

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.И. ЕВДОКИМОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МИНАЕВ АНТОН ВАЛЕРЬЕВИЧ

**ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЕНОЗНОЙ СТЕНКИ
ДЛЯ ПРОГНОЗА И ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ
КОНЕЧНОСТЕЙ**

1.5.4. Биохимия

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Вавилова Татьяна Павловна.

Научный консультант:

Заслуженный врач РФ,

доктор медицинских наук, профессор

Дибиров Магомед Дибирович

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Эпидемиология и факторы риска варикозной болезни нижних конечностей.	13
1.2. Биохимические основы патогенеза варикозного расширения вен нижних конечностей.....	23
1.3. Биохимические маркеры варикозного расширения вен нижних конечностей	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	33
2.1. Общая характеристика участников исследования.....	33
2.2. Методы клинического исследования	33
2.3. Подготовка биоптатов вен для исследования	39
2.4. Биохимические исследования плазмы крови и образцов ткани.....	40
2.5. Статистическая обработка материала	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	45
3.1. Этиопатогенетический анализ факторов риска развития варикозной болезни нижних конечностей	45
3.2. Результаты анализа образцов крови у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей	53
3.3. Исследование биохимических показателей в биоптатах вен у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей	58
3.3.1. Результаты исследования энергетического потенциала клеток венозной стенки у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей	58
3.3.2. Результаты исследования целостности венозной стенки у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей на различных стадиях хронической венозной недостаточности.	63
3.3.3. Результаты исследования фибринолитического потенциала вен у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей на различных стадиях заболевания	67
3.3.4. Результаты исследования развития воспалительной реакции в варикозно расширенных участках вен на различных стадиях хронической венозной недостаточности	69

3.3.5. Исследование роли маркеров иммунологических реакций в варикозно расширенных участках вен у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей.....	71
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	79
ВЫВОДЫ	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	82
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	83
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	85
ПРИЛОЖЕНИЯ	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) является достаточно распространенной проблемой, особенно в высокоразвитых странах и промышленных регионах (Казаков М.С. и др., 2017; Конева М.И. и др., 2021; Кунанбаева К.О. и др., 2021; Robertson L. et al., 2008). По данным многочисленных работ, данная патология выявляется до 1/3 населения с незначительным преобладанием у женщин (Кириенко А.И. и др., 2015; Закирова Г.Э. и др., 2018; Комарова Л.Н. и др., 2021; Shabani Varaki E. et al., 2018; Evans C.J. et al., 1999; Rabe E. et al., 2003, 2012; Carpentier P.H. et al., 2004; Zahariev T. et al., 2009). Факторами риска являются ожирение (Willenberg T. et al., 2010), женский пол и беременность (Carpentier P.H. et al., 2004; Robertson L. et al., 2008), наследственный характер и возраст (Dindelli M. et al., 1993; Rabe E. et al., 2003, 2012; Fiebig A. et al., 2010; Carpentier P.H. et al., 2004). В настоящее время отмечается омоложение пациентов с ВБНК (Шевченко Ю.Л. и др., 2013; Кириенко И.А. и др., 2015; Белоусова О.В. и др., 2016; Зубко А.В. и др., 2018; Конева М.И. и др., 2021; Zolotukhin I. et al., 2017).

Этиология венозной недостаточности остается до сих пор не до конца выясненной. Клапанная недостаточность и рефлюкс долгое время считались решающими в формировании варикозно расширенных вен (Corcos L. et al., 2000). В других исследованиях предполагают, что воспаление может быть основополагающим звеном в патогенезе венозной недостаточности (Raffetto J.D., Khalil R.A., 2008; Lim C.S., Davies A.H., 2009; Rabe E., Pannier F., 2012). В конечном итоге заболевание завершается образованием незаживающих язв, что обуславливает социально значимый характер изучаемой патологии. Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день ни один из хирургических методов лечения ВБНК при различных стадиях декомпенсации не может полностью решить проблему лечения данной патологии (Комарова Л.Н. и др., 2018; Дибиров М.Д. и др., 2020; Черняго Т.Ю. и др., 2021).

Многочисленные работы указывают на возможность участия факторов

роста, высвобождаемых макрофагами, провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ и молекул адгезии в этиологии варикозного расширения вен (Sayer G.L., Smith P.D., 2004; Sprague A.H., Khalil R.A., 2009). В результате воспалительных изменений эндотелиальный слой вены дегенерирует до деформированной, фрагментарной структуры (Кириенко А.И. и др., 2012; Богачев В.Ю., 2012; Комарова Л.Н. и др., 2018; Конева М.И., 2021; Elsharawy M.A. et al., 2007). Согласно исследованиям ряда авторов, эндотелиальные клетки выделяют множество медиаторов воспаления и факторов роста, таких как фактор фон Виллебранда (Lim C.S., Davies A.H., 2009), остеопротегерин (Tisato V. et al., 2012), факторы, индуцирующие пролиферацию гладких мышц – простагландин F2 α , фактор роста фибробластов- β (Schuller-Petrovic S. et al., 1997), молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), молекулы адгезии тромбоцитов в эндотелиальных клетках-1 (PECAM-1) (Khaleel M.S. et al., 2012). Другой важной особенностью несостоятельных вен является повышенный ангиогенез, сопровождающийся повышенной проницаемостью сосудов (Gomez I. et al., 2013). Следовательно, как только эндотелиальный барьер повреждается, его антикоагулянтные свойства теряются и обнажается прокоагуляционный слой перицитов (Juchem G. et al., 2010; Nees S. et al., 2013). Лейкоциты прилипают к стенке капилляра и закупоривают сосуды, высвобождая протеолитические ферменты и токсические метаболиты (Agu O. et al., 2002).

Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор нет ясности в отношении роли ферментных систем и белков иммунной защиты в этиологии этого заболевания, также мало работ по цитокиновому профилю при варикозе.

В связи с этим проведение исследований по выяснению роли ряда ключевых метаболитов в патогенезе варикозной болезни, в основе которых лежит определение данных показателей в варикозно деформированных участках подкожных вен нижних конечностей у пациентов разных классов заболевания, представляется крайне актуальным (Тодуа Ф.И. и др., 2015; Вавилова Т.П. и др., 2018; Минаев А.В. и др., 2019, 2020; Петриков А.С. и др., 2019; Grudzińska E. et al.,

2019). При этом необходим персонифицированный подход к пациентам с ВБНК с учётом биохимических аспектов патогенеза заболевания и стадии декомпенсации (Максимов М.Л. и др., 2018; Калинин Р.Е. и др., 2018; Петриков, А.С., 2019; Дибиров М.Д. и др., 2020).

Степень разработанности темы

В последнее время уделяется значительное внимание изучению у пациентов с ВБНК в плазме крови ряда биохимических показателей, которые отражают изменения в метаболических и иммунных процессах (Кожевникова Л.М., 2017; Вавилова Т.П. и др., 2019; Davydov V.V. et al., 2018). В отечественной и зарубежной литературе имеется достаточно данных об исследовании у пациентов с ВБНК в плазме крови таких показателей как гидроксипролин, эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов, гликопротеины, спектр различных ферментов (Cazaubou M. et al., 2001; Кузнецов О.Е. и др., 2009; Вавилова Т.П. и др., 2018; Калинин Р.Е. и др., 2018). Вместе с тем содержание ключевых показателей, отражающих интенсивность метаболических процессов, и активность факторов гуморального иммунитета непосредственно в варикозно трансформированной венозной стенке практически не изучены.

Цель исследования: изучить биохимические особенности венозной стенки пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей на различных стадиях хронической венозной недостаточности для прогноза развития и оценки эффективности лечения.

Задачи исследования

1. Выявить этиопатогенетические факторы риска развития варикозной болезни нижних конечностей.

2. Установить у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей энергетический потенциал клеток венозной стенки по активности лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и креатинкиназы.

3. Определить целостность венозной стенки у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей на различных стадиях хронической венозной недостаточности по количеству холестерина, активности аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы.

4. Выявить фибринолитический потенциал вен по количеству D-димера у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей на различных стадиях заболевания.

5. Оценить степень развития воспалительной реакции в варикозно расширенных участках вен на различных стадиях хронической венозной недостаточности по уровню фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-1 β .

6. Изучить у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей роль маркеров иммунологических реакций в варикозно расширенных участках вен по количеству иммуноглобулинов А, G, М.

7. Выделить биохимические предикторы развития варикозной болезни нижних конечностей по показателям плазмы крови и биоптатов вен у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей.

Научная новизна

Установлены биохимические основы заболевания вен нижних конечностей по уровню фактора некроза опухоли- α , D-димера, холестерина, интерлейкина-1 β , иммуноглобулинов А, G, активности аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и креатинкиназы, что позволяет проанализировать современные подходы к лечению данной патологии с учётом выявленных метаболических сдвигов.

Увеличение уровня D-димера в плазме крови и биоптатах вен является предиктором развития заболевания вен нижних конечностей.

Получены доказательства, что колебания уровня хлора в плазме крови от верхних до нижних пределов нормы могут являться точным критерием диагностики острой и хронической стадии развития заболевания вен нижних конечностей.

Поздняя стадия развития заболевания вен нижних конечностей характеризуется признаками кислородной недостаточности в плазме крови на фоне снижения количества эритроцитов и, как следствие, уровня гемоглобина, а в клетках вен нижних конечностей усилением реакций гликолиза и глюконеогенеза наряду со снижением энергетического потенциала.

Теоретическая и практическая значимость работы

Была разработана новая концепция учета повреждения стенки венозного клапана у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей, и установлена взаимосвязь полученных результатов с классом заболевания. Демонстрация лейкоцитарно-эндотелиального клеточного взаимодействия, опосредованная каскадом биохимических реакций, является важным шагом в выяснении этиологии хронического заболевания вен. Выявленные факторы риска – курение и профессиональная деятельность – могут быть связаны с появлением и развитием хронической венозной недостаточности.

Были получены теоретические результаты в области биохимии, которые вошли в основу учебной образовательной программы по дисциплине «Биологическая химия» ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России по специальности 31.05.01 «Лечебное дело».

Методология и методы исследования

Комплексное обследование больных включало в себя сбор жалоб пациентов, данных анамнеза, физикальное обследование, ультразвуковое дуплексное ангиосканирование, выполнялись стандартные клиничко-лабораторные исследования крови. Пациентам, включенным в исследование, была выполнена плановая комбинированная флебэктомия: кроссэктомия, стриппинг, минифлебэктомия и перевязка несостоятельных перфорантных вен. Во время оперативного вмешательства были получены варикозно трансформированные фрагменты большой подкожной вены в средней трети бедра. Из полученных фрагментов были приготовлены гомогенаты. В биоптатах венозной стенки

спектрофотометрическим методом определяли активность креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и количество холестерина. Методом иммуноферментного анализа в полученных образцах исследовали количество интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α , иммуноглобулинов А, G, М и D-димера.

Положения, выносимые на защиту

1. При исследовании модели венозной гипертензии на ранней стадии заболевания было установлено развитие лейкоцитарно-эндотелиальной каскадной биохимической реакции.

2. Факторы, запускающие адгезию и миграцию лейкоцитов в венозном эндотелии, связаны со снижением энергетического потенциала клеток, развитием гипоксии и повреждением клеточных мембран. Гипоксия активирует эндотелиальные клетки, а снижение напряжения на венозной стенке может способствовать адгезии лейкоцитов.

3. Изменения в венозных клапанах, вызванные воспалительным процессом, являются ключевым фактором в развитии варикозного расширения. Связь между дисфункцией и ремоделированием вен включает раннюю активацию асептического воспаления, которое запускает клеточные и ферментативные процессы.

4. Колебания уровня D-димера и ионов хлора в плазме крови имеют прямую положительную взаимосвязь со степенью поражения венозной стенки сосудов.

Уровень внедрения результатов исследования

Результаты данной работы внедрены в педагогический процесс при проведении практических занятий по биологической химии и хирургическим болезням студентам лечебного факультета, чтении лекций, а также в научных исследованиях на кафедрах биологической химии, хирургических болезней и клинической ангиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский

государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в практическую деятельность 16 отделения сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы».

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность результатов данного диссертационного исследования определяется достаточным материалом комплексного исследования, а также использованием автором современных клинических и биохимических методов, необходимых для решения поставленных задач. Обследован 141 пациент, и изучен ряд биохимических показателей биоптатов варикозно деформированных вен и плазмы крови методами спектрофотометрического и иммуноферментного анализов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили в соответствии с методами, принятыми в вариационной статистике с применением программы «Statistica 13.3» (TIBCO, США). Полученные данные оформлены в виде таблиц и рисунков.

Результаты диссертационной работы освещены в печати и доложены на научных конференциях:

1. Девятая Российская научно-практическая конференция с международным участием «Здоровье человека в XXI веке», Казань, 2017;

2. 72-ая Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 100-летию со дня рождения почётного профессора ЯГМУ, заслуженного врача РФ Ярыгина Н.Е., Ярославль, 2018;

3. XXXX Итоговая научная конференция общества молодых учёных МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, 2018;

4. Двенадцатая Российская научно-практическая конференция с международным участием «Здоровье человека в XXI веке», Казань, 2020.

Диссертация апробирована на совместном заседании кафедр биологической химии, общей и биоорганической химии, нормальной физиологии и медицинской физики, хирургических болезней и клинической ангиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2021).

Публикации по теме исследования

Всего по материалам диссертационной работы опубликовано 14 научных работ, из которых 5 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.

Степень личного участия в работе

Автор самостоятельно проанализировал современные источники литературы, посвящённые данной теме, выполнил все заявленные лабораторные исследования, оформил необходимую первичную документацию, выполнил статистическую обработку полученных результатов, провёл их анализ. Автором обследован 141 пациент (анализ историй болезни, участие в заборе материала для исследования). В ходе исследования образцов клинического материала автором освоены биохимические методы исследования (иммуноферментный анализ, спектрофотометрический метод).

Объём и структура работы

Текст диссертации изложен на 120 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов,

результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 269 источников: 118 отечественных и 151 зарубежных. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 20 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и факторы риска варикозной болезни нижних конечностей

В современном мире одним из наиболее распространённых хронических заболеваний является варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) (Савельев В.С. с соавт., 2001; Аскерханов Р.П., 2010; Дибиров М.Д., 2015; Pannier F., Rabe E., 2015). По данным целого ряда исследований в нозологическом спектре заболеваний вен превалирует варикозная болезнь (71,0%) (Evans C.J. et al., 1999; Carpentier P.H. et al., 2004; Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., 2007; Савельев В.С. с соавт., 2012; Кириенко А.И. с соавт., 2015; Labropoulos N., 2019).

ВБНК отличается нарастающим характером течения, вызывая необратимые поражения поверхностных, коммуникационных и глубоких вен, затрагивая кожу, нервную ткань и мышцы (Cornu Thenard A. et al., 1994; Bergan J.J. et al., 2006; Оклея Д.В., Штрыголь С.Ю., 2009; Савельев В.С. с соавт., 2012).

Исследования последних лет показывают, что распространённость ВБНК значительно возросла (Дибиров М.Д., 2014; Lee A.J. et al., 2015; Золотухин И.А. с соавт., 2016; Nicolaidis A.N., Labropoulos N., 2019). Так, в 20–80-х годах XX века варикозную болезнь выявляли лишь у 14–26% населения, а на сегодняшний день данную патологию диагностируют уже у 25–65% лиц (Maffei F.H.A. et al., 1986; Кириенко А.И. с соавт., 2012, 2015; Дибиров М.Д., 2015; Wittens C., 2015; Zolotukhin I. et al., 2017; Закирова Г.Э. с соавт., 2018).

В 2012 году учёные в своём исследовании уделили должное внимание изучению диагностики, а также лечению хронических заболеваний вен нижних конечностей (ХЗВНК) (Савельев В.С. с соавт., 2012). Авторы обследовали мужчин и женщин в соотношении 1:4.3 и пришли к выводу, что мужчины впервые обращаются к врачу-хирургу через 10 лет с момента возникновения заболевания, а женщины на более поздних стадиях заболевания (в среднем спустя 15 лет).

По данным ряда исследователей, в г. Москва данная патология диагностирована у 62–67,5 % работающего контингента, распространённость которой значительно увеличивается с возрастом (Богданов А.Е., Золотухин И.А., 1993; Шиманко А.И. с соавт., 2009; Чекмарева И.А. с соавт., 2018). В научных работах отечественные и зарубежные авторы установили, что у пациентов старше 70 лет ВБНК встречается в 6–10 раз чаще, нежели у молодых лиц в возрасте 30 лет (Гавриленко А.В., Вахратьян П.Е., 2008; Дибиров М.Д., 2008; Mironiuc A. et al., 2011; Rabe E., Pannier F., 2012; Минаев А.В., 2017).

Изучая распространённость варикозной болезни у мужчин в зависимости от возраста, учёные пришли к выводу, что с возрастом частота встречаемости ВБНК значительно возрастала. Так, у лиц до 40 лет она составляла примерно 3%, у мужчин старше 70 лет распространённость уже увеличивалась до 40% (Кириенко А.И. с соавт., 2007; Селиверстов Е.И. с соавт., 2016). При анализе гендерной особенности распространения варикозной болезни ученые установили, что женщины страдают данной патологией значительно чаще мужчин: частота встречаемости ВБНК у женщин в возрасте от 30 до 40 лет достигала 20%, а после 70 лет превышала 50% (Аскерханов Р.П., 1973; Zicot M. 1999; Савельев В.С. с соавт., 2001, 2004; Langer R.D. et al., 2005; Яшин Ф.С., 2009; Закирова Г.Э. с соавт., 2018; Комарова Л.Н. с соавт., 2021).

По данным В.С. Савельева с соавт. (2012), у 40,4% обследованных пациентов обнаружена выраженная хроническая венозная недостаточность, проявляющаяся отёками и трофическими расстройствами. Осложнения варикозной болезни, как правило, ведут к временной утрате трудоспособности у 10–12% пациентов, причём у 1–3% пациентов наступает стойкая утрата трудоспособности (Савельев В.С. с соавт., 2001, 2012; Дибиров М.Д., 2012; Богачев В.Ю., 2014).

По данным ряда авторов ВБНК характеризуется неравномерным увеличением длины, просвета вен и их извитостью, а в тех участках, где стенка вены наиболее истончена, образованием узлов (Huisman L.C. et al., 2013; Крайнюков П.Е., 2014; Машенко Ю.В. с соавт., 2014; Davydov V.V. et al., 2018).

Увеличение распространённости ХЗВНК на фоне увеличения возраста в условиях влияния одних и тех же дополнительных факторов риска, наиболее активно проявляющие себя особенно в последние десятилетия, подтверждают практически все изученные эпидемиологические исследования (Дибиров М.Д. с соавт., 2006; Nisio M. et al., 2007; Кириенко А.И. с соавт., 2007; Роднянский Д.В. с соавт., 2008; Ghaderian S.M., Khodaii Z., 2012; Krysa J. et al., 2012; Золотухин И.А. с соавт., 2016; Минаев А.В., 2017).

Несмотря на значительное количество научных работ по изучению этиологии ВБНК, данный момент остаётся невыясненным до конца (Аскерханов Р.П., 2010; Швальб П.Г. с соавт., 2010; Колобова О.И. с соавт., 2015; Комарова Л.Н. с соавт., 2018; Максимов М.Л. с соавт., 2018). В отечественной, а также зарубежной литературе представлен целый ряд факторов, которые играют ключевую роль в развитии этого заболевания (Бибиков В.Ю., 2004; Оболенский В.Н. с соавт., 2009; Крайнюков П.Е., 2014; Эктова М.В. с соавт., 2014; Rabe E. et al., 2014; Зубко А.В. с соавт., 2018).

Многие авторы определили факторы, увеличивающие вероятность возникновения ВБНК. К таким факторам отнесли: наследственность, женский пол, многократные беременности, возраст, высокий рост, малоподвижный образ жизни, избыточную массу тела и нарушения в работе кишечника (Константинова Г.Д., Донская Е.Д., 2000; Тоштемирова З.М. с соавт., 2009; Кириенко А.И. с соавт., 2012, 2015; Дибиров М.Д., 2014; Перепелкина Н.Ю., Бизменов И.М., 2014; Маризоева М.М. с соавт., 2017). Рядом авторов также выявлена достаточно высокая распространённость хронических заболеваний вен у людей, работающих на промышленных предприятиях (Перепелкина Н.Ю., Бизменов И.М., 2014).

Варикозная болезнь чаще всего затрагивает вены нижних конечностей, в связи с этим очевидна её связь с прямохождением (Аскерханов Р.П., 2010; Вахитов М.Ш., Большаков О.П., 2011).

Проведённые исследования Н.Ю. Перепелкиной в 2014 году показали некоторые медицинские особенности варикозной болезни: гендерные различия (преобладание у женщин); омоложение данной патологии (31,9% пациентов —

это лица молодого и среднего возраста); высокий «стаж» заболевания; непрерывно прогрессирующее течение варикозной болезни и высокий риск возникновения рецидивов у 41% лиц. Также автор акцентировала внимание на социальных особенностях пациентов с варикозной болезнью. Так, преобладание было выявлено среди среднего специального образования – у 50,1%, а также у людей рабочих профессий – 34,0%; 23,2% – работающие в отрасли промышленности; проживание в собственной квартире – 36% или в частном доме – 56%; хорошие жилищно-бытовые условия – у 47% и находящиеся в браке – 71,4%.

Одними из факторов высокого риска развития варикозной болезни (в 1,3–1,5 раза чаще) считается избыточный вес, а также высокие цифры распространения данной патологии выявлены у людей, испытывающих на работе чрезмерные ортостатические нагрузки (Эктова М.В. с соавт., 2014; Яйцева Т.Э. с соавт., 2018). «Показано, что у людей, работающих в офисе, также отмечается повышенный риск развития варикозной болезни (в 1,56 раза)» (Rayssiguier Y. et al., 1993).

Самой первой теорией развития варикозной болезни является теория клапанной недостаточности. Приверженцы данной теории считают, что причина развития варикозной болезни – отсутствие или недоразвитие клапанного аппарата вен (Mahmoud A. et al., 2002). Другие же авторы объёмную роль отводят лимфоидной инфильтрации стенок вен (Dodd H., Cockett F.B., 1956; Jacob T. et al., 2005).

Существует большое количество работ по исследованию стартовых механизмов возникновения варикозной болезни, но на сегодняшний день преимущественное большинство исследователей являются приверженцами полиэтиологической концепции (Савельев В.С. с соавт., 2001; Шулутко А.М. с соавт., 2003; Кириенко А.И. с соавт., 2012; Dharmarajah V. et al., 2014; Минаев А.В. с соавт., 2017). «Ряд учёных придерживаются мнения о значительном воздействии патологического вено-венозного рефлюкса и венозной гипертензии, приводящих к нарушению оттока венозной крови и приводят к трансформации стенки вен»

(Стойко Ю.М. с соавт., 2002; Кондратенко Г.Г. с соавт., 2006; Allaert F.A., 2012; Birdina J. et al., 2017).

Многие исследователи считают, что предрасполагающие факторы риска ВБНК врождённые, вследствие чего они не способны претерпевать изменения и при некоторых ситуациях способствуют развитию ВБНК (Vlajinac H.D. et al., 2012; Перепелкина Н.Ю., Бизменов И.М., 2014; Аскерханов Р.П., 2017; Казаков М.С., 2017). К вышеупомянутым предрасполагающим факторам исследователи относят конституционные факторы, а также весомую роль играют наследственные морфологические особенности строения соединительной ткани венозной стенки (Janowski K. et al., 2007; Вахитов М.Ш., Большаков О.П., 2011; Krysa J. et al., 2012; Мащенко Ю.В. с соавт., 2014; Яйцева Т.Э. с соавт., 2018).

«Немаловажное место в возникновении варикозной болезни занимает анатомо-физиологического строение: стадия редукции первичной венозной сети, удалённость нижних конечностей человека от сердца, вертикальное положение тела, воздействие на вены повышенного гидростатического давления, малое количество клапанов в венах, а также локализация подкожных вен внефасциально» (Азизов Г.А., 2006; Аскерханов Р.П., 2010; Manello F. et al., 2014; Engbers M.J. et al., 2015).

На основании морфологических исследований в конце XX века были предложены новые положения (Богачев В.Ю., 2012). Так, установлено, что в основе повреждения клапанного аппарата вен лежит лейкоцитарная (макрофаги/моноциты) агрессия (Дибиров М.Д., 2008; Simovart H.E. et al., 2010). Как следствие, укорачиваются створки клапанов, приводя к эрозии эндотелиального слоя, а также к значительному утолщению субэндотелиального слоя (Kirsch D. et al., 2000; Bergan J.J. et al., 2006; Gurevich D.V. et al., 2021; Raffetto J.D., Khalil R.A., 2021). Гидродинамические изменения формируют гипертрофию основания клапана, происходят изменения в синусах, сморщивается и утолщается свободный край створок – это приводит к расширению и повреждению мышечно-эластического кольца клапанов, впоследствии расходятся клапанные створки и возникает рефлюкс (Mahmoud A. et al., 2002; Sam R.C. et al.,

2004; Bergan J.J. et al., 2006). Все же на сегодняшний день нет единого мнения о том, какой из факторов приводит к возникновению недостаточности клапанов: лейкоцитарная агрессия или слабость венозной стенки с расхождением комиссур (Liu Y.C. et al., 2011; Шанаев И.Н., 2020). Некоторые исследователи считают, что важную роль играют оба механизма (Oehmcke S. et al., 2009).

В своём исследовании З.М. Тоштемирова (2009) описала огромное влияние на возникновение ВБНК уменьшения частоты циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника пациента (брадиэнтерии) ниже 7 раз в неделю, которое она диагностировала у 95% больных варикозом, в то время как семейную предрасположенность она выявила у 52% обследованных пациентов.

Преимущественное большинство эпидемиологических исследований говорит о том, что одним из основополагающих факторов риска развития варикозной болезни является женский пол (Бредихин Р.А., Игнатъев И.М., 2002; Staffa R., 2002). Проведенное исследование 1566 человек от 18 до 64 лет, проживающих в Великобритании, показало незначительное преобладание признаков варикозной болезни у 40% мужчин против 32% женщин (Evans C.J. et al., 1999).

В 1999 году Zicot M. провёл исследование о влиянии беременностей на распространённость варикозной болезни и установил, что беременность — это «критический период испытания «на прочность» венозной системы нижних конечностей» (Zicot, M., 1999). Согласно результатам, полученным Zicot M., около 30% в первый раз появившихся варикозно расширенных вен диагностируют именно во время беременности.

Ряд других исследователей, в область научных интересов которых входило изучение влияния данного фактора риска, также установили положительную корреляционную связь между появлением ВБНК и беременностью (Новиков Б.Н., 2011; Vlainas H.D., Radak D.J. et al., 2012). Причиной возникновения варикозной болезни у беременных является компрессия подвздошных вен и увеличение объёма крови в нижних конечностях (Новиков Б.Н., 2011; Dobrokhotova Yu.E. et al., 2020). Важная роль отводится влияниям гормонов, которые способны

понижать венозный тонус (Somers P., Knaapen M., 2006). Исследования учёных из Новой Зеландии показали, что распространённость варикозной болезни среди женщин европейского происхождения была прямо пропорционально связана с числом беременностей, однако у женщин Маори (коренного населения) число беременностей положительно коррелировало непосредственно с тяжестью заболевания (скоростью прогрессирования), а не с распространённостью (Venturi M. et al., 1996; Bignamini A.A., Matuška J., 2020). Другие исследователи показали данную закономерность в возрастной группе женщин 24–35 лет и значительный рост заболеваемости варикозной болезни у женщин, родивших более одного ребёнка, по сравнению с нерожавшими женщинами или имевшими одну беременность (Abramson J.H., Abramson Z.H., 2005).

В научных работах также изучено влияние образа жизни и характера работы на возникновение варикозной болезни (Nisio M. Di et al., 2007). Показано, что распространённость варикозной болезни выше у людей, работающих в сфере обслуживания и продовольствия, в сравнении с офисными работниками, а также у 60% женщин, работающих продавцами в магазинах, и у женщин, которые стоя на ногах проводят весь рабочий день (Stvrtinova V. et al., 1991; Kontosic I. et al., 2000).

По данным других авторов ВБНК часто выявляется у спортсменов (Науменко Э.В., Хадарцев А.А., 2013; Барышникова Е.С., 2017; Палютин М.А., Курьянович Е.Н., 2019). По результатам их исследований у 50–70% спортсменов имеются выраженные изменения со стороны венозной системы, которые проявляются уже на начальной стадии тренировочного процесса (Фудин Н.А. с соавт., 2011; Науменко Э.В., Хадарцев А.А., 2013; Небылицын Ю.С., Кондратьева В.И., 2016; Барышникова Е.С., 2017). Чаще всего атлеты, страдающие варикозной болезнью, предъявляют жалобы на косметический дефект, а также на клинические проявления хронической лимфовенозной недостаточности: утомляемость ног, отёки, наличие болевого синдрома и трофических язв нижних конечностей (Фудин Н.А. с соавт., 2011; Дибиров М.Д. с соавт., 2012; Науменко Э.В., Хадарцев А.А., 2013; Шиманко А.И. с соавт., 2017).

Была выдвинута теория развития варикозной болезни, согласно которой к варикозному расширению вен приводит высокое давление крови, образуя выпячивание ослабленной стенки вены по типу «пульсионного дивертикула». Проведённые исследования показали, что гидравлические толчки крови, образованные контракцией мышечных волокон голени, разрушают клапанный аппарат коммуникативных вен. В дальнейшем появляются боковые выбухания, увеличивается приток крови и постепенно повышается внутрисосудистое давление. Все вышеперечисленное способствует формированию варикозного перерождения вены (Stücker M. et al., 2000; Gohel M.C., Davies A.H., 2010; Потапов М.П., Ставер Е.В., 2013; Шайдаков Е.В. с соавт., 2014; Fefelov A.O., Lukashova N.A. et al., 2014; Дибиров М.Д., 2015).

Существует ещё одна теория, свидетельствующая о врождённой слабости соединительной ткани. Сторонники этой теории установили, что расширение вен и врождённые деформации скелета — это проявления дисфункции соединительной ткани, которые возникают с рождения и манифестируют в течение всей жизни (Колесник А.В. с соавт., 2017).

Нейротрофическая теория повествует о поражении нервного аппарата вен, возникающем в ответ на попадание инфекционных агентов и интоксикацию. Снижение тонуса вен в результате нарушения нервной проводимости является причиной дегенеративных изменений мышечно-эластических компонентов стенки сосуда, приводящим к возникновению варикозной болезни (Аскерханов Р.П., 1973).

Согласно теории старения, в венозной стенке людей пожилого возраста происходит атрофия сократительных элементов и снижение её тонуса. С возрастом теряется эластичность, возникают атрофические процессы в коже и тканях, которые окружают подкожные вены. По данным различных исследований усиление работы структур стенки вен по истечении определённого времени приводит к их раннему изнашиванию, а также к образованию варикозной деформации вен (Тальман И.М., 1961; Carvalho J.J., Apfel M.I., Cotta Pereira G., 1991; Мащенко Ю.В. с соавт., 2014).

Основоположником теории артериовенозных анастомозов является Pratt. Он выделил группу пациентов, у которых болезнь появилась внезапно, достаточно быстро прогрессировала и приводила к трофическим изменениям. Патогенетически исследователь объяснял это «работой артериовенозных анастомозов между артериями нижних конечностей и подкожными венами» (Комарова Л.Н. с соавт., 2018). Резкое повышение давления в подкожных венах в результате поступления в них артериальной крови способствует возникновению варикозной болезни (Boisseau M.R., de La Giclais V., 2004; Швальб П.Г. с соавт., 2010; Crawford J.M. et al., 2017).

Высокую распространённость заболеваний вен у женщин на фоне беременности, а также различных дисгормональных нарушений объясняет гормональная теория. Данные состояния оказывают расслабляющее действие на гладкую мышечную ткань венозной стенки, а также угнетают выработку гормона вазопрессина (Котлукова Т.В., 2000; Новиков Б.Н., 2011; Закирова Г.Э. с соавт., 2018).

Немаловажную роль в возникновении ВБНК имеет наследственность (Савельев В.С., Кириенко А.И., 2007; Ahti T.M. et al., 2010; Шевченко Ю.Л., 2013; Эктова М.В. с соавт., 2014). При условии наличия у обоих родителей ВБНК, риск выявления данного заболевания у их детей составляет 90%, для мужчин – 25% и для женщин – 62% соответственно. Если варикозной болезнью страдает один родитель или родители здоровы, то риск возникновения будет значительно ниже (20%) (Cornu Thenard A. et al., 1994; Dalsing M.C., 2007).

По данным ряда авторов показано, что наследственность, как фактор риска развития ВБНК установлена у 38% лиц по линии матери, по линии отца – 8%, чуть меньше по обоим родителям (6%) (Corcos L. et al., 2000; Carpentier P.H. et al., 2004; Schoevaerds J.C., Staelens I., 2007; Fiebig A., 2010). Исследователи рассматривают ВБНК, прежде всего, как генетически обусловленное заболевание, в основе которого лежит слабость мышечных и эластических волокон венозной стенки, что может вызывать расширение просвета, изменение формы и эластичности вены (Яблоков Е.Г. с соавт., 1999; Шевченко Ю.Л. с соавт., 2010;

Новиков Б.Н., 2011; Dhanarak N., Kanchanabat B., 2016). В настоящее время продолжается поиск материальных носителей, с помощью которых реализуется генетическая предрасположенность (Carpentier P.H. et al., 2004).

Патогенетической основой гемодинамической теории является венозная гипертензия, недостаточность клапанного аппарата магистральных вен, а также патологические вено-венозные сбросы (Burnand K., 2001; Савельев В.С. с соавт., 2004; Grudzińska E., Czuba Z.P., 2014). Наследственные факторы приводят к гемодинамически значимым нарушениям в глубоких венах, оказывают влияние на появление в них эктазии и недостаточности клапанного аппарата, приводят к повышению давления в венозной системе с возникновением «камер напряжения», а также к ретроградному кровотоку (Pfisterer L. et al., 2014). Впоследствии обнаруживаются «патологические вено-венозные пути с рефлюксом крови через сафено-поплитеальное, сафено-фemorальное соустья и перфорантные вены, приводящие к повышению давления в подкожных венах» (Naim Magda M., Elsharawy Mohamed A., 2005; Dharmarajah V., 2014; Farivar B.S. et al., 2019; Калинин Р.Е. с соавт., 2021). Вышеперечисленные изменения вызывают расширение вен и возрастание недостаточности клапанного аппарата, возникновение в поверхностных венах патологического депонирования крови (Стойко Ю.М. с соавт., 2002; Huisman L.C. et al., 2013). «Последняя стадия варикозной болезни характеризуется нарушением микроциркуляции, капиллярного стаза, артериоло-венозного шунтирования и аутоенсибилизации, приводящих к нарушениям трофики, дерматосклерозу и к другим осложнениям» (Сабельников В.В., Шулепова Е.К., 2001; Кошкин В.М. с соавт., 2006; Głowiczki P., 2011).

Использование биохимических методик и методов электронной микроскопии даёт возможность исследователям изучать сосудистые механизмы на различных уровнях (клеточном и молекулярном) (Grobéty J., Bouvier C.A., 1977; Богданов А.Е., Золотухин И.А., 1993; Азизов Г.А., 2006; Дибиров М.Д. с соавт., 2012; Кириенко А.И. с соавт., 2015; Birdina J. et al., 2017). В нормальных условиях, а также при патологических состояниях морфологические и физиологические

реакции венозной стенки определяются кооперативным взаимодействием клеточных типов: клетки, лейкоциты и клетки эндотелия, играющие важную роль в данном взаимодействии (Porto L.C. et al., 1995; Сазонов А.А., 2003; Raffetto J.D., Khal R.A., 2008; Schmid-Schonbein G.W. et al., 2008; Torres C. et al., 2020). Они окружают кровеносные сосуды одним слоем клеток, постоянно контролируя систему сосудов через выработку разных метаболитов, преобразующих функции других клеток (субстанции, факторы роста и др.) (Jacob T. et al., 2005; Janowski K. et al., 2007).

К большому сожалению, на сегодняшний день сохраняется достаточно сильный разброс в полученных результатах относительно вопросов по факторам риска возникновения варикозной болезни, описанных различными авторами (Gloviczki P., 2011; Голованова О.В., Кузнецов А.Н., 2015; Rabe E. et al., 2016; Комарова Л.Н. с соавт., 2018)

Таким образом, результаты современных эпидемиологических исследований подталкивают к пересмотру некоторых аспектов патогенеза варикозной болезни (Крайнюков П.Е., 2014; Дибиров М.Д. с соавт., 2016; Золотухин И.А. с соавт., 2016; Минаев А.В., 2018).

1.2. Биохимические основы патогенеза варикозного расширения вен нижних конечностей

Одной из актуальных проблем в настоящее время является изучение молекулярных патогенетических аспектов варикозно расширенных вен (Kakkos S.K. et al., 2003; Аскерханов Р.П., 2010; Сазонов А.Б. с соавт., 2011). Эндотелий сосудов продуцирует мультивалентные, локально действующие метаболиты, регулирующие работу различных клеток в механизме «кровь-венозная стенка» (Vita J.A., 2011; Manello F. et al., 2014; Комарова Л.Н. с соавт., 2018). Эндотелиальные клетки обладают достаточно выраженным уровнем метаболизма, они высокочувствительны к любым погрешностям в составе крови, в том числе, к её кислородному насыщению.

Исследователи посвятили значительное количество работ изучению особенностей функционирования варикозно расширенных вен (Дибиров М.Д. с соавт., 2006; Васильев А.Ю. с соавт., 2007; Oklu R. et al., 2012; Kurbatova L.A. et al., 2020). Вены, в отличие от артерий, затрачивают в 2 раза больше кислорода, при этом здоровые вены в отличие от варикозно деформированных используют кислород в 3 раза меньше, а глюкозы – в 2 раза меньше (Rayssiguier Y. et al., 1993). Используя метод электронной микроскопии в стенке варикозных вен, учёные обнаружили мало коллагена, выявлены структурные изменения его волокон в виде изгибания и фрагментации, а также увеличено количество протеогликанов и повышена активность ферментов лизосом (Naviarová Z. et al., 1999; Porto L.C. et al., 2002; Вавилова Т.П., 2014; Минаев А.В., 2018). Помимо этого показано, что происходит изменение количества простаноидов: повышается концентрация тромбоксана А₂ и простагландина Е₂, выполняющих проагрегатное и провоспалительное действие, а также снижается выработка простациклина, который препятствует тромбообразованию (Ascher E. et al., 2000; Heit J.A., 2005; Вавилова Т.П., 2014).

Исследователи при изучении реологических свойств венозной крови у пациентов с ВБНК обнаружили феномен гемоконцентрации в стоячем положении, такая же картина наблюдалась у больных с повышенным давлением в венозной системе (Тодуа Ф.И. с соавт., 2015). «У пациентов с варикозной болезнью приблизительно 30% лейкоцитов направляются в «ловушку» или «теряются» в дистальной части опущенной ноги» (Rabe E. et al., 2014). Вместе с тем, белые клетки крови, находясь по периферии кровотока, служат причиной роллинга лейкоцитов по эндотелиальной венозной стенке с более низкой скоростью, конечным этапом которого исследователи называют твёрдую адгезию. Дальнейшее сохранение венозного стаза приводит к перегруппировке циркулирующих лейкоцитов (Aunapu M., Arend A., 2005)

На фоне венозной недостаточности особая роль в сосудистых изменениях принадлежит факторам роста: тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста (TGF-β), сосудисто-

эндотелиальный фактор роста (VEGF), которые функционируют как агенты «компетентности», повышая активность пролиферации клеток-мишеней (Katsensis K., 2005; Bergan J.J., et al., 2006; Шулутко А.М. с соавт., 2010). Изменения, происходящие в структуре венозной стенки авторы связывают с миграцией клеток, их пролиферацией, а также синтезом и распадом межклеточного вещества (Сабельников В.В., Шулепова Е.К., 2001; Ashcroft G.S. et al., 2012; Ушаков Я.А., 2017).

Исследователи изучили функциональную недостаточность гладкомышечных клеток стенки вен у пациентов с варикозной болезнью, основной функцией которых является сократимостью и поддержка в тоне стенки вен (Азизов Г.А., 2006; Burnand K. et al., 2007; Kochová P. et al., 2014). Установлено, что на начальных стадиях развития варикозной болезни концентрация выделяющихся вазомоторных субстанций не превышает нормативных значений. «Несмотря на это, в варикозно расширенных венах и в неизмененных венах верхних конечностей веноконстрикторный ответ у пациентов резко снижается, дефект локализуется на уровне рецепторного звена» (Rasaud P. et al., 1990). Исследователи пришли к выводу, что уже на начальных стадиях заболевания снижается число рецепторов к констрикторам, и сродство вазомоторных субстанций к соответствующим рецепторам в венозной стенке (α -адренорецепторов к норадреналину, β -рецепторов к эндотелину-1, рецепторов к ангиотензину-II). Установлено, что «причиной нарушения сократительной функции гладкомышечных клеток стенки вены является нарушение сигнальных механизмов сокращения миоцитов внутри клеток, сопряженных со снижением Rho-киназной Ca^{2+} -сенситизации и дизрегуляцией в системе NO-циклическая ГМФ» (Воробьева Н.М. с соавт., 2011). Таким образом, одним из ключевых механизмов развития первичного варикоза исследователи считают дисбаланс вазоактивных факторов и расширение вен (Калинин Р.Е. с соавт., 2017). Ключевой точкой преобразования венозной стенки является «скоординированный процесс адгезии и перемещения воспалительных клеток через эндотелий венозной стенки» (Perrin M., Ramelet A.A., 2011; Gomez I. et al., 2013; Nicolaidis A.,

Perrin M., 2013). «Молекулы адгезии являются медиаторами, подавляющими экспрессию генов на поверхности клеток эндотелия» (Peschen M. et al., 1998). Обратимый лейкоцитарный роллинг на эндотелии сосудов, опосредованный E- и P-селектинами клеток эндотелия и их лигандами на лейкоцитах, является первым этапом адгезии белых клеток крови (Takase S.I. et al., 2000; Ураков А.Л. с соавт., 2017). Второй этап – слипание лейкоцитов на эндотелии сосудистой стенки, опосредованное межклеточной и сосудисто-клеточной молекулами адгезии (ICAM-1, VCAM-1), находящимися на эндотелиальных клетках, и их специфическими лигандами на лейкоцитах – лейкоцитарным функционально связанным антигеном (LFA-1) и активированным антигеном (VLA-4). Таким образом происходит активация инициации лейкоцитарной трансмиграции в близлежащие ткани.

Исследователи обнаружили, что имеющаяся продолжительное время гипоксия при ВБНК служит причиной увеличения экспрессии специфических генов, кодирующих факторы роста, а также воспалительных медиаторов, при этом медиатор индукции транскрипции данных генов (HIF-1-гипоксия-индуцированный фактор-1) представляется одним из наиболее значимых (Ghaderian S.M. et al., 2010; Tita-Nwa F. et al., 2010). Авторами раскрыты детальные процессы патологической активации эндотелиальных клеток в условиях гипоксии. Также нарушается респираторная функция митохондрий данных клеток, что способствует включению клеточного гликолиза, и далее следует нарушение со стороны ионной помпы и повышается активность специфических ферментов, которые участвуют в воспалительной реакции (Li J., Wang H.M., 2014).

Результаты значительного числа научных работ показали, что у людей с генетическими нарушениями свойств соединительной ткани повышение давления в венозной системе оказывает патологическое влияние, а также связано со значительным нарушением внутриклеточного и внеклеточного этапов синтеза коллагена – основного белка соединительной ткани (Kakande I., 1981; Porto L.C. et al., 1998; Naviarova Z. et al., 2008; Ghaderian S.M., Khodaii Z., 2012). Также одним

из первостепенных патогенетических аспектов патологического расширения вен авторы называют дисфункцию эндотелия и кислородное голодание. Эндотелиальная дисфункция и гипоксия тканей приводят к изменению противовоспалительной и антикоагулянтной активности эндотелия (Michiels C. et al., 1996; Travers J.P. et al., 1996; Michiels C. et al., 2002). Эндотелий выполняет множество функций: барьерную функцию для макромолекул крови; принимает непосредственное участие в образовании медиаторов; регулирует скорость реакции между стенкой сосуда и кровью, обеспечивая при этом гемостатический гомеостаз; поддерживает гомеостатический баланс «кровь-ткани»; удаляет из крови биологически активные вещества, активированные факторы системы гемостаза, комплемента; препятствует образованию тромбов; выполняет регуляторную функцию, принимая участие в регуляции тонуса сосудов; влияет на скорость протекания иммунных реакций (Grudzińska E. et al., 2018; Gurevich D.V. et al., 2021). Гипоксия эндотелия является следствием нарушения регионального кровотока, когда кислородное напряжение в венозной крови падает до критически низких показателей (Ortega M.A. et al., 2018). В связи с этим ускоряется синтез свободных радикалов кислорода, происходит нарушение трансмембранного обмена электролитов, изменяется электрический потенциал и проницаемость стенки сосуда. В связи с нарушением функционирования Na^+/K^+ - насоса повышается концентрация Na^+ внутри клетки, что является причиной развития внутриклеточного отёка. Высвобождение из депо ионов Ca^{2+} приводит к изменению активности Ca^{2+} -зависимых ферментов, что способствует активации окислительных процессов в митохондриях и апоптозу. Впоследствии данные изменения приводят к функциональной эндотелиальной перестройке (Michiels C. et al., 1997; Никитина А.М., 2014). «При механическом воздействии крови на эндотелий сосуда возрастает скорость апоптоза эндотелиоцитов, расширяются межклеточные промежутки в эндотелии и возрастает его проницаемость» (Дибиров М.Д. с соавт., 2018). Таким образом, осуществляется роллинг и адгезия лейкоцитов к интиме венозной стенки. Лейкоциты и макрофаги участвуют в синтезе сериновых и матриксных металлопротеиназ (ММП), которые оказывают

повреждающее воздействие на венозную стенку (Wali M.A. et al., 2002; Aravind B. et al., 2010; Xu Y. et al., 2017; Калинин Р.Е. с соавт., 2018; Raffetto J.D. et al., 2020). Образуется перикапиллярный фиброз в виде «фибриновых манжет», приводящий к нарушению микроциркуляции и к открытию артериоло-веноулярных анастомозов, появляются трофические расстройства (Сатюкова Г.С., Кургузов О.П., 2002). «Генетически детерминированная предрасположенность стенки вены к её патологическому расширению в совокупности с динамической венозной гипертензией приводят к возникновению воспаления венозной стенки и клапанного аппарата, что в дальнейшем нарушает функционирование венозного клапана и приводит к варикозной трансформации сосудов» (Савельев В.С., 2010; Темрезев М.Б. с соавт., 2018).

1.3. Биохимические маркеры варикозного расширения вен нижних конечностей

О наличии патологического процесса в организме человека можно судить по содержанию того или иного медиатора (Кузнецов О.Е. с соавт., 2009; Вавилова Т.П., 2014; Raffetto J.D., 2018). Основной структурой венозной стенки, которая продуцирует большинство маркёров варикозно изменённых вен, является эндотелий сосудов (Di Nisio M. et al., 2007; Минаев А.В., 2019).

В последние десятилетия ряд научных исследований был посвящен оценке состояния культивированных эндотелиальных клеток, взятых из варикозно деформированных вен и вен без измененной структуры, путем изучения уровня вазоактивных субстанций и медиаторов, вырабатываемых *in vitro* (Lowell R.C. et al., 1992; Cazaubou M. et al., 2001; Колобова О.И. с соавт., 2015; Raffetto J.D., 2016).

Определяя продукцию простаглицлинов, исследователи обнаружили низкие значения данного показателя в клетках варикозно расширенных вен, по сравнению с результатами, полученными в группе здоровых добровольцев. Таким образом авторы установили, что в подкожных венах пациентов с ВБНК механизм оксид азота NO-цГМФ нарушен, что приводит к снижению тонуса сосудов и к развитию первичного варикоза (Asher E. et al., 2001).

В других работах исследователи показали связь между дисфункцией клапанов и изменениями стенки сосуда с ранней активацией воспалительной реакции, которую вызывают клеточные и ферментативные процессы (Вавилова Т.П., 2017; Минаев А.В., 2016, 2017; Elsharawy A. et al., 2007). Garcia-Rospide V. с соавт. (1991) изучили активность ферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы (КК) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в биоптатах варикозной и здоровой венозной стенках. Авторы выявили значительное снижение ЛДГ и КК в варикозно расширенных венах по сравнению с контролем. I.S. Currie с соавт. (2007) установили, что повышенная активность креатинкиназы в плазме крови пациентов с патологиями сосудов является предиктором значительной ишемии и коррелирует с ампутацией конечностей.

Многие исследователи определяли концентрацию метаболитов соединительной ткани и факторов роста, участвующих в формировании сосудистой стенки у пациентов с ВБНК (Raffetto J.D., 2013; Grudzińska E., Czuba Z.P., 2014). Они исследовали содержание протеогликанов, оксипролинов, фибронектина, сиаловых кислот и тканевых гормонов роста: VEGF, TGF P2 и FGF (Demirkiran A. et al., 2014; Vita J.A. et al., 2014; Ligi D. et al., 2017).

Показано, что у пациентов с ВБНК происходят нарушения в обмене основного структурного белка межклеточного матрикса – коллагена, обеспечивающего прочность и эластичность тканей (Maurel E. et al., 1990; Khan A.A. et al., 2000; Wali M.A. et al., 2003; Buján J. et al., 2003; Janowski K., Topol M., 2007; Sansilvestri-Morel P. et al., 2005). По данным исследователей у пациентов с варикозной болезнью в моче на порядок возрастала концентрация свободного гидроксипролина (маркера распада коллагена), а концентрация сиаловых кислот, напротив, была крайне низкая (Lethias C. et al., 1996; Badier-Commander C. et al., 2001; Ligi D. et al., 2016).

М.П. Потапов (2013) определил, что у пациентов, не имеющих рецидив варикозной болезни, содержание общего гидроксипролина сыворотки крови, а значит и распада коллагена, было на порядок ниже. Гидроксипролин присутствует только в составе полипептидной цепи белка коллагена и образуется

при посттрансляционной модификации в реакции гидроксирования остатков пролина (Вавилова Т.П., 2014).

Также установлено, что у пациентов с варикозной болезнью усиливается синтез неколлагенового гликопротеина межклеточного матрикса – фибронектина, который стимулирует секреторную активность фибробластов, что свидетельствует об усилении репарации в повреждённых тканях (Калинин Р.Е. с соавт., 2021)

Другими авторами определялась концентрация VEGF у пациентов с ВБНК. Они показали, что содержание VEGF в крови в 4 раза выше показателей здоровых лиц, что обусловлено напряжённостью компенсаторных механизмов, в которых участвует VEGF, препятствующий склерогенезу стенки вены (Ушаков Я.А., 2017; Серяпина Ю.В. с соавт., 2018). Данный цитокин участвует в росте и в функционировании сосудистых структур, в регуляции ангиогенеза, стимулирует синтез клеток эндотелия, препятствует десквамации эндотелия и развитию склероза. Исследователи установили, что количество факторов роста выступает в качестве «маркеров гипертрофии стенок вен» (Ушаков Я.А., 2017; Калинин Р.Е. с соавт., 2018). По результатам определения в крови пациентов ВБНК, имеющих трофические изменения мягких тканей, экспрессии VEGF, ряд авторов пришли к выводу, что базальные уровни фактора роста эндотелия были выше у больных с ВБНК, которые после экспериментальной венозной гипертензии повысились на 21%, тогда как у здоровых лиц данный показатель повысился лишь на 15% (Asher E. et al., 2001; Anderson D.R. et al., 2003; Ligi D. et al., 2016; Ушаков Я.А., 2017).

Также в крови пациентов с ВБНК изучалось содержание трансформирующего фактора роста бета-2 (TGF-2), который участвует в регуляции роста и развития тканей. По результатам анализа полученных данных, в крови больных варикозной болезнью выявляется достоверное снижение концентрации TGF-p2, который, по мнению авторов, не синтезируется или находится в комплексе с ингибиторами (Ушаков Я.А., 2017).

Также исследователи изучали содержание фактора роста фибробластов (FGF). Функции данного фактора весьма разнообразны. Так, FGF принимает участие в поддержании и развитии сердечно-сосудистой системы, считается митогеном, участвует в рубцевании тканей на раневых поверхностях, является ключевым ангиогенным фактором. У больных ВБНК доля FGF нулевых результатов была в пределах 87%, а при регенерации повреждённой стенки вены весомо снизилась (McQuilling J.P. et al., 2022).

У пациентов с варикозной болезнью с наличием и с отсутствием трофических расстройств, а также у добровольцев контрольной группы при кратковременной венозной гипертензии в плазме крови определяли уровень межклеточной молекулы адгезии (ICAM-1), сосудисто-клеточной молекулы адгезии (VCAM-1), эндотелиально-лейкоцитарной молекулы адгезии (ELAM-1) и фактора Виллебранда (Saharay M. et al., 1997; Mikula-Pietrasik J. et al., 2016; Зубаиров Д.М., 2000). По полученным результатам в ответ на венозную гипертензию выявлено значительное повышенное содержание молекул адгезии у всех обследованных лиц. Исследователи установили, что при венозной гипертензии в крови больных с ВБНК, имеющих трофические расстройства VCAM-1, фактор Виллебранда, а также VCAM-1 превышали показатели пациентов, не имеющих таких осложнений.

Результаты исследований показали, что у пациентов с ВБНК при ранних стадиях трофических расстройств в биоптатах кожи на клетках эндотелия увеличена экспрессия ICAM-1 и VCAM-1 (Grudzińska E., Czuba Z.P., 2014). Экспрессию данных молекул адгезии на клетках эндотелия связывают с появлением периваскулярной инфильтрации лейкоцитов, экспрессирующих повышение уровня LFA-1 и VLA-4 (Тихонович Е.В., Можейко Л.Ф., 2018). На более поздних стадиях варикозной болезни происходит гиперпигментация и липодерматосклероз кожи и мягких тканей. Все это в конечном итоге приводит к образованию трофических язв, при этом адгезивные молекулы на эндотелиальных клетках и инфильтрированных белых клетках крови остаются в

дизрегулируемом состоянии (Van Gent W.B. et al., 2015). Таким образом, ICAM-1 и VCAM-1 могут служить маркерами ранних стадий трофических изменений.

Таким образом, результаты ранее проведённых исследований показали, что основополагающим аспектом в развитии ВБНК являются биохимические и иммунологические повреждения в организме, вовлекающие соединительную ткань и координацию на уровне тканевых гормонов. Характерные особенности ВБНК состоят в следующем: в недостаточности соединительнотканного матрикса, напряжённости восстановления сосудистой стенки, наличия воспалительной реакции, ускорении процессов распада ряда метаболитов, а также в дифференцировке гладких миоцитов и эндотелиальных клеток (Porto L.C. et al., 1995; Mironiuc A. et al., 2008). Однако, несмотря на большое количество работ, посвящённых изучению биохимических маркеров в биологических жидкостях пациентов с варикозной болезнью, нет данных о состоянии обменных процессов непосредственно в варикозно деформированной венозной стенке и их изменениях в динамике развития патологического процесса. Необходимо понимание роли участия различных маркеров в деградации и/или восстановлении структуры стенки вен с целью создания новых протоколов терапевтического лечения с учетом патогенетического состояния. Также ранние предикторы позволят проводить профилактику развития венозной недостаточностью при помощи лечебных диет, комплекса витаминов и препаратов, препятствующих развитию осложнений воспалительно-деструктивного характера.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследования проводились на базе кафедры общей хирургии в 16 отделении сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы» и лаборатории кафедры биологической химии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

2.1. Общая характеристика участников исследования

В настоящей работе был обследован 141 пациент, из них 63 (44,7%) мужчины и 78 (55,3%) женщин, с варикозной болезнью нижних конечностей, которые проходили стационарное обследование и дальнейшее хирургическое лечение в плановом порядке по медицинским показаниям. Всем участникам исследования, согласно Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (глава 2, статья 13, п.3), выдавалась памятка о проводимом исследовании и ими было подписано информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

2.2. Методы клинического исследования

При поступлении в стационар у всех пациентов собирали анамнез, проводили общий осмотр, общие клинические и лабораторные методы исследования, специальные методы исследования.

При объективном обследовании особое внимание обращали на внешний вид нижних конечностей, цвет кожных покровов, наличие варикозно деформированных подкожных вен и их локализацию, телеангиоэктазий, отёков, участков гиперпигментации и индурации кожи голени. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

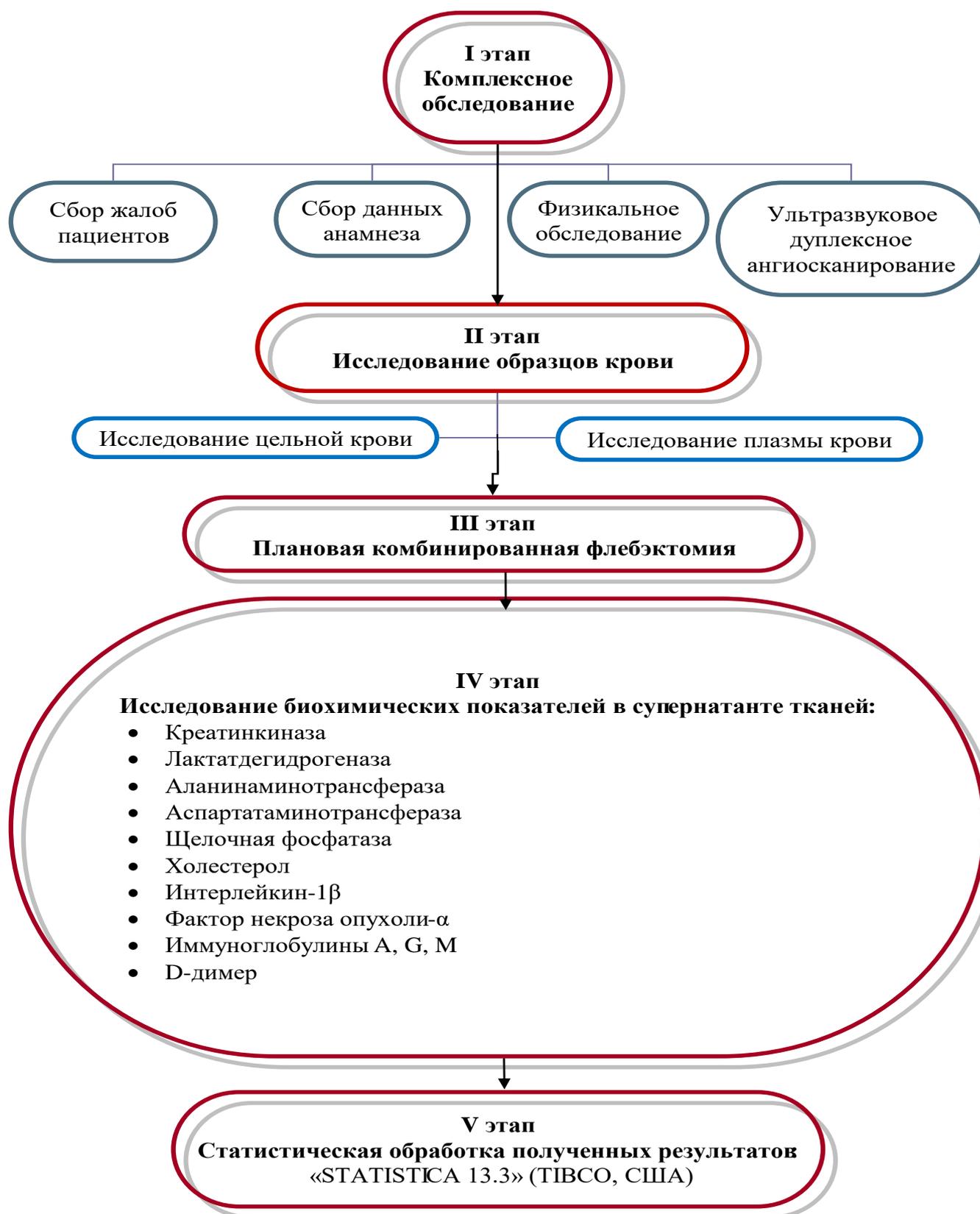
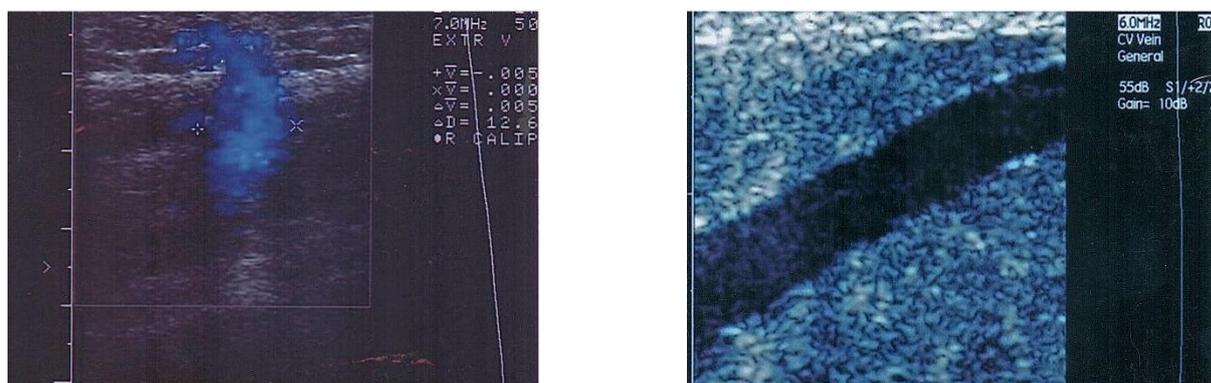


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Всем пациентам было проведено ультразвуковое дуплексное ангиосканирование вен на аппарате «Toshiba Aplio 500» линейным датчиком частотой от 6 до 12 МГц, а также в некоторых случаях конвексными датчиками частотой от 3 до 6 МГц (рисунок 2).



А

Б

Рисунок 2 – Ультразвуковое ангиосканирование участка большой подкожной вены. А – Аневризма проксимального участка большой подкожной вены. Б – Расширение большой подкожной вены до 6-7 мм.

Пройодимость глубоких вен оценивалась в горизонтальном положении пациента, а функциональное состояние клапанного аппарата – в вертикальном положении. Для исследования состоятельности остиального и стволовых клапанов БПВ использовали пробу Вальсальвы, а сафено-поплитеального соустья и перфорантных вен голени пробу дистальной или проксимальной компрессии.

По результатам комплексного исследования пациентам с варикозной болезнью нижних конечностей устанавливали диагноз и разделяли по классификации CEAP (C2-C6) (клиника-этиология-анатомия-патофизиология) на 4 группы (таблица 1, рисунок 3-5).

ССЗ имеет семь клинических стадий C0-6, где C0 указывает на отсутствие видимых признаков заболевания вен; C1 – телеангиоэктазии, ретикулярные вены или сосудистые звездочки; C2 – варикозное расширение вен, отличается от ретикулярных вен диаметром ≥ 3 мм; C3 – отек; C4 – изменения кожи и подкожной

клетчатки на фоне ССЗ: С4а – пигментация кожи/экзема, С4b – липодерматосклероз или белая атрофия; С5 – зажившая венозная язва; С6 – активная венозная язва. Стадии С4-6 часто обозначают как хроническую венозную недостаточность (ХВН), отражающую запущенную стадию заболевания.

Таблица 1 – Общая характеристика групп пациентов

Группы пациентов	Количество пациентов	Возраст, лет M±m	Пол (абс. ч./%)	
			Мужчины	Женщины
1-ая группа (С2)	55 (39%)	53,1±2,28	23 (41,8%)	32 (58,2%)
2-ая группа (С3)	30 (21,3%)	64,4±3,39	16 (53,3%)	14 (46,7%)
3-я группа (С4 _{ab})	30 (21,3%)	66,5±1,54	13 (43,3%)	17 (56,7%)
4-ая группа (С5-С6)	26 (18,4%)	68,2±1,88	11 (42,3%)	15 (57,7%)

У 55 (39%) пациентов 1 группы жалобы заключались в наличии у них варикозно трансформированных вен на нижних конечностях. У 30 (21,3%) пациентов 2 группы наблюдалось наличие варикозно расширенных вен на нижних конечностях. У 30 (21,3%) пациентов 3 группы выявлены отёки нижних конечностей. У 26 (18,4%) пациентов 4 группы имелись зажившие или открытые трофические язвы.

Всем пациентам, включенным в исследование, была выполнена плановая комбинированная флебэктомия, которая включала в себя выполнение кроссэктомии, стриппинга, минифлебэктомии и перевязку несостоятельных перфорантных вен. В качестве метода обезболивания применялась спинальная анестезия.

До и после проведённого оперативного вмешательства все пациенты в комплексном лечении получали системную фармакотерапию.



Пациент Р., 46 лет с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей класса C2



Пациент А., 53 лет с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей класса C3



Пациент И., 55 лет (а), и пациент К., 52 лет (б) с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей класса C4_a



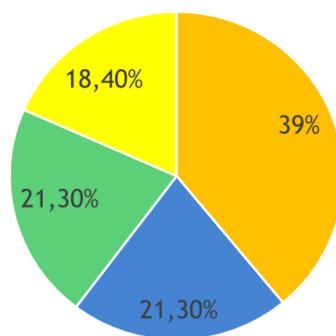
Пациент К., 62 лет с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей класса C5



Пациент Л., 63 лет с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей класса C6

Рисунок 3 – Состояние нижних конечностей пациентов с варикозным расширением подкожных вен в зависимости от классификации CEAP

n (%)



■ Группа 1 (C2) ■ Группа 2 (C3) ■ Группа 3 (4ab) ■ Группа 4 (C5-C6)

Рисунок 4 – Распределение пациентов по классам CEAP

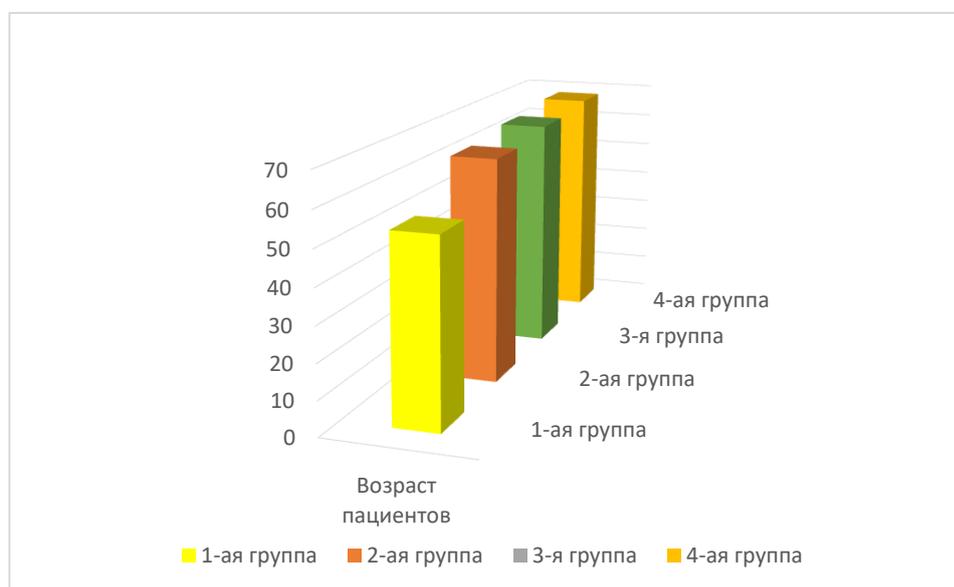


Рисунок 5 – Распределение пациентов по возрасту

Критериями исключения пациентов из настоящего исследования явились состояния, которые могут оказать своё влияние на течение хронической венозной недостаточности, а также на исследуемые нами биохимические показатели:

- перенесённый в анамнезе тромбофлебит подкожных вен нижних конечностей;
- облитерирующие заболевания аорты, артерий таза и нижних конечностей;
- тромбоз глубоких вен нижних конечностей;
- ранее перенесённые оперативные вмешательства по поводу варикозной болезни;

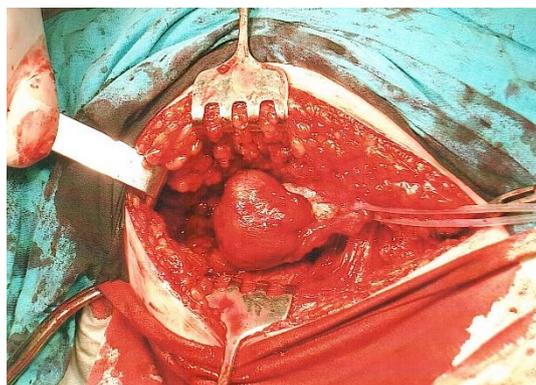
- сахарный диабет;
- ишемическая болезнь сердца;
- инфекционно-воспалительные заболевания мягких тканей нижних конечностей.

Из сопутствующей патологии у обследуемых пациентов наиболее часто встречались гипертоническая болезнь 1-2 стадии (в 27,7% случаев), ожирение (в 6,4% случаев), вегетососудистая дистония у 3,5% пациентов. Выявить пациентов без сопутствующей патологии не представлялось возможным. Это связано с тем, что в наше исследование были включены пациенты из разных возрастных групп, а отсутствие любой сопутствующей патологии является редкостью.

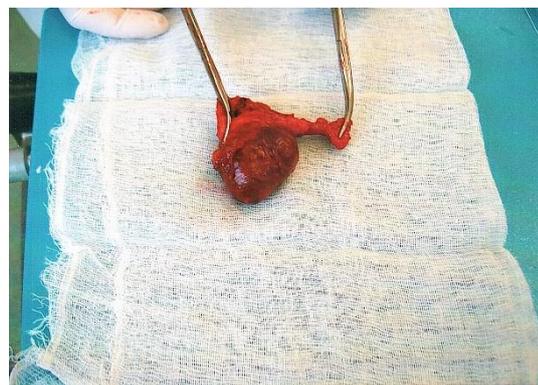
Перед оперативным вмешательством у пациентов осуществляли забор венозной крови из локтевой вены, собирали мочу.

2.3. Подготовка биоптатов вен для исследования

Во время проведения комбинированной операции флебэктомия с согласия пациента были выделены образцы ткани с варикозно трансформированных участков большой подкожной вены в средней трети бедра (рисунок 6).



А



Б

Рисунок 6 – Получение биоптата вены нижней конечности в ходе оперативного вмешательства. А – Аневризматическое расширение во время операции, Б – Удаленный участок ткани.

Извлеченные фрагменты вен отмывали 0,9% раствором хлорида натрия, затем размещали на фильтровальной бумаге для удаления излишек влаги и упаковывали в пластиковую пробирку с крышкой типа эппендорф. Образцы замораживали в холодильной камере при температуре -30°C . Перед началом исследования образцы медленно размораживали при комнатной температуре $+25^{\circ}\text{C}$. Навеску взвешивали на электронных весах «Ohaus» и из расчета на 1 г ткани добавляли 1 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Для получения растворимых белков ткань растирали в фарфоровой ступке с кварцевым песком на холоде до гомогенного состояния, а затем центрифугировали (Sigma 2-16KL с охлаждением) в течение 15 минут, относительное ускорение центрифуги 4751 g. Отделяли полученную надосадочную жидкость и переливали в чистые пробирки.

2.4. Биохимические исследования плазмы крови и образцов ткани

Для анализа были использованы реактивы фирмы ООО «Вектор-Бест» (Россия). Определение биохимических показателей проводили на спектрофотометрах BioChem (USA) и StatFax 4200 (USA). В супернатанте ткани вен нижних конечностей определяли показатели, приведенные в таблице 2.

Таблица 2 – Исследованные биохимические показатели в супернатанте ткани варикозных вен нижних конечностей.

Показатель	Сокращенное название	Единица измерения	Оптическая плотность (нм)	Принцип метода	Авторы
Креатинкиназа	КК	ммоль/ мин·г ткани	340	Спектрофотометрический	Mildvan A. S., 1994
Лактат-дегидрогеназа	ЛДГ	ммоль/ мин·г ткани	340		Pesce A. et al., 1984
Аланинамино-трансфераза	АЛТ	ммоль/ мин·г ткани	340		Thefeld W. et al., 1974
Аспартатамино-трансфераза	АСТ	ммоль/ мин·г ткани	340		

Щелочная фосфатаза	ЩФ	ммоль/ мин·г ткани	405	Спектро- фотометри- ческий	Young D.S., 1995
Холестерол	ХС	пг/г ткани	520		Young D.S., 1995
Интерлейкин-1 β	ИЛ-1 β	пг/г ткани	450	ИФА	Petitto J.M. et al., 2000
Фактор некроза опухоли- α	ФНО- α	пг/г ткани	450		Arnett H.A. et al., 2001
Иммуно-глобулины А, G, М	Ig А, G, М	мг/г ткани	450		Dati F. et al., 1996
D-димер	-	нг/г ткани и нг/мл	450		Wells P.S. et al., 2000

В цельной крови и плазме определяли показатели, представленные в таблицах 3 и 4.

Таблица 3 – Исследованные биохимические показатели в плазме крови пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей.

Показатель	Сокращенное название	Единица измерения	Оптическая плотность (нм)	Принцип метода	Авторы
Лактат-дегидрогеназа	ЛДГ	ммоль/л	340	Спектрофото- метрический	Pesce A. et al., 1984
Аланинамино-трансфераза	АЛТ	ммоль/л	340		Thefeld W. et al., 1974
Аспартатамино-трансфераза	АСТ	ммоль/л	340		Young D.S., 1995
Щелочная фосфатаза	ЩФ	ммоль/л	405		Zlatkis, A. et al., 1953
Холестерол	ХС	ммоль/л	520		Wells P.S. et al., 2000
D-димер	-	нг/мл	450	ИФА	
Триацил-глицерол	ТАГ	ммоль/л	540	Спектрофото- метрический	Kaplan A. et al., 1984
Общий билирубин	ОБР	мкмоль/л	546		Jendrassik L., leghorn R.A., 1936
Глюкоза	Глю	ммоль/л	500		Keston A.S., 1956
Липопротеины низкой плотности	ЛПНП	ммоль/л	600		Young D.S., 1995

Липопротеины высокой плотности	ЛПВП	ммоль/л	600-700	Спектрофотометрический	
Общий белок	ОБ	г/л	540		Koller A., et al., 1984
Прямой билирубин	ПБР	мкмоль/л	535		Jendrassik L., leghorn R.A., 1936
Натрий	Na	ммоль/л	405		Young D.S., 1995
Калий	K	ммоль/л	578		
Хлор	Cl	ммоль/л	460		
Железо	Fe	мкмоль/л	560		Thompson J.C., Mottola H.C., 1984
Креатинин	Cr	мкмоль/л	492		Heinegard D., Tiderstrm G., 1973
С-реактивный белок	СРБ	мг/л	340	Турбидиметрический	Hart W.R., 1989
Гемоглобин	Нб	г/л	540	Спектрофотометрический	Ахрем А.А., с соавт., 1986

Таблица 4 – Исследованные показатели клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой + СОЭ у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей.

Показатель	Единица измерения
СОЭ	мм/час
Эритроциты	$10^{12}/л$
Гемоглобин	г/л
Гематокрит	%
Средний объем эритроцитов	фл
Среднее содержание гемоглобина в эритроците	пг/кл
Средняя концентрация Нб в эритроцитах	г/дл

Отн.ширина распредел.эритро.по объему (ст.отклонение)	фл
Отн.ширина распредел.эритро.по объему (коэфф.вариации)	%
Тромбоциты	$10^9/\text{л}$
Средний объем тромбоцитов	фл
Тромбокрит	%
Относит.ширина распредел.тромбоцитов по объему	%
Лейкоциты	$10^9/\text{л}$
Нейтрофилы	$10^9/\text{л}$
Нейтрофилы	%
Эозинофилы	$10^9/\text{л}$
Эозинофилы	%
Базофилы	$10^9/\text{л}$
Базофилы	%
Моноциты	$10^9/\text{л}$
Моноциты	%
Лимфоциты	$10^9/\text{л}$
Лимфоциты	%

2.5. Статистическая обработка материала

Результаты проведенных исследований были обработаны с помощью пакета программ для статистического анализа «STATISTICA 13.3» (TIBCO, США). Для наглядности и структурированности материалы представлены в виде электронных таблиц «Microsoft Excel 2013».

Первым этапом анализа любого признака было определение вида его распределения. Для этой цели использовался критерий Шапиро-Уилкса. Признак считался нормально распределенным, если удовлетворял этому критерию (уровень статистической значимости $p > 0,05$) и представлялся как среднее значение со стандартным квадратическим отклонением: $(M \pm SD)$, где M – среднее значение, SD – среднее квадратическое отклонение. Если распределение признака не удовлетворяло критерию Шапиро-Уилкса, то признак признавался распределенным ненормально и результат имел вид медианы (Me) с указанием интерквартильного размаха: $Me (25\%; 75\%)$.

Следующим этапом оценивалась дисперсия распределения признака в группе. Согласно общепринятым рекомендациям, для этой цели использовался критерий Левена. При $p > 0,05$ дисперсии распределения признака считались равными. Соответственно при $p < 0,05$ дисперсии распределения признавались неравными.

При возникновении необходимости нахождения различий между результатами двух выборок с нормальным распределением признака использовались t-критерий Стьюдента и модифицированный t-критерий Стьюдента. Если при сравнении двух независимых выборок хотя бы один из признаков был ненормально распределенным, использовался метод непараметрической статистики – U-критерий Манна-Уитни.

Для уменьшения их вероятности при анализе признаков трех и более независимых выборок использовался однофакторный дисперсионный анализ. Параметрический однофакторный анализ вариаций (ANOVA) выбирался в случае нормального распределения и равенства дисперсии признака в группах. При получении статистически значимых различий ($p < 0,05$) признака в группах проводились апостериорные сравнения групп с поправкой Бонферрони. Аналогично предыдущему статистическому анализу t-критерий Стьюдента использовался для выборок с нормальным распределением, а критерий Манна-Уитни применялся в группах с ненормальным распределением признака.

Оценка взаимосвязи между признаками осуществлялась через определение корреляции ранговым методом Спирмена (при $p < 0,05$ корреляция считалась достоверной). Для визуального контроля и исключения выбросов дополнительно проводилось построение диаграмм рассеяния. Сила корреляционных взаимоотношений признаков анализировалась с помощью коэффициента корреляции (r): при $|r| \leq 0,25$ корреляция признавалась слабой, при $0,25 < |r| < 0,75$ – умеренной, при $|r| \geq 0,75$ – сильной. Если r принимал значения меньше 0, то корреляция считалась отрицательной, если r имел значение больше 0 – положительной, $r=0$ свидетельствовал об отсутствии корреляции.

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Этиопатогенетический анализ факторов риска развития варикозной болезни нижних конечностей

В настоящем исследовании для установления критериев риска развития хронической венозной недостаточности нижних конечностей был применен параметрический однофакторный анализ вариаций и корреляционный анализ. С этой целью у пациентов с ВБНК был осуществлен сбор данных по полу, возрасту, отношению к курению, профессиональной деятельности, уровню образования, сопутствующим заболеваниям и классификации СЕАР согласно диагнозу. Все эти параметры были статистически обработаны и получены следующие результаты.

На рисунке 7 представлена гистограмма исследуемой группы пациентов с ВБНК по возрасту.

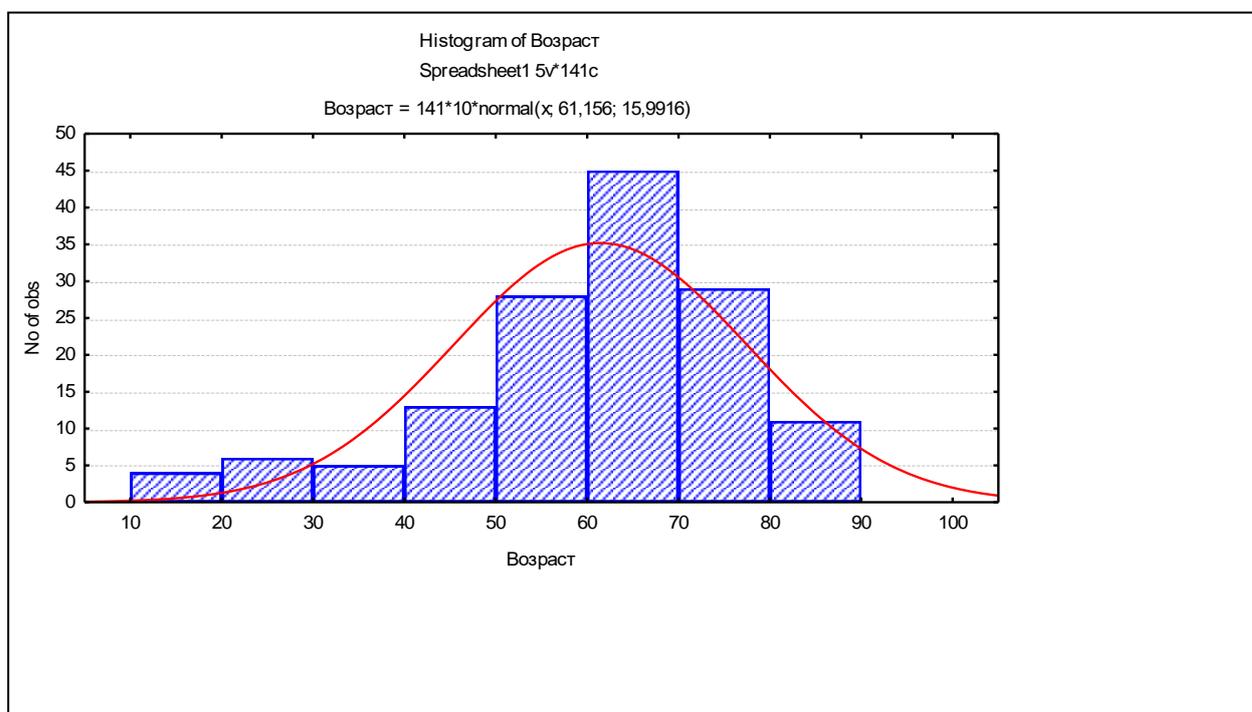


Рисунок 7 – Гистограмма исследуемой группы пациентов с ВБНК по возрасту

Согласно графику, представленному на рисунке 7, основная масса пациентов с ВБНК (72,3%) находилась в возрастном диапазоне от 50 до 80 лет.

Возрастной диапазон от 19 до 29 лет выявлен у 10 пациентов с ВБНК, что составляло всего 7,1%. Число пациентов с ВБНК в возрасте от 30 до 50 лет составляло 12,8%, а от 80 лет и выше – 9,2%. Таким образом, критический возрастной коридор для развития ВБНК был установлен в возрасте от 50 до 70 лет.

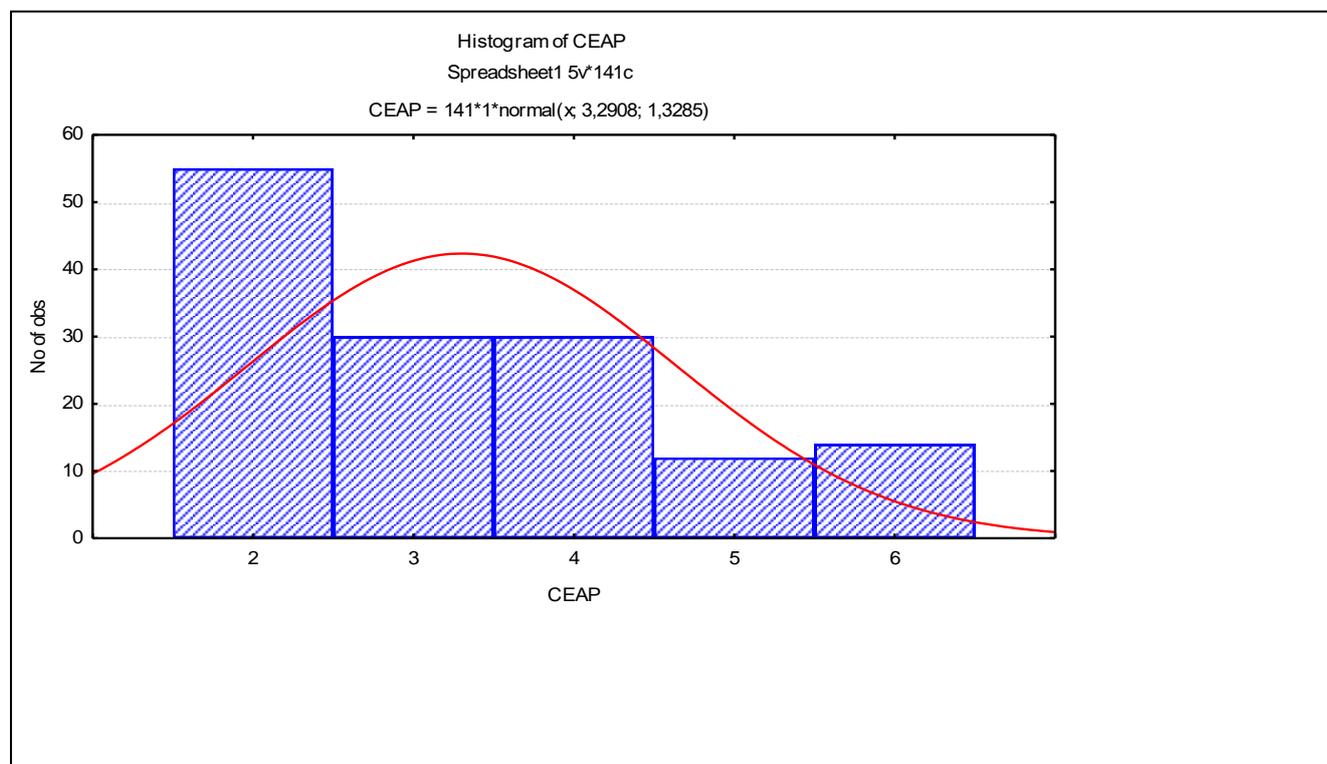


Рисунок 8 – Гистограмма исследуемой группы пациентов с ВБНК по классификации CEAP

Исходя из данных, представленных на рисунке 8, у большинства пациентов с ВБНК 39% был поставлен диагноз по классификации CEAP 2. Несколько меньше было пациентов с CEAP 3 и CEAP 4 – по 21,3 %, а число пациентов с CEAP 5 составило 8,5% и CEAP 6 – 9,9%.

Опрос пациентов с ВБНК показал, что число курящих пациентов составило 23,4%.

Однофакторный тест значимости для возраста пациентов с ВБНК, Sigma-ограниченная параметризация и эффективное разложение гипотезы показали достоверную ($p < 0,0005$) зависимость развития заболевания от возраста (рисунок 9-10, таблица 5).

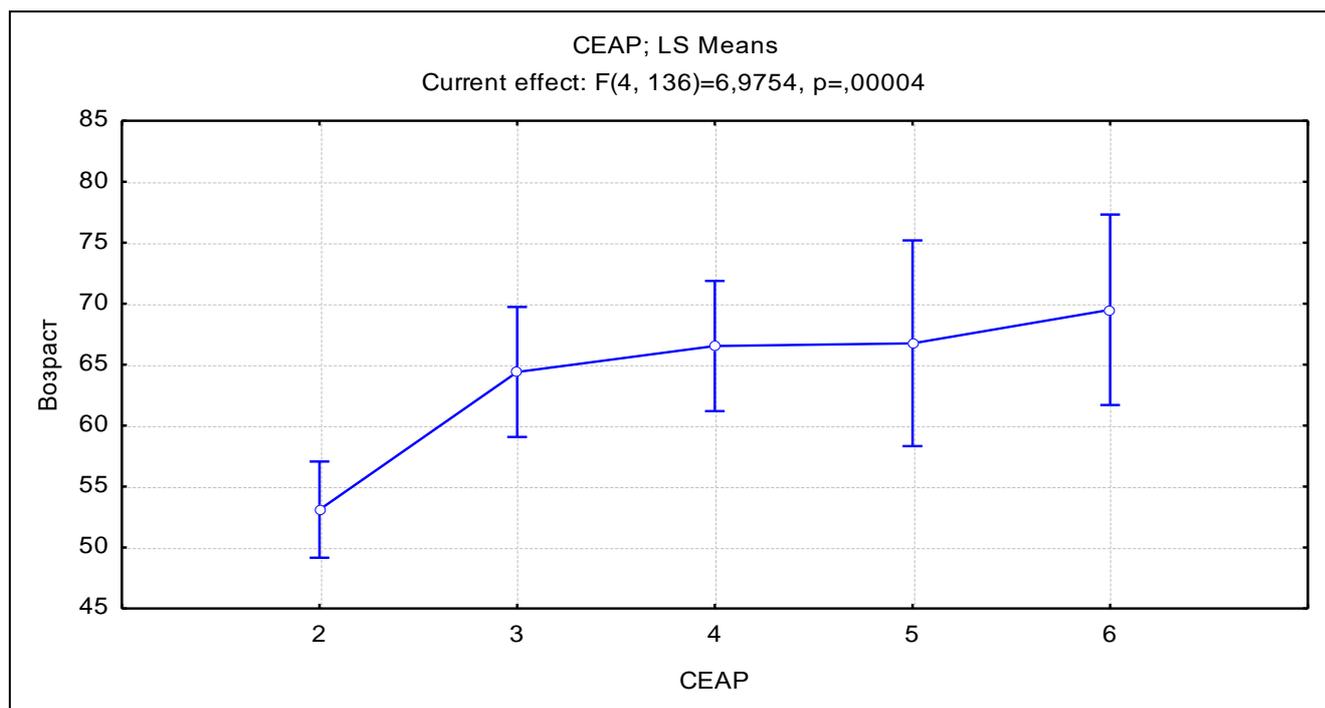


Рисунок 9 – График эффективного разложения гипотез, показывающий достоверную ($p<0,0005$) зависимость степени тяжести ВБНК от возраста пациентов. Вертикальные столбики обозначают 95% доверительные интервалы.

Таблица 5 – Результаты однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) на значимость отличий между возрастом пациентов с ВБНК и классификацией CEAP.

Переменная	SS	DF	MS	F	p
Точка пересечения	428142	1	428142	1960	0
CEAP	6095	4	1524	6,98	0,00004
Ошибка	29708	136	218		

Показаны значимые эффекты при $p < 0,05$; обозначения: SS – сумма квадратов, DF – степень свободы, F – значения F-критерия, p – уровень значимости.

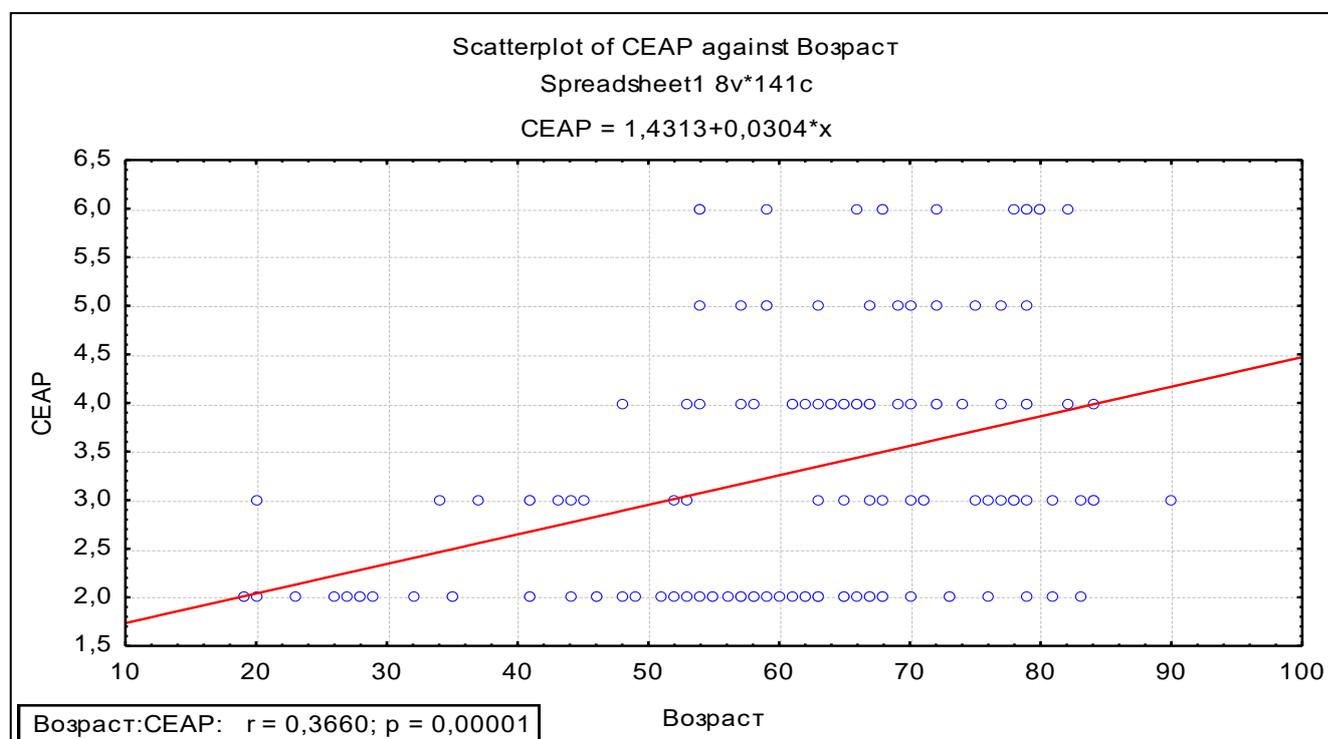


Рисунок 10 – График корреляционного анализа по Spearman, показывающий высокодостоверную прямую взаимосвязь ($p \leq 0,00001$) степени тяжести ВБНК от возраста пациентов

Была выявлена высокая внутригрупповая значимость регрессии развития ВБНК у пациентов от курения ($p < 0,05$) (табл.6).

Таблица 6 – Результаты однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) на значимость отличий между возрастом пациентов с ВБНК и курением.

Переменная	SS	DF	MS	F	p
Точка пересечения	1742	1	1742	406	0
Курение	33,6	1	33,6	7,83	0,006
Ошибка	597	139	4,30		

Показаны значимые эффекты при $p < 0,05$; обозначения: SS – сумма квадратов, DF – степень свободы, F – значения F-критерия, p – уровень значимости.

Для выявления профессионального риска развития ВБНК был применен Общероссийский классификатор занятий (ОКЗ), который входит в состав Национальной системы стандартизации Российской Федерации (таблица 7). Каждому виду профессиональной деятельности присвоен код.

Таблица 7 – Общероссийский классификатор занятий

Код	Вид профессиональной деятельности
1	Руководители
2	Специалисты высшего уровня квалификации
3	Специалисты среднего уровня квалификации
4	Служащие, занятые подготовкой и оформлением документации, учетом и обслуживанием
5	Работники сферы обслуживания и торговли, охраны граждан и собственности
6	Квалифицированные работники сельского и лесного хозяйства, рыбоводства и рыболовства
7	Квалифицированные рабочие промышленности, строительства, транспорта и рабочие родственных занятий
8	Операторы производственных установок и машин, сборщики и водители
9	Неквалифицированные рабочие
0	Военнослужащие

Среди всех опрошенных пациентов с ВБНК больше половины 59,6% имели высшее образование. Согласно профессиональному классификатору, основная часть пациентов с ВБНК 33,3% являлась специалистами высшего уровня квалификации (рисунок 11). Работниками сферы обслуживания и торговли, охраны граждан и собственности являлись 19,9% пациентов с ВБНК, а по 10,6% пациентов составили работники сельского и лесного хозяйства, рыбоводства и рыболовства и квалифицированные рабочие промышленности, строительства,

транспорта и рабочие родственных занятий. Несколько меньший процент пациентов с ВБНК составили руководители – 8,5%, специалисты среднего уровня квалификации – 7,8%, служащие, занятые подготовкой и оформлением документации, учетом и обслуживанием – 9,9%, операторы производственных установок и машин, сборщики и водители – 6,4%. Неквалифицированных рабочих и военнослужащих среди обследованных пациентов с ВБНК не было.

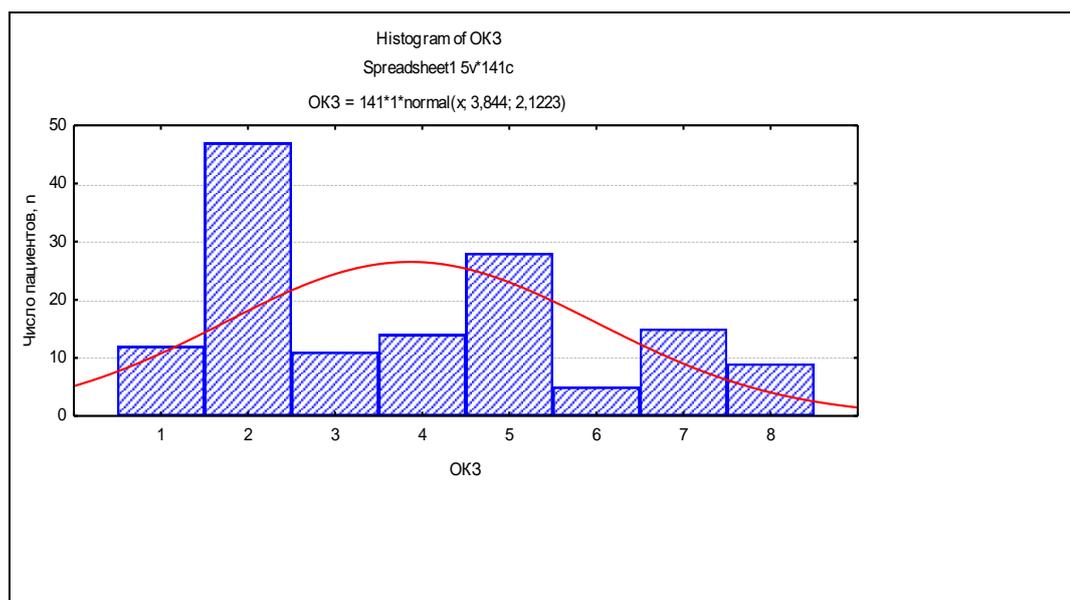


Рисунок 11 – Гистограмма исследуемой группы пациентов с ВБНК по классификации ОКЗ

Согласно данным, представленным на рисунке 12 и в таблице 8, риск развития ВБНК имеется у работников сферы обслуживания и торговли, охраны граждан и собственности (ОКЗ 5) и служащих, занятых подготовкой и оформлением документации, учетом и обслуживанием (ОКЗ 4).

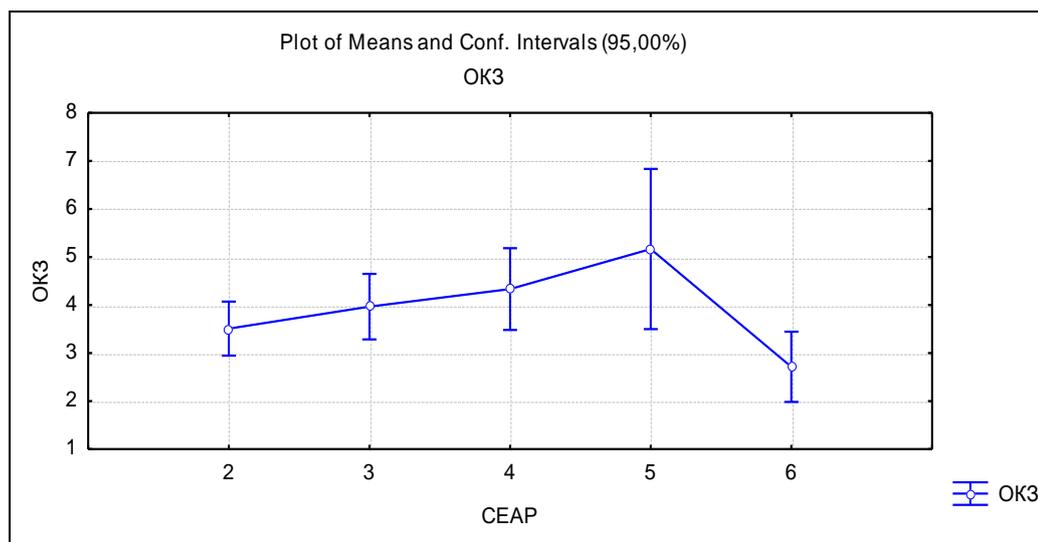


Рисунок 12 – График эффективного разложения гипотез, показывающий достоверную зависимость степени тяжести ВБНК по классификатору ОКЗ пациентов. Вертикальные столбики обозначают 95% доверительные интервалы.

Таблица 8 – Результаты однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) на значимость отличий между профессиональной деятельностью пациентов и степенью тяжести ВБНК.

Переменная	SS - эффект	df - эффект	MS - эффект	SS - ошибка	df - ошибка	MS - ошибка	F	p
ОКЗ	52,7	4	13,2	578	136	4,25	3,10	0,02

Показаны значимые эффекты при $p < 0,05$; обозначения: SS – сумма квадратов, DF – степень свободы, F – значения F-критерия, p – уровень значимости.

Ранее подозревалось, что длительное стояние на ногах на работе являлось отягчающим фактором или фактором риска развития ВБНК. Корреляционный анализ выявил наиболее значимые профессии из перечня и установил взаимосвязь увеличения степени тяжести ВБНК от профессии машиниста поезда, врача, бухгалтера, слесаря и бортпроводника и снижение степени тяжести ВБНК у физиков, скульпторов, пилотов и ветеринаров (рисунок 13). Поэтому можно

считать, что причиной развития ВБНК может являться низкая мобильность пациентов на рабочем месте.

Таким образом, уровень отличий показал достоверную разницу риска развития ВБНК от возраста, курения и профессиональной деятельности пациентов. Не было установлено отличий степени риска развития ВБНК с полом пациентов. При этом получена достоверная ($p < 0,05$) отрицательная взаимосвязь между полом пациентов и курением (25%), возрастом и курением (23%), курением и профессиональной деятельностью (31%).

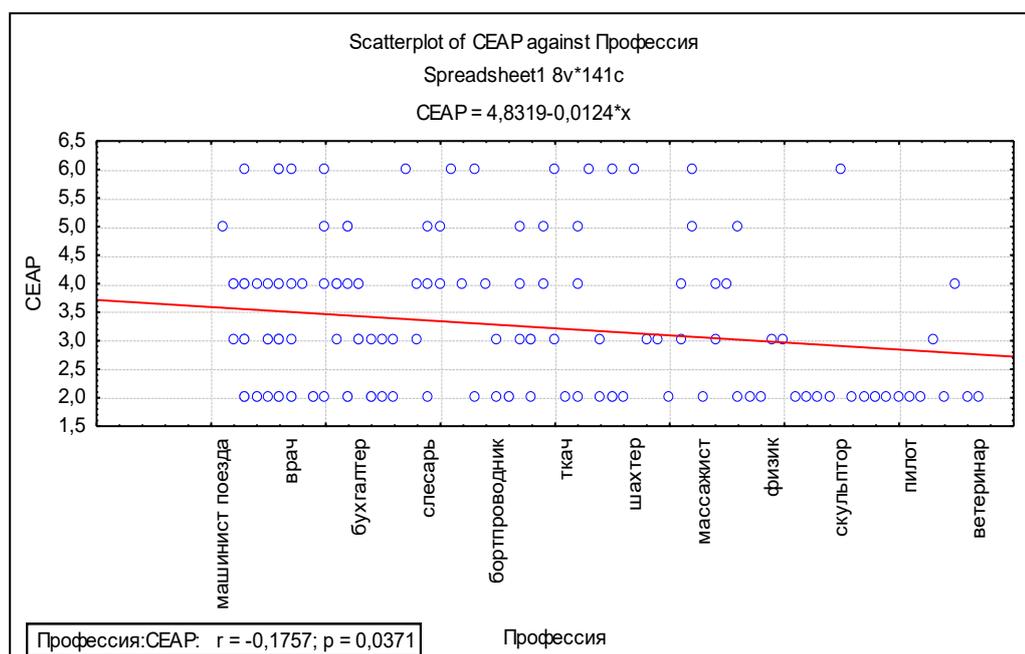


Рисунок 13 – График корреляционного анализа по Spearman, показывающий высокодостоверную отрицательную взаимосвязь ($p < 0,05$) степени тяжести развития ВБНК с конкретной профессией пациентов

Таким образом, этиопатогенетический анализ данных пациентов с ВБНК показал, что заболевание развивается независимо от пола и общего соматического статуса, но показывает значимость регрессии к курению и профессиональной деятельности.

3.2. Результаты анализа образцов крови у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей

У пациентов с ВБНК с различными стадиями заболевания были изучены 14 показателей клинического анализа крови + СОЭ и 19 показателей плазмы крови. Полученные результаты представлены в таблицах 9-12. Согласно статистическим расчетам, на ранней стадии заболевания (СЕАР-2) у пациентов с ВБНК определялось повышенное количество эритроцитов, лейкоцитов и СОЭ на верхней границе нормы (таблица 9), что может свидетельствовать о развитии острой воспалительной реакции организма. На 3 стадии заболевания (СЕАР-3) лейкоцитарная активность не только сохраняется, но и увеличивается, при этом количество эритроцитарных клеток постепенно достигает показателей нормы.

Таблица 9 – Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой + СОЭ у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей на разных стадиях заболевания ($M \pm m$, min-max).

Наименование (ед.изм)	СЕАР				Референсные значения
	2	3	4	5-6	
СОЭ (мм/час)	15,7±2,09 3-47	15,0±1,07 1-20	10,5±2,77 5-16	6,00±1,77 3-11	0-15
Эритроциты (10*12 л)	6,74±1,72* 2,13-13,6	5,17±0,05 5,13-5,40	5,07±0,19 4,93-5,2	4,30±0,03* 3,2-6,7	4,44-5,61
Гемоглобин (г/л)	143±3,64 132,3-157	156±15,4 156-187	135±17,0 123-147	122±12,3* 120-128	135-169
Гематокрит (%)	32,7±1,44 13,9-47	45,5±0,78 44,9-51	41,8±2,19 40,3-43,4	37,0±1,17 32-41	40-49,4
Индекс распределения эритроцитов (%)	13,9±1,80 12,2-16,4	13,8±1,52 12,4-15,4	14,9±2,82 12,9-16,9	11,8±2,20 10,9-13,5	11,5-14,5
Средний объем эритроцитов (фл)	76,6±4,18 23,2-131	88,2±11,3 87,4-93	82,7±7,49 77,4-88	87,0±4,32 78-99	81,8-95,5
Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (пг/кл)	30,0±0,40 29,2-31,8	30,7±7,01 28,2-38,9	26,6±4,53 23,4-29,8	28,4±5,22 22,5-31,7	27,0-32,3
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (г/дл)	30,7±1,71 29,7-34,1	33,5±5,65 30,1-36,7	32,1±2,62 30,2-33,9	32,9±2,76 27,1-36,8	30,0-35,0

Нейтрофилы (10*9 л)	4,50±0,33 1,9-10,1	6,59±1,49 3,07-10,1	3,84±1,70 2,63-5,04	3,31±0,06 2,88-4,1	1,80-6,98
Лимфоциты (10*9 л)	1,67±0,09 0,37-2,85	2,35±0,71 1,84-2,85	2,57±0,06 2,53-2,61	2,06±0,04 1,88-2,45	1,26-3,35
Моноциты (10*9 л)	0,44±0,02 0,2-0,8	0,64±0,22 0,48-0,8	0,56±0,03 0,33-0,79	0,46±0,005 0,34-0,49	0,29-0,95
Эозинофилы (10*9 л)	0,17±0,01 0,02-0,4	0,25±0,02 0,1-0,4	0,14±0,04 0,11-0,17	0,06±0,002 0,03-0,08	0,03-0,59
Базофилы (10*9 л)	0,06±0,01 0,02-0,1	0,04±0,003 0,01-0,06	0,04±0,007 0,03-0,04	0,01±0,003 0,006-0,2	0,01-0,07
Тромбоциты (10*9 л)	241±16,6 211-301	177±69,2 128-226	218±54,4 179-256	263±32,8 188-271	166-308
Лейкоциты (10*9 л)	13,9±0,80* 12,3-15,1	14,3±8,95* 5,5-23,4	5,45±1,15 4,3-6,6	5,90±0,45 4,8-6,7	3,91-10,9

Примечание: * отличия по отношению к референсным значениям.

На 4 стадии (СЕАР-4) наблюдается временное затишье со стороны клеток крови, и их количество в среднем соответствует референсным значениям нормы. На тяжелой стадии заболевания ВБНК (СЕАР-5-6) наблюдаются признаки снижения количества эритроцитов в плазме крови и соответствующее им снижение уровня гемоглобина. Это свидетельствует о нарушении снабжения тканей кислородом и, как следствие, развитие анемии.

В отношении других исследуемых показателей клеточного состава и их индексов особых изменений не выявлено.

В плазме крови пациентов с ВБНК была изучена активность ферментов ЩФ, ЛДГ, АСТ и АЛТ (таблица 10). Как показали результаты, у пациентов на начальной стадии СЕАР-2 в плазме крови выявлялась повышенная активность ЛДГ, что свидетельствует о гипоксии тканей и активном переходе клеток на анаэробное потребление глюкозы. На 3 и 4 стадии активность ЛДГ не отличалась от показателей нормы. В то время как активность данного фермента на стадии СЕАР 5-6 начала постепенно увеличиваться и почти достигла верхних границ нормы.

Таблица 10 – Активность ферментов (МЕ/л) в плазме крови пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей на разных стадиях заболевания ($M \pm m$, min-max).

Ферменты	СЕАР				Референсные значения
	2	3	4	5–6	
ЩФ	86,1±15,4 45-146	93,2±18,9 67-112	94,5±17,7 82-107	66,0±16,4 48,9-93	42-128
АСТ	26,4±1,87 14-44	21,1±4,79 13-30	23,2±6,78 12,1-34	24,2±7,04 15,1-41	0-35
АЛТ	26,5±3,21 2,5-65	19,6±8,21 8,2-39	21,8±9,73 11,6-42	22,2±10,3 6,0-44	0-45
ЛДГ	548±186* 362-734	291±19,8 118-578	395±43,1 364-425	414±97,7 252-734	218-435

Примечание: * отличия по отношению к референсным значениям.

Активность ферментов АСТ, АЛТ и ЩФ в плазме крови пациентов с ВБНК на разных стадиях развития заболевания не отличалась от значений нормы.

В таблице 11 приведены данные количества метаболитов в плазме крови пациентов с ВБНК на разных стадиях заболевания. Показатели уровня метаболитов в плазме крови у пациентов с ВБНК не выявили существенных отличий за некоторым исключением. Так, у пациентов с ВБНК на начальной стадии заболевания СЕАР-2 в плазме крови выявлено повышенное количество ЛПВП, что, возможно, связано с активным транспортом холестерина, блокирующим тем самым повреждение интимы сосудов. Обращает на себя внимание повышение уровня D-димера в плазме крови пациентов с ВБНК, пептида, который участвует в процессах тромбообразования, и наибольшее его количество обнаруживается у пациентов с ВБНК на стадии СЕАР-2. Его количество колебалось от 0,11 до 6,7 мкг/мл.

Таблица 11 – Содержание метаболитов в плазме крови пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей на разных стадиях заболевания ($M \pm m$, min-max).

Метаболиты (ед.изм.)	СЕАР				Референсные значения
	2	3	4	5–6	
Общий билирубин (мкмоль/л)	15,3±1,61 4,38-47,5	15,3±9,93 4,5-42,6	14,6±5,84 3,8-28	13,6±6,16 7,01-34	0-21
Прямой билирубин (мкмоль/л)	6,35±0,39 2,85-15,8	3,22±0,39 2,65-3,5	4,65±0,35 4,4-4,9	3,99±2,11 2,1-7,0	0-4,3
Глюкоза (ммоль/л)	5,06±0,12 4,2-6,59	5,66±0,86 4,1-7,2	5,25±0,78 3,76-6,6	5,04±0,43 4,47-6,0	3,64-6,16
Триглицериды (ммоль/л)	1,52±0,24 0,6-4,42	2,40±1,55 0,56-5,2	1,38±0,99 0,58-4,06	1,44±0,45 0,72-2,18	0,5-2,30
Холестерол (ммоль/л)	5,44±0,24 3,85-8,19	5,38±1,43 3,75-7,93	4,97±1,68 2,66-9,7	4,78±1,13 3,12-6,57	3,2-6,0
ЛПНП (ммоль/л)	3,40±0,27 2,16-5,68	3,21±1,60 1,32-5,98	2,93±1,03 1,84-5,7	2,94±1,03 1,62-4,71	0,08–4,0
ЛПВП (ммоль/л)	5,32±1,62* 0,74-68,3	1,23±0,33 0,8-1,74	1,45±0,61 0,89-2,9	1,15±0,23 0,8-1,55	0,9-1,89
Общий белок (г/л)	70,3±2,18 27,3-78	70,3±4,04 64-75,9	71,4±6,68 58-81	72,3±2,71 68-76,6	64-83
Креатинин (мкмоль/л)	86,2±6,00 3,69-148	87,9±20,2 64,1-122	84,1±18,3 63,4-120	90,5±19,1 60,9-121,8	62-115
D-димер (мкг/мл)	2,22±0,56* 0,11-6,7	1,94±0,18* 1,33-2,76	2,16±0,72* 0,24-6,91	1,50±0,93* 0,32-2,89	0-0,50
СРБ (мг/л)	3,06±0,42 0,27-4,63	1,66±0,16 0,33-3,44	1,57±0,01 1,56-1,66	1,24±0,55 0,6-1,56	0-5,0

Примечание: * отличия по отношению к референсным значениям.

У пациентов с ВБНК количество ионов железа, натрия, калия и хлора в плазме крови не отличалось от референсных значений нормы (таблица 12).

Таблица 12 – Содержание ионов в плазме крови пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей на разных стадиях заболевания ($M \pm m$, min-max).

Ионы (ед.изм.)	СЕАР				Референсные значения
	2	3	4	5–6	
Натрий (ммоль/л)	141±0,92 137-147	141±1,42 139-143	142±2,63 136-145	141±2,06 139-146	138-153
Калий (мг-экв/л)	4,89±0,13 4,1-5,5	4,65±0,60 3,8-5,8	4,66±0,55 3,9-5,9	4,46±0,45 3,9-5,3	3,5-5,3
Хлор (ммоль/л)	101±2,18 80-106	104±1,44 103-107	106±2,16 103,7-110	105±2,24 101,3-108	98-108
Железо (мкмоль/л)	9,30±1,46 3,69-14,8	5,85±0,59 2,6-9,1	11,2±2,19 3,2-21,2	8,84±4,69 2,44-13,2	8,95-31,3

Корреляционный анализ всех изученных параметров плазмы крови выявил положительную прямую высокодостоверную связь между степенью тяжести развития ВБНК и уровнем хлора в плазме крови (рисинок 14).

Подробное изучение графического изображения на рис.14 показывает, что уровень хлора в плазме крови увеличивается от 2 до 4 стадии СЕАР, а затем на 5-6 стадии понижается, и это снижение наиболее интенсивно выражено на 6 заключительной стадии заболевания, когда наблюдается появление язвенно-некротических изменений на поверхности кожи нижних конечностей. Причем колебания количества хлора находятся в пределах верхних и нижних границ нормы.

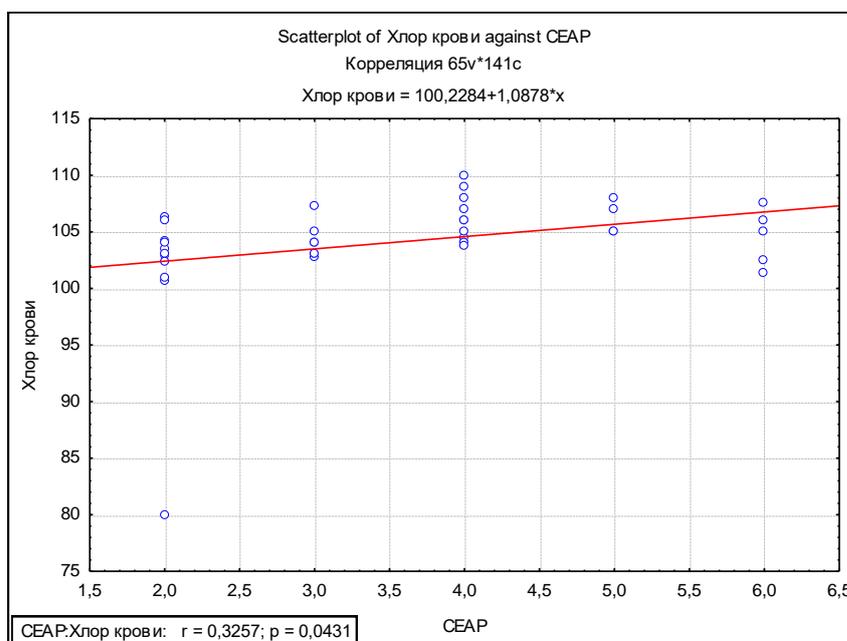


Рисунок 14 – График корреляционного анализа по Spearman, показывающий высокодостоверную положительную взаимосвязь ($p < 0,05$) степени тяжести развития ВБНК с уровнем хлора в плазме крови

Таким образом, исследование параметров плазмы крови пациентов с ВБНК показало, что на начальных стадиях развития заболевания выявляется усиление гликолитических процессов наряду с лейкоцитарной активностью и процессами транспорта холестерина и гемоглобина. Полученные данные свидетельствуют в

пользу острого воспалительного процесса, связанного с недостаточностью венозного шунта нижних конечностей.

В 3 и 4 стадию ВБНК особых изменений не выявлено, что характерно для приспособительной реакции организма в ответ на заболевание. На поздней 5-6 стадии развития заболевания имеются признаки кислородной недостаточности, отражаемые снижением количества гемоглобина на фоне понижения количества эритроцитов, и, как следствие, нарастание гликолитических процессов.

Увеличение уровня D-димера на всех стадиях развития ВБНК свидетельствует о циркулирующем в плазме крови большого числа продуктов распада фибрина, который участвует в образовании тромбов. В данном случае его повышение может указывать на острое и хроническое заболевание сосудистой системы.

Наряду с D-димером, колебания уровня хлора в плазме крови в пределах верхних и нижних границ нормы может свидетельствовать о дисрегуляции транспорта ионов на уровне клеток и, как следствие, развитии нарушения циркуляции жидкости в сосудистом русле.

3.3. Исследование биохимических показателей в биоптатах вен у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей

3.3.1. Результаты исследования энергетического потенциала клеток венозной стенки у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей

Чувствительным показателем энергетического потенциала клеток является ферментативная активность, которая используется для диагностических и прогностических целей. Энергетический метаболизм клеток во многом зависит от ключевых реакций с участием аденозинмонофосфата.

В этом разделе будет оценен энергетический барьер реакции поврежденных заболеванием клеток венозной стенки по активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и креатинкиназы.

У пациентов с ВБНК с изменением класса ХВН статистически значимо менялась активность ЛДГ в биоптатах ткани ($p < 0,001$). Так, у пациентов с ВБНК класса С2 активность ЛДГ достигала 134 [106; 189] ммоль/мин·г ткани, при этом минимальное значение было 98,8 ммоль/мин·г ткани, а максимальное 346 ммоль/мин·г ткани.

У пациентов класса С3 активность данного фермента еще более увеличивалась до 360 [322; 481] ммоль/мин·г ткани ($p < 0,001$), а амплитуда разброса составила от 236 до 654 ммоль/мин·г ткани.

Ещё большее увеличение наблюдалось в биоптатах вен у пациентов класса С4, где активность ЛДГ достигала 576 [542; 642] ммоль/мин·г ткани ($p < 0,001$), при этом полученные значения колебались от 495 до 782 МЕ/г ткани.

У пациентов классов С5-6 активность ЛДГ повышалась до 935 [878; 975] ммоль/мин·г ткани ($p < 0,001$) и колебалась от 764 до 1029 ммоль/мин·г ткани. Полученные результаты представлены в таблице 13.

Очевидно, что активность ЛДГ отражает степень венозного застоя крови и уровень гипоксии в тканях в области варикозного расширения.

Таблица 13 – Активность ЛДГ (ммоль/мин·г ткани) в биоптатах варикозно изменённых вен у пациентов на разных стадиях заболевания.

Группа (СЕАР)	Средняя	Медиана	Минимум	Максимум	25% прец.	75% прец.	Станд. ошибка
С2	157	134	98,8	346	106	189	17,1
С3	401	360	236	654	322	481	28,1
С4 _{ab}	597	576	495	782	542	642	21,6
С5-С6	923	935	764	1029	878	975	18,2

Выявлена прямая высокодостоверная положительная корреляция между активностью ЛДГ и классом ХВН ($r=0,92$, $p < 0,000$). Результаты представлены на рисунке 15.

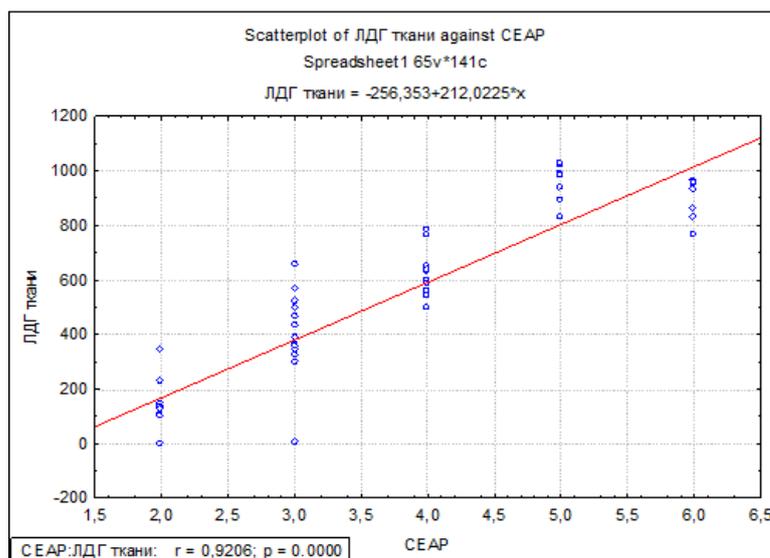


Рисунок 15 – График корреляционного анализа по Spearman между активностью ЛДГ в биоптатах вен нижних конечностей пациентов с ВБНК и классом ХВН

Значения активности креатинкиназы у пациентов с ВБНК на разных этапах заболевания распределялись следующим образом. Наибольшая активность данного фермента была выявлена у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей класса С2 – 116 [85; 133] ммоль/мин·г ткани, при этом минимальное значение составило 45,7 ммоль/мин·г ткани, а максимальное – 287 ммоль/мин·г ткани. Полученные результаты представлены в таблице 14.

У пациентов класса С3 активность данного фермента уменьшалась до 44,6 [3,05; 72,4] ммоль/мин·г ткани ($p < 0,001$), амплитуда разброса составила от 0 до 124 ммоль/мин·г ткани. У пациентов класса С4 значение активности КК составило 8,77 [3,64; 13,1] ммоль/мин·г ткани ($p < 0,001$), при этом полученные значения колебались от 0 до 34,7 ммоль/мин·г ткани. У пациентов классов С5-С6 активность КК понижалась до 4,19 [1,75; 8,54] ммоль/мин·г ткани ($p < 0,001$) и колебалась от 0 до 32,5 ммоль/мин·г ткани.

Таблица 14 – Активность КК (ммоль/мин·г ткани) в биоптатах варикозно изменённых вен у пациентов на разных стадиях заболевания.

Группа (СЕАР)	Средняя	Медиана	Минимум	Максимум	25% прец.	75% прец.	Станд. ошибка
C2	118	116	45,7	287	85,0	133	13,9
C3	43,2	44,6	0	124	3,05	72,4	9,78
C4 _{ab}	10,2	8,77	0	34,7	3,64	13,1	2,43
C5-C6	7,22	4,19	0	32,5	1,75	8,54	2,3

Примечание: есть достоверное различие между признаками ($p < 0,001$); с поправкой Бонферрони $p < 0,01$ (1 группа со 2, 2 группа с 3 и 3 группа с 4 – $p < 0,016$); КК между 1 и 2 группой: $p < 0,001$ – есть достоверное уменьшение; КК между 2 и 3 группой: $p = 0,06$ – нет достоверного отличия; КК между 3 и 4 группами: $p = 0,23$ – нет достоверного отличия; КК между 1 и 3 группами: $p < 0,001$ – есть достоверное уменьшение.

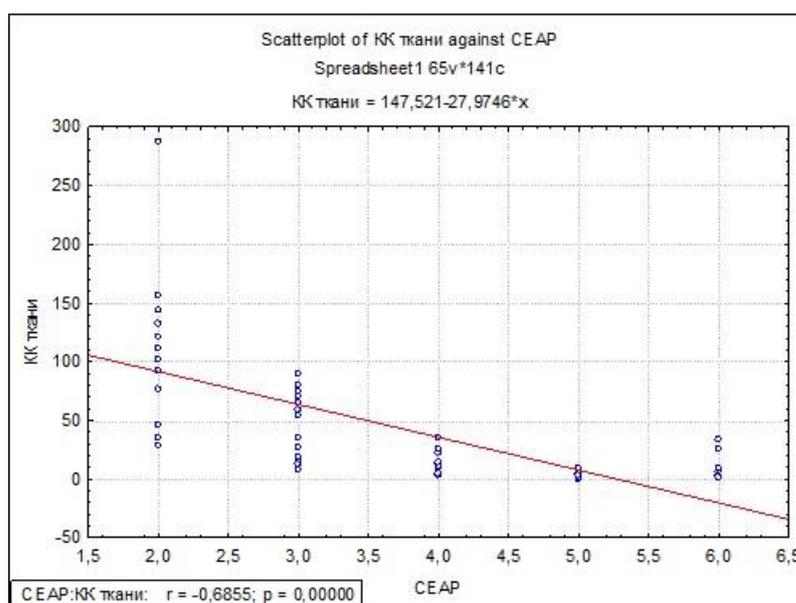


Рисунок 16 – График корреляционного анализа по Spearman между активностью КК в биоптатах вен нижних конечностей пациентов с ВБНК и классом ХВН

Выявлена отрицательная корреляция между активностью КК и классом ХВН ($r = -0,69$, $p < 0,001$). Результаты представлены на рисунке 16.

Также с изменением класса ХВН статистически значимо меняется активность ЩФ в биоптатах ткани ($p < 0,001$).

Так, у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей класса C2 активность ЩФ составила 94,9 [59,0; 111] ммоль/мин·г ткани, при этом минимальное значение составило 28,2 ммоль/мин·г ткани, а максимальное – 135 ммоль/ мин·г ткани.

У пациентов класса С3 активность данного фермента увеличивалась до 136 [88,6; 147] ммоль/мин·г ткани, амплитуда разброса составила от 19,6 до 175 ммоль/ мин·г ткани.

Ещё большее увеличение наблюдалось в биоптатах вен у пациентов класса С4, где активность ЩФ достигала 179 [147; 275] ммоль/мин·г ткани, при этом полученные значения колебались от 87,6 до 322 ммоль/мин·г ткани.

У пациентов классов С5-6 активность ЩФ уменьшалась до 140 [87,4; 174] ммоль/мин·г ткани ($p < 0,001$) и колебалась от 39,6 до 197 ммоль/мин·г ткани (таблица 15).

Таблица 15 – Активность ЩФ (ммоль/мин·г ткани) в биоптатах варикозно изменённых вен у пациентов на разных стадиях заболевания.

Группа (СЕАР)	Средняя	Медиана	Минимум	Максимум	25% прец.	75% прец.	Станд. ошибка
С2	86,9	94,9	28,2	135	59,0	111	8,48
С3	117	136	19,6	175	88,6	147	11,2
С4 _{ab}	203	179	87,6	322	147	275	19,7
С5-С6	126	140	39,6	197	87,4	174	13,9

Примечание: есть достоверное различие между признаками ($p < 0,001$); с поправкой Бонферрони – $p < 0,01$; ЩФ между 1 и 2 группами: $p = 0,04$ – достоверное увеличение; ЩФ между 2 и 3 группами: $p = 0,002$ – достоверное увеличение; ЩФ между 3 и 4 группами: $p = 0,001$ – достоверное уменьшение; ЩФ между 2 и 4 группами: $p = 0,36$ – нет разницы; ЩФ между 1 и 4 группами: $p = 0,0014$ – достоверное увеличение.

Таким образом, снижение анаэробного ресинтеза АТФ, регулируемого гликолитическим и креатинфосфатным механизмами, и усиление гидролиза АТФ, который обеспечивает фермент щелочная фосфатаза, свидетельствуют о снижении энергетического баланса клеток вен нижних конечностей. Освобождающийся в результате гидролиза АТФ фосфат не используется креатинфосфокиназной реакцией в полной мере. Накопление лактата в венах нижних конечностях в результате усиления анаэробного процесса, регулируемого ферментом ЛДГ, приводит к снижению метаболической емкости клеток. В итоге

клетки не имеют возможности осуществлять взаимодействие АДФ с макроэргическими соединениями для ресинтеза АТФ, что приводит к значительному энергетическому голоданию.

3.3.2. Результаты исследования целостности венозной стенки у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей на различных стадиях хронической венозной недостаточности.

В наших исследованиях определена активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и количество холестерина в биоптатах вен нижних конечностей у пациентов с хронической венозной недостаточностью.

Было выявлено, что с изменением класса ХВН также статистически значимо менялось значение активности АЛТ в биоптатах ткани ($p < 0,001$). Результаты приведены в таблице 16.

Таблица 16 – Активность АЛТ (ммоль/мин·г ткани) в биоптатах варикозно изменённых вен у пациентов на разных стадиях заболевания.

Группа (СЕАР)	Средняя	Медиана	Минимум	Максимум	25% прец.	75% прец.	Станд. ошибка
C2	23,8	23,9	20,0	30,1	21,3	25,5	0,69
C3	29,2	29,9	20,3	36,1	27,6	30,8	0,88
C4 _{ab}	35,7	35,9	29,5	42,7	33,0	38,4	0,97
C5-C6	64,2	62,1	50,0	103	52,5	65,3	3,99

Так, у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей класса C2 активность АЛТ составила 23,9 [21,3; 25,5] ммоль/мин·г ткани, при этом полученные значения колебались от 20,0 до 30,1 ммоль/мин·г ткани.

У пациентов класса C3 полученное значение активности данного фермента увеличивалось до 29,9 [27,6; 30,8] ммоль/мин·г ткани ($p < 0,001$), при этом амплитуда разброса составила от 20,3 до 36,1 ммоль/мин·г ткани.

Ещё большее увеличение наблюдалось в биоптатах вен у пациентов класса C4, где активность аланинаминотрансферазы достигала 35,9 [33,0; 38,4] ммоль/мин·г ткани ($p < 0,001$), и колебалась от 29,5 до 42,7 ммоль/мин·г ткани.

У пациентов классов С5-6 активность АЛТ повышалась до 62,1 [52,5; 65,3] ммоль/мин·г ткани ($p < 0,001$), при этом минимальное полученное значение составило 50,0 ммоль/мин·г ткани, а максимальное 103 ммоль/мин·г ткани.

Установлена высокодостоверная прямая положительная корреляция между активностью АЛТ и классом ХВН ($r = 0,84$, $p < 0,001$). Результаты представлены на рисунке 17.

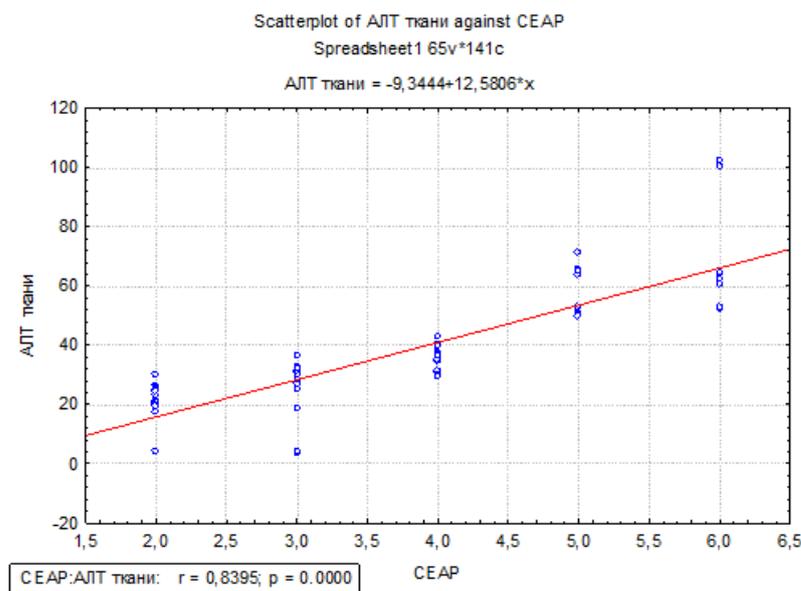


Рисунок 17 – График корреляционного анализа по Spearman между активностью АЛТ в биоптатах вен нижних конечностей пациентов с ВБНК и классом ХВН

Аналогично с изменением класса ХВН статистически значимо менялись значения активности АСТ в биоптатах ткани ($p < 0,001$).

Так, у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей класса С2 активность АСТ составила 20,1 [18,0; 21,5] ммоль/мин·г ткани, при этом минимальное значение – 13,5 ммоль/мин·г ткани, а максимальное – 22,4 ммоль/мин·г ткани.

У пациентов класса С3 активность данного фермента увеличивалась до 23,0 [21,0; 25,8] ммоль/мин·г ткани ($p < 0,001$), при этом амплитуда разброса составила от 18,6 до 29,5 ммоль/мин·г ткани.

Ещё большее увеличение наблюдалось в биоптатах вен у пациентов класса С4, где активность АСТ достигала 30,2 [29,1; 30,5] ммоль/мин·г ткани ($p < 0,001$) и колебалась от 27,2 до 34,1 ммоль/мин·г ткани.

У пациентов классов С5-С6 активность АСТ повышалась до 40,2 [39,1; 43,4] ммоль/мин·г ткани ($p < 0,001$) и колебалась от 37,3 до 45,3 ммоль/мин·г ткани (таблица 17).

Таблица 17 – Активность АСТ (ммоль/ мин·г ткани) в биоптатах варикозно изменённых вен у пациентов на разных стадиях заболевания.

Группа (СЕАР)	Средняя	Медиана	Минимум	Максимум	25% прец.	75% прец.	Станд. ошибка
С2	19,3	20,1	13,5	22,4	18,0	21,5	0,67
С3	23,2	23,0	18,6	29,5	21,0	25,8	0,75
С4 _{ab}	30,2	30,2	27,2	34,1	29,1	30,5	0,46
С5-С6	41,2	40,2	37,3	45,3	39,1	43,4	0,68

Нами было выявлено присутствие холестерина в варикозно изменённой венозной стенке и изменение его количества в зависимости от класса ХВН. Так, на фоне увеличения количества D-димера в стенке варикозных вен у пациентов с С3 и С4 возрастало и содержание холестерина (таблица 18).

Таблица 18 – Количество холестерина (пг/г ткани) в биоптатах варикозно изменённых вен у пациентов на разных стадиях заболевания.

Группа (СЕАР)	Средняя	Медиана	Минимум	Максимум	25% прец.	75% прец.	Станд. ошибка
С2	2,03	1,97	1,83	2,91	1,90	2,04	0,06
С3	3,46	3,24	2,96	4,37	3,14	3,82	0,11
С4 _{ab}	5,06	5,12	4,15	5,65	4,96	5,29	0,09
С5-С6	1,54	1,53	1,35	1,75	1,48	1,58	0,03

У пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей класса С2 количество холестерина составляло 1,97 [1,90; 2,04] пг/г ткани и колебалось от

1,83 до 2,91 пг/г ткани, у пациентов класса С3 данное значение достоверно увеличивалось до 3,24 [3,14; 3,82] пг/г ткани ($p < 0,001$), амплитуда разброса от 2,96 до 4,37 пг/г ткани.

Ещё большее увеличение наблюдалось в биоптатах вен у пациентов класса С4, где уровень холестерина достигал 5,12 [4,96; 5,29] пг/г ткани ($p < 0,001$) и колебался от 4,15 до 5,65 пг/г ткани.

Однако у пациентов классов С5-С6 количество холестерина достоверно снижалось, медиана с преципитильными отклонениями составила 1,53 [1,48; 1,58] пг/г ткани ($p < 0,001$), и полученные значения колебались от 1,35 до 1,75 пг/г ткани.

Таким образом, о целостности мембран клеток вен нижней конечности можно судить по активности АСТ, АЛТ и количеству холестерина, полученным по результатам исследования биоптатов вен нижних конечностей у пациентов с ВБНК. АСТ и АЛТ широко распространены в организме и участвуют в глюконеогенезе, катализируя перенос аминогрупп от аспартата и аланина к α -оксоглутаровой кислоте с образованием оксалоацетата и пирувата соответственно, а также глутамата. Повреждение мембран клеток, опосредованное ростом активности АСТ и АЛТ, обосновывается увеличением скорости тканевого протеолиза и повышением внутриклеточного распада аминокислот. При этом АЛТ оказался более специфическим биомаркером клеточного повреждения.

Целостность клеточных мембран поддерживается балансом между количеством холестерина и уровнем насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в фосфолипидах. Снижение скорости синтеза холестерина отражает нарушение трофики и связано с повышением содержания активных форм кислорода, стимуляцией процессов перекисного окисления липидов и разрушением клеточных мембран. В клетках, обедненных холестерином, изменение свойств подмембранного цитоскелета или его связи с мембраной сопровождается деформацией мембран.

3.3.3. Результаты исследования фибринолитического потенциала вен у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей на различных стадиях заболевания

При варикозном расширении вен повышенный уровень воспалительных маркеров является индикатором повреждения эндотелия и повышенной прокоагулянтной активности. Эти данные требуют подтверждения предположения, что уровень D-димера в биоптатах варикозно расширенных вен отличается от его уровня в плазме крови.

Нами было показано, что количество D-димера в биоптатах варикозно измененных вен имело статистически значимые различия в зависимости от класса CEAP. Результаты приведены в таблице 19.

Таблица 19 – Количество D-димера (нг/г ткани) в биоптатах варикозно измененных вен у пациентов на разных стадиях заболевания.

Группа (CEAP)	Средняя	Медиана	Минимум	Максимум	25% прец.	75% прец.	Станд. ошибка
C2	134	151	0,41	200	119	169	14,7
C3	519	485	234	854	444	594	36,4
C4 _{ab}	1481	1490	988	2012	1339	1642	58,7
C5-C6	3002	3017	2731	3232	2864	3126	37,2

Так, уровень D-димера у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей класса C2 составил 151 [119; 169] нг/г ткани и колебался от 0,41 до 200 нг/г ткани.

У пациентов класса C3 количество D-димера достоверно возросло до 485 [444; 594] нг/г ткани и колебалось от 234 до 854 нг/г ткани.

Еще большее количество D-димера в полученных биообразцах определялось у пациентов класса C4 – значения колебались от 988 до 2012 нг/г ткани, при этом медиана с прецентилями отклонения составила 1490 [1339; 1642] нг/г ткани и у лиц классов C5-6 значение данного показателя продолжало

увеличиваться до 3017 [2864; 3126] нг/г ткани, амплитуда разброса – от 2731 до 3232 нг/г ткани.

Выявлена сильная положительная корреляция между уровнем D-димера ткани и классом ХВН ($r=0,95$, $p<0,0000$). Результаты представлены на рисунке 18.

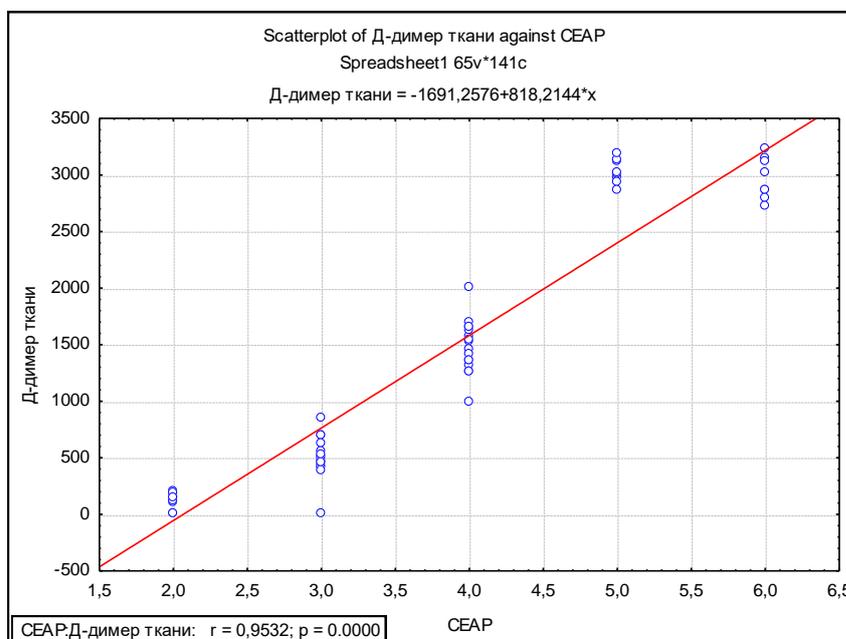


Рисунок 18 – График корреляционного анализа по Spearman между уровнем D-димера в биоптатах вен нижних конечностей пациентов с ВБНК и классом ХВН

Наши исследования показали, что количество D-димера в биоптатах вен достоверно возрастает в зависимости от класса заболевания, и его уровень в тканях сотни раз выше, чем в плазме крови. В связи с этим количество D-димера в венозной стенке можно считать маркером прогрессирования варикозной болезни вен нижних конечностей и предиктором возникновения тромбоэмболических осложнений – тромбозов в бассейне НПВ и ТЭЛА, а пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей классов С5-С6 можно отнести в группу риска по возникновению данных осложнений.

3.3.4. Результаты исследования развития воспалительной реакции в варикозно расширенных участках вен на различных стадиях хронической венозной недостаточности

Количество ИЛ-1 β в биоптатах варикозных вен имело статистически значимые различия в зависимости от класса ХВН ($p < 0,001$). Уровень ИЛ-1 β у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей класса С2 колебался от 1,12 до 4,56 пг/г ткани и составил 2,75 [1,83; 3,07] пг/г ткани.

У пациентов класса С3 количество ИЛ-1 β колебалось от 2,95 до 8,62 пг/г ткани и возрастало до 5,24 [3,90; 6,18] пг/г ткани ($p < 0,001$).

Ещё большее количество ИЛ-1 β определялось у пациентов класса С4 – значения колебались от 5,24 до 11,2 пг/г ткани, медиана с прецинтильным размахом составила 9,04 [6,72; 9,35] пг/г ткани ($p < 0,001$).

Количество данного показателя продолжало увеличиваться у лиц классов С5-6 до 10,8 [9,6; 13,2] пг/г ткани ($p < 0,001$) и колебалось от 6,13 до 18,2 пг/г ткани. Результаты приведены в таблице 20.

Таблица 20 – Количество ИЛ-1 β (пг/г ткани) в биоптатах варикозно изменённых вен у пациентов на разных стадиях заболевания.

Группа (СЕАР)	Средняя	Медиана	Минимум	Максимум	25% прец.	75% прец.	Станд. ошибка
С2	2,56	2,75	1,12	4,56	1,83	3,07	0,22
С3	5,29	5,24	2,95	8,62	3,90	6,18	0,41
С4 _{ab}	8,36	9,04	5,24	11,2	6,72	9,35	0,46
С5-С6	11,6	10,8	6,13	18,2	9,60	13,2	0,79

С изменением класса ХВН также статистически значимо менялся уровень ФНО- α в биоптатах ткани ($p < 0,001$).

У пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей класса С2 количество ФНО- α составило 19,0 [16,0; 21,9] пг/г ткани, при этом амплитуда размаха была от 11,0 до 26,2 пг/г ткани.

У пациентов класса С3 значение данного показателя увеличивалось до 27,3 [22,9; 29,3] пг/г ткани ($p < 0,001$) и колебалось от 20,1 до 30,1 пг/г ткани.

Ещё большее увеличение наблюдалось в биоптатах вен у пациентов класса С4, где уровень ФНО- α достигал 30,1 [27,4; 35,7] пг/г ткани ($p < 0,001$), при этом минимальное значение составило 24,1 пг/г ткани, а максимальное – 42,6 пг/г ткани.

Однако у пациентов классов С5-6 количество ФНО- α снижалось до 17,8 [14,4; 20,0] пг/г ткани ($p < 0,001$) (таблица 21).

Таблица 21 – Количество ФНО- α (пг/г ткани) в биоптатах варикозно изменённых вен у пациентов на разных стадиях заболевания.

Группа (СЕАР)	Средняя	Медиана	Минимум	Максимум	25% прец.	75% прец.	Станд. ошибка
С2	18,6	19,0	11,0	26,2	16,0	21,9	1,09
С3	26,0	27,3	20,1	30,1	22,9	29,3	0,91
С4 _{ab}	31,7	30,1	24,1	42,6	27,4	35,7	1,51
С5-С6	17,5	17,8	10,3	24,1	14,4	20,0	1,01

Таким образом, нами установлено увеличение количества ИЛ-1 β по мере прогрессирования заболевания. Выявленные изменения можно связать с активацией лейкоцитов, что приводит к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов и способствует миграции фибробластов в зону повреждения. Повышение уровня ФНО- α у пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей классов С2–С4 является причиной активации лейкоцитов, чем и объясняется повышение уровня ИЛ-1 β , описанное выше. Резкое уменьшение количества ФНО- α у пациентов с трофическими язвами связано с тем, что данный показатель индуцирует апоптоз по митохондриальному типу за счёт участия каспазы-3 и каспазы-6. Эти метаболические сдвиги свидетельствуют о нарастании воспалительной реакции в венозной стенке по мере прогрессирования заболевания.

3.3.5. Исследование роли маркеров иммунологических реакций в варикозно расширенных участках вен у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей.

При исследовании биоптатов варикозно изменённых вен мы установили наличие Ig A и Ig G в венозной стенке.

Исследование количества Ig A и Ig G в биоптатах вен выявило, что уровень данных иммуноглобулинов возрастает в зависимости от класса заболевания ($p < 0,001$). Результаты приведены в таблицах 22 и 23.

Так, у пациентов с варикозной болезнью класса C2 количество Ig A и Ig G равнялось 1,37 [1,33; 1,44] мг/г ткани и 12,0 [11,6; 13,2] мг/г ткани соответственно, при этом амплитуда разброса составила от 1,23 до 2,01 мг/г ткани и от 10,3 до 18,2 мг/г ткани соответственно.

По мере развития заболевания у пациентов класса C3 содержание Ig A достоверно увеличивалось до 1,87 [1,83; 2,0] мг/г ткани ($p < 0,001$), а Ig G – до 16,3 [15,5; 19,5] мг/г ткани ($p < 0,001$), при этом полученные значения колебались от 1,33 до 2,22 мг/г ткани и от 13,4 до 21,2 мг/г ткани соответственно.

Ещё большее увеличение наблюдалось у пациентов класса C4 и C5-6, когда количество Ig A возрастало до 3,99 [3,79; 4,12] мг/г ткани ($p < 0,001$) и 4,96 [4,87; 5,06] мг/г ткани ($p < 0,001$) и колебалось от 3,45 до 4,33 мг/г ткани и от 4,41 до 5,32 мг/г ткани соответственно, а уровень Ig G достигал значений 24,2 [22,4; 26,1] мг/г ткани ($p < 0,001$) и 30,4 [30,1; 31,2] мг/г ткани ($p < 0,001$) соответственно, при этом амплитуда разброса составила от 20,4 до 26,7 мг/г ткани и от 28,8 до 36,4 мг/г ткани соответственно.

Таблица 22 – Количество Ig A (мг/г ткани) в биоптатах варикозно изменённых вен у пациентов на разных стадиях заболевания

Группа (CEAP)	Средняя	Медиана	Минимум	Максимум	25% прец.	75% прец.	Станд. ошибка
C2	1,43	1,37	1,23	2,01	1,33	1,44	0,05
C3	1,87	1,87	1,33	2,22	1,83	2,01	0,06
C4 _{ab}	3,94	3,99	3,45	4,33	3,79	4,12	0,07
C5-C6	4,94	4,96	4,41	5,32	4,87	5,06	0,05

Таблица 23 – Количество Ig G (мг/г ткани) в биоптатах варикозно изменённых вен у пациентов на разных стадиях заболевания

Группа (СЕАР)	Средняя	Медиана	Минимум	Максимум	25% прец.	75% прец.	Станд. ошибка
C2	12,5	12,0	10,3	18,2	11,6	13,2	0,44
C3	17,3	16,3	13,4	21,2	15,5	19,5	0,59
C4 _{ab}	24,1	24,2	20,4	26,7	22,4	26,1	0,51
C5-C6	30,9	30,4	28,8	36,4	30,1	31,2	0,44

Была выявлена высокодостоверная прямая положительная взаимосвязь между уровнем Ig A и классом ХВН ($r=0,89$, $p<0,0000$) (рисунок 19).

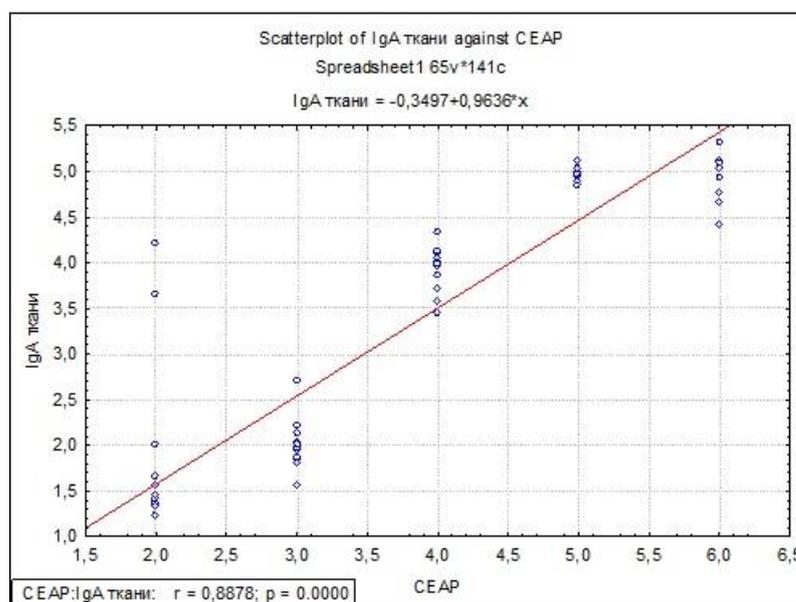


Рисунок 19 – График корреляционного анализа по Spearman между уровнем Ig A в биоптатах вен нижних конечностей пациентов с ВБНК и классом ХВН

Была также выявлена прямая высокодостоверная положительная взаимосвязь между уровнем Ig G и классом ХВН ($r=0,90$, $p<0,0000$) (рисунок 20).

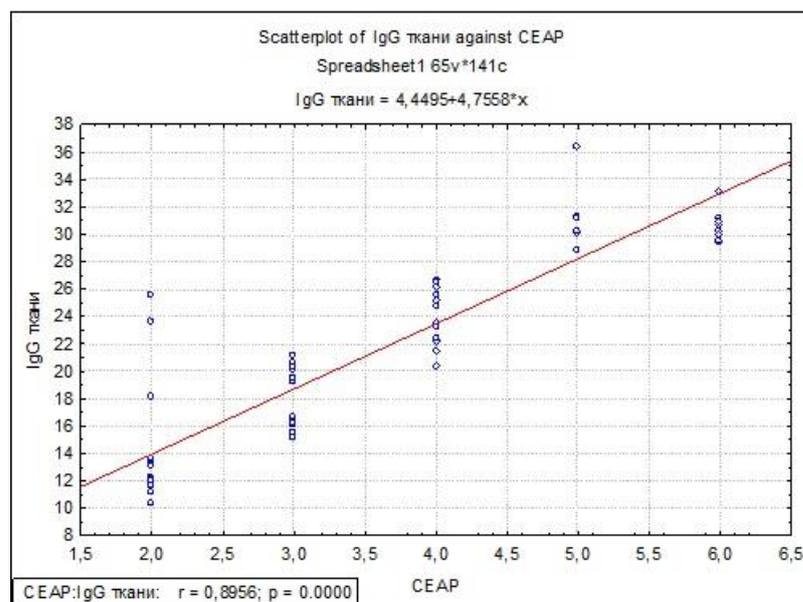


Рисунок 20 – График корреляционного анализа по Spearman между уровнем Ig G в биоптатах вен нижних конечностей пациентов с ВБНК и классом ХВН

При исследовании биоптатов варикозно изменённых вен нами также было установлено присутствие Ig M в венозной стенке. Результаты данного исследования приведены в таблице 24.

Таблица 24 – Количество Ig M (мг/г ткани) в биоптатах варикозно изменённых вен у пациентов на разных стадиях заболевания.

Группа (CEAP)	Средняя	Медиана	Минимум	Максимум	25% прец.	75% прец.	Станд. ошибка
C2	3,29	3,52	2,13	4,21	2,53	2,89	0,80
C3	3,55	3,19	2,66	5,12	3,05	3,79	0,89
C4 _{ab}	3,83	4,02	2,01	4,97	3,65	3,88	0,94
C5-C6	3,47	3,51	2,15	5,02	2,85	3,48	0,50

В то же время данное исследование не выявило достоверных отличий ($p=0,2$) в уровне данного показателя в зависимости от стадии заболевания. У пациентов с варикозной болезнью класса C2 количество Ig M равнялось 3,52 [2,53; 2,89] мг/г ткани, при этом амплитуда разброса составила от 2,13 до 4,21 мг/г ткани. По мере развития заболевания у пациентов класса C3 содержание Ig M достоверно не

увеличивалось, медиана с прецентильными отклонениями составила 3,19 [3,05; 3,79] мг/г ткани, при этом полученные значения колебались от 2,66 до 5,12 мг/г ткани. У пациентов класса С4 и С5-6 количество Ig M составило 4,02 [3,65; 3,88] мг/г ткани и 3,51 [2,85; 3,48] мг/г ткани соответственно, при этом амплитуда разброса составила от 2,01 до 4,97 мг/г ткани и от 2,15 до 5,02 мг/г ткани соответственно.

Таким образом, у пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей уровень Ig A и Ig G возрастает в зависимости от класса заболевания. Выявленные изменения можно связать с активацией лейкоцитов и лизосомальных ферментов, а также с местным иммунным ответом на поступление антигена, которым является D-димер, изменения количества которого описаны выше. Уровень Ig M не зависит от класса заболевания, что связано с отсутствием острой воспалительной реакции в венозной стенке у пациентов с ВБНК.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хроническая болезнь вен является инвалидизирующим состоянием, распространенность которого составляет 10-20% у мужчин и 25-40% у женщин (Baron H.C. et al., 2005; Кириенко А.И. и др., 2015; Казаков М.С. и др., 2017; Закирова Г.Э. и др., 2018; Bignamini A.A., Matuška J., 2020; Конева М.И. и др., 2021; Кунанбаева К.О. и др., 2021; Комарова Л.Н. и др., 2021). В России варикозная болезнь вен нижних конечностей выявлена более чем у 35 миллионов жителей (Белоусова О.В. и др., 2016; Зубко А.В. и др., 2018), при этом «количество больных с варикозной болезнью постоянно увеличивается, и отмечается резкое омоложение контингента пациентов» (Шевченко Ю.Л. и др., 2013; Кириенко И.А. и др., 2015; Конева М.И. и др., 2021; Zolotukhin I. et al., 2017).

Существуют разнообразные точки зрения о причинах возникновения, патогенезе и способах лечения ВБНК (Venturi M. et al., 1996; Oehmcke S. et al., 2009; Nikolenko V.N. et al., 2020; Ortega M.A. et al., 2021). Наши данные показали, что у пациентов с ВБНК заболевание развивается независимо от пола и общего соматического статуса, но выявляется высокая зависимость от курения ($F=7,83$, $p=0,006$) и вида профессиональной деятельности ($F=3,10$, $p=0,02$).

Различные симптомы, присутствующие при этом заболевании, и наблюдаемые клинические признаки указывают на то, что имеется воспаление, вторичное по отношению к венозной гипертензии, и оно приводит к активации ряда воспалительных путей. Эндотелий и гликокаликс через специализированные рецепторы вызывают спазм сосудов, а экспрессия молекул адгезии активирует лейкоциты к прикреплению на поверхность эндотелия, трансмиграции в венозную стенку/клапаны, что приводит к повреждению венозной стенки и активации воспалительных клеток в интерстициальные ткани. Комплекс цитокинов, хемокинов, факторов роста, протеиназ, продуцируемых активированными лейкоцитами, при этом экспрессируется и несбалансирован, что приводит к постоянному воспалению с клиническими изменениями, которые обычно наблюдаются, включая варикозное расширение вен до более запущенных

проявлений, изменений кожи и венозных изъязвлений. Дисфункция эндотелия играет ключевую роль в поддержании воспалительного каскада с последующими патологическими венозными изменениями и ухудшением хронического заболевания вен. Нашими исследованиями выявлен достоверно повышенный уровень D-димера как в плазме крови, так и в биоптатах вен пациентов с ВБНК, и по мере усугубления состояния количество данного маркера состояния эндотелия возрастает. У пациентов с ВБНК в биоптатах вен уровень Ig A и Ig G аналогично возрастает по мере прогрессирования заболевания. Следует отметить, что уровень Ig M не изменялся по мере прогрессирования заболевания, что связано с отсутствием острой воспалительной реакции в венозной стенке у пациентов с ВБНК.

Наряду с вышеперечисленными метаболическими сдвигами нами также выявлен подъём уровня провоспалительных цитокинов по мере прогрессирования заболевания. На функционирование эндотелия также оказывает влияние фактор некроза опухоли- α , который стимулирует продукцию цитокинов и активирует лейкоциты. В плазме крови пациентов с ВБНК на стадии С2 и С3 был выявлен лейкоцитоз, что показывает острый ответ организма на воспаление в этот период. Повышение уровня ФНО- α у пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей объясняется возникновением оксидативного стресса при развитии воспаления. Однако у пациентов классов С5-С6 отмечено уменьшение количества фактора некроза опухоли- α , что связано с индукцией NO-синтазы, приводя тем самым к усиленному синтезу оксида азота, который в свою очередь может стимулировать апоптоз клеток. Одновременно с ростом количества фактора некроза опухоли- α нами выявлено увеличение уровня интерлейкина-1 β по мере прогрессирования заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о нарастании воспалительной реакции в венозной стенке по мере прогрессирования заболевания. Хочется отметить, что воспалительная реакция у пациентов с ВБНК не носит системный характер – только местный. Результаты СОЭ в плазме крови пациентов с ВБНК были повышены в ряде случаев на стадии С2, а по мере развития заболевания оставались в пределах референсных значений.

Хроническую венозную недостаточность необходимо изучать как относительно самостоятельное патологическое состояние. Среди основных причин данной патологии выделяют «каскад патологических изменений на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях, инициированный венозным стазом» (Конева М.И., 2021). Флебогипертензия и веноспецифическое воспаление лежат в основе варикозной болезни нижних конечностей. Флебогипертензию связывают с ответом иммунокомпетентных клеток на повышение давления в венозном русле, а основным пусковым механизмом веноспецифического воспаления служит гипоксия (Кириенко А.И. и др., 2012; Комарова Л.Н. и др., 2018; Богачев В.Ю., 2012). Нарушение транспорта кислорода на поздней стадии заболевания было подтверждено снижением количества эритроцитов и гемоглобина в плазме крови пациентов с ВБНК. Нами выявлено снижение активности креатинкиназы в венозной стенке по мере прогрессирования варикозной болезни вен нижних конечностей. Это согласуется с повышением активности анаэробного фермента ЛДГ. Данные изменения связаны с разрушением митохондрий и уменьшением количества АТФ. Полученные нами результаты говорят о преобладании анаэробных процессов над аэробными, нарастании гипоксии тканей и снижении энергообеспечения по мере прогрессирования варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей. Повышение активности ЩФ по мере прогрессирования заболевания связано с интенсивным гидролизом АТФ для освобождения фосфата, необходимого для реакций окислительного фосфорилирования. Однако по мере развития патологии эти процессы подавляются.

Структурная целостность белка и межклеточного матрикса изменяется, что усиливает прогрессирование сосудистых повреждений. Это подтверждается ростом активности трансаминаз в венозной ткани по мере прогрессирования ВБНК, сопряженного с увеличением скорости тканевого протеолиза и повышением внутриклеточного распада аминокислот. Также низкий уровень холестерина определяется в структуре варикозно расширенных вен в начале заболевания и возрастает по мере прогрессирования заболевания до С4. Однако у

пациентов классов С5-С6 уровень холестерина снижается. Данные изменения отражают разрушение клеточных мембран и высвобождение холестерина из стенок сосудов. О сосудистых повреждениях также можно судить о незначительных изменениях количества ионов хлора в плазме крови в зависимости от стадии заболевания. Хлор играет ключевую роль в различных клеточных функциях, таких как регулирование рН и объем клетки, трансэпителиальный транспорт соли и воды и стабилизация мембранного потенциала. Апикальные хлор-каналы в клетках в норме закрыты и открываются за счет повышения уровня внутриклеточных ионов кальция и/или циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

Таким образом, по мере прогрессирования заболевания выявляются необратимые дистрофические изменения. Снижение регенеративного и трансмембранного потенциала, серьезные метаболические сдвиги в венозной стенке свидетельствуют об отсутствии выраженного клинического эффекта от консервативной терапии, особенно на поздних стадиях развития заболевания. Полученные данные позволяют расширить представление о патогенезе данного заболевания, предположить прогноз развития заболевания и оптимизировать комплексную консервативную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что ранее проведенные исследования установили генетический аспект заболевания вен нижних конечностей, возраст, профессию, беременность и ожирение, которые оказывают влияние на распространенность и прогрессирование заболевания, до сих пор неизвестно, как варианты заболеваний нарушают биохимические процессы в клетках вен и как эти события приводят к образованию их варикозного расширения. Понимание того, как биохимические aberrации модулируют метаболические пути, ферментативную активность и нормальную клеточную функцию, является естественным следующим шагом в исследовании болезни.

Для идентификации метаболического статуса человека необходимо проводить оценку биохимических компонентов фенотипа болезни. Было обнаружено, что D-димер, креатинкиназа и лактатдегидрогеназа являются дифференциальными биомаркерами, которые различают группы здоровых и поврежденных вен, а также наблюдалось более низкое содержание холестерина в варикозной ткани. Показатели воспаления – фактор некроза опухоли- α и интерлейкин- 1β , а также элементы неспецифического иммунитета – иммуноглобулины – отражают весь спектр воспалительной реакции в местном масштабе.

Механизмы, описанные в отношении варикозного расширения вен, имеют большое значение для изучения ремоделирования межклеточного матрикса, механизмов клеточной гипоксии и множественных гемодинамических изменений, которые, глобально воздействуя на разные слои стенки вены, приводят к хроническому воспалению и окислительному стрессу. В совокупности локальная химическая среда и физическое давление, которому клетки подвергаются после хронического застоя крови, могут вызывать изменения в балансе метаболизма и нарушать гомеостаз липидов, что приводит к производству определенных молекул, способствующих адаптации, и в конечном итоге выживанию клеток.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей основными этиопатогенетическими факторами риска выявлены возраст ($F=6,98$), курение ($F=7,83$) и вид профессиональной деятельности ($F=3,10$). Получена достоверная отрицательная взаимосвязь между полом пациентов и курением (25%), возрастом и курением (23%), курением и профессиональной деятельностью (31%).

2. По мере прогрессирования варикозной болезни нижних конечностей в биоптатах венозной стенки нарастает тканевая гипоксия, нарушается энергообеспечение тканей и усиливается распад клеточных структур, что отражается повышением активности лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и уменьшением активности креатинкиназы.

3. Нарушение целостности венозной стенки у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей подтверждается высокой активностью в биоптатах вен трансаминаз, и в большей степени аланинаминотрансферазы, и снижением уровня холестерина.

4. У пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей по мере прогрессирования заболевания возрастает риск возникновения тромбозов в бассейне нижней полой вены и тромбозов лёгочной артерии, о чем свидетельствует увеличение количества D-димера в плазме крови и биоптатах венозной стенки и положительная корреляционная зависимость между данными показателями.

5. В ткани венозной стенки нарастает воспалительная реакция по мере прогрессирования заболевания, что выражается в повышении количества интерлейкина- 1β и фактора некроза опухоли- α , а у пациентов с трофическими язвами (стадия С5-С6) наблюдается снижение количества фактора некроза опухоли- α .

6. Варикозная болезнь нижних конечностей характеризуется повышением уровня иммуноглобулинов А и G в биоптатах ткани, за исключением

иммуноглобулина М, соответственно прогрессированию тяжести хронической венозной недостаточности.

7. Развитие хронической венозной недостаточности достоверно взаимосвязано с уровнем хлора (33%) в плазме крови, активностью креатинкиназы, лактатдегидрогеназы (92%), аланинаминотрансферазы (84%), уровнем иммуноглобулинов А (89%) и G (90%), D-димера (95%) в тканях вен.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве предиктора развития варикозной болезни нижних конечностей необходимо определять уровень D-димера и фибриногена в плазме крови.

2. Для диагностики стадии развития варикозной болезни нижних конечностей необходимо определять в биоптатах вен активность креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы.

3. Степень местного иммунитета при развитии варикозной болезни нижних конечностей можно оценить по уровню иммуноглобулинов А и G.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ	– аденозиндифосфат
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспаргатаминотрансфераза
АТФ	– аденозинтрифосфат
БПВ	– большая подкожная вена
ВАК	– Высшая аттестационная комиссия
ИЛ	– интерлейкин
ИФА	– иммуноферментный анализ
КК	– креатинкиназа
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
мг	– миллиграмм
мкл	– микролитр, 10^{-6}
мкмоль	– микромоль
мл	– миллилитр
ММП	– матриксные металлопротеиназы
нг	– нанограмм, 10^{-10}
НПВ	– нижняя полая вена
ОКЗ	– общероссийский классификатор занятий
пг	– пикограмм, 10^{-12}
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТАГ	– триацилглицерол
ТЭЛА	– тромбоэмболия лёгочной артерии
ФНО- α	– фактор некроза опухоли- α

ХВН	– хроническая венозная недостаточность
ХЗВНК	– хронические заболевания вен нижних конечностей
ХС	– холестерол
цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	– циклический гуанозинмонофосфат
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ВБНК	– варикозная болезнь нижних конечностей
СЕАР	– международная клиническая классификация хронических заболеваний вен
ELAM-1	– эндотелиально-лейкоцитарная молекула адгезии
FGF	– фактор роста фибробластов
HIF-1	– гипоксия-индуцированный фактор-1
ICAM-1	– межклеточная молекула адгезии-1
Ig	– иммуноглобулин
LFA-1	– лейкоцитарный функциосвязанный антиген-1
PDGF	– тромбоцитарный фактор роста
PECAM-1	– молекула адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов
TGF	– трансформирующий фактор роста
VCAM-1	– васкулярная молекула клеточной адгезии-1
VEGF	– фактор роста эндотелия сосудов
VLA-4	– очень поздний активированный антиген-4

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азизов, Г.А. Функциональные пробы в оценке степени нарушений микроциркуляции при заболеваниях сосудов нижних конечностей / Г.А. Азизов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 1. – № 17. – С. 37–43.
2. Аскерханов, Р.П. Вопросы этиологии и патогенеза варикозного расширения вен нижних конечностей / Р.П. Аскерханов // Флебология. – 2010. – № 4. – С. 45–47.
3. Аскерханов, Р.П. Хирургия периферических вен / Р.П. Аскерханов. – Махачкала, 1973. – 390 с.
4. Барышникова, Е.С. Занятия спортом при варикозной болезни вен нижних конечностей / Е.С. Барышникова // Молодой ученый. – 2017. – № 47 (181). – С. 179–181.
5. Белоусова, О.В. Медико-социальное досье пациентов отделения сосудистой хирургии, страдающих варикозной болезнью вен нижних конечностей / О.В. Белоусова, Е.А. Белоусов, П.Е. Белоусов, Е.В. Белоусова // Молодой ученый. – 2016. – № 2 (106). – С. 326–330.
6. Бибииков, В.Ю. Совершенствование методов диагностики и лечения больных варикозной болезнью нижних конечностей: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Бибииков Вадим Юрьевич. – С.–Петербург, 2004. – 103 с.
7. Богачев, В.Ю. Консервативные методы лечения и профилактики хронических заболеваний вен нижних конечностей / В.Ю. Богачев // Хирургия. – 2014. – №1. – С. 9–11.
8. Богачев, В.Ю. Флеботропная терапия улучшает результаты хирургического лечения варикозной болезни / В.Ю. Богачев // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20. – № 36. – С. 1738–1742.
9. Богданов, А.Е. Практическое значение инструментальных методов диагностики хронической венозной недостаточности нижних конечностей /

А.Е. Богданов, И.А. Золотухин // Грудн. и сердечно-сосуд. хир. – 1993. – № 2. – С. 23–26.

10. Бредихин, Р.А. Варикозная болезнь. Современный взгляд на проблему / Р.А. Бредихин, И.М. Игнатъев // Вестник МКДЦ. – 2002. – Т. 1. – № 1. – С. 100–106.

11. Вавилова, Т.П. Биологическая химия. Биохимия полости рта. Учебник / Т.П. Вавилова, А.Е. Медведев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 560 с.

12. Вавилова, Т.П. Влияние флеботоников на состояние варикозно-измененных вен нижних конечностей / Т.П. Вавилова, М.Д. Дибиров, К.В. Чельдиев, А.В. Минаев // Кафедра. Стоматологическое образование. – 2018. – № 4. – С. 23–29.

13. Вавилова, Т.П. Исследование активности ферментов в биоптатах подкожных вен нижних конечностей с варикозным расширением / Т.П. Вавилова, А.В. Минаев, Ю.А. Островский // Здоровье человека в XXI веке IX-я Российская научно-практическая конференция: сб. науч. ст. – Казань "Бриг", 2017. – С. 273–275.

14. Вавилова, Т.П. Исследование биохимических показателей в биоптатах венозной стенки нижних конечностей при варикозной болезни / Т.П. Вавилова, М.Д. Дибиров, А.В. Минаев // Флебология. – 2019. – № 2. – С. 23–27.

15. Вавилова, Т.П. Определение активности трансаминаз и провоспалительных цитокинов в сосудистой стенке при варикозном расширении подкожных вен нижних конечностей / Т.П. Вавилова, М.Д. Дибиров, А.В. Минаев // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98. – № 6. – С. 968–970.

16. Варикозное расширение поверхностных вен нижних конечностей: метод. рекомендации / Г.Г. Кондратенко, В.Л. Казущик, М.Ю. Ревтович, Э.О. Луцевич. – Минск: БГМУ, 2006. – 47 с.

17. Васильев, А.Ю. Руководство по ультразвуковой флебологии / А.Ю. Васильев, М.Д. Дибиров, Н.А. Постнова, А.И. Шиманко. – М.: МИА, 2007. – 79 с.

18. Вахитов, М.Ш. Варианты анатомического строения вен нижних конечностей как возможная причина развития первичного варикоза / М.Ш. Вахитов, О.П. Большаков // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 17. – № 4. – С. 64–68.

19. Воробьева, Н.М. Тромбоэмболические осложнения и диагностическая значимость Д-димера при сердечно-сосудистых заболеваниях: ретроспективное исследование 1000 пациентов / Н.М. Воробьева, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, Е.П. Панченко // Кардиологический Вестник. – 2011. – № 2. – С. 10–15.

20. Гавриленко, А.В. Ошибки в обследовании и лечении больных с варикозной болезнью нижних конечностей и их роль в возникновении рецидива болезни / А.В. Гавриленко, П.Е. Вахрастьян // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – № 1. – С. 61–64.

21. Голованова, О.В. Алгоритм ведения больного с начальными стадиями хронических заболеваний вен нижних конечностей: терапевт-хирург / О.В. Голованова, А.Н. Кузнецов // Российский научно-практический тематический журнал: Стационарзамещающие технологии. Амбулаторная хирургия. – 2015. – № 3–4. – С. 17–22.

22. Дибиров, М.Д. Варикозная болезнь вен нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста / М.Д. Дибиров, А.И. Шиманко, А.Ю. Васильева, С.А. Соломатин, Н.А. Постнова, С.В. Цуранов, Ю.А. Корниенко, Н.Л. Крылова, С.А. Волков // Клинич. геронтология. – 2006. – Т. 6. – № 12. – С. 47–52.

23. Дибиров, М.Д. Лечение венозных трофических язв при варикозной недостаточности у лиц пожилого и старческого возраста / М.Д. Дибиров // Флебология. Амбулаторная хирургия / стационарзамещающие технологии. – 2015. – № 3–4. – С. 59–60.

24. Дибиров, М.Д. Оценка морфологических изменений венозной стенки после эндовазальной лазерной и радиочастотной облитерации / М.Д. Дибиров, Д.С. Тюрин, А.И. Шиманко, В.С. Тебенихин, Нач. Арефьев, А.С. Волков,

С.В. Цуранов, В.С. Швыдко, А.Х. Магдиев // Флебология. – 2016. – Т. 10. – № 4. – С. 164–170.

25. Дибиров, М.Д. Оценка эффективности комплексной системной фармакотерапии у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей / М.Д. Дибиров, А.В. Минаев, Т.П. Вавилова // Инфекция в хирургии. – 2020. – Т. 18. – № 3–4. – С. 34–36.

26. Дибиров, М.Д. Радиочастотная облитерация в комплексном хирургическом лечении больных с варикозной болезнью нижних конечностей / М.Д. Дибиров, А.И. Шиманко, Р.У. Гаджимурадов, А.С. Волков, Д.С. Тюрин, А.Х. Магдиев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24. – № 1. – С. 92–96.

27. Дибиров, М.Д. Современные позиции в лечении хронической венозной недостаточности / М.Д. Дибиров, М.В. Костюченко, А.И. Исаев // Хирургия. приложение к журналу consilium medicum. – 2012. – № 1. – С. 18–23.

28. Дибиров, М.Д. Хроническая венозная недостаточность и трофические язвы у пациентов пожилого и старческого возраста / М.Д. Дибиров // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 6. – С. 39–42.

29. Дибиров, М.Д. Хроническая венозная недостаточность и трофические язвы у пациентов пожилого и старческого возраста / М.Д. Дибиров // Амбулаторная хирургия. – 2014. – № 1–2. – С. 40–44.

30. Закирова, Г.Э. Гормональный дисбаланс как фактор развития варикозной болезни вен нижних конечностей у женщин / Г.Э. Закирова, Т.Э. Яйцева, М.Р. Янборисова, С.Н. Стяжкина // Молодой исследователь: вызовы и перспективы: сб. ст. по материалам LIV междунар. науч.-практ. конф. – 2018. – С. 214–217.

31. Золотухин, И.А. Распространенность хронических заболеваний вен: результаты популяционного эпидемиологического исследования / И.А. Золотухин, Е.Д. Завьялов, Н.И. Бойцов // Флебология. – 2016. – № 4. – С. 119–125.

32. Золотухин, И.А. Эпидемиология хронических заболеваний вен / И.А. Золотухин, Е.И. Селиверстов, И.П. Авакьянц, А.С. Никишков // Флебология. – 2016. – Т. 10. – № 1. – С. 35–43.

33. Зубаиров, Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д.М. Зубаиров. – Казань, 2000. – 364 с.

34. Зубко, А.В. Социальный портрет пациента с сосудистыми заболеваниями хирургического профиля / А.В. Зубко, Т.П. Сабгайда, В.Г. Запорожченко // Социальные аспекты здоровья населения. – 2018. – № 4 (62). – С. 5.

35. Казаков, М.С. Этиология, классификация, диагностика и фармакотерапия варикозной болезни нижних конечностей / М.С. Казаков // Юность и Знания – Гарантия Успеха – 2017: сб. научн. тр. 4-й Международной молодежной научной конференции. – Закрытое акционерное общество "Университетская книга" (Курск), 2017. – С. 232–234.

36. Калинин, Р.Е. Биохимические маркеры тяжести варикозной болезни вен нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Г.А. Пучкова, В.М. Пащенко, И.Н. Шанаев // Флебология. – 2018. – Т.12. – № 2–2. – С. 8–9.

37. Калинин, Р.Е. Гемодинамические нарушения при варикозной болезни / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, И.Н. Шанаев, В.А. Юдин // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2021. – Т. 9. – № 1. – С. 68–76.

38. Калинин, Р.Е. Клапанная недостаточность при варикозной болезни вен нижних конечностей: монография / Р.Е. Калинин, Г.А. Пучкова, И.Н. Шанаев, И.А. Сучков. – ГЭОТАР-Медиа. Москва, 2017. – 112 с.

39. Кириенко, А.И. Амбулаторная ангиология: руководство для врачей / под ред. А.И. Кириенко, В.М. Кошкина, В.Ю. Богачева. – М.: Литтерра, 2007. – 328 с.

40. Кириенко, А.И. Варикозная болезнь нижних конечностей у женщин и мужчин: данные проспективного обсервационного исследования СПЕКТР / А.И. Кириенко, И.А. Золотухин, С.М. Юмин, Е.И. Селиверстов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18. – № 3. – С. 64–67.

41. Кириенко, А.И. Варикозная болезнь: 20 лет спустя / А.И. Кириенко, И.А. Золотухин, С.Г. Гаврилов // Хирургия. приложение к журналу *consilium medicum*. – 2015. – № 12. – С. 60–63.

42. Кожевникова, Л.М. Влияние возраста на сократительные свойства сосудов и экспрессию рецепторных и регуляторных белков в сосудах и миокарде / Л.М. Кожевникова, И.Ф. Суханова, И.Б. Цорин, Т.Д. Никифорова, С.А. Крыжановский // В сборнике: Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием. – 2017. – С. 907–909.

43. Колесник, А.В. Плоскостопие как фактор развития варикозной болезни / А.В. Колесник, К.О. Вахнин, В.В. Колесник, А.И. Иванюшко // Медицина, фармацевтика, здоровье – 2017: сб. ст. междунар. науч. конф. – 2017. – С. 7–10.

44. Колобова, О.И. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе варикозной болезни / О.И. Колобова, О.Г. Симонова, В.А. Лещенко // Политравма. – 2015. – № 1. – С. 36–41.

45. Комарова, Л.Н. Результаты ангиосканирования вен у больных варикозной болезнью нижних конечностей / Л.Н. Комарова, К.В. Прохорова, М.А. Чичасова, А.С. Королев // Университетская медицина Урала. – 2021. – Т. 7. – № 2 (25). – С. 6–9.

46. Комарова, Л.Н. Современные этиопатогенетические аспекты варикозной болезни нижних конечностей (вбнк) и методы её лечения (обзор литературы) / Л.Н. Комарова, Ф.Ш. Алиев, В.В. Соколова, А.В. Козлова, О.Ф. Козлова // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т. 19. – № 2 (94). – С. 168–171.

47. Конева, М.И. Анатомо-физиологические особенности варикозной болезни вен нижних конечностей. Классификация. Диагностика. Лечение / М.И. Конева, А.А. Ватолина, С.Н. Стяжкина, А.А. Киршин // StudNet. – 2021. – Т. 4. – № 5. – С. 65–85.

48. Конева, М.И. Факторы риска развития варикозной болезни вен нижних конечностей / М.И. Конева, А.А. Ватолина, С.Н. Стяжкина, А.А. Киршин // StudNet. – 2021. – Т. 4. – № 5. – С. 58–65.

49. Константинова, Г.Д. Эстетическая флебохирургия / Г.Д. Константинова, Е.Д. Донская // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2000. – Т. 6. – № 3. – С. 44–46.

50. Котлукова, Т.В. Профилактика и лечение посттромбофлебитического синдрома нижних конечностей / Т.В. Котлукова // Вестник РУДН. Серия Медицина. – 2000. – № 3. – С. 162–164.

51. Кошкин, В.М. Исследование микроциркуляции при хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Методическое пособие для врачей / В.М. Кошкин, М.Б. Грина, А.В. Каралкин и др.; под ред. В.С. Савельева. – М, 2006. – 23 с.

52. Крайнюков, П.Е. Варикозная болезнь – основная патология сосудов / П.Е. Крайнюков // Главный врач. Ангиохирургия. – 2014. – № 1 (38). – С. 24–26.

53. Кузнецов, О.Е. Д-димеры в клинической практике. Пособие для врачей, стажеров и студентов / О.Е. Кузнецов, Р.Э. Якубцевич, П.П. Протасевич. – Гродно: ГрГМУ, 2009. – 20 с.

54. Кунанбаева, К.О. Варикозная болезнь нижних конечностей / К.О. Кунанбаева, А.Е. Мендекина // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2021. – № 1–5 (69). – С. 92–96.

55. Максимов, М.Л. Хронические заболевания вен: особенности патогенеза и рациональные подходы к терапии / М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева, А.А. Вознесенская, А.К. Стародубцев // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2. – № 4. – С. 25–29.

56. Маризоева, М.М. Течение беременности у женщин с варикозной болезнью / М.М. Маризоева, О. Неъматзода, Д.Д. Султанов, Г.О. Назирова, У.С. Исмадова, О.Б. Бобджонова // Вестник Авиценны. – 2017. – Т. 19. – № 2. – С. 142–146.

57. Мащенко, Ю.В. Морфологические особенности подкожных вен нижних конечностей и клиническое течение варикозной болезни ассоциированной с дисплазией соединительной ткани / Ю.В. Мащенко, О.А. Царев, М.О. Царева // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20. – № 2. – С. 225.

58. Минаев, А.В. Биохимические предикторы прогрессирования варикозной болезни нижних конечностей / А.В. Минаев // Здоровье человека в XXI веке. X-я Российская научно-практическая конференция: Сб. науч. ст. – Казань. Издательство «Бриг», 2017. – С. 572.

59. Минаев, А.В. Гликозаминогликаны как маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей / А.В. Минаев // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной патологии: сб. науч. тр. – Рязань: ООП УИТТиОП, 2016. – С. 85–87.

60. Минаев, А.В. Изменение гуморального иммунного статуса у пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей в зависимости от тяжести заболевания / А.В. Минаев // Биохимия в медицинской практике: сб. науч. тр. – Москва: МГМСУ, 2019. – С. 48–52.

61. Минаев, А.В. Исследование активности креатинкиназы и лактатдегидрогеназы в сосудистой стенке у пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей в разных возрастных группах / А.В. Минаев // Актуальные вопросы медицинской науки: Сб. тезисов научных работ студентов и молодых ученых 72-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Ярославль, «Аверс ПЛЮС», 2018. – С. 56.

62. Минаев, А.В. Исследование активности ферментов в биоптатах подкожных вен нижних конечностей с варикозным расширением / А.В. Минаев, Т.П. Вавилова, Ю.А. Островский // Здоровье человека в XXI веке IX-я Российская научно-практическая конференция: сб. науч. ст. Казань: Издательство «Бриг», 2017. – С. 273–275.

63. Минаев, А.В. Исследование биохимических показателей в сосудистой стенке у пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей в разных возрастных группах / А.В. Минаев // Материалы 65-й Всероссийской юбилейной научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Махачкала: ИПЦ, ДГМУ. 2017. – С. 283–284.

64. Минаев, А.В. Исследование гуморального иммунного статуса у пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей / А.В. Минаев // Сб. материалов XXXX Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова. – Москва: МГМСУ, 2018. – С. 288–290.

65. Минаев, А.В. Исследование содержания D-димера в биоптатах венозной стенки нижних конечностей и плазме крови при варикозной болезни / А.В. Минаев, Г.И. Алекберова, Г.Ф. Ямалетдинова // ЮУГМУ. Медицинская наука и клиническая практика: материалы XVII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, посвященной 75-летию Южно-Уральского государственного медицинского университета. 10 октября 2019 г. – Челябинск: Издательство Южно-Уральского государственного медицинского университета, 2019. – С. 80–82.

66. Минаев, А.В. Исследование содержания интерлейкина-1 β в сосудистой стенке у пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей в разных возрастных группах / А.В. Минаев // Сб. материалов XXXIX Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова. Москва: МГМСУ, 2017. – С. 285–287.

67. Минаев, А.В. Применение витамина С в комплексном лечении варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей / А.В. Минаев, Г.И. Алекберова, Г.Ф. Ямалетдинова // Сб. материалов XLII (42) Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова – Москва: МГМСУ, 2020. – С. 65–66.

68. Минаев, А.В. Роль водорастворимых витаминов и полноценного белкового питания в лечении варикозной болезни нижних конечностей / А.В. Минаев, Г.И. Алекберова, Г.Ф. Ямалетдинова // Здоровье человека в XXI веке. XII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием: сб. науч. ст. Казань, 28-29 октября 2020 г. Под общей редакцией профессора Ксембаева С.С. – Казань: ИД «МеДДок», 2020. – С.7–9.

69. Науменко, Э.В. Профилактика и выявление варикозной болезни вен нижних конечностей у спортсменов: монография / Э.В. Науменко, А.А. Хадарцев;

под ред. Э.В. Науменко, А.А. Хадарцева – Тула: ООО «Тульский полиграфист», 2013. – 158 с.

70. Небылицын, Ю.С. Опыт лечения пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей. Наука молодых / Ю.С. Небылицын, В.И. Кондратьева // *Eruditio Juvenium*. – 2016. – № 3. – С. 52–66.

71. Никитина, А.М. Эндотелиальная дисфункция в развитии варикозной болезни вен нижних конечностей и возможности ее коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.М. Никитина. – М., 2014. – 26 с.

72. Новиков, Б.Н. Варикозная болезнь нижних конечностей и беременность / Б.Н. Новиков // *Русский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 19 – № 1. – С. 18–21.

73. Оболенский, В.Н. Трофические язвы нижних конечностей – обзор проблемы / В.Н. Оболенский, Г.В. Родоман, Н.В. Г.Никитин, М.А. Караев // *РМЖ Хирургия*. – 2009. – № 25. – С. 1647–1662.

74. Оклея, Д.В. Хроническая венозная недостаточность: аспекты рациональной фармакотерапии / Д.В. Оклея, С.Ю. Штрыголь // *Провизор*. – 2009. – № 4. – С.34–39.

75. Палютин, М.А. Варикозное расширение вен нижних конечностей спортсменов / М.А. Палютин, Е.Н. Курьянович // В сборнике: сборник статей итоговой научной конференции военно-научного общества курсантов военного института физической культуры за 2018 г. Сборник статей итоговой научной конференции военно-научного общества курсантов военного института физической культуры за 2018 г. Под ред. В.Л. Пашута. – 2019. – С. 80–83.

76. Перепелкина, Н.Ю. Медико-социальные особенности и распространенность факторов риска среди пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей / Н.Ю. Перепелкина, И.М. Бизменов // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. – 2014. – Т. 16. – №5 (2). – С. 798–800.

77. Петриков, А.С. Течение тромбоза глубоких вен нижних конечностей в зависимости от содержания d-димеров и с-реактивного белка в остром периоде /

А.С. Петриков, Д.В. Дудин, Л.Н. Попкова, И.В. Володин, Я.Н. Шойхет // Бюллетень медицинской науки. – 2019. – № 1 (13). – С. 63–68.

78. Покровский, А.В. Сравнительная оценка различных методов восстановления клапанной функции глубоких вен при варикозной болезни нижних конечностей / А.В. Покровский, И.М. Игнатъев, Е.Г. Градусов // Флебология. – 2014. – Т. 2. – № 2. – С. 267–268.

79. Потапов, М.П. Клинико-лабораторные критерии неспецифической дисплазии соединительной ткани как предикторы рецидива варикозной болезни нижних конечностей / М.П. Потапов, Е.В. Ставер // Флебология. – 2013. – № 4. – С. 25–29.

80. Роднянский, Д.В. Особенности комплексного лечения декомпенсированных стадий хронической венозной недостаточности нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возраста / Д.В. Роднянский, А.А. Фокин, А.Р. Агаханян // Флебология. – 2008. – № 1. – С. 8.

81. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен / Флебология. – 2013. – Т. 7. – № 2 – С. 4–11.

82. Сабельников, В.В. Варикозная болезнь нижних конечностей. Современный взгляд на проблему / В.В. Сабельников, Е.К. Шулепова // Мир медицины. – 2001. – № 3–4.

83. Савельев, В.С. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. / под ред. В. С. Савельева, А. И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. – Т.3. – 1008 с.

84. Савельев, В.С. Флебологические проблемы клинической практики / В.С. Савельев, А.И. Кириенко // Флебология. – 2007. – Т. 1. – № 1. – С. 5–8.

85. Савельев, В.С. Флебология: Руководство для врачей / В.С. Савельев, В.А. Гологорский, А.И. Кириенко: под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.

86. Савельев, В.С. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей как общемедицинская проблема / В.С. Савельев, А.И. Кириенко,

В.Ю. Богачев, О.В. Голованова, С.Г. Гаврилов, И.А. Золотухин, О.В. Журавлева, А.Ю. Брюшков, Е.А. Девярых // *Consilium medicum*. – 2004. – Т. 6. – № 6. – С. 26.

87. Савельев, В.С. Проспективное обсервационное исследование СПЕКТР: регистр пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей / В.С. Савельев, А.И. Кириенко, И.А. Золотухин // *Флебология*. – 2012. – № 1. – С. 4–7.

88. Сазонов, А.А. Морфологические изменения стенки большой подкожной вены в ее устье при склерозирующей терапии / А.А. Сазонов // *Материалы итоговой конференции военно-научного общества курсантов и слушателей ВМА*. – СПб, 2003. – С. 280–281.

89. Сазонов, А.Б. Основоположники оперативной флебологии / А.Б. Сазонов, Г.Г. Хубулава, А.А. Сазонов. – СПб.: [б.и.], 2011. – 160 с.

90. Сатюкова, Г.С. Изменения микроциркуляции и возможности их коррекции у людей при варикозной болезни и посттромботическим синдромом / Г.С. Сатюкова, О.П. Кургузов // *Морфология*. – 2000. – № 5. – С. 29–35.

91. Селиверстов, Е.И. Эпидемиология хронических заболеваний вен / Е.И. Селиверстов, И.П. Авакьянц, А.С. Никишков, И.А. Золотухин // *Флебология*. – 2016. – Т. 10. – № 1. – С. 35–43.

92. Серяпина, Ю.В. Генетические предикторы варикозной болезни малого таза: пилотное исследование / Ю.В. Серяпина, К.С. Севостьянова, А.А. Тулупов, В.В. Морозов, А.И. Шевела // *Флебология*. – 2018. – Т. 12. – № 1. – С. 25–29.

93. Стойко, Ю.М. Венозная гипертензия в системе полых вен / Ю.М. Стойко, М.И. Лыткин, Е.В. Шайдаков. – СПб.: Изд-во «Санкт-Петербург», 2002. – 276 с.

94. Стойко, Ю.М. Рецидив варикозной болезни: патофизиология, особенности диагностики, стратегия и тактика современного лечения / Ю.М. Стойко, В.Г. Гудымович // *Флеболомфология*. – 2007. – Т. 1. – № 1. – С. 38–47.

95. Тальман, И.М. Варикозное расширение вен нижних конечностей / И.М. Тальман. – М.: Медгиз, 1961. – 142 с.

96. Темрезов, М.Б. Хирургическое лечение пациентов с варикозной болезнью класса С5-С6 / М.Б. Темрезов, Р.Н. Боташев, О.В. Владимирова, А.О. Жерносенко // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13. – №3. – С. 38–42.

97. Тихонович, Е.В. Оценка уровня маркеров эндотелиальной дисфункции в плазме крови у беременных с варикозной болезнью вен нижних конечностей / Е.В. Тихонович, Л.Ф. Можейко // Медицинские новости. – 2018. – № 6. – С. 58–61.

98. Тодуа, Ф.И. Диагностическое значение Д-димера, гомоцистеина и мультidetекторной компьютерной томографии при тромбозамболии легочной артерии / Ф.И. Тодуа, Г.Б. Цивцивадзе, А.М. Барамидзе, Е.О. Воробьева, М.В. Ахвледиани, Д.Г. Гачечиладзе // Тромбоз. гемостаз и реология. – 2015. – № 3. – С. 75–78.

99. Тоштемирова, З.М. Регулярность ритма кишечника и варикозная болезнь / З.М. Тоштемирова, М.С.Табаров, К.А. Шемеровский // Вестник Авиценны Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино. – 2009. – № 4. – С. 87–89.

100. Ураков, А.Л. Особенности экспрессии р-селектина и агрегации тромбоцитов под действием лекарственных препаратов / А.Л. Ураков, А.В. Самородов, Ф.Х. Камилов, И.Г. Мустафин, Ф.А. Халиуллин // Фармация. – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 43–46.

101. Ушаков, Я.А. Значение полиморфных вариантов генов mmp-12, vegf, fgf-p в возникновении рецидива варикозной болезни нижних конечностей / Я.А. Ушаков // Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты: сб. материалов. – 2017. – С. 367.

102. Флебология: руководство для врачей / В.С. Савельев, В.А. Гологорский, А.И. Кириенко; под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.

103. Фудин, Н.А. Медико-биологические технологии в спорте: монография / Н.А. Фудин, А.А. Хадарцев, В.А. Орлов; под руководством академика РАН и РАМН С.П.Миронова. – М.: Издательство «Известия», 2011. – 460 с.

104. Чекмарева, И.А. Ультраструктурные изменения стенки большой подкожной вены при варикозной болезни вен нижних конечностей в зависимости от возраста и длительности заболевания / И.А. Чекмарева, Х.А. Абдувосидов, О.В. Паклина, Е.А. Макеева, Л.Л. Колесников // Морфологические ведомости. – 2018. – Т. 26. – № 2. – С. 26–31.

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

106. Шайдаков, Е.В. Структурные особенности варикозно расширенной большой подкожной вены у пациентов разных возрастных групп / Е.В. Шайдаков, В.Л. Булатов, Е.И. Чумасов, Е.С. Петрова, И.Н. Сонькин, К.П. Черных // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22. – № 5. – С. 560–567.

107. Шанаев, И.Н. Современные представления о механизмах развития варикозной и посттромботической болезнью / И.Н. Шанаев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27. – № 1. – С. 105–125.

108. Швальб, П.Г. Комплексное лечение венозных трофических язв и новая концепция их патогенеза / П.Г. Швальб, А.П. Швальб, С.В. Грязнов // Российский медикобиологический вестник им. Академика И.П. Павлова. – 2010. – № 1. – С. 136–142.

109. Шевченко, Ю.Л. Дисфункции эндотелия у больных варикозной болезнью нижних конечностей и возможные ее коррекции / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, В.Г. Гудымович, С.И. Трифонов, А.М. Никитина, М.Н. Никитин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 16. – № 4. – С. 57–60.

110. Шевченко, Ю.Л. Основы клинической флебологии / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко. – М.: ЗАО «Шико», 2013. – 336 с.

111. Шиманко, А.И. Комплексное лечение трофических язв венозной этиологии / А.И. Шиманко, М.Д. Дибиров, В.Ф. Зубрицкий, А.Б. Земляной, Д.А. Матвеев, С.В. Цуранов, А.С. Волков, В.С. Швыдко, А.В. Майоров,

Д.С. Тюрин, А.Х. Магдиев, С.П. Гагай // Флебология. – 2017. – Т.11. – № 2. – С. 91–95.

112. Шиманко, А.И. Современные миниинвазивные методики в лечении варикозной болезни / А.И. Шиманко, М.Д. Дибиров, С.В. Цуранов, А.С. Волков, Р.Н. Иванов, А.С. Колмаков, Д.А. Казанский, М.А. Саидов // Флебология. – 2009. – Т.1. – № 1 – С. 25–29.

113. Шулутко, А.М. Варикозная болезнь нижних конечностей: метод. пособие / А.М. Шулутко, А.Ю. Крылов, В.И. Семиков, Э.Г. Османов, С.Е. Хмырова. – М.: 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова, 2010. – 60 с.

114. Шулутко, А.М. Современные принципы диагностики и лечения больных рецидивами варикозного расширения вен нижних конечностей / А.М. Шулутко, А.Ю. Крылов, Т.Р. Гогохия // Ангиология и сосудистая хирургия: тез. докл. – 2003. – № 3 (приложение). – С. 357–358.

115. Эктова, М.В. Морфологическая перестройка кожи и стенки подкожной вены при классах С1 и С2 хронических заболеваний вен / М.В. Эктова, Е.П. Бурлева, С.Ю. Медведева, Е. Осипова // Флебология. – 2014. – Т. 2. – № 2. – С. 12.

116. Яблоков, Е.Г. Хроническая венозная недостаточность / Е.Г. Яблоков, А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев. – М: Берег, 1999. – 126 с.

117. Яйцева, Т.Э. Роль наследственности и активной физической деятельности в развитии варикозной болезни нижних конечностей (клинический случай) / Т.Э. Яйцева, М.Р. Янборисова, С.Н. Тяжкина // Молодой исследователь: вызовы и перспективы: сб. ст. по материалам LIV междунар. науч.-практ. конф. – 2018. – С. 277–280.

118. Яшин, Ф.С. Хроническая венозная недостаточность / Ф.С. Яшин // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 11. – С. 45.

119. Abramson, J.H. Survey methods in community medicine / J.H. Abramson, Z.H. Abramson // London: Churchill Livingstone, 2005. – 440 p.

120. Ahti, T.M. Effect of family history on the risk of varicose veins is affected by differential misclassification / T.M. Ahti, L.A. Makivaara, T. Luukkaala, M. Hakama, J.O. Laurikka // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2010. – Vol. 63 (6). – P. 686–690.

121. Allaert, F.A. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema / F.A. Allaert // *Int. Angiol.* – 2012. – Vol. 31 (4). – P. 310–315.

122. Anderson, D.R. Combined use of assessment and D-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected vein thrombosis / D.R. Anderson, M.J. Kovacs, V. Stiell, M. Mitchell, V. Khoury, J. Dryer, J. Ward, P.S. Wells // *Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1. – P. 1205–1207.

123. Aravind, B. Inhibitory effect of TIMP influences the morphology of varicose veins / B. Aravind, B. Saunders, T. Navin, A. Sandison, C. Monaco, E.M. Paleolog, A.H. Davies // *Eur. J. Vasc. Endovasc Surg.* – 2010. – Vol. 40 (6). – P. 754–765.

124. Ascher, E. Expression of molecular mediators of apoptosis and their role in the pathogenesis of lower-extremity varicose veins / E. Ascher, T. Jacob, A. Hingorani, B. Tsemekhin, Y.J. Gunduz // *Vasc. Surg.* – 2001. – №. 33. – P. 1080–1086.

125. Ascher, E. Programmed cell death (Apoptosis) and its role in the pathogenesis of lower extremity varicose veins / E. Ascher, T. Jacob, A. Hingorani, Y. Gunduz, F. Mazzariol, S. Kallakuri // *Ann. Chir. Vasc.* – 2000 (14). – P. 24–30.

126. Ashcroft, G.S. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) is a therapeutic target for impaired cutaneous wound healing / G.S. Ashcroft, M.J. Jeong, J.J. Ashworth, M. Hardman, W. Jin, N. Moutsopoulos, T. Wild, N. McCartney-Francis, D. Sim, G. McGrady, X.Y. Song, S.M. Wahl // *Wound Repair Regen.* – 2012. – Vol. 20 (1). – P. 38–49.

127. Aunapuu, M. Histopathological changes and expression of adhesion molecules and laminin in varicose veins / M. Aunapuu, A. Arend // *Vasa.* – 2005. – Vol. 34 (3). – P. 170–175.

128. Badier-Commander, C. Smooth muscle cell modulation and cytokine overproduction in varicose veins. An in situ study / C. Badier-Commander,

A. Couvelard, D. Henin, T. Verbeuren, J.B. Michel, M.P. Jacob // *J. Pathol.* – 2001. – Vol. 193 (3). – P. 398–407.

129. Baron, H.C. Treatment of severe chronic venous insufficiency using the subfascial endoscopic perforator vein procedure / H.C. Baron, M.G. Wayne, C. Santiago, I. Lown, M. Castellano, M. Cioroiu, R. Grossi // *Surg. Endosc.* – 2005. – Vol. 19 (1). – P. 126–129.

130. Bergan, J.J. Chronic venous disease / J.J. Bergan, G.W. Schmid-Schönbein, P.D. Smith // *New England Journal of Medicine.* – 2006. – Vol. 355 (5). – P. 488–498.

131. Bignamini, A.A. Sulodexide for the Symptoms and Signs of Chronic Venous Disease: A Systematic Review and Meta-analysis / A.A. Bignamini, J. Matuška // *Adv. Ther.* – 2020. – Vol. 37 (3). – P. 1013–1033.

132. Birdina, J. The Morphofunctional Changes in the Wall of Varicose Veins / J. Birdina, M. Pilmane, A. Ligiers // *Ann. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 42. – P. 274–284.

133. Boisseau, M.R. Chronic venous diseases: roles of various pathophysiological factors / M.R. Boisseau, B. de La Giclais // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2004. – Vol. 31 (1). – P. 67–74.

134. Buján, J. Expression of elastic components in healthy and varicose veins / J. Buján, M.J. Gimeno, J.A. Jiménez, C.M. Kielty, R.P. Mecham, J.M. Bellón // *World J Surg.* – 2003. – Vol. 27. – P. 901–905.

135. Burnand, K. Microcirculation in chronic venous insufficiency. Venous ulcers / K. Burnand, J.J. Bergan, C.K. Shortell // Elsevier. – 2007. – P. 15–25.

136. Burnand, K. The physiology and hemodynamics of chronic venous insufficiency of the lower limb / K. Burnand. // *Handbook of Venous Disorders*: eds. Gloviczki P., Yao J.S. – New York: Arnold, 2001. – P. 49–57.

137. Carpentier, P.H. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France / P.H. Carpentier, H.R. Maricq, C. Biro, C.O. Poncot-Makinen, A. Franco // *Journal of vascular surgery.* – 2004. – Vol.40. – P. 650–659.

138. Carvalho, J.J. Etude histochimique des fibres du système élastique dans les parois des veines saphènes normales et pathologiques / J.J. Carvalho, M.I. Apfel,

G. Cotta Pereira, M.D. Panico, P.R. Mattos da Silveira, A. de Medeiros // *Phlebologie*. – 1991. – Vol.44, №3. – P. 733–744.

139. Cazaubou, M. Plasma markers of blood stasis in varicose veins / M. Cazaubou, D. Prie, F. Blanchet, M.-P. Jacob, A. Scemama, M.-C. Guillin, J.-B. Michel // *Int. Angiol.* – 2001. – Vol.20, №2, Suppl.1. – P. 292.

140. Corcos, L. Proximal long saphenous valves in primary venous insufficiency / L. Corcos, D. De Anna, M. Dini, C. Macchi, P.A. Ferrari, S. Dini // *J. Mai Vasc.* – 2000. – Vol.25, №1. – P. 27–36.

141. Cornu Thenard, A. Importance of the familial factor in varicose disease. Clinical study of 134 families / A. Cornu Thenard, P. Boivin, J.M. Baud, I. De Vincenzi, P.H. Carpentier // *J. Dermatol. Surg. Oncol.* – 1994. – №20. – P. 318–326.

142. Crawford, J.M. Pathophysiology of venous ulceration / J.M. Crawford, B.K. Lal, W.N. Durán, P.J. Pappas // *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat Disord.* – 2017. – Vol.5, №4. – P. 596–605.

143. Dalsing, M.C. Chronic deep venous insufficiency: what is new? / M.C. Dalsing // *International Angiology*. – 2007. – Vol.26, №2. – P. 43–44.

144. Davydov, V.V. *MEDICAL BIOCHEMISTRY: учебник для медицинских вузов* / V.V. Davydov, T.P. Vavilova, A.V. Shestopalov, S.A. Roumiantsev, E.R. Grabovetskaya. – СПб.: Эко-Вектор, 2018. – 392 с.

145. Demirkıran, M.A. Does extracellular matrix of the varicose vein wall change according to clinical stage? / M.A. Demirkıran, C. Köksoy, A.O. Heper, U. Bengisun // *Ulus Cerrahi Derg.* – 2014. – Vol.30, №4. – P. 186–191.

146. Dhanarak, N. Comparative histopathological study of the venous wall of chronic venous insufficiency and varicose disease / N. Dhanarak, B. Kanchanabat // *Phlebologie*. – 2016. – Vol.31, №9. – P. 649–653.

147. Dharmarajah, B. The future of phlebology in Europe / B. Dharmarajah, T.R. Lane, H.M. Moore, H.M. Neumann, E. Rabe, C.H. Wittens, A.H. Davies // *Phlebologie*. – 2014. – Vol.29. – P. 181–185.

148. Dharmarajah, B. VenTous injuries in pediatric trauma: Systematic review of injuries and management / B. Dharmarajah // *J Trauma Acute Care Surg* 2014 Aug. – Vol.77, №2. – P. 356–363.

149. Di Nisio, M. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review / M. Di Nisio, A. Squizzato, A. W. Rutjes, A. Squizzato, A.W. Rutjes, H.R. Büller, A.H. Zwinderman, P.M. Bossuyt // *J Thromb Haemost.* – 2007. – №5. – P. 296–304.

150. Dindelli M. Risk factors for varicose disease before and during pregnancy / M. Dindelli, F. Parazzini, A. Basellini et al. // *Angiology.* – 1993. – Vol. 44. – P. 361–367.

151. Dobrokhotova, Yu.E. Features of a current pregnancy and delivery in pregnant women with varicose / Yu.E. Dobrokhotova, G.A. Ikhtiyarova, N.K. Dustova, G.J. Matrizaeva, M.J. Aslonova // *New day in Medicine.* – 2020. – № 1 (29). – P. 474–481.

152. Dodd, H. *The Pathology and Surgery of the Veins of the Lower Limb* / H. Dodd, F.B. Cockett // The Williams & Wilkins Co. – Baltimore, 1956. – 462 p.

153. Elsharawy, M.A. Role of saphenous vein wall in the pathogenesis of primary varicose veins / M.A. Elsharawy, M.M. Naim, E.M. Abdelmaguid, A.A. Al-Mulhim // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2007. – Vol.6, №2. – P. 219–224.

154. Engbers, M.J. Clinical features of venous insufficiency and the risk of venous thrombosis in older people / M.J. Engbers, A. Karasu, J.W. Blom, M. Cushman, F.R. Rosendaal, A. van Hylckama Vlieg // *Br. J. Haematol.* – 2015. – Vol.171, №3. – P. 417–423.

155. Evans, C.J. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study / C.J. Evans, F.G. Fowkes, C.V. Ruckley, A.J. Lee // *J. Epidemiol. Community Health.* – 1999. – Vol.53, №3. – P. 149–153.

156. Farivar, B.S. Prospective study of cryopreserved placental tissue wound matrix in the management of chronic venous leg ulcers / B.S. Farivar, S. Toursavadkahi,

T.S. Monahan, J. Sharma, A.A. Ucuzian, R. Kundi, R. Sarkar, B.K. Lal // *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat Disord.* – 2019. – Vol.7, №2. – P. 228–233.

157. Fefelov, A.O. Age-related differences in the content of pro-inflammatory cytokines in the blood of humans / A.O. Fefelov, N.A. Lukashova, T.V. Zabolotskikh, M.V. Kharchenko, E.A. Borodin // *The 11th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science: the conference proceedings.* – 2014. – P. 113–114.

158. Fiebig, A. Heritability of chronic venous disease / A. Fiebig // *Hum Genet.* – 2010. – Vol.127, №6. – P. 669.

159. Ghaderian, S.M. Pathogenic mechanisms in varicose vein disease: the role of hypoxia and inflammation / S.M. Ghaderian, N.J. Lindsey, A.M. Graham, S. Homer-Vanniasinkam, R. Akbarzadeh Najar // *Pathology.* – 2010. – Vol.42, №5. – P. 446–453.

160. Ghaderian, S.M. Tissue remodeling investigation in varicose veins / S.M. Ghaderian, Z. Khodaii // *Int. J. Mol. Cell. Med.* – 2012. – Vol.1, №1. – P. 50–61.

161. Gloviczki, P. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum / P. Gloviczki // *Journal of vascular surgery.* – 2011. – Vol.53. – P. 6–8.

162. Gohel, M.C. Pharmacological treatment in patients with C4, C5 and C6 venous disease / M.C. Gohel, A.H. Davies // *Phlebology.* – 2010. – Vol.25, №1. – P. 35–41.

163. Gomez, I. Absence of inflammatory conditions in human varicose saphenous veins / I. Gomez, C. Benyahia, J. Le Dall, C. Payré, L. Louedec, G. Leséche, G. Lambeau, D. Longrois, X. Norel // *Inflamm Res.* – 2013. – Vol.62, №3. – P. 299–308.

164. Grobóty, J. Studies on normal and varicose human saphenous veins. I. Structural differences, histochemical and electron microscope investigations / J. Grobóty, C.A. Bouvier // *Bibl. Anat.* – 1977. – Vol.16, Pt 2. – P. 298–300.

165. Grudzińska, E. Chemokines and Growth Factors Produced by Lymphocytes in the Incompetent Great Saphenous Vein / E. Grudzińska, S. Grzegorzczyn, Z.P. Czuba // *Mediators Inflamm.* – 2019. – Vol.2019, ID7057303.

166. Grudzińska, E. Cytokines Produced by Lymphocytes in the Incompetent Great Saphenous Vein / E. Grudzińska, A. Lekstan, E. Szliszka, Z.P. Czuba // *Mediators Inflamm.* – 2018. – Vol.2018, ID7161346.

167. Grudzińska, E. Immunological aspects of chronic venous disease pathogenesis / E. Grudzińska, Z.P. Czuba // *Cent Eur J Immunol.* – 2014. – Vol.39, №4. – P. 525–531.

168. Gurevich, D.B. Endothelial Heterogeneity in Development and Wound Healing / D.B. Gurevich, D.T. David, A. Sundararaman, J. Patel // *Cells.* – 2021. – Vol.10, №9. – P. 2338.

169. Haviarova, Z. Comparison of collagen subtype I and III presence in varicose and non-varicose vein walls / Z. Haviarova, P. Janega, S. Durdik, P. Kovac, P. Mraz, V. Stvrtinova // *Bratislavske lekarske listy.* – 2008. – Vol.109, №3. – P. 102–105.

170. Haviarová, Z. The determination of the collagen and elastin amount in the human varicose vein by the computer morphometric method / Z. Haviarová, P. Weismann, V. Stvrtinová, J. Benuska // *Gen. Physiol. Biophys.* – 1999. – Vol.18, Suppl 1. – P. 30–33.

171. Heit, J.A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors / J.A. Heit // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – Vol.3, №8. – P. 1611–1617.

172. Huisman, L.C. Microcirculatory changes in venous disease / L.C. Huisman, C. den Bakker, C.H.A. Wittens // *Phlebology.* – 2013. – Vol.28, Suppl.1. – P. 73–78.

173. Jacob, T. Overexpression of transforming growth factor – beta1 correlates with increased synthesis of nitric oxide synthase in varicose veins / T. Jacob, A. Hingorani, E. Ascher // *Journal of Vascular Surgery.* – 2005. – Vol.41. – P. 523–530.

174. Janowski, K. Changes in the wall of the great saphenous vein at consecutive stages in patients suffering from chronic vein disease of the lower limbs / K. Janowski, M. Sopiński, M. Topol // *Folia Morphol (Warsz).* – 2007. – Vol.66, №3. – P. 185–189.

175. Juchem, G. Pericytes in the macrovascular intima: possible physiological and pathogenetic impact / G. Juchem, D.R. Weiss, B. Gansera et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2010. – Vol. 298. – P. 754–770.

176. Kakande, I. Varicose veins in Africans as seen at Kenyatta National Hospital, Nairobi / I. Kakande // East African Medical Journal. – 1981. – Vol.58. – P. 667–676.

177. Kakkos, S.K. Increased mast cell infiltration in familial varicose veins: pathogenetic implications? / S.K. Kakkos, V.G. Zolota, P. Peristeropoulou, A. Apostolopoulou, G. Geroukalos, I.A. Tsolakis // Int. Angiol. – 2003. – Vol.22, №1. – P. 43–49.

178. Katsensis, K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): a review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency / K. Katsensis // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2005. – Vol.3, №1. – P. 1–9.

179. Khaleel, M.S. High–pressure distention of the saphenous vein during preparation results in increased markers of inflammation: a potential mechanism for graft failure / M.S. Khaleel, T.A. Dorheim, M.J. Duryee et al. // Ann. Thorac. Surg. – 2012. – Vol. 93. – P. 552–558.

180. Khan, A.A. Structural changes in the tunica intima of varicose veins: a histopathological and ultrastructural study / A.A. Khan, R.A. Eid, A. Hamdi // Pathology. – 2000. – Vol.32, №4. – P. 253–257.

181. Kirsch, D. Primäre Varicosis-Veränderungen in der Venenwand und im elastischen Verhalten / D. Kirsch, W. Wahl, T. Böttger, T. Junginger // Chirurg. – 2000. – Vol.71, №3. – P. 300–306.

182. Kochová, P. Distribution of orientation of smooth muscle bundles does not change along human great and small varicose veins / P. Kochová, K. Witter, Z. Tonar // Ann. Anat. – 2014. – Vol.196, №2–3. – P. 67–74.

183. Kontosic, I. Work conditions as risk factors for varicose veins of the lower extremities in certain professions of the working population of Rijeca / I. Kontosic, M. Vukelic, I. Drescik, E. Mesaros–Kanjski, E. Materljan, A. Jonjić // Acta Med. Okayama. – 2000. – №54. – P. 33–38.

184. Krysa, J. Evidence for a genetic role in varicose veins and chronic venous insufficiency / J. Krysa, G.T. Jones, A.M. van Rij // Phlebology. – 2012. – Vol.27, №7. – P. 329–335.

185. Kurbatova, L.A. Crystal-morphological identification of varicose disease stages of lower limbs / L.A. Kurbatova, M.B. Petrova, N.V. Pavlova, E.A. Kharitonova // *Научный альманах*. – 2020. – № 9–2 (71). – С. 89–97.

186. Labropoulos, N. How Does Chronic Venous Disease Progress from the First Symptoms to the Advanced Stages? A Review / N. Labropoulos // *Adv Ther*. – 2019. – Vol.36 (Suppl 1). – P. 13–19.

187. Langer, R.D. Relationships between symptoms and venous disease: the San Diego population study / R.D. Langer, E. Ho Julie, O. Denenberg, A. Fronck, M. Allison, M.H. Criqui // *Arch Intern Med*. – 2005. – Vol.165, №12. – P. 1420–1424.

188. Lee, A.J. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study / A.J. Lee, L.A. Robertson, S.M. Boghossian, P.L. Allan, C.V. Ruckley, F.G. Fowkes, C.J. Evans // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. – 2015. – Vol.3, №1. – P. 18–26.

189. Lethias, C. Composition and organization of the extracellular matrix of vein walls: collagen networks / C. Lethias, L. Labourdette, R. Willems, J. Comte, D. Herbage // *Int. Angiol*. – 1996. – Vol.15, №2. – P.104–113.

190. Li, J. Effects of cobalt chloride on phenotypes of normal human saphenous vein smooth muscle cells / J. Li, H.M. Wang // *Int. J. Clin. Exp. Med*. – 2014. – Vol.7, №12. – P. 4933–4941.

191. Ligi, D. Chronic venous disease – Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing / D. Ligi, G. Mosti, L. Croce, J.D. Raffetto, F. Mannello // *Biochim Biophys Acta*. – 2016. – Vol.1862, №10. – P. 1964–1974.

192. Ligi, D. Chronic venous disease – Part II: Proteolytic biomarkers in wound healing / D. Ligi, G. Mosti, L. Croce, J.D. Raffetto, F. Mannello // *Biochim Biophys Acta*. – 2016. – Vol.1862, №10. – P. 1900–1908.

193. Ligi, D. Chronic Venous Insufficiency: Transforming Growth Factor- β Isoforms and Soluble Endoglin Concentration in Different States of Wound Healing / D. Ligi, L. Croce, G. Mosti, J.D. Raffetto, F. Mannello // *Int. J. Mol. Sci*. – 2017. – Vol.18, №10. – P. 2206.

194. Lim C.S. Pathogenesis of primary varicose veins / C.S. Lim, A.H. Davies // *Br. J. Surg.* – 2009. – Vol. 96. – P. 1231–1242.

195. Liu, Y.C. Does inflammation have a role in the pathogenesis of venous ulcers? A critical review of the evidence / Y.C. Liu, D.J. Margolis, R.R. Isseroff // *J Invest Dermatol.* – 2011. – Vol.131, №4. – P. 818–827.

196. Lowell, R.C. In vitro evaluation of endothelial and smooth muscle function of primary varicose veins / R.C. Lowell, P. Gloviczki, V.M. Miller // *J. Vasc. Surg.* – 1992. – Vol.16, №5. – P. 679–686.

197. Maffei, F.H.A. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town / F.H.A. Maffei, C. Magaldi, S.Z. Pinho, S. Lastoria, W. Pinho, W.B. Yoshida, H.A. Rollo // *Int J. Epidemiol.* – 1986. – Vol.15. – P. 210–217.

198. Magda, M. Naim. Histological assesment of the long saphenous vein in normal and varicose veins / Magda M. Naim, Mohamed A. Elsharawy // *The Egyptian journal of histology.* – 2005. – Vol. 28, №2. – P. 281–290.

199. Mahmoud, A. Intimal changes in varicose veins: an ultrastructural study / A. Mahmoud, M.A. Wali, A. Refaat // *Journal of Smooth Muscle Research.* – 2002. – Vol. 38, №3. – P. 63.

200. Manello, F. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: Role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease / F. Manello, D. Ligi, M. Canale, J.D. Raffetto // *Current Vascular Pharmacology.* – 2014. – Vol.12, №1. – P. 173–185.

201. Maurel, E. Collagen of the normal and the varicose human saphenous vein: a biochemical study / E. Maurel, C. Azema, J. Deloly, H. Bouissou // *Clin. Chim. Acta.* – 1990. – Vol.193. – P. 27–37.

202. McQuilling, J.P. A prospective clinical trial evaluating changes in the wound microenvironment in patients with chronic venous leg ulcers treated with a hypothermically stored amniotic membrane / J.P. McQuilling, M.J. Carter, J.A. Fulton,

K. Patel, B. Doner, T.E. Serena, K.C. Mowry // *Int. Wound J.* – 2022. – Vol.19, №1. – P. 144–155.

203. Michiels, C. Interactions between endothelial cells and smooth muscle cells after their activation by hypoxia. A possible etiology for venous disease / C. Michiels, T. Arnould, D. Janssens, K. Bajou, I. Geron, J. Remacle // *Int. Angiol.* – 1996. – Vol.15, №2. – P. 124–130.

204. Michiels, C. Perfused human saphenous veins for the study of the origin of varicose veins: role of the endothelium and of hypoxia / C. Michiels, T. Arnould, R. Thibaut–Vercruyssen, N. Bouaziz, D. Janssens, J. Remacle // *Int. Angiol.* – 1997. – Vol.16, №2. – P. 134–141.

205. Michiels, C. Role of the endothelium and blood stasis in the appearance of varicose veins / C. Michiels, N. Bouaziz, J. Remacle // *Int. Angiol.* – 2002. – Vol.21, №1. – P. 1–8.

206. Mikula-Pietrasik, J. Serum from Varicose Patients Induces Senescence-Related Dysfunction of Vascular Endothelium Generating Local and Systemic Proinflammatory Conditions / J. Mikula-Pietrasik, P. Uruski, K. Aniukiewicz, P. Sosińska, Z. Krasieński, A. Tykarski, K. Książek // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2016. – Vol.2016, ID2069290.

207. Mironiuc, A. Corelații clinic-histopatologice ale modificărilor parietale venoase în insuficiența venoasă cronică [Clinico-histopathological correlations of venous wall modifications in chronic venous insufficiency] / A. Mironiuc, L. Palcau, O. Andercou, L. Rogoian, M. Todoran, G. Gordan // *Chirurgia (Bucur).* – 2008. – Vol. 103 (3) – P. 309–312.

208. Mironiuc, A. Is there a correlation between the CEAP score and the histopathological findings in varicose disease? / A. Mironiuc, L. Palcău, L. Rogoian, S. Micula, C. Gherman // *Rom J. Morphol. Embryol.* – 2011. – Vol. 52 (1). – P. 117–121.

209. Nees S. Critical role of the vasa venarum in the pathogenesis of chronic venous disease. Part I: malperfused venules as pathogenetic hot spots / S. Nees, D.R. Weiss, G. Juchem et al. // *Phlebology.* – 2013. – Vol. 20. – P. 193–201.

210. Nicolaides, A. The updated guidelines held in Cyprus on The management of chronic venous disorders of the lower limbs and the place of venoactive drugs / A. Nicolaides, M. Perrin // *Phlebologie Congress.* – Boston, 2013. – 813 p.

211. Nicolaides, A.N. Burden and Suffering in Chronic Venous Disease / A.N. Nicolaides, N. Labropoulos // *Adv. Ther.* – 2019. – Vol. 36 (1). – P. 1–4.

212. Nikolenko, V.N. Quality of life of patients with the lower extremities varicose veins / V.N. Nikolenko, I.A. Vinokurov, S.N. Odinkova, G.V. Mnatsakanyan, R.Kh. Belkharoeva // *Eurasian Medical Journal.* – 2020. – № 1. – P. 16–26.

213. Oehmcke, S. Activation of the Human Contact System on Neutrophil Extracellular Traps / S. Oehmcke, M. Morgelin, H. Herwald // *J. Innate Immun.* – 2009. – Vol. 1. – P. 225–230.

214. Oklu, R. Pathogenesis of varicose veins / R. Oklu, R. Habito, M. Mayr, A.R. Deipolyi, H. Albadawi, R. Hesketh, T.G. Walker, K.R. Linskey, C.A. Long, S. Wicky, J. Stoughton, M.T. Watkins // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2012. – Vol. 23 (1). – P. 33–40.

215. Ortega, M.A. Behavior of Smooth Muscle Cells under Hypoxic Conditions: Possible Implications on the Varicose Vein Endothelium / M.A. Ortega, B. Romero, Á. Asúnsolo, F. Sainz, C. Martínez-Vivero, M. Álvarez-Mon, J. Buján, N. García-Honduvilla // *Biomed Res Int.* – 2018. – Vol. 2018, ID7156150.

216. 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, M.A. Álvarez-Mon, C. Chaowen, F. Ruiz-Grande, L. Pekarek, J. Monserrat, A. Asúnsolo, N. García-Honduvilla, M. Álvarez-Mon, J. Bujan // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10 (15). – P. 3239.

217. Pacaud, P. Effects of a purified flavonoïd fraction on contraction an calcium channels in vascular smooth muscle / P. Pacaud, J. Mironneau, G. Loirand, A. Baron, C. Mironneau, L. Perdrix // *Eur J Pharmacol.* – 1990. – Vol. 183 (2). – P. 546.

218. Pannier, F. Progression in venous pathology / F. Pannier, E. Rabe // *Phlebology.* – 2015. – Vol. 30 (1). – P. 95–97.

219. Perrin, M. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions / M. Perrin, A.A. Ramelet // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2011. – Vol. 41 (1). – P. 117–125.

220. Peschen, M. Increased expression of platelet-derived growth factor receptor alpha and beta and vascular endothelial growth factor in the skin of patients with chronic venous insufficiency / M. Peschen, H. Grenz, B. Brand-Saberi, M. Bunaes, J.C. Simon, E. Schopf, W. Vanscheidt // *Arch Dermatol Res.* – 1998. – Vol. 290. – P. 291–297.

221. Pfisterer, L. Pathogenesis of varicose veins-lessons from biomechanics / L. Pfisterer, G. König, M. Hecker, T. Korff // *Vasa.* – 2014. – Vol. 43 (2). – P. 88–99.

222. Porto, L.C. Connective tissue accumulation in the muscle layer in normal and varicose saphenous veins / L.C. Porto, P.R. da Silveira, J.J. de Carvalho, M.D. Panico // *Angiology.* – 1995. – Vol. 46 (3.) – P. 243–249.

223. Porto, L.C. Elastic fibers in saphenous varicose veins / L.C. Porto, M.A. Azizi, M. Pelajo-Machado, da S.P. Matos, H.L. Lenzi // *Angiology.* – 2002. – Vol. 53 (2). – P. 131–140.

224. Porto, L.C. Immunolabeling of type IV collagen, laminin, and alpha-smooth muscle actin cells in the intima of normal and varicose saphenous veins / L.C. Porto, M.A. Ferreira, A.M. Costa, P.R. da Silveira // *Angiology.* – 1998. – Vol. 49 (5). – P. 391–398.

225. Rabe, E. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie / E. Rabe, F. Pannier-Fischer, K. Broman et al. // *Phlebologie.* – 2003. – Vol. 32. – P. 1–14.

226. Rabe, E. Clinical, aetiological, anatomical and pathological classification (CEAP): gold standard and limits / E. Rabe, F. Pannier // *Phlebology.* – 2012. – Vol. 27, Suppl 1. – P. 114–118.

227. Rabe, E. Epidemiologie der chronischen Venenkrankheiten [Epidemiology of chronic venous diseases] / E. Rabe, G. Berboth, F. Pannier // *Wien Med. Wochenschr.* – 2016. – Vol. 166 (9–10). – P. 260–263.

228. Rabe, E. Phlebology education, training and certification in Europe / E. Rabe, A.H. Davies, H.M. Neumann, C.H. Wittens // *Phlebology*. – 2014. – Vol. 29. – P. 186–187.
229. Raffetto, J.D. Dermal pathology, cellular biology, and inflammation in chronic venous disease / J.D. Raffetto // *Thromb Res*. – 2009. – Vol. 123, Suppl 4. – P. 66–71.
230. Raffetto, J.D. Inflammation in chronic venous ulcers / J.D. Raffetto // *Phlebology*. – 2013. – Vol. 28, Suppl 1. – P. 61–67.
231. 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 // *Vessel Plus*. – 2021. – Vol. 5. – P. 36.
232. Raffetto, J.D. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation / J.D. Raffetto, R.A. Khal // *Phlebology*. – 2008. – Vol. 23. – P. 85–98.
233. Raffetto, J.D. Pathophysiology of Chronic Venous Disease and Venous Ulcers / J.D. Raffetto // *Surg Clin. North Am*. – 2018. – Vol. 98 (2). – P. 337–347.
234. Raffetto, J.D. Pathophysiology of wound healing and alterations in venous leg ulcers-review / J.D. Raffetto // *Phlebology*. – 2016. – Vol. 31, Suppl 1. – P. 56–62.
235. Raffetto, J.D. Why Venous Leg Ulcers Have Difficulty Healing: Overview on Pathophysiology, Clinical Consequences, and Treatment / J.D. Raffetto, D. Ligi, R. Maniscalco, R.A. Khalil, F. Mannello // *J. Clin. Med*. – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 29.
236. Rayssiguier, Y. Experimental data: importance of oxidative damage / Y. Rayssiguier, J. Durlach, E. Gueux, E. Rock, A. Mazur // *Magnes Res*. – 1993. – № 6. – P. 369–378.
237. Robertson, L. Epidemiology of chronic venous disease / L. Robertson, C. Evans, F.G. Fowkes // *Phlebology*. – 2008. – Vol.23. – P. 103–111.
238. Saharay, M. Leukocyte activity in the microcirculation of the leg in patients with chronic venous disease / M. Saharay, D.A. Shields, J.B. Porter, J.H. Scurr, P.D. Smith Coleridge // *J. Vase. Surg*. –1997. – Vol. 26 (2). – P. 265–273.

239. Sam, R.C. The effect of superficial venous surgery on generic health-related quality of life / R.C. Sam, R.K. MacKenzie, A.M. Paisley, C.V. Ruckley, A.W. Bradbury // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2004. – Vol. 28 (3). – P. 253–256.

240. Sansilvestri-Morel, P. Decreased production of collagen Type III in cultured smooth muscle cells from varicose vein patients is due to a degradation by MMPs: possible implication of MMP-3 / P. Sansilvestri-Morel, A. Rupin, N.D. Jullien, N. Lembrez, P. Mestries-Dubois, J.N. Fabiani, T.J. Verbeuren // *J. Vasc. Res.* – 2005. – Vol. 42 (5). – P. 388–398.

241. Sayer, G.L. Immunocytochemical characterisation of the inflammatory cell infiltrate of varicose veins / G.L. Sayer, P.D. Smith // *Eur. J. Vasc. Endovasc Surg.* – 2004. – Vol. 28 (5). – P. 479–483.

242. Schmid-Schonbein, G.W. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension / G.W. Schmid-Schonbein, J. Bergan, L. Pascarella // *J Vasc Surg.* – 2008. – Vol. 47 (1). – P. 183–192.

243. Schoevaerds, J.C. Programme for detecting chronic venous insufficiency in Belgium / J.C. Schoevaerds, I. Staelens // *Phlebology.* – 2007. – Vol. 22. (4). – P. 171–178.

244. Schuller-Petrovic S. Imbalance between the endothelial cell-derived contracting factors prostacyclin and angiotensin II and nitric oxide/cyclic GMP in human primary varicosis / S. Schuller-Petrovic, S. Siedler, T. Kern et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 122. – P. 772–778.

245. Shabani Varaki E. Peripheral vascular disease assessment in the lower limb: A review of current and emerging non-invasive diagnostic methods / E. Shabani Varaki, G.D. Gargiulo, S. Penkala, P.P. Breen // *Biomed. Eng. Online.* – 2018. – Vol.17. – P. 61–62.

246. Simovart, H.E. Age-related changes in apoptosis and expressions of intercellular adhesion molecule-1 and vascular endothelial growth factor receptor type 2 in the wall of varicose veins / H.E. Simovart, M. Aunapuu, J. Lieberg, P. Roosaa, A. Arend // *Int Angiol.* – 2010. – Vol. 29 (6). – P. 507–513.

247. Somers, P. The histopathology of varicose vein disease / P. Somers, M. Knaapen // *Angiology*. – 2006. – Vol. 57 (5). – P. 546–555.
248. Sprague, A.H. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease / A.H. Sprague, R.A. Khalil // *Biochem. Pharmacol.* – 2009. – Vol.78. – P. 539–552.
249. Staffa, R. Chronic venous insufficiency-epidemiology / R. Staffa // *Bratisl. Lek. Listy*. – 2002. – Vol. 103 (4–5). – P. 166–168.
250. Stücker, M. The histomorphologic changes at the saphenofemoral junction in varicosis of the greater saphenous vein / M. Stücker, T. Krey, A. Röchling, U. Schultz-Ehrenburg, P. Altmeyer // *Vasa*. – 2000. – Vol. 29 (1). – P. 41–46.
251. Stvrtinova, V. Prevalence of varicose veins of the lower limbs of women working at a department store / V. Stvrtinova, J. Kolesar, G. Wimmer // *International Journal of Angiology*. – 1991 (10). – P. 2–5.
252. Takase, S.I. Expression of adhesion molecules and cytokines on saphenous veins in chronic venous insufficiency / S.I. Takase, J.J. Bergan, G. Schmid-Schönbein // *Annals of Vascular Surgery*. – 2000. – Vol.14 (5). – P. 427–435.
253. Tisato, V. Endothelial cells obtained from patients affected by chronic venous disease exhibit a pro-inflammatory phenotype / V. Tisato, G. Zauli, R. Voltan et al. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – P. 39543.
254. Tita-Nwa, F. Correlates of D-dimer in older persons / F. Tita-Nwa, A. Bos, A. Adjei, W.B. Ershler, D.L. Longo, L. Ferrucci // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2010. – Vol. 22. – (1). – P. 20–23.
255. Torres, C. Flow cytometric characterization of the saphenous veins endothelial cells in patients with chronic venous disease and in patients undergoing bypass surgery: an exploratory study / C. Torres, R. Machado, M. Lima // *Heart Vessels*. – 2020. – Vol. 35 (1). – P. 1–13.
256. 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, D. Baker, C. Kent, G. Makin, T. Mayhew // *Eur. J. Vasc. Endovasc Surg.* – 1996. – Vol. 11 (2). – P. 230–237.

257. Van Gent, W.B. Conservative versus surgical treatment of venous leg ulcers: 10-year follow up of a randomized, multicenter trial / W.B. Van Gent, F.S. Catarinella, Y.L. Lam, F.H. Nieman, I.M. Toonder, A.C. van der Ham, C.H. Wittens // *Phlebology*. – 2015. – Vol. 30 (1). – P. 35–41.

258. Venturi, M. Biochemical assay of collagen and elastin in the normal and varicose vein wall / M. Venturi, L. Bonavina, F. Annoni, L. Colombo, C. Butera, A. Peracchia, E. Mussini // *J. Surg. Res.* – 1996. – Vol. 60. – P. 245–248.

259. Vita, J.A. Anti-Angiogenic Actions of VEGF-A165b, an Inhibitory Isoform of VEGF-A, in Human Obesity / J.A. Vita, D.T. Ngo, M.G. Farb, R. Kikuchi, S. Karki, S. Tiwari, S.J. Bigornia, D.O. Bates, M.P. LaValley, N.M. Hamburg, D.T. Hess, K. Walsh, N. Gokce // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130 (13). – P. 1072–1080.

260. Vita, J.A. Endothelial function / J.A. Vita // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124 (25). – P. 906–912.

261. Vlajinac, H.D. Risk factors for chronic venous disease / H.D. Vlajinac, D.J. Radak, J.M. Marinković, M.Ž. Maksimović // *Phlebology*. – 2012. – Vol. 27 (8). – P. 416–422.

262. Wali, M.A. Histopathological changes in the wall of varicose veins / M.A. Wali, M. Dewan, R.A. Eid // *Int. Angiol.* – 2003. – Vol. 22 (2). – P. 188–193.

263. Wali, M.A. Intimal changes in varicose veins: an ultrastructural study / M.A. Wali, R.A. Eid // *J. Smooth Muscle Res.* – 2002. – Vol. 38 (3). – P. 63–74.

264. Willenberg, T. Impact of obesity on venous hemodynamics of the lower limbs / T. Willenberg, A. Schumacher, B. Amann-Vesti et al. // *Vasc. Surg.* – 2010. – Vol. 52. – P. 664–668.

265. Wittens, C. European Society for Vascular Surgery. Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) / C. Wittens // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2015. – Vol. 49. – P. 678–737.

266. Xu, Y. Phenotypic and functional transformation in smooth muscle cells derived from varicose veins / Y. Xu, Y. Bei, Y. Li, H. Chu // *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat Disord.* – 2017. – Vol. 5 (5). – P. 723–733.

267. Zahariev T. Prevalence of primary chronic venous disease: the Bulgarian experience / T. Zahariev, V. Anastassov, K. Girov et al. // *Int Angiol.* – 2009. – Vol.28. – P. 303–310.

268. Zicot, M. Venous diseases and pregnancy / M. Zicot // *Rev med de Liege.* – 1999. – Vol. 54. – P. 424–428.

269. Zolotukhin, I. Prevalence and risk factors for chronic venous disease in the general russian population / I. Zolotukhin, E. Seliverstov, Y. Shevtsov, I.P. Avakiants, A.S. Nikishkov, A.M. Tatarintsev, A.I. Kirienko // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* – 2017. – Vol.54 (6). – P. 752–758.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ А.И. ЕВДОКИМОВА
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
127473, Москва, Делегатская, д. 20, стр. 1.
тел. (495) 609-67-00, (495) 650-19-48
ИНН/КПП: 7707082145/770701001, ОГРН:
1027739808898; <http://www.msmsu.ru>,
e-mail: msmsu@msmsu.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной работе
МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Академик РАН И.В. Маев



2021 г.

СПРАВКА

о внедрении в учебный процесс результатов диссертационной работы на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук Минаева Антона Валерьевича на тему:
«Значение биохимических особенностей венозной стенки для прогноза и лечения
варикозной болезни нижних конечностей».

Минаевым А.В. впервые в практике выявлены изменения содержания фактора некроза опухоли- α , холестерина, интерлейкина- 1β , иммуноглобулинов А, М, активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы в сосудистой стенке и D-димера в плазме крови по мере прогрессирования варикозной болезни нижних конечностей.

Результаты исследования Минаева А.В. по значению биохимических особенностей венозной стенки для прогноза и лечения варикозной болезни нижних конечностей с 2019 года внедрены в учебный процесс кафедры биологической химии МГМСУ им. А.И. Евдокимова и используются преподавателями кафедры на практических занятиях со студентами лечебного факультета дисциплины по выбору «Основы молекулярной медицины».

Представленные материалы позволяют обучающимся расширить представления о некоторых звеньях патогенеза варикозной болезни нижних конечностей в зависимости от тяжести заболевания.

и.о. заведующего кафедрой
биологической химии
стоматологического факультета
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России, д.м.н., профессор

И.Г. Островская

Зав. учебной частью кафедры
биологической химии
стоматологического факультета
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России, к.б.н., доцент

Ю.Г. Гаверова

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ А.И. ЕВДОКИМОВА
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
127473, Москва, Делегатская, д. 20, стр. 1.
тел. (495) 609-67-00, (495) 650-19-48
ИНН/КПП: 7707082145/770701001, ОГРН:
1027739808898; <http://www.msmsu.ru>,
e-mail: msmsu@msmsu.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной работе
МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Академик РАН И.В. Маев



_____ 2021 г.

СПРАВКА

о внедрении в учебный процесс результатов диссертационной работы на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук Минаева Антона Валерьевича на тему:
«Значение биохимических особенностей венозной стенки для прогноза и лечения
варикозной болезни нижних конечностей».

Минаевым А.В. впервые в практике проведена комплексная клинико-биохимическая оценка интенсивности метаболических процессов в сосудистой стенке и плазме крови у пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей в сосудистой стенке и установлена взаимосвязь полученных результатов с классом заболевания.

Результаты исследования Минаева А.В. по значению биохимических особенностей венозной стенки для прогноза и лечения варикозной болезни нижних конечностей с 2020 года внедрены в учебный процесс кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова и используются преподавателями кафедры на практических занятиях со студентами, интернами и ординаторами, а также в лекционном материале «Заболевания вен нижних конечностей».

Полученные результаты позволяют обучающимся расширить представления о патогенезе, профилактике и комплексном подходе к лечению варикозной болезни нижних конечностей с учетом выявленных метаболических сдвигов.

Заведующий кафедрой хирургических болезней
и клинической ангиологии
стоматологического факультета
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России, д.м.н., профессор

 М.Д. Дибиров

Зав. учебной частью кафедры хирургических болезней
и клинической ангиологии
стоматологического факультета
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России, к.м.н., доцент

 А.И. Исаев



«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач
ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ»
д.м.н., профессор Парфенов И.П.
«*[Signature]*» _____ 2021 г.
КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА
ИМЕНИ В.В. ВЕРЕСАЕВА
ДЕПАРТАМЕНТА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ

СПРАВКА

О внедрении в практику ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы» результатов диссертационной работы Минаева Антона Валерьевича по теме: «Значение биохимических особенностей венозной стенки для прогноза и лечения варикозной болезни нижних конечностей».

Настоящая справка удостоверяет, что результаты диссертационной работы Минаева Антона Валерьевича по значению биохимических особенностей венозной стенки для прогноза и лечения варикозной болезни нижних конечностей внедрены в практику 16 отделения сосудистой хирургии ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ» с сентября 2020 г.

На основании работы проведена комплексная клинико-биохимическая оценка интенсивности метаболических процессов в сосудистой стенке и плазме крови у пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей, установлена взаимосвязь полученных результатов с классом заболевания, что позволило оптимизировать прогноз и комплексное лечение у пациентов с данной патологией.

Заведующий 16 отделением сосудистой хирургии
ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ»
д.м.н., профессор

Хамитов Ф.Ф.