr – Text : visual // *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions*. – 2023. – Vol. 2, №1. – P. 100538.

40. Attaran, R.R. 2025 SCAI Clinical Practice Guidelines for the Management of Chronic Venous Disease: This statement was endorsed by the Society for Vascular Medicine (SVM) / R.R. Attaran, M.L. Edwards, F.J. Arena [et al] – Text : visual // *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions*. – 2025. – Vol. 4, №8. – P. 103729.

41. Bao, P. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing / P. Bao, A. Kodra, M. Tomic-Canic [et al] – Text : visual // *The Journal of Surgical Research*. – 2009. – Vol. 153, №2. – P. 347–358.

42. Baram, A. Risk Factors Associated With Postoperative Complications Following Endovenous Laser Ablation for Varicose Veins / A. Baram, R.K.H. Ali, C.N. Qadir, S.A. Fage – Text : visual // *International Journal of Vascular Medicine*. – 2025. – Vol. 2025. – P. 8875397.
43. Bates, D.O. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing / D.O. Bates, R.O.P. Jones – Text : visual // *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. – 2003. – Vol. 2, №2. – P. 107–120.
44. Beaglehole, R. Priority actions for the non-communicable disease crisis / R. Beaglehole, R. Bonita, R. Horton [et al] – Text : visual // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377, №9775. – P. 1438–1447.
45. Becker, B.F. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases / B.F. Becker, M. Jacob, S. Leipert [et al] – Text : visual // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2015. – Vol. 80, №3. – P. 389–402.
46. Beebe-Dimmer, J.L. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins / J.L. Beebe-Dimmer, J.R. Pfeifer, J.S. Engle, D. Schottenfeld – Text : visual // *Annals of Epidemiology*. – 2005. – Vol. 15, №3. – P. 175–184.
47. Belcaro, G. Microcirculatory efficacy of topical treatment with aescin + essential phospholipids gel in venous insufficiency and hypertension: new clinical observations / G. Belcaro, M.R. Cesarone, M. Dugall – Text : visual // *Angiology*. – 2004. – Vol. 55., №1. – P. S1–S5.
48. Belramman, A. COMpression following endovenous Treatment of Incompetent varicose veins by sclerotherapy (CONFETTI) / A. Belramman, R. Bootun, T.R.A. Lane, A.H. Davies – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2024. – Vol. 12, №2. – P. 101729.
49. Benigni, J.-P. Adjustable compression wraps: stretch, interface pressures and static stiffness indices / J.-P. Benigni, J.-F. Uhl, P. Filori [et al] – Text : visual // *International Angiology*. – 2023. – Vol. 42, №3. – P. 247–253.
50. Bergan, J.J. Chronic venous disease / J.J. Bergan, G.W. Schmid-Schönbein, P.D.C. Smith [et al] – Text : visual // *The New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 355, №5. – P. 488–498.

51. Bergan, J. Molecular Mechanisms in Chronic Venous Insufficiency / J. Bergan – Text : visual // *Annals of Vascular Surgery*. – 2007. – Vol. 21, №3. – P. 260–266.
52. Bianchi, P.G. The evolution of endovenous laser ablation (EVLA). A single-center experience with a 1470 nm versus a 1940 nm diode laser / P.G. Bianchi, F. Martinelli, G. Quarto, L. Palombi – Text : visual // *Annali Italiani di Chirurgia*. – 2022. – Vol. 93. – P. 578–583.
53. Bignamini, A.A. Sulodexide for the Symptoms and Signs of Chronic Venous Disease: A Systematic Review and Meta-analysis / A.A. Bignamini, J. Matuška – Text : visual // *Advances in Therapy*. – 2020. – Vol. 37, №3. – P. 1013–1033.
54. Bogaczewicz, J. The role of matrix metalloproteinases in venous leg ulcers development / J. Bogaczewicz, W. Dudek, J. Wroński [et al] – Text : visual // *Polski Mercuriusz Lekarski*. – 2005. – Vol. 19, №113. – P. 686–692.
55. Bontinis, V. A network meta-analysis on the efficacy and safety of thermal and nonthermal endovenous ablation treatments / V. Bontinis, A. Bontinis, A. Koutsoumpelis [et al] – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2023. – Vol. 11, №4. – P. 854–865.e5.
56. Bontinis, V. Endovenous laser ablation (EVLA) 980 nm versus 1470 nm and the impact of fiber type: a systematic review and meta-analysis / V. Bontinis, A. Bontinis, A. Giannopoulos [et al] – Text : visual // *Lasers in Medical Science*. – 2024. – Vol. 39, №1. – P. 165.
57. Bontinis, V. A Systematic Review Network Meta-Analysis and Meta-Regression on Surgical and Endovenous Interventions for the Treatment of Lower Limb Venous Ulcer Disease / V. Bontinis, K. Ktenidis, A. Bontinis [et al] – Text : visual // *Journal of Endovascular Therapy*. – 2025. – Vol. 32, №3. – P. 605–615.
58. Bootun, R. Randomized Controlled Trial of Compression After Endovenous Thermal Ablation of Varicose Veins (COMETA Trial) / R. Bootun, A. Belramman, L. Bolton-Saghaoui [et al] – Text : visual // *Annals of Surgery*. – 2021. – Vol. 273, №2. – P. 232–239.

59. Bos, R. van den. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis / R. van den Bos, L. Arends, M. Kockaert [et al] – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2009. – Vol. 49, №1. – P. 230–239.
60. Bos, R.R. van den. Endovenous laser ablation-induced complications: review of the literature and new cases / R.R. van den Bos, M. Neumann, K.-P. De Roos, T. Nijsten – Text : visual // *Dermatologic Surgery*. – 2009. – Vol. 35, №8. – P. 1206–1214.
61. Bowen, J. Ehlers-Danlos syndrome, classical type / J. Bowen, G. Sobey, N. Burrows [et al] – Text : visual // *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. – 2017. – Vol. 175.
62. Brake, M. Pathogenesis and etiology of recurrent varicose veins / M. Brake, C.S. Lim, A.C. Shepherd [et al] – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2013. – Vol. 57, №3. – P. 860–868.
63. Brazier, J.E. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care / J.E. Brazier, R. Harper, N.M. Jones [et al] – Text : visual // *BMJ*. – 1992. – Vol. 305, №6846. – P. 160–164.
64. Brittenden, J. A randomized trial comparing treatments for varicose veins / J. Brittenden, S.C. Cotton, A. Elders [et al] – Text : visual // *The New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 371, №13. – P. 1218–1227.
65. Broekhuizen, L.N. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus / L.N. Broekhuizen, B.A. Lemkes, H.L. Mooij [et al] – Text : visual // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53, №12. – P. 2646–2655.
66. Browse, N.L. The cause of venous ulceration / N.L. Browse, K.G. Burnand – Text : visual // *Lancet*. – 1982. – Vol. 2, №8292. – P. 243–245.
67. Budzyń, M. Plasma concentration of selected biochemical markers of endothelial dysfunction in women with various severity of chronic venous insufficiency (CVI): A pilot study / M. Budzyń, M. Iskra, W. Turkiewicz [et al] – Text : visual // *PLOS ONE*. – 2018. – Vol. 13, №1. – P. e0191902.

68. Bulik-Sullivan, B.K. LD Score regression distinguishes confounding from polygenicity in genome-wide association studies / B.K. Bulik-Sullivan, P.-R. Loh, H.K. Finucane [et al] – Text : visual // Nature Genetics. – 2015. – Vol. 47, №3. – P. 291–295.

69. Butnor, K.J. Collagen Vascular Diseases and Disorders of Connective Tissue / K.J. Butnor, A. Khor – Text : visual // Dail and Hammar's Pulmonary Pathology: Volume I: Nonneoplastic Lung Disease. – 2008. – P. 722–759.

70. Cabral-Pacheco, G.A. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases / G.A. Cabral-Pacheco, I. Garza-Veloz, C. Castruita-De la Rosa [et al] – Text : visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, №24.

71. Callam, M.J. Chronic ulcer of the leg: clinical history / M.J. Callam, D.R. Harper, J.J. Dale, C.V. Ruckley – Text : visual // British Medical Journal. – 1987. – Vol. 294, №6584. – P. 1389–1391.

72. Callam, M.J. Epidemiology of varicose veins / M.J. Callam – Text : visual // The British Journal of Surgery. – 1994. – Vol. 81, №2. – P. 167–173.

73. Carmeliet, P. Angiogenesis in life, disease and medicine / P. Carmeliet – Text : visual // Nature. – 2005. – Vol. 438, №7070. – P. 932–936.

74. Carroll, B.J. Sulodexide in venous disease / B.J. Carroll, G. Piazza, S.Z. Goldhaber – Text : visual // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2019. – Vol. 17, №1. – P. 31–38.

75. Castro-Ferreira, R. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease / R. Castro-Ferreira, R. Cardoso, A. Leite-Moreira, A. Mansilha – Text : visual // Annals of Vascular Surgery. – 2018. – Vol. 46. – P. 380–393.

76. Cesarone, M.R. Efficacy of topical treatment with aescin + essential phospholipids gel on capillary fragility / M.R. Cesarone, A. Ricci, A. Di Renzo [et al] – Text : visual // Angiology. – 2004. – Vol. 55, №1. – P. S23–S25.

77. Chan, D.Y.S. Prospective study on the clinical and economic burden of venous leg ulcers in the tropics / D.Y.S. Chan, N.K. Surendra, Y.Z. Ng [et al] – Text :

visual // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2023. – Vol. 11, №5. – P. 954–963.

78. Chang, J.W. Expression of matrix metalloproteinase-2 and -13 and tissue inhibitor of metalloproteinase-4 in varicose veins / J.W. Chang, Y.-H. Maeng, S.W. Kim – Text : visual // *The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2011. – Vol. 44, №6. – P. 387–391.

79. Chang, S.L. Association of Varicose Veins With Incident Venous Thromboembolism and Peripheral Artery Disease / S.L. Chang, Y.L. Huang, M.C. Lee [et al] – Text : visual // *JAMA*. – 2018. – Vol. 319, №8. – P. 807–817.

80. Chang, M. Targeting Matrix Metalloproteinase-9 for Therapeutic Intervention in Diabetic Foot Ulcers / M. Chang – Text : visual // *ACS Pharmacology & Translational Science*. – 2024. – Vol. 7, №10. – P. 2901–2911.

81. Chelazzi, C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability / C. Chelazzi, G. Villa, P. Mancinelli [et al] – Text : visual // *Critical Care*. – 2015. – Vol. 19, №1. – P. 26.

82. Chen, Y. Matrix Metalloproteinases in Remodeling of Lower Extremity Veins and Chronic Venous Disease / Y. Chen, W. Peng, J.D. Raffetto, R.A. Khalil – Text : visual // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. – 2017. – Vol. 147. – P. 267–299.

83. Choi, S.W. PRSice-2: Polygenic Risk Score software for biobank-scale data / S.W. Choi, P.F. O'Reilly – Text : visual // *GigaScience*. – 2019. – Vol. 8, №7.

84. Cieza, A. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / A. Cieza, K. Causey, K. Kamenov [et al] – Text : visual // *Lancet*. – 2021. – Vol. 396, №10267. – P. 2006–2017.

85. Claesson-Welsh, L. VEGFA and tumour angiogenesis / L. Claesson-Welsh, M. Welsh – Text : visual // *Journal of Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 273, №2. – P. 114–127.

86. Claesson-Welsh, L. Permeability of the Endothelial Barrier: Identifying and Reconciling Controversies / L. Claesson-Welsh, E. Dejana, D.M. McDonald – Text : visual // Trends in Molecular Medicine. – 2021. – Vol. 27, №4. – P. 314–331.

87. Coleridge Smith, P.D. Causes of venous ulceration: a new hypothesis / P.D. Coleridge Smith, P. Thomas, J.H. Scurr, J.A. Dormandy – Text : visual // British Medical Journal. – 1988. – Vol. 296, №6638. – P. 1726–1727.

88. Costa, D. Molecular Determinants of Chronic Venous Disease: A Comprehensive Review / D. Costa, M. Andreucci, N. Ielapi [et al] – Text : visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, №3.

89. Criqui, M.H. Chronic venous disease in an ethnically diverse population: the San Diego Population Study / M.H. Criqui, M. Jamosmos, A. Fronck [et al] – Text : visual // American Journal of Epidemiology. – 2003. – Vol. 158, №5. – P. 448–456.

90. Cui, Y. Identifying potential drug targets for varicose veins through integration of GWAS and eQTL summary data / Y. Cui, M. Hu, H. Zhou [et al] – Text : visual // Frontiers in Genetics. – 2024. – Vol. 15.

91. Deshmane, S.L. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview / S.L. Deshmane, S. Kremlev, S. Amini, B.E. Sawaya – Text : visual // Journal of Interferon & Cytokine Research. – 2009. – Vol. 29, №6. – P. 313–326.

92. Diaz, J.A. Glycocalyx disruption, endothelial dysfunction and vascular remodeling as underlying mechanisms and treatment targets of chronic venous disease / J.A. Diaz, S. Gianesini, R.A. Khalil – Text : visual // International Angiology. – 2024. – Vol. 43, №6. – P. 563–590.

93. Disselhoff, B.C.V.M. Five-year results of a randomised clinical trial of endovenous laser ablation of the great saphenous vein with and without ligation of the saphenofemoral junction / B.C.V.M. Disselhoff, D.J. der Kinderen, J.C. Kelder, F.L. Moll – Text : visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2011. – Vol. 41, №5. – P. 685–690.

94. Donia, T. Management of oxidative stress and inflammation in cardiovascular diseases: mechanisms and challenges / T. Donia, A. Khamis – Text : visual //

Environmental Science and Pollution Research. – 2021. – Vol. 28, №26. – P. 34121–34153.

95. Eberhardt, R.T. Chronic venous insufficiency / R.T. Eberhardt, J.D. Raffetto – Text : visual // Circulation. – 2014. – Vol. 130, №4. – P. 333–346.

96. Echevarria, C.R. The enigma of phlebolympheidema / C.R. Echevarria, S.D. Scovell – Text : visual // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2023. – Vol. 11, №6. – P. 1202.

97. Ellinghaus, E. Genome-wide association analysis for chronic venous disease identifies EFEMP1 and KCNH8 as susceptibility loci / E. Ellinghaus, D. Ellinghaus, P. Krusche [et al] – Text : visual // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7. – P. 45652.

98. Evans, C.J. Prevalence of venous reflux in the general population on duplex scanning: The Edinburgh Vein Study / C.J. Evans, P.L. Allan, A.J. Lee [et al] – Text : visual // Journal of Vascular Surgery. – 1998. – Vol. 28, №5. – P. 767–776.

99. Fabregat, A. Reactome pathway analysis: a high-performance in-memory approach / A. Fabregat, K. Sidiropoulos, G. Viteri [et al] – Text : visual // BMC Bioinformatics. – 2017. – Vol. 18, №1. – P. 142.

100. Fang, J. Mutations in FOXC2 (MFH-1), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphedema-distichiasis syndrome / J. Fang, S.L. Dagenais, R.P. Erickson [et al] – Text : visual // American Journal of Human Genetics. – 2000. – Vol. 67, №6. – P. 1382–1388.

101. Ferrara, N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress / N. Ferrara – Text : visual // Endocrine Reviews. – 2004. – Vol. 25, №4. – P. 581–611.

102. Fowkes, F.G. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency / F.G. Fowkes, C.J. Evans, A.J. Lee – Text : visual // Angiology. – 2001. – Vol. 52, №1. – P. 5–15.

103. Fraile-Martinez, O. Evidence of Inflammatory Network Disruption in Chronic Venous Disease: An Analysis of Circulating Cytokines and Chemokines / O. Fraile-Martinez, C. García-Montero, A.M. Gomez-Lahoz [et al] – Text : visual // Biomedicines. – 2025. – Vol. 13, №1.

104. Fukaya, E. Clinical and Genetic Determinants of Varicose Veins / E. Fukaya, A.M. Flores, D. Lindholm [et al] – Text : visual // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, №25. – P. 2869–2880.

105. Ganguly, A. Molecular signatures of varicosity: Diagnostic insights from ten biomarkers / A. Ganguly, S.K. Banerjee, V.S.G. Venkatesh [et al] – Text : visual // *Caspian Journal of Internal Medicine*. – 2025. – Vol. 16, №4. – P. 700–711.

106. García-Honduvilla, N. Increase and Redistribution of Sex Hormone Receptors in Premenopausal Women Are Associated with Varicose Vein Remodelling / N. García-Honduvilla, Á. Asúnsolo, M.A. Ortega [et al] – Text : visual // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 3974026.

107. Gent, W.B. van. Management of venous ulcer disease / W.B. van Gent, E.D. Wilschut, C. Wittens – Text : visual // *BMJ*. – 2010. – Vol. 341. – P. c6045.

108. Gimbrone, M.A.J. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis / M.A.J. Gimbrone, G. García-Cardena – Text : visual // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118, №4. – P. 620–636.

109. Gloviczki, P. The 2022 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part I / P. Gloviczki, P.F. Lawrence, S.M. Wasan [et al] – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2023. – Vol. 11, №2. – P. 231–261.e6.

110. Gloviczki, P. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II / P. Gloviczki, P.F. Lawrence, S.M. Wasan [et al] – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2024. – Vol. 12, №1. – P. 101670.

111. Gloviczki, M.L. The role of venoactive compounds in the treatment of chronic venous disease / M.L. Gloviczki, S.K. Kakkos, T. Urbanek [et al] – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2025. – Vol. 13, №5. – P. 102258.

112. Gohel, M.S. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial / M.S. Gohel, J.R. Barwell, M. Taylor [et al] – Text : visual // *BMJ*. – 2007. – Vol. 335, №7610. – P. 83.

113. Gong, J.-M. Reasons for patient non-compliance with compression stockings as a treatment for varicose veins in the lower limbs: A qualitative study / J.-M. Gong, J.-S. Du, D.-M. Han [et al] – Text : visual // *PLOS ONE*. – 2020. – Vol. 15, №4. – P. e0231218.

114. González Loyola, A. FOXC2 controls adult lymphatic endothelial specialization, function, and gut lymphatic barrier preventing multiorgan failure / A. González Loyola, E. Bovay, J. Kim [et al] – Text : visual // *Science Advances*. – 2021. – Vol. 7.

115. González Ochoa, A. Sulodexide and phlebotonics in the treatment of venous ulcer / A. González Ochoa – Text : visual // *International Angiology*. – 2017. – Vol. 36, №1.

116. Graças C. de Souza, M. das. Protective Effects of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) on a Novel Experimental Model of Chronic Venous Hypertension / M. das Graças C. de Souza, F.Z. Cyrino, J.J. de Carvalho [et al] – Text : visual // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2018. – Vol. 55, №5. – P. 694–702.

117. Grant, Y. Genetics in chronic venous disease / Y. Grant, S. Onida, A. Davies – Text : visual // *Phlebology*. – 2017. – Vol. 32, №1. – P. 3–5.

118. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues / GTEx Consortium – Text : visual // *Science*. – 2020. – Vol. 369, №6509. – P. 1318–1330.

119. Guest, J.F. Health economic burden that wounds impose on the National Health Service in the UK / J.F. Guest, N. Ayoub, T. McIlwraith [et al] – Text : visual // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5, №12. – P. e009283.

120. Gwozdziński, L. Factors Influencing Venous Remodeling in the Development of Varicose Veins of the Lower Limbs / L. Gwozdziński, A. Pieniasek, K.

Gwozdziński – Text : visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, №3.

121. Harrison, D.G. Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation / D.G. Harrison, J. Widder, I. Grumbach [et al] – Text : visual // Journal of Internal Medicine. – 2006. – Vol. 259, №4. – P. 351–363.

122. Hays, R.D. The RAND 36-Item Health Survey 1.0 / R.D. Hays, C.D. Sherbourne, R.M. Mazel – Text : visual // Health Economics. – 1993. – Vol. 2, №3. – P. 217–227.

123. He, Q.F. Global prevalence and risk factors of varicose veins among health care workers: a systematic review and meta-analysis / Q.F. He, J.Y. Cai, M. Cheng [et al] – Text : visual // BMC Nursing. – 2025. – Vol. 24, №1. – P. 550.

124. Helkkula, P. Genome-wide association study of varicose veins identifies a protective missense variant in GJD3 enriched in the Finnish population / P. Helkkula, S. Hassan, E. Saarentaus [et al] – Text : visual // Communications Biology. – 2023. – Vol. 6, №1. – P. 71.

125. Hemani, G. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome / G. Hemani, J. Zheng, B. Elsworth [et al] – Text : visual // eLife. – 2018. – Vol. 7.

126. Hirokawa, M. Comparison of Bare-Tip and Radial Fiber in Endovenous Laser Ablation with 1470 nm Diode Laser / M. Hirokawa, N. Kurihara – Text : visual // Annals of Vascular Diseases. – 2014. – Vol. 7, №3. – P. 239–245.

127. Hormozdiari, F. Colocalization of GWAS and eQTL Signals Detects Target Genes / F. Hormozdiari, M. van de Bunt, A.V. Segrè [et al] – Text : visual // American Journal of Human Genetics. – 2016. – Vol. 99, №6. – P. 1245–1260.

128. Howlader, M. Relationship of Plasma Vascular Endothelial Growth Factor to CEAP Clinical Stage and Symptoms in Patients with Chronic Venous Disease / M. Howlader, P. Coleridge Smith – Text : visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2004. – Vol. 27, №1. – P. 89–93.

129. Hu, H. No Benefit of Wearing Compression Stockings after Endovenous Thermal Ablation of Varicose Veins: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Hu,

J. Wang, Z. Wu [et al] – Text : visual // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2022. – Vol. 63, №1. – P. 103–111.

130. Huh, S. The Expression of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases in the Wall of Great Saphenous Vein in Patients with Varicose Veins / S. Huh, H.H. Choi, H. Kim, S.J. Kim – Text : visual // *Journal of the Korean Surgical Society*. – 2010. – Vol. 79, №1. – P. S16.

131. Humphrey, J.D. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis / J.D. Humphrey, E.R. Dufresne, M.A. Schwartz – Text : visual // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2014. – Vol. 15, №12. – P. 802–812.

132. Iannuzzi, A. Varicose veins of the lower limbs and venous capacitance in postmenopausal women: Relationship with obesity / A. Iannuzzi, S. Panico, A.V. Ciardullo [et al] – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2002. – Vol. 36, №5. – P. 965–968.

133. Incandela, L. Microangiopathy and venous ulceration: topical treatment with Essaven gel: a placebo-controlled, randomized study / L. Incandela, G. Belcaro, M.R. Cesarone [et al] – Text : visual // *Angiology*. – 2001. – Vol. 52, №3. – P. S17–S21.

134. Ince, C. The microcirculation is the motor of sepsis / C. Ince – Text : visual // *Critical Care*. – 2005. – Vol. 9, №4. – P. S13–S19.

135. Jackson, M.L. Mechanobiology of the endothelium in vascular health and disease: in vitro shear stress models / M.L. Jackson, A.R. Bond, S.J. George – Text : visual // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2023. – Vol. 37, №5. – P. 997–1010.

136. Jantet, G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids / G. Jantet – Text : visual // *Angiology*. – 2002. – Vol. 53, №3. – P. 245–256.

137. Jiang, W. Endovenous radiofrequency ablation vs laser ablation in patients with lower extremity varicose veins: A meta-analysis / W. Jiang, Y. Liang, Z. Long [et al] – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2024. – Vol. 12, №5. – P. 101842.

138. Kabnick, L.S. Classification and treatment of endothermal heat-induced thrombosis: Recommendations from the American Venous Forum and the Society for

Vascular Surgery / L.S. Kabnick, M. Sadek, H. Bjarnason [et al] – Text : visual // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2021. – Vol. 9, №1. – P. 6–22.

139. Kahn, S.R. Relationship between clinical classification of chronic venous disease and patient-reported quality of life: results from an international cohort study / S.R. Kahn, C.E. M'Lan, D.L. Lamping [et al] – Text : visual // Journal of Vascular Surgery. – 2004. – Vol. 39, №4. – P. 823–828.

140. Kahn, S.R. The influence of venous thromboembolism on quality of life and severity of chronic venous disease / S.R. Kahn, C.E. M'Lan, D.L. Lamping [et al] – Text : visual // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2004. – Vol. 2, №12. – P. 2146–2151.

141. Kakamad, F.H. Role of veno-active drugs after endovenous therapy: A systematic review of the current literature / F.H. Kakamad, S.H. Tahir, D.H.B.M. Saeed [et al] – Text : visual // Phlebology. – 2025. – Vol. 40, №10. – P. 729–740.

142. Kakkos, S.K. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials / S.K. Kakkos, A.N. Nicolaides – Text : visual // International Angiology. – 2018. – Vol. 37, №2. – P. 143–154.

143. Karathanos, C.S. Prospective comparative study evaluating the role of flavonoids after endovenous thermal ablation / C.S. Karathanos, K. Batzalexis, P. Nana [et al] – Text : visual // Phlebology. – 2021. – Vol. 36, №8. – P. 644–650.

144. Kazemi, A. The role of MMPs and TIMPs in regenerative medicine: From pathological ECM remodeling to therapeutic applications / A. Kazemi, M. Fathy, A. Jahanian [et al] – Text : visual // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2025. – Vol. 191. – P. 118457.

145. Kedwai, B.J. Strategies to reduce rates of severe endothermal heat-induced thrombosis following radiofrequency ablation / B.J. Kedwai, J.T. Geiger, D.J. Lehane [et al] – Text : visual // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2024. – Vol. 12, №4. – P. 101864.

146. Khera, A.V. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood / A.V. Khera, M. Chaffin, K.H. Wade [et al] – Text : visual // Cell. – 2019. – Vol. 177, №3. – P. 587–596.e9.

147. Khryshchanovich, V.Y. Efficacy of Micronized Purified Flavonoid Fraction-Based Venoactive Therapy After Endovenous Mechanochemical Obliteration: Prospective Comparative Study / V.Y. Khryshchanovich, Y.S. Nebylitsin, V.A. Kosinets – Text : visual // Drugs: Real World Outcomes. – 2021. – Vol. 8, №3. – P. 349–358.

148. Kienzl, P. Chronic Venous Disease: Pathophysiological Aspects, Risk Factors, and Diagnosis / P. Kienzl, J. Deinsberger, B. Weber – Text : visual // Hamostaseologie. – 2024. – Vol. 44. – P. 277–286.

149. Kirsner, R.S. The wound healing process / R.S. Kirsner, W.H. Eaglstein – Text : visual // Dermatologic Clinics. – 1993. – Vol. 11, №4. – P. 629–640.

150. Kistner, R.L. Diagnosis of chronic venous disease of the lower extremities: the “CEAP” classification / R.L. Kistner, B. Eklof, E.M. Masuda – Text : visual // Mayo Clinic Proceedings. – 1996. – Vol. 71, №4. – P. 338–345.

151. Korlaar, I. van. Quality of life in venous disease / I. van Korlaar, C. Vossen, F. Rosendaal [et al] – Text : visual // Thrombosis and Haemostasis. – 2003. – Vol. 90, №1. – P. 27–35.

152. Korolenya, V. Varicose vein disease in the context of insulin resistance / V. Korolenya, M. Filipenko, M. Smetanina – Text : visual // Vessel Plus. – 2024. – Vol. 8. – P. 35.

153. Kowalewski, R. Matrix metalloproteinases in the vein wall / R. Kowalewski, K. Sobolewski, M. Wolanska, M. Gacko – Text : visual // International Angiology. – 2004. – Vol. 23, №2. – P. 164–169.

154. Krizanova, O. Chronic venous insufficiency and venous leg ulcers: Aetiology, on the pathophysiology-based treatment / O. Krizanova, A. Penesova, A. Hokynkova [et al] – Text : visual // International Wound Journal. – 2023. – Vol. 21, №2.

155. Krysa, J. Evidence for a genetic role in varicose veins and chronic venous insufficiency / J. Krysa, G.T. Jones, A.M. van Rij – Text : visual // *Phlebology*. – 2012. – Vol. 27, №7. – P. 329–335.

156. Kumar, P. Chronic venous disease. Part 1: pathophysiology and clinical features / P. Kumar, I.A. Khan, A. Das, H. Shah – Text : visual // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2022. – Vol. 47, №7. – P. 1228–1239.

157. Labropoulos, N. Definition of venous reflux in lower-extremity veins / N. Labropoulos, J. Tiongson, L. Pryor [et al] – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2003. – Vol. 38, №4. – P. 793–798.

158. Labropoulos, N. Duplex evaluation of venous insufficiency / N. Labropoulos, L.R.J. Leon – Text : visual // *Seminars in Vascular Surgery*. – 2005. – Vol. 18, №1. – P. 5–9.

159. Launois, R. International psychometric validation of the chronic venous disease quality of life questionnaire (CIVIQ-20) / R. Launois, A. Mansilha, G. Jantet – Text : visual // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2010. – Vol. 40, №6. – P. 783–789.

160. Lee, A.J. Lifestyle factors and the risk of varicose veins: Edinburgh Vein Study / A.J. Lee, C.J. Evans, P.L. Allan [et al] – Text : visual // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2003. – Vol. 56, №2. – P. 171–179.

161. Lee, M.-L. A genome-wide association study for varicose veins / M.-L. Lee, C. Liang, C.-H. Chuang [et al] – Text : visual // *Phlebology*. – 2022. – Vol. 37, №4. – P. 267–278.

162. Leeuw, C.A. de. MAGMA: generalized gene-set analysis of GWAS data / C.A. de Leeuw, J.M. Mooij, T. Heskes, D. Posthuma – Text : visual // *PLOS Computational Biology*. – 2015. – Vol. 11, №4. – P. e1004219.

163. Levick, J.R. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle / J.R. Levick, C.C. Michel – Text : visual // *Cardiovascular Research*. – 2010. – Vol. 87, №2. – P. 198–210.

164. Lewis, C.M. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments / C.M. Lewis, E. Vassos – Text : visual // *Genome Medicine*. – 2020. – Vol. 12, №1. – P. 44.

165. Ley, K. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated / K. Ley, C. Laudanna, M.I. Cybulsky, S. Nourshargh – Text : visual // *Nature Reviews Immunology*. – 2007. – Vol. 7, №9. – P. 678–689.

166. Li, K.X. Micronized purified flavonoid fraction for the treatment of chronic venous insufficiency, with a focus on postthrombotic syndrome: A narrative review / K.X. Li, G. Diendéré, J. Galanaud [et al] – Text : visual // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. – 2021. – Vol. 5, №4. – P. e12527.

167. Liebl, J. Cdk5 and Foxc2: a new relationship in the lymphatic vasculature / J. Liebl – Text : visual // *Oncotarget*. – 2015. – Vol. 6, №26. – P. 21799–21801.

168. Ligi, D. Chronic venous disease. Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing / D. Ligi, G. Mosti, L. Croce [et al] – Text : visual // *Biochimica et Biophysica Acta: Molecular Basis of Disease*. – 2016. – Vol. 1862, №10. – P. 1964–1974.

169. Lim, C.S. Pathogenesis of primary varicose veins / C.S. Lim, A.H. Davies – Text : visual // *British Journal of Surgery*. – 2009. – Vol. 96, №11. – P. 1231–1242.

170. Lim, C.S. Prolonged mechanical stretch is associated with upregulation of hypoxia-inducible factors and reduced contraction in rat inferior vena cava / C.S. Lim, X. Qiao, O.M. Reslan [et al] – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2011. – Vol. 53, №3. – P. 764–773.

171. Lin, J. Identification of potential drug targets for varicose veins: a Mendelian randomization analysis / J. Lin, J. Zhou, Z. Liu [et al] – Text : visual // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10.

172. Lin, P.K. Extracellular Matrix Remodeling in Vascular Disease: Defining Its Regulators and Pathological Influence / P.K. Lin, G.E. Davis – Text : visual // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2023. – Vol. 43, №9. – P. 1599–1616.

173. Lins, L. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review / L. Lins, F.M. Carvalho – Text : visual // SAGE Open Medicine. – 2016. – Vol. 4. – P. 2050312116671725.

174. Longchamp, A. Connexin43 Inhibition Prevents Human Vein Grafts Intimal Hyperplasia / A. Longchamp, F. Allagnat, F. Alonso [et al] – Text : visual // PLOS ONE. – 2015. – Vol. 10, №9. – P. e0138847.

175. Lozano Sánchez, F.S. Quality of life in patients with chronic venous disease: influence of the socio-demographical and clinical factors / F.S. Lozano Sánchez, I. Sánchez Nevarez, J.R. González-Porras [et al] – Text : visual // International Angiology. – 2013. – Vol. 32, №4. – P. 433–441.

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

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

178. Maguire, C. The impact of venous leg ulcers on quality of life / C. Maguire, K. Carville, J. Smith [et al] – Text : visual // Wound Practice and Research. – 2023. – Vol. 31.

179. Mäkivaara, L.A. Persons with varicose veins have a high subsequent incidence of arterial disease: a population-based study in Tampere, Finland / L.A. Mäkivaara, T.M. Ahti, T. Luukkaala [et al] – Text : visual // Angiology. – 2007. – Vol. 58, №6. – P. 704–709.

180. Malfait, F. The Ehlers-Danlos syndromes / F. Malfait, M. Castori, C.A. Francomano [et al] – Text : visual // Nature Reviews Disease Primers. – 2020. – Vol. 6, №1. – P. 64.

181. Mannello, F. Glycosaminoglycan Sulodexide Inhibition of MMP-9 Gelatinase Secretion and Activity: Possible Pharmacological Role Against Collagen Degradation in Vascular Chronic Diseases / F. Mannello, V. Medda, D. Ligi, J.D. Raffetto – Text : visual // *Current Vascular Pharmacology*. – 2013. – Vol. 11, №3. – P. 354–365.
182. Manolio, T.A. Finding the missing heritability of complex diseases / T.A. Manolio, F.S. Collins, N.J. Cox [et al] – Text : visual // *Nature*. – 2009. – Vol. 461, №7265. – P. 747–753.
183. Mansilha, A. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy / A. Mansilha, J. Sousa – Text : visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19, №6. – P. 1669.
184. Margolis, D.J. Venous leg ulcer: Incidence and prevalence in the elderly / D.J. Margolis, W. Bilker, J. Santanna, M. Baumgarten – Text : visual // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2002. – Vol. 46, №3. – P. 381–386.
185. Martinez-Zapata, M.J. Phlebotonics for venous insufficiency / M.J. Martinez-Zapata, R.W. Vernooij, D. Simancas-Racines [et al] – Text : visual // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2020. – Vol. 11. – P. CD003229.
186. Maurins, U. Distribution and prevalence of reflux in the superficial and deep venous system in the general population: results from the Bonn Vein Study, Germany / U. Maurins, B.H. Hoffmann, C. Losch [et al] – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2008. – Vol. 48, №3. – P. 680–687.
187. McEver, R.P. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall / R.P. McEver – Text : visual // *Cardiovascular Research*. – 2015. – Vol. 107, №3. – P. 331–339.
188. Mehra, R. Replication study identified EFEMP1 association with varicose vein predisposition among Indians / R. Mehra, V. Patra, R. Dhillan [et al] – Text : visual // *European Journal of Medical Research*. – 2024. – Vol. 29, №1. – P. 232.
189. Meissner, M.H. Lower extremity venous anatomy / M.H. Meissner – Text : visual // *Seminars in Interventional Radiology*. – 2005. – Vol. 22, №3. – P. 147–156.

190. Miguel, C.B. Emerging Pharmacological Interventions for Chronic Venous Insufficiency: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy, Safety, and Therapeutic Advances / C.B. Miguel, R. de S. Andrade, L. Mazurek [et al] – Text : visual // *Pharmaceutics*. – 2025. – Vol. 17, №1.

191. Młynarska, E. Inflammaging and Senescence-Driven Extracellular Matrix Remodeling in Age-Associated Cardiovascular Disease / E. Młynarska, A. Kowalik, A. Krajewska [et al] – Text : visual // *Biomolecules*. – 2025. – Vol. 15, №10.

192. Moraes Silva, M.A. de. Compression for preventing recurrence of venous ulcers / M.A. de Moraes Silva, A. Nelson, S.E. Bell-Syer [et al] – Text : visual // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2024. – Vol. 3, №3. – P. CD002303.

193. Mortimer, P.S. New developments in clinical aspects of lymphatic disease / P.S. Mortimer, S.G. Rockson – Text : visual // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2014. – Vol. 124, №3. – P. 915–921.

194. Mosti, G. Adjustable compression wrap devices are cheaper and more effective than inelastic bandages for venous leg ulcer healing. A Multicentric Italian Randomized Clinical Experience / G. Mosti, S. Mancini, S. Bruni [et al] – Text : visual // *Phlebology*. – 2020. – Vol. 35, №2. – P. 124–133.

195. Munari, A.C.F. Inflammation, Metalloproteinases, Chronic Venous Disease and Sulodexide / A.C.F. Munari, L. Fernando, F. Cervera – Text : visual // *Cardiovascular Diseases & Diagnosis*. – 2015. – Vol. 3, №4.

196. Nadasy, G.L. Vicious Circle With Venous Hypertension, Irregular Flow, Pathological Venous Wall Remodeling, and Valve Destruction in Chronic Venous Disease: A Review / G.L. Nadasy, B.B. Patai, A.A. Molnar [et al] – Text : visual // *Angiology*. – 2026. – Vol. 77, №3. – P. 271–295.

197. Nelzen, O. Prevalence of venous leg ulcer: the importance of population-based studies / O. Nelzen – Text : visual // *Phlebolympology*. – 2008. – Vol. 23, №2. – P. 69–75.

198. Nicolaides, A.N. Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement / A.N. Nicolaides [et al] – Text : visual // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, №20. – P. E126–E163.

199. Nicolaides, A.N. Chronic venous disease and the leukocyte-endothelium interaction: From symptoms to ulceration / A.N. Nicolaides – Text : visual // *Angiology*. – 2005. – Vol. 56, №1.

200. Nicolaides, A.N. The Most Severe Stage of Chronic Venous Disease: An Update on the Management of Patients with Venous Leg Ulcers / A.N. Nicolaides – Text : visual // *Advances in Therapy*. – 2020. – Vol. 37, №1. – P. 19–24.

201. Nicolaides, A. Effectiveness of micronized purified flavonoid fraction on venous symptoms and signs in patients at all stages of chronic venous disease: A systematic review and meta-analysis. Part II: signs / A. Nicolaides, K. Lobastov, A. Mansilha [et al] – Text : visual // *International Angiology*. – 2025. – Vol. 44, №6. – P. 469–485.

202. O'Brien, J. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation / J. O'Brien, H. Hayder, Y. Zayed, C. Peng – Text : visual // *Frontiers in Endocrinology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 402.

203. O'Donnell, T.F.J. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum / T.F.J. O'Donnell, M.A. Passman, W.A. Marston [et al] – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2014. – Vol. 60, №2, №– P. 3S–59S.

204. O'Meara, S. Compression for venous leg ulcers / S. O'Meara, N. Cullum, E.A. Nelson, D.J. Dumville – Text : visual // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2012. – Vol. 11, №11.

205. Oever, R. van den. Socio-economic impact of chronic venous insufficiency. An underestimated public health problem / R. van den Oever, B. Hepp, B. Debbaut, I. Simon – Text : visual // *International Angiology*. – 1998. – Vol. 17, №3. – P. 161–167.

206. Ortega, M.A. Understanding Chronic Venous Disease: A Critical Overview of Its Pathophysiology and Medical Management / M.A. Ortega, O. Fraile-Martínez, C. García-Montero [et al] – Text : visual // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10, №15.

207. Phillips, T.J. Prognostic indicators in venous ulcers / T.J. Phillips, F. Machado, R. Trout [et al] – Text : visual // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2000. – Vol. 43, №4. – P. 627–630.

208. Planas-Paz, L. Mechanical forces in lymphatic vascular development and disease / L. Planas-Paz, E. Lammert – Text : visual // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2013. – Vol. 70, №22. – P. 4341–4354.

209. Pober, J.S. Evolving functions of endothelial cells in inflammation / J.S. Pober, W.C. Sessa – Text : visual // *Nature Reviews Immunology*. – 2007. – Vol. 7, №10. – P. 803–815.

210. Pocock, E.S. Cellular and molecular basis of venous insufficiency / E.S. Pocock, T. Alsaigh, R. Mazor, G.W. Schmid-Schönbein – Text : visual // *Vascular Cell*. – 2014. – Vol. 6, №1. – P. 24.

211. Pompilio, G. Systematic literature review and network Meta-analysis of sulodexide and other drugs in chronic venous disease / G. Pompilio, A. Nicolaides, S.K. Kakkos, D. Integlia – Text : visual // *Phlebology*. – 2021. – Vol. 36, №9. – P. 695–709.

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

213. Proebstle, T.M. Endovenous treatment of the greater saphenous vein with a 940-nm diode laser: thrombotic occlusion after endoluminal thermal damage by laser-generated steam bubbles / T.M. Proebstle, H.A. Lehr, A. Kargl [et al] – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2002. – Vol. 35, №4. – P. 729–736.

214. Rabe, E. What have we learned from the Bonn Vein Study? / E. Rabe – Text : visual // *Phlebology*. – 2010. – Vol. 17, №1. – P. 10–16.

215. Rabe, E. Societal costs of chronic venous disease in CEAP C4, C5, C6 disease / E. Rabe, F. Pannier – Text : visual // *Phlebology*. – 2010. – Vol. 25, №1. – P. 64–67.

216. Rabe, E. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program / E. Rabe, J.J. Guex, A. Puskas [et al] – Text : visual // *International Angiology*. – 2012. – Vol. 2. – P. 105–115.

217. Rabe, E. Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality of life in patients suffering from chronic venous disease: from a prospective randomized trial / E. Rabe, G.B. Agus, K. Roztocil – Text : visual // *International Angiology*. – 2015. – Vol. 34, №5. – P. 428–436.

218. Raffetto, J.D. Matrix metalloproteinase 2-induced venous dilation via hyperpolarization and activation of K⁺ channels: Relevance to varicose vein formation / J.D. Raffetto, R.L. Ross, R.A. Khalil – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2007. – Vol. 45, №2. – P. 373–380.

219. Raffetto, J. Matrix Metalloproteinases in Venous Tissue Remodeling and Varicose Vein Formation / J. Raffetto, R. Khalil – Text : visual // *Current Vascular Pharmacology*. – 2008. – Vol. 6, №3. – P. 158–172.

220. Raffetto, J.D. Pathophysiology of chronic venous disease / J.D. Raffetto, F. Mannello – Text : visual // *International Angiology*. – 2014. – Vol. 33, №3. – P. 212–221.

221. Raffetto, J.D. Pathophysiology of Chronic Venous Disease and Venous Ulcers / J.D. Raffetto – Text : visual // *Surgical Clinics of North America*. – 2018. – Vol. 98, №2. – P. 337–347.

222. Raffetto, J.D. Sulodexide Improves Contraction and Decreases Matrix Metalloproteinase-2 and -9 in Veins Under Prolonged Stretch / J.D. Raffetto, W. Yu, X. Wang [et al] – Text : visual // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2020. – Vol. 75, №3. – P. 211–221.

223. Raffetto, J.D. Mechanisms of lower extremity vein dysfunction in chronic venous disease and implications in management of varicose veins / J.D. Raffetto, R.A. Khalil – Text : visual // *Vessel Plus*. – 2021.

224. Rahat, B. Imbalance between matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in preeclampsia and gestational trophoblastic diseases / B. Rahat, R. Sharma, R. Bagga [et al] – Text : visual // *Reproduction*. – 2016. – Vol. 152, №1. – P. 11–22.

225. Raju, S. High prevalence of nonthrombotic iliac vein lesions in chronic venous disease: a permissive role in pathogenicity / S. Raju, P. Neglen – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2006. – Vol. 44, №1. – P. 136–143.

226. Raju, S. Use of compression stockings in chronic venous disease: patient compliance and efficacy / S. Raju, K. Hollis, P. Neglen – Text : visual // *Annals of Vascular Surgery*. – 2007. – Vol. 21, №6. – P. 790–795.

227. Reddi, R. Protein Biomarkers in Venous Leg Ulcer Fluid: A Systematic Review / R. Reddi, M. Tan, A.H. Davies, S. Onida – Text : visual // *International Wound Journal*. – 2025. – Vol. 22, №5. – P. e70675.

228. Reiss, M.J. Matrix metalloproteinase-9 delays wound healing in a murine wound model / M.J. Reiss, Y.-P. Han, E. Garcia [et al] – Text : visual // *Surgery*. – 2010. – Vol. 147, №2. – P. 295–302.

229. Reitsma, S. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization / S. Reitsma, D.W. Slaaf, H. Vink [et al] – Text : visual // *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*. – 2007. – Vol. 454, №3. – P. 345–359.

230. Rendon, C.J. PIEZO1 mechanoreceptor activation reduces adipogenesis in perivascular adipose tissue preadipocytes / C.J. Rendon, E. Flood, J.M. Thompson [et al] – Text : visual // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 995499.

231. Ricci, A. Variations in Plasma Free Radicals with Topical Aescin + Essential Phospholipids Gel in Venous Hypertension: New Clinical Data / A. Ricci, I. Ruffini, M.R. Cesarone [et al] – Text : visual // *Angiology*. – 2004. – Vol. 55, №6. – P. S11–S14.

232. Richardson, T.G. A transcriptome-wide Mendelian randomization study to uncover tissue-dependent regulatory mechanisms across the human phenome / T.G. Richardson, G. Hemani, T.R. Gaunt [et al] – Text : visual // *Nature Communications*. – 2020. – Vol. 11, №1. – P. 185.

233. Rij, A.M. van. Recurrence after varicose vein surgery: A prospective long-term clinical study with duplex ultrasound scanning and air plethysmography / A.M. van Rij, P. Jiang, C. Solomon [et al] – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2003. – Vol. 38, №5. – P. 935–943.

234. Río-Solá, M.L. del. The cardiovascular impact of chronic venous disease: A systematic review and meta-analysis / M.L. del Río-Solá, N. Cenizo-Revuelta, L. Saiz

Viloria [et al] – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2026. – Vol. 14, №1. – P. 102310.

235. Robertson, L. Epidemiology of chronic venous disease / L. Robertson, C. Evans, F.G.R. Fowkes – Text : visual // *Phlebology*. – 2008, №4. – P. 103–111.

236. Ruffini, I. Efficacy of Topical Treatment with Aescin + Essential Phospholipids Gel in Venous Insufficiency and Hypertension / I. Ruffini, G. Belcaro, M.R. Cesarone, M. Dugall – Text : visual // *Angiology*. – 2004. – Vol. 55. – P. 19–21.

237. Saharay, M. Leukocyte activity in the microcirculation of the leg in patients with chronic venous disease / M. Saharay, D.A. Shields, J.B. Porter [et al] – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 1997. – Vol. 26, №2. – P. 265–273.

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

239. Santoliquido, A. Local and Systemic Endothelial Damage in Patients with CEAP C2 Chronic Venous Insufficiency: Role of Mesoglycan / A. Santoliquido, C. Carnuccio, L. Santoro [et al] – Text : visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, №9.

240. Saveljev, V.S. Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE) / V.S. Saveljev, A.V. Pokrovsky, A.I. Kirienko [et al] – Text : visual // *Phlebolympology*. – 2008. – Vol. 15. – P. 45–51.

241. Scheerders, E.R.Y. Prevalence and Risk Factors of Chronic Venous Disease in a General Population in The Netherlands: Results from the Rotterdam Study / E.R.Y. Scheerders, L.M. Pardo, W.S.J. Malskat [et al] – Text : visual // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2025.

242. Schnoor, M. Crossing the Vascular Wall: Common and Unique Mechanisms Exploited by Different Leukocyte Subsets during Extravasation / M. Schnoor, P. Alcaide, M.-B. Voisin, J.D. van Buul – Text : visual // *Mediators of Inflammation*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 946509.

243. Scott, T.E. Risk factors for chronic venous insufficiency: A dual case-control study / T.E. Scott, W.W. LaMorte, D.R. Gorin, J.O. Menzoian – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 1995. – Vol. 22, №5. – P. 622–628.

244. Seo, K.W. Mechanical Stretch Increases MMP-2 Production in Vascular Smooth Muscle Cells via Activation of PDGFR- β /Akt Signaling Pathway / K.W. Seo, S.J. Lee, Y.H. Kim [et al] – Text : visual // *PLOS ONE*. – 2013. – Vol. 8, №8. – P. e70437.

245. Shadrina, A. Genome-wide association study in ethnic Russians suggests an association of the MHC class III genomic region with the risk of primary varicose veins / A. Shadrina, Y. Tsepilov, E. Sokolova [et al] – Text : visual // *Gene*. – 2018. – Vol. 659. – P. 93–99.

246. Shadrina, A.S. Varicose veins of lower extremities: Insights from the first large-scale genetic study / A.S. Shadrina, S.Z. Sharapov, T.I. Shashkova, Y.A. Tsepilov – Text : visual // *PLOS Genetics*. – 2019. – Vol. 15, №4. – P. e1008110.

247. Shoab, S. Endothelial Activation Response to Oral Micronised Flavonoid Therapy in Patients with Chronic Venous Disease: a Prospective Study / S. Shoab, J. Porter, J. Scurr, P. Coleridge-Smith – Text : visual // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 1999. – Vol. 17, №4. – P. 313–318.

248. Shoab, S.S. Plasma VEGF as a marker of therapy in patients with chronic venous disease treated with oral micronised flavonoid fraction: a pilot study / S.S. Shoab, J.H. Scurr, P.D. Coleridge-Smith – Text : visual // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 1999. – Vol. 18, №4. – P. 334–338.

249. Shoab, S.S. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: a pilot study / S.S. Shoab, J.B. Porter, J.H. Scurr, P.D. Coleridge-Smith – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2000. – Vol. 31, №3. – P. 456–461.

250. Sirugo, G. The Missing Diversity in Human Genetic Studies / G. Sirugo, S.M. Williams, S.A. Tishkoff – Text : visual // *Cell*. – 2019. – Vol. 177, №1. – P. 26–31.

251. Smetanina, M. The genetic constituent of varicose vein pathogenesis as a key for future treatment option development / M. Smetanina, A. Shevela, K. Gavrillov, M. Filipenko – Text : visual // *Vessel Plus*. – 2021. – Vol. 5. – P. 1–13.

252. Soh, C.L. Genome-wide association studies in chronic venous disease: A systematic review / C.L. Soh, M. Tan, A.H. Davies, S. Onida – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2026. – Vol. 14, №2. – P. 102365.

253. Solá, L. del R. Varicose veins show enhanced chemokine expression / L. del R. Solá, M. Aceves, A.I. Dueñas [et al] – Text : visual // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2009. – Vol. 38, №5. – P. 635–641.

254. Stanek, A. № More Venous Ulcers: What More Can We Do? / A. Stanek, G. Mosti, T.S. Nematillaevich [et al] – Text : visual // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, №19.

255. Suchkov, I.A. Course duration for venoactive-drug treatment in chronic venous disease / I.A. Suchkov, R.E. Kalinin, A.A. Kamaev, N.D. Mzhavanadze – Text : visual // *Phlebology*. – 2021. – Vol. 28, №1. – P. 26.

256. Sun, C.-R. Clinical Guidelines on Compression Therapy in Venous Diseases / C.-R. Sun, M.-Y. Liu, Q.-H. Ni [et al] – Text : visual // *Annals of Vascular Surgery*. – 2025. – Vol. 110. – Pt B. – P. 183–203.

257. Tan, M.K.H. Postsclerotherapy compression: A systematic review / M.K.H. Tan, S. Salim, S. Onida, A.H. Davies – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2021. – Vol. 9, №1. – P. 264–274.

258. Tan, M. Compression therapy in the management of varicose veins / M. Tan, T. Urbanek, E. Rabe [et al] – Text : visual // *Phlebology*. – 2024. – Vol. 39, №4. – P. 276–279.

259. Tan, M. Management of venous leg ulcers / M. Tan, F. Lurie, H. Bauza Moreno [et al] – Text : visual // *Phlebology*. – 2024. – Vol. 39, №7. – P. 488–491.

260. Torkamani, A. The personal and clinical utility of polygenic risk scores / A. Torkamani, N.E. Wineinger, E.J. Topol – Text : visual // *Nature Reviews Genetics*. – 2018. – Vol. 19, №9. – P. 581–590.

261. Traboulsi, E.I. Lymphedema-distichiasis syndrome and FOXC2 gene mutation / E.I. Traboulsi, K. Al-Khayer, M. Matsumoto [et al] – Text : visual // American Journal of Ophthalmology. – 2002. – Vol. 134, №4. – P. 592–596.

262. Travers, J.P. Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content / J.P. Travers, C.E. Brookes, J. Evans [et al] – Text : visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 1996. – Vol. 11, №2. – P. 230–237.

263. Ulloa, J. Phlebolympheidema: an up-to-date review / J. Ulloa, S. Cifuentes, A. Figueroa [et al] – Text : visual // Phlebolympheidology. – 2021. – Vol. 28. – P. 49–60.

264. Ulloa, J.H. The place of micronized purified flavonoid fraction in the management of chronic venous disease from an international guidelines' perspective / J.H. Ulloa, S. Cifuentes, A. Solano, V. Figueroa – Text : visual // Phlebolympheidology. – 2022. – Vol. 29, №1. – P. 3–8.

265. Velden, S.K. van der. Five-year results of a randomized clinical trial of conventional surgery, endovenous laser ablation and ultrasound-guided foam sclerotherapy in patients with great saphenous varicose veins / S.K. van der Velden, A.A.M. Biemans, M.G.R. de Maeseneer [et al] – Text : visual // The British Journal of Surgery. – 2015. – Vol. 102, №10. – P. 1184–1194.

266. Veverková, L. Analysis of surgical procedures on the vena saphena magna in the Czech Republic and an effect of Detralex during its stripping / L. Veverková, J. Kalac, V. Jedlicka, J. Wechsler – Text : visual // Rozhledy v Chirurgii. – 2005. – Vol. 84, №8. – P. 410–412, 414–416.

267. Vlajinac, H.D. Body mass index and primary chronic venous disease: a cross-sectional study / H.D. Vlajinac, J.M. Marinkovic, M.Z. Maksimovic [et al] – Text : visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2013. – Vol. 45, №3. – P. 293–298.

268. Vos, T. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / T. Vos, S.S. Lim, C. Abbafati [et al] – Text : visual // Lancet. – 2020. – Vol. 396, №10258. – P. 1204–1222.

269. Vuylsteke, M.E. An Epidemiological Survey of Venous Disease Among General Practitioner Attendees in Different Geographical Regions on the Globe: The Final Results of the Vein Consult Program / M.E. Vuylsteke, R. Colman, S. Thomis [et al] – Text : visual // *Angiology*. – 2018. – Vol. 69, №9. – P. 779–785.

270. Wallace, T. Long-term outcomes of endovenous laser ablation and conventional surgery for great saphenous varicose veins / T. Wallace, J. El-Sheikha, S. Nandhra [et al] – Text : visual // *The British Journal of Surgery*. – 2018. – Vol. 105, №13. – P. 1759–1767.

271. Wand, H. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies / H. Wand, S.A. Lambert, C. Tamburro [et al] – Text : visual // *Nature*. – 2021. – Vol. 591, №7849. – P. 211–219.

272. Wang, X. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease / X. Wang, R.A. Khalil – Text : visual // *Advances in Pharmacology*. – 2018. – Vol. 81. – P. 241–330.

273. Watanabe, K. Functional mapping and annotation of genetic associations with FUMA / K. Watanabe, E. Taskesen, A. van Bochoven, D. Posthuma – Text : visual // *Nature Communications*. – 2017. – Vol. 8, №1. – P. 1826.

274. Whiteley, M.S. No significant difference between 1940 and 1470 nm in endovenous laser ablation using an in vitro porcine liver model / M.S. Whiteley, A.C. Cross, V.C. Whiteley – Text : visual // *Lasers in Medical Science*. – 2022. – Vol. 37, №3. – P. 1899–1906.

275. Williams, A. A review of the evidence for adjustable compression wrap devices / A. Williams – Text : visual // *Journal of Wound Care*. – 2016. – Vol. 25, №5. – P. 242–247.

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

277. Wolosowicz, M. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Therapeutic Target: Insights into Molecular Pathways and Clinical Applications / M. Wolosowicz, S. Prokopiuk, T.W. Kaminski – Text : visual // *Pharmaceutics*. – 2025. – Vol. 17, №11.

278. Woodside, K.J. Morphologic characteristics of varicose veins: Possible role of metalloproteinases / K.J. Woodside, M. Hu, A. Burke [et al] – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2003. – Vol. 38, №1. – P. 162–169.

279. Wright, D. Post Ablation Superficial Thrombus Extension (PASTE) into the common femoral vein as a consequence of endovenous ablation of the great saphenous vein / D. Wright, N. Morrison, C. Recek, F. Passariello – Text : visual // *Acta Phlebologica*. – 2010. – Vol. 11. – P. 59–64.

280. Wu, B. Sulodexide for treating venous leg ulcers / B. Wu, J. Lu, M. Yang, T. Xu – Text : visual // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Vol. 2016, №6.

281. Wysocki, A.B. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 / A.B. Wysocki, L. Staiano-Coico, F. Grinnell – Text : visual // *The Journal of Investigative Dermatology*. – 1993. – Vol. 101, №1. – P. 64–68.

282. Xinxin, Z. Research progress of connexin 43 in cardiovascular diseases / Z. Xinxin, H. Pan, L. Qiao – Text : visual // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2025.

283. Yang, L. The clinical outcome of a one-stop procedure for patients with iliac vein compression combined with varicose veins / L. Yang, J. Liu, H. Cai, Y. Liu – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2018. – Vol. 6, №6. – P. 696–701.

284. Ye, S. Venous Thrombosis Prophylaxis after Endovenous and Open Surgery for Varicose Veins: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / S. Ye, J. Chen, J. Ju, L. Yang – Text : visual // *Vascular and Endovascular Surgery*. – 2025. – P. 15385744251410004.

285. Zarbock, A. Leukocyte ligands for endothelial selectins: specialized glycoconjugates that mediate rolling and signaling under flow / A. Zarbock, K. Ley,

R.P. McEver, A. Hidalgo – Text : visual // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, №26. – P. 6743–6751.

286. Zhu, M. New insights of epigenetics in vascular and cellular senescence / M. Zhu, Q. Ding, Z. Lin [et al] – Text : visual // *Journal of Translational Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 9, №4. – P. 239–248.

287. Zollmann, M. Recurrence types 3 years after endovenous thermal ablation in insufficient saphenofemoral junctions / M. Zollmann, C. Zollmann, P. Zollmann [et al] – Text : visual // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2021. – Vol. 9, №1. – P. 137–145.

288. Zolotukhin, I.A. Prevalence and Risk Factors for Chronic Venous Disease in the General Russian Population / I.A. Zolotukhin, E.I. Seliverstov, Y.N. Shevtsov [et al] – Text : visual // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2017. – Vol. 54, №6. – P. 752–758.

289. Zolotukhin, I. Monocyte chemoattractant protein 1 plasma concentration in blood from varicose veins decreases under venoactive drug treatment / I. Zolotukhin, O. Golovanova, O. Efremova, V. Golovina, E. Seliverstov – Text : visual // *International Angiology*. – 2022. – Vol. 41, № 6. – P. 457–463.