

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Потапов Максим Петрович

**Стратегия внедрения стационарозамещающих технологий в хирургическом
лечении больных с варикозной болезнью нижних конечностей**

3.1.9. Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Александров Юрий Константинович

Ярославль – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	22
1.1. Заболеваемость и распространенность варикозной болезни нижних конечностей в популяции. Основные тренды в эпидемиологии варикозной болезни нижних конечностей	22
1.2. Современные представления о молекулярно-генетических и гемодинамических механизмах развития варикозной болезни нижних конечностей.....	26
1.3. Диагностика варикозной болезни нижних конечностей на современном этапе	35
1.4. Современные принципы организации хирургической помощи пациентам с флебологической патологией: медицинские и социальные аспекты стационаророзмещающих технологий.....	40
1.5. Оптимизация эндоваскулярных технологий на основании выбора безопасных режимов коагуляции	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
2.1. Общие характеристики дизайна исследования, клинического материала, базы данных и объекты исследования	49
2.2. Методология установления социально значимых закономерностей по заболеваемости, распространенности и факторам риска варикозной болезни на территории отдельно взятого региона	55
2.3. Методы диагностики, применяемые в исследовательской работе	63
2.4. Ген-кандидатное исследование патогенетических основ прогрессирования варикозной болезни нижних конечностей.....	74
2.5. Методы хирургического лечения варикозной болезни нижних конечностей в рамках исследования.....	75
2.6. Методология научного исследования и статистические критерии	80

ГЛАВА 3. СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ.....	83
3.1. Заболеваемость и распространенность варикозной болезни по данным государственных медицинских организаций Ярославской области	83
3.2. Заболеваемость и распространенность варикозной болезни по данным негосударственных медицинских организаций Ярославской области.....	91
3.3. Атрибутивные риски известных факторов риска развития варикозной болезни в популяции	97
3.4. Добавочные доли популяционного риска с атрибутивными фракциями факторов риска варикозной болезни	105
3.5. Анализ релятивистских рисков развития варикозной болезни у взрослого населения.....	108
3.6. Оценка вероятности развития варикозной болезни в популяции	115
3.7. Резюме	118
ГЛАВА 4. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ СИСТЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.....	122
4.1. Разработка программы скрининга варикозной болезни нижних конечностей.....	122
4.2. Ранняя диагностика варикозной болезни нижних конечностей	133
4.2.1. Анализ на основе истории заболевания в аспекте прогнозирования динамики развития варикозной болезни нижних конечностей.....	133
4.2.2. Анализ и оценка основных симптомов варикозной болезни нижних конечностей.....	135
4.3. Расширенная и углубленная персонифицированная диагностика варикозной болезни нижних конечностей.....	138
4.3.1. Применение объективного метода оценки объема патологической венозной емкости как инструмента диагностики и маркера неблагоприятных исходов	138

4.3.2. Ультразвуковые прогностические критерии тяжести течения варикозной болезни.....	141
4.3.3. Персонафицированная диагностика на основе ген-кандидатного исследования.....	150
4.4. Модель комплексного алгоритма диагностического каскада по выявлению варикозной болезни нижних конечностей в популяции.....	165
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭНДОВАЗАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ	168
5.1. Анализ клинической эффективности эндовазальной лазерной облитерации при использовании различных по частоте излучения лазерных аппаратов.....	168
5.2. Влияние различных типов лазерной эмиссии и методов тракции световодов на характер фототермолиза венозной стенки.....	172
5.3. Автоматизация рутинного учета параметров и результативности фототермолиза	175
5.4. Факторы, влияющие на эффективность эндовазальной лазерной облитерации в приустьевом сегменте сафенных вен в краткосрочном и среднесрочном периодах наблюдения	179
5.5. Обоснование безопасных режимов коагуляции в приустьевом сегменте большой подкожной вены	196
5.6. Обоснование критериев эффективной и безопасной коагуляции различных сегментов сафенных вен	201
5.7. Рецидив варикозной болезни нижних конечностей: сравнение и оценка эффективности разных стратегий хирургического лечения.....	206
5.8. Резюме	213

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ	214
ГЛАВА 7. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ КОНКРЕТНОГО РЕГИОНА	219
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	224
ВЫВОДЫ	240
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	243
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	244
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	246

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) относится к числу наиболее часто встречающихся патологий сосудистой системы [15, 166, 252, 374]. Существует множество факторов (образ жизни, возраст, гиподинамия, избыточный вес и т.д.), ассоциированных с современным обществом, увеличивающих вероятность развития данной патологии в популяции. Примерно каждый шестой мужчина и каждая пятая женщина подвержены ВБНК [111, 131, 190, 241, 242, 246, 248, 335, 339, 363].

В российских эпидемиологических исследованиях распространенность ВБНК в популяции среди взрослого населения отмечается в пределах 12% – 26% [56, 160, 316]. Ежегодный прирост случаев ВБНК, по некоторым данным, составляет от 1,1% до 2% [269, 326].

ВБНК является значимой медицинской и социально-экономической проблемой, требующей многостороннего анализа и эффективных стратегий вмешательства. Будучи хронической патологией, ВБНК сопровождается высоким риском развития серьезных осложнений, включая трофические язвы, тромбофлебит и тромбоз эмболию, что может привести к стойкой потере трудоспособности. Прогрессирование заболевания не только негативно отражается на физическом состоянии пациента, но и существенно снижает качество его жизни, ограничивая профессиональную деятельность и социальную активность. В связи с этим особое значение приобретает своевременная диагностика и применение современных методов лечения, направленных на замедление прогрессирования болезни и профилактику ее осложнений [138, 236].

По данным крупномасштабного проспективного обсервационного исследования СПЕКТР, в структуре больных с ВБНК более 15% пациентов имеют трофические нарушения различной степени тяжести. Образование трофических язв

вследствие прогрессирования заболевания может достигать 4% случаев [66, 159, 174].

Важным аспектом является информированность пациентов о ВБНК. Недостаточная осведомленность может привести к недооценке серьезности заболевания и запоздалому обращению за медицинской помощью, избыточная информация – переоценке рисков и расширению показаний к хирургическому лечению. В этой связи особое значение приобретает обеспечение баланса между информированием пациентов и медицинским обоснованием выбора тактики лечения [22]. Разработка четких критериев приоритизации медицинской помощи на основе степени тяжести заболевания, прогноза эффективности лечения и иных клинических показателей позволят повысить эффективность хирургического лечения данного заболевания.

В настоящее время уже существует практика организации и проведения регулярных программ скрининга по социально-значимым нозологиям на ранних стадиях, что помогает снизить долгосрочные затраты на лечение и улучшить общее здоровье населения [35, 224, 327].

На этом основании в сложившихся условиях выход видится с одной стороны через увеличение охвата населения программами активного поиска заболевания, например, за счет создания программ скрининга в рамках действующей системы диспансеризации, с другой – персонализированный подход с оценкой индивидуальных особенностей с последующей стратификацией на группы по потребности применения хирургических методов или возможностью использования альтернативного консервативного подхода [79, 80, 119].

Хирургия ВБНК в настоящее время базируется на применении минимально инвазивных методов лечения, среди которых эндовазальная лазерная облитерация (ЭВЛО) занимает ведущие позиции. ЭВЛО имеет преимущества перед традиционной хирургией, особенно в краткосрочной перспективе. Среди ключевых достоинств метода можно выделить минимальную инвазивность, отсутствие необходимости в общей анестезии [16, 17], полный контроль процедуры посредством ультразвукового мониторинга, а также быстрое восстановление с

возможностью возвращения к повседневной активности в течение нескольких дней [32, 137, 147, 172].

Несмотря на высокую эффективность, частота рецидивов после эндовенозных методов лечения остается значительной и достигает 15-50% в течение пяти лет. Основные причины включают некорректный выбор тактики лечения, технические ошибки при проведении вмешательства, а также анатомические особенности пациента [18, 23, 137, 147, 148, 331, 342].

Проблема стандартизации режимов ЭВЛО остается недостаточно проработанной. Несмотря на широкое применение метода, отсутствуют единые стандарты выполнения процедуры, а диапазон энергетических параметров остается слишком широким для унификации. Выбор параметров энергетического воздействия часто носит эмпирический характер, что снижает воспроизводимость метода. Вариабельность энергетических параметров проявляется в значительном разбросе значений линейной плотности энергии (LEED), которая варьирует от 60 до 90 Дж/см, мощности излучения (8-22 Вт для Н-лазеров и 6-12 Вт для W-лазеров) и скорости трaкции световода (1-3 мм/сек) [22, 147, 223]. Проблемы коррекции параметров связаны с отсутствием четких критериев выбора энергетических режимов в зависимости от диаметра вены и области облитерации, а также с недостаточной изученностью их влияния на эффективность облитерации. Для повышения надежности метода необходима разработка стандартных протоколов проведения процедуры, внедрение автоматизированных систем контроля энергетических параметров и изучение оптимального сочетания параметров лазерного воздействия.

Дальнейшее развитие флебологии требует разработки оптимальных параметров лазерного воздействия, совершенствования методик выполнения ЭВЛО, создания алгоритмов комбинированного лечения и внедрения систем мониторинга отдаленных результатов.

Степень разработанности темы исследования

Активное внедрение в клиническую практику малоинвазивных методов, таких как эндовазальная термическая облитерация, минифлебэктомия и склеротерапия позволяет эффективно устранять патологические венозные рефлюксы и варикозно расширенные вены с минимальной травматизацией тканей, сокращением времени операции и периода реабилитации, а также хорошим косметическим эффектом [31, 296].

Применяемые до настоящего времени подходы с использованием стационарозамещающих технологий в хирургии не имеют масштабного характера, они обеспечивают лишь частичные объемы такой помощи [33, 161]. Исследования в данном аспекте показали, что перевод лечения на амбулаторный режим позволяет экономить средства в 2-4 раза [46, 55, 169]. Флебология демонстрирует более радикальные тенденции в этом вопросе: отказ от формата дневного стационара и полноценное комплексное решение проблем с ВБНК в амбулаторных условиях [57].

Обращает на себя внимание коммерциализация флебологического направления, когда финансовая мотивация со стороны бизнеса и участников частного рынка медицинских услуг влияет на эффективность работы системы здравоохранения. В связи с этим важно учитывать новые экономические реалии, создавать механизмы для адекватной оценки рисков заболевания и пользы от хирургического лечения в каждом конкретном случае.

Таким образом, с учетом уровня заболеваемости ВБНК, благодаря современным достижениям амбулаторной хирургии и меняющимся социально-экономическим условиям становится очевидной необходимость адаптации современных научных достижений и клинического опыта к практическим рекомендациям и стандартам во флебологии, что диктует потребность в проведении дополнительных исследований.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Оптимизация подходов к хирургическому лечению варикозной болезни нижних конечностей на основании комплексного исследования факторов риска, диагностических критериев, генетических механизмов патогенеза заболевания и совершенствования техники эндовазальной лазерной облитерации.

Задачи исследования:

1. Провести многоцентровое исследование заболеваемости и распространенности варикозной болезни нижних конечностей среди населения Ярославской области.

2. Выделить популяционную составляющую факторов риска варикозной болезни нижних конечностей с учетом их индивидуальной представленности в конкретном регионе.

3. Провести оценку степени ассоциации между отдельными факторами риска и событием заболевания, рассчитать шансы реализации варикозной болезни нижних конечностей под воздействием наиболее значимых из факторов.

4. Разработать и обосновать программу скрининга пациентов и факторов риска варикозной болезни нижних конечностей в контексте каскада превентивно-диагностических мероприятий, с учетом эволюции подходов к оказанию медицинской помощи пациентам с данным заболеванием.

5. На этапах ранней и расширенной диагностики варикозной болезни нижних конечностей в прогностическом аспекте оценить значимость основных параметров клинического и ультразвукового методов исследования.

6. Провести анализ предсказательного потенциала генетических событий для формирования индивидуализированного профиля пациента с варикозной болезнью нижних конечностей.

7. Разработать и обосновать оптимальные параметры эндовазальной лазерной облитерации с позиции эффективности и безопасности при комплексном

хирургическом лечении варикозной болезни нижних конечностей в амбулаторных условиях.

8. На основании сравнительного структурного анализа причин рецидива варикозной болезни нижних конечностей после классической флебэктомии и эндовазальной лазерной облитерации выработать подходы к повышению эффективности хирургического лечения заболевания.

9. Провести сравнительный анализ качества жизни пациентов при использовании классического подхода и эндовазальной лазерной облитерации и клиничко-экономическое обоснование предложенной стратегии оказания хирургической помощи больным с варикозной болезнью нижних конечностей.

Научная новизна

Впервые в рамках многоцентрового исследования изучена динамика клиничко-эпидемиологических показателей ВБНК по статистическим данным системы здравоохранения в крупном регионе России за 10-летний период времени в условиях внедрения и активного использования стационарозамещающих технологий.

На основании результатов структурного анализа, оценки популяционной составляющей и индивидуальной значимости факторов риска в развитии ВБНК разработана оригинальная система доклинического скрининга и последующей диагностики заболевания на основании традиционных, уточняющих и расширенных методов исследования.

Впервые дана персонифицированная оценка клинических, инструментальных и генетических данных о заболевании в аспекте прогнозирования неблагоприятных исходов ВБНК.

Впервые дано обоснование необходимости коррекции параметров ЭВЛО в зависимости от объектов и условий фототермолиза. Предложены параметры вариативной по физическим характеристикам модели ЭВЛО.

Предложен новый метод оценки эффективности воздействия на приустьевой участок большой подкожной вены в ходе эндовазальной лазерной облитерации.

Дана сравнительная оценка ключевых факторов рецидива заболевания при разных подходах к хирургическому лечению ВБНК и определены значимые шаги по их коррекции.

Проведен сравнительный клинико-экономический анализ затрат с расчетом стоимости единицы эффективности при реализации двух моделей оказания хирургической помощи больным с ВБНК в стационаре круглосуточного пребывания и в амбулаторных условиях.

Теоретическая и практическая значимость работы

Сформулированы особенности заболеваемости и распространенности ВБНК в популяции и динамика данных показателей за длительный период времени в разных медицинских организациях крупного региона, дана оценка роли различных социально значимых факторов риска заболевания.

На основании анализа эпидемиологических данных по заболеваемости и распространенности ВБНК среди взрослого населения Ярославской области были рассчитаны вероятности реализации ключевых факторов риска, что дало возможность выделить ведущие медико-биологические и социально-экономические предикторы патологии и способствовало повышению результативности скрининговых мероприятий.

Важным условием эффективного лечения ВБНК является организация первичного скрининга и персонафицированного подхода к оценке клинических и ультразвуковых признаков ВБНК.

Использование традиционных диагностических подходов при ВБНК в настоящее время оказывается недостаточно эффективным ввиду выраженной фенотипической гетерогенности заболевания. Указанный факт обуславливает целесообразность поэтапного внедрения разработанных инструментов

расширенной и углубленной диагностики, включая методы генетического анализа, в структуру диагностического маршрута.

Предложенные технические и тактические подходы к процедуре ЭВЛО позволяют повысить эффективность и надежность эндовазальных термических методов абляции основных стволов подкожных вен в различных их сегментах, уменьшить риски рецидива заболевания.

Разработанные теоретические аспекты алгоритма оказания помощи взрослому населению с ВБНК могут быть использованы при реализации основных образовательных программ высшего образования, подготовку кадров высшей квалификации в ординатуре и аспирантуре, а также программ дополнительного профессионального образования.

Методология и методы исследования

В структуру исследования входили ретроспективный анализ, катамнестическое наблюдение и проспективное изучение.

Ретроспективный этап исследования базировался на изучении статистических данных, представленных медицинскими учреждениями г. Ярославля и Ярославской области, включая три частные специализированные клиники, за период 2011–2021 гг. В ходе анализа были собраны сведения, отражающие численность взрослого прикрепленного населения, ее изменения во времени, а также общее количество пациентов с установленным диагнозом ВБНК, закодированным по МКБ-10: I83.0, I83.1, I83.2, I83.9, и динамику их численности. Вычислялись показатели заболеваемости (кумулятивной инцидентности) на 1000 человек и превалентности (распространенности) к завершению каждого периода наблюдения. Совокупный популяционный объем выборки за весь период исследования составил 11 406 181 человек, из которых 100 247 были пациенты с установленным диагнозом ВБНК [127].

Катамнестический этап исследования опирался на данные 13 098 пациентов, обследованных в медицинской организации ООО "ЯФЦ "Доктор Вен" г. Ярославля в период с 2015 по 2021 гг. Варикозная болезнь нижних конечностей, подтвержденная кодами I83.0, I83.1, I83.2, I83.9 по МКБ-10, была диагностирована у 6327 пациентов [126].

Идентифицированные факторы риска ВБНК были стратифицированы на три группы в зависимости от степени возможности их контролирования: неконтролируемые, частично контролируемые и полностью управляемые. Для каждого из факторов проводился расчет комплекса эпидемиологических показателей, включающих величину добавочного риска, долю популяционного риска, обусловленную данным фактором, прирост популяционного риска, атрибутивную фракцию, относительного риска и показатель отношения шансов.

Разработана методология неинвазивного скрининга симптомов и факторов риска ВБНК. Проведен анализ данных с использованием логистической регрессии, вычислены коэффициенты модели для оценки влияния отдельных факторов на вероятность развития ВБНК. Оценивалось качество разработанного диагностического теста посредством расчета показателей его диагностической точности, включая чувствительность и специфичность.

Обоснование необходимости нового подхода скрининга осуществлялось в соответствии с критериями Вильсона-Джаннера (Wilson-Jungner) [385].

Оценивалась значимость основных симптомов ВБНК, включая катамнестические данные, данные клинического и инструментального исследований. Для оценки распространенности варикозного расширения вен использовалась специальная балльная система NZT (Number of Zones Needed to Treat), предложенная P. Pittaluga и соавторами в 2005 г. [308].

Выполнялась оценка сонографических гемодинамических отклонений в аспекте их значимости для постановки диагноза ВБНК и возможной ассоциации с клиническими признаками болезни.

Исследовались ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов: *IL6* (rs1800795), *TNF* (rs1800629), *PAI-1* (rs1799768), *VEGFA* (rs2010963, rs699947), *HFE*

(rs1800562, rs1799945) и *MTHFR* (rs1801133) у 191 пациента в возрасте от 18 до 85 лет с разными клиническими вариантами течения ВБНК [129].

Перспективный анализ включал исследование факторов, влияющих на эффективность лазерной облитерации в рамках реализации стационарозамещающих подходов. В исследование включены данные 4986 операций при ВБНК, в том числе 3594 с использованием ЭВЛО, проведенных в 2006-2021 гг. [128].

Ретроспективно выполнен сравнительный анализ надежности результатов лечения в среднесрочном периоде наблюдения до 5 лет и качества жизни после различных стратегий хирургического лечения ВБНК.

На заключительном этапе проведен сравнительный клинико-экономический анализ классического и стационарозамещающего подхода к организации помощи населению в возрасте 18 и старше лет с варикозной болезнью нижних конечностей.

При нормальном распределении использовались средства описательной статистики: среднее значение и стандартное отклонение.

В анализе данных, когда распределение исследуемых переменных было неизвестно или отклонялось от нормального, применялись методы непараметрической статистики. В качестве мер центральной тенденции и изменчивости использовались медиана и интерквартильный размах.

Применяемые непараметрические методы для сравнительного анализа: для сравнения двух независимых выборок – U-критерий Манна-Уитни; для связанных выборок – T-критерий Уилкоксона; для множественного сравнения более чем двух независимых выборок – H-критерий Крускала-Уоллиса; для проверки гипотезы о соответствии наблюдаемого события нормальному распределению – критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса [83, 116].

Электронная верстка, подготовка схем и рисунков выполнена с использованием программного пакета Microsoft Office (MS Word 2016, MS Excel 2016 и MS PowerPoint 2016).

Личный вклад автора

Автором проведен критический анализ отечественной и зарубежной специализированной литературы по изучаемой проблеме, сформулированы цели и задачи диссертации.

Проведен ретроспективный анализ за 2011-2021 гг. статистических показателей работы медицинских учреждений и медицинских карт взрослых пациентов с ВБНК на территории Ярославской области. Собранный материал был оформлен и систематизирован в базу данных, на основе которой реализован математико-статистический анализ первичного материала.

Лично автором проведен отбор и включение в проспективное исследование пациентов с ВБНК. В части клинических наблюдений автором были выполнены проведение оценки клинической симптоматики, анкетирование пациентов, катамнестическое наблюдение. По результатам проведенной работы зарегистрировано 4 базы данных.

Лично автором проведено более 10000 ультразвуковых исследований пациентов с венозной патологией нижних конечностей, выполнено более 2000 операций по поводу ВБНК.

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты комплексного клинико-эпидемиологического исследования складывающейся за последние 10 лет ситуации по заболеваемости и распространенности варикозной болезни нижних конечностей на территории Ярославской области, несмотря на активное использование стационарозамещающих технологий, показывают недостаточную эффективность действующей в регионе системы оказания медицинской помощи данному контингенту больных.

2. Варикозная болезнь нижних конечностей относится к многофакторному заболеванию, где большая часть прежде всего медико-биологических факторов создает значимый добавочный популяционный риск, а высокую причинную связь с болезнью имеют неуправляемые или частично управляемые факторы риска.

3. Разработаны и внедрены программы превентивно-диагностических мероприятий от доклинического скрининга до расширенной и углубленной, в том числе генетической диагностики через механизм стратификации больных на различные прогностические группы, позволяющие создать более эффективную по охвату населения модель оказания медицинской помощи больным с ВБНК.

4. Неблагоприятными прогностическими маркерами при варикозной болезни явились площадь зон поражения (патологическая венозная емкость) и переход варикозных вен на дистальные сегменты конечности. Вертикальный (аксиальный) рефлюкс в гемодинамическом плане имеет большее патогенетическое значение, чем рефлюкс в перфорантных венах голени.

5. Комбинация полиморфизмов гена *VEGFA* (rs2010963, rs699947) в гомозиготном состоянии при реализации рецессивной модели наследования увеличивает вероятность развития тяжелых трофических нарушений при варикозной болезни нижних конечностей. Генетические маркеры *IL6* (rs1800795), *PAI1*(rs1799768) и *MTHFR* (rs1801133) могут использоваться для стратификации риска венозных тромботических осложнений у пациентов с ВБНК.

6. Эндовазальная лазерная облитерация с использованием лазера длиной волны 1,5 мкм и радиальной эмиссией, выполняемая под местной анестезией, в комплексном лечении ВБНК является эффективным и безопасным методом, который решает задачи радикального устранения аксиального (сафенного) рефлюкса и позволяет реализовывать стационарозамещающий подход к оказанию медицинской помощи населению с варикозной болезнью нижних конечностей в широкой клинической практике.

7. Применение стационарозамещающих технологий с использованием ЭВЛО в лечении варикозной болезни нижних конечностей является лучшей стратегией по отношению к качеству жизни пациентов и более экономически

эффективным подходом по сравнению с классическим хирургическим лечением в условиях стационара.

Степень достоверности и апробация результатов

В процессе разработки исследовательского дизайна был выполнен расчет необходимого объема выборки, обеспечивающего требуемую статистическую мощность. Расчеты осуществлялись поэтапно с учетом запланированных статистических методов анализа на каждом из этапов. Вне зависимости от выбранного подхода к планированию, учитывались три ключевых параметра, один из которых оставался постоянным – уровень статистической значимости, определяющий границу, при которой отвергалась нулевая гипотеза. Для обеспечения надежности и воспроизводимости результатов уровень значимости был установлен на уровне $p = 0,05$. Два других параметра – мощность исследования и величина эффекта – варьировались в зависимости от этапа, однако их значения не опускались ниже установленных пределов, соответствующих целям и задачам исследования: минимальная мощность составила 80%, а минимально допустимая величина эффекта – 25%.

Основные положения диссертационной работы доложены на 27 научно-практических мероприятиях: Восьмая конференция ассоциации флебологов России с международным участием, Москва, 2010 г.; Девятая конференция ассоциации флебологов России с международным участием, Москва, 2012 г.; Российский венозный форум "От Днепра до Дона", Ростов-на-Дону, 2013 г.; XXVIII Международная конференция г. Новосибирск: "Новые направления и отдельные результаты открытых и эндоваскулярных вмешательств в лечении сосудистых больных", Новосибирск, 2013 г.; X юбилейная научно-практическая конференция ассоциации флебологов России, Нижний Новгород, 2014 г.; Международный Конгресс "Славянский венозный форум", Республика Беларусь, г. Витебск, 2015 г.; XI научно-практическая конференция ассоциации флебологов России,

Новосибирск, 2016 г.; Научно-практическая конференция. Школа флебологов. "Варикозная болезнь", Москва, 2017 г.; XII научно-практическая конференция ассоциации флебологов России, Рязань, 2018 г.; XXXIV Международная конференция РОАиСХ "Перспективы развития сосудистой хирургии в стране и ее регионах", Ярославль, 2018 г.; VIII Межрегиональная научно-практическая конференция "Возможности диагностики и лечения заболеваний сосудов – современный взгляд и шаг в будущее", Нижний Новгород, 2018 г.; XIV научно-практическая конференция АФР и IX Международной научно-практической конференции по клинической лимфологии "ЛИМФА-2022", Казань, 2022 г.; XV научно-практическая конференция и съезд Ассоциации флебологов России "Актуальные вопросы флебологии" совместно с конференцией "Белые ночи" и конференцией "ЛИМФА-2024" Санкт-Петербург, 2024 г.; Онлайн-школа флебологов Ассоциации флебологов России "Актуальные вопросы флебологии", 2025 г.

Диссертационная работа апробирована 12 декабря 2024 года на совместном заседании кафедр хирургических болезней с курсом эндокринной хирургии им. Н.П. Пампутиса; госпитальной хирургии; хирургии ИНПО; общей хирургии; оперативной хирургии и топографической анатомии им. академика Ю.В. Новикова; детской хирургии им. Ю.П. Губова; онкологии с гематологией; анестезиологии и реаниматологии; лучевой диагностики и лучевой терапии; медицинской кибернетики с курсом медицинской информатики; нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией; общественного здоровья и здравоохранения; гистологии, цитологии и эмбриологии; терапии им. Е.Н. Дормидонтова; факультетской терапии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия, пункту 1 "Изучение причин, механизмов развития и распространенности

хирургических заболеваний" и пункту 2 "Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний" направлений исследований.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику

Результаты работы внедрены в систему оказания помощи населению с варикозной болезнью нижних конечностей в медицинских организациях Ярославской, Вологодской областей и г. Санкт-Петербурга:

1. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области "Областная клиническая больница" г. Ярославля (Акт б/н от 25.11.2024 г.);
2. Государственное автономное учреждение здравоохранения Ярославской области "Клиническая больница № 9" г. Ярославля (Акт б/н от 18.11.2024 г.);
3. Бюджетное учреждение здравоохранения Вологодской области "Вологодская областная клиническая больница" г. Вологды (Акт б/н от 28.11.2024 г.);
4. Бюджетное учреждение здравоохранения Вологодской области "Вологодская областная клиническая больница №2" г. Вологды (Акт б/н от 29.11.2024 г.);
5. Частное учреждение здравоохранения "Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Ярославль" (Акт б/н от 14.11.2024 г.);
6. Общество с ограниченной ответственностью "Клиника диагностики КОНСТАНТА" (Акт б/н от 25.11.2024 г.);
7. Общество с ограниченной ответственностью "Ярославский флебологический центр "Доктор Вен" г. Ярославля (Акт б/н от 15.11.2024 г.);
8. Общества с ограниченной ответственностью "Инновационный сосудистый центр СПб" г. Санкт Петербург (Акт б/н от 18.11.2024 г.).

Результаты работы включены федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования "Ярославский

государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации в учебные материалы при реализации образовательных программ специалитета по специальностям "31.05.01 Лечебное дело" и "31.05.02 Педиатрия", в ординатуре по специальностям "31.08.67 Хирургия" и "31.08.63 Сердечно-сосудистая хирургия" и по программам дополнительного профессионального образования при изучении тем: "Хирургические болезни", "Хронические заболевания вен", "Малоинвазивная флебология и лазерная безопасность", "Сосудистая хирургия", "Амбулаторная хирургия" (Акт б/н от 21.11.2024 г.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 73 научные работы, в том числе 9 публикаций в изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 4 публикации в изданиях, включенных в международные базы данных Scopus, 56 иные публикации по результатам исследования, 4 свидетельства о государственной регистрации баз данных.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа написана на русском языке. Исследование представлено последовательным изложением следующих глав: введения, обзора литературных источников, материалов исследования и методов, используемых в нем, после чего следуют результаты, их обсуждение и заключение. В работе представлены выводы, даны практические рекомендации, указаны приложения, приведен список используемой литературы, в котором 387 источников (176 – российских, 211 – иностранных). Диссертация занимает 293 страницы печатного текста, дополнена 66 таблицами, а также 60 рисунками и графиками.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Заболеваемость и распространенность варикозной болезни нижних конечностей в популяции. Основные тренды в эпидемиологии варикозной болезни нижних конечностей

Варикозная болезнь нижних конечностей с кодом по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) – I83.0, I83.1, I83.2, I83.9, относится к одной из наиболее часто встречающихся среди взрослого населения патологии сосудистой системы. По наиболее объективным оценкам распространенность заболевания в популяции может составлять от 10% до 30%. При этом женщины страдают чаще, чем мужчины и с возрастом распространенность ВБНК увеличивается [111, 131, 190, 363, 241, 242, 246, 248, 335, 339].

В настоящее время приходится сталкиваться с высокой степенью гетерогенности в оценках распространенности ВБНК в разных социумах, этнических и профессиональных группах, что создает непреодолимое препятствие на пути экстраполяции таких данных на население конкретных территорий [115, 131, 339]. Данный вывод касается не только проблемы ВБНК в целом, но и отдельных ее форм, в том числе для заболевания в стадии трофических расстройств [315].

В то же время подавляющее число ученых подчеркивает существенные социально-экономические потери, которые несет современное общество вследствие широкой распространенности варикозной болезни нижних конечностей, особенно среди трудоспособной части населения индустриально развитых государств. Эти издержки обусловлены совокупными затратами на диагностику и терапию как самого заболевания, так и его осложнений, а также значительным социальным бременем, связанным с риском инвалидизации пациентов [85, 178, 215].

Одним из наиболее масштабных эпидемиологических проектов на сегодняшний день является программа Vein Consult – международное проспективное обсервационное исследование, проводимое под эгидой Международного союза флебологов (International Union of Phlebology, UIP), целью которого являлось получение глобальных данных об эпидемиологии хронических заболеваний вен (ХЗВ) с применением классификации CEAP [242]. Исследование реализовывалось в рамках стандартных приемов врачей общей практики в странах Европы, Латинской Америки и Ближнего Востока. В рамках подготовки к исследованию свыше 6 тысяч врачей были обучены методике использования классификации CEAP. В общей сложности проанализированы данные 91 545 пациентов, средний возраст которых составил $50,6 \pm 16,9$ года [131]. Более молодые пациенты проживали на Ближнем Востоке, более пожилые – в Европе, доля женщин была выше, чем мужчин. Распространенность ХЗВ в мире составила 83,6%: 63,9% пациентов в диапазоне от C1 до C6; 19,7% пациентов имели класс C0s. C1-C3 чаще встречались у женщин независимо от страны, частота тяжелых стадий (C4-C6) не различалась между мужчинами и женщинами. Чаще всего врачи общей практики рассматривали лиц с ХЗВ как пациентов, подлежащих направлению к специалисту, начиная с класса C2. Авторы данного исследования пришли к выводу о высокой распространенности ХЗВ в популяции и важности обучения врачей первичного звена инструментам адекватного скрининга на предмет венозной патологии. Если применять такой подход активного мониторинга ХЗВ среди взрослого населения, возникает риск перегрузки национальных систем здравоохранения. Во избежание последнего следует одновременно с разработкой современной системы ранней диагностики заболевания предложить работу, направленную на модернизацию существующих стандартов и правил оказания медицинской помощи данному контингенту больных с применением более эффективных с экономической точки зрения моделей оказания медицинской помощи.

Согласно результатам отечественных эпидемиологических исследований, распространенность варикозной болезни среди взрослого населения колеблется в

пределах от 12% до 26% [115]. В рамках одного из таких исследований было обследовано 3000 сотрудников промышленных предприятий города Москвы. При общей распространенности хронических заболеваний вен, составлявшей 67,5% у мужчин и 50,4% у женщин, клинические признаки варикозного расширения вен выявлялись в 20% случаев [86, 160].

Наиболее масштабным из исследований, направленных на оценку распространенности ХЗВ, включающих в себя ВБНК, в 2012 г. стало проспективное обсервационное исследование "СПЕКТР". В нем приняли участие 36 врачей-хирургов и сердечно-сосудистых хирургов, специализирующихся на оказании медицинской помощи взрослому населению по флебологическому профилю в 25 крупных городах Российской Федерации [111]. Средний возраст пациентов составил 45 лет, общий объем выборки – 866 пациентов. Исследование также показало высокую распространенность ВБНК в структуре ХЗВ. Исследование показало позднюю обращаемость с симптомами ХЗВ к специалисту. Средний стаж заболевания составил 13 лет. Установлен высокий процент случаев с клиническим классом С3 – 37,1% и стадией трофических нарушений – 14,4%, что в целом указывает на неблагоприятную ситуацию с ранней диагностикой ХЗВ и ВБНК, в частности.

Результаты многочисленных популяционных исследований свидетельствуют о значительной вариативности показателей распространенности варикозного расширения вен: от 2% до 56% среди мужчин и от 1% до 73,2% среди женщин [103, 338, 363].

Подобная широта диапазона не может быть обусловлена исключительно этнокультурными или национальными особенностями обследованных популяций. При этом данные популяционных исследований нередко упускают из виду субъективную значимость симптомов для самих пациентов, их склонность обращаться за медицинской помощью, а также фактическую нагрузку, которую заболевание оказывает на здравоохранение. Согласно статистике Министерства здравоохранения Российской Федерации, в период с 2013 по 2017 год уровень заболеваемости варикозной болезнью нижних конечностей среди взрослого

населения колебался от 1049,0 до 1074,3 случая на 100 тыс. человек [38]. При этом официальные статистические сведения регулирующего органа здравоохранения РФ демонстрируют расхождение с результатами большинства научных эпидемиологических популяционных исследований. Однако такая статистическая картина в большей степени отражает реальную потребность населения в специализированной флебологической помощи и служит основой для обоснованного распределения ресурсов национальной системы здравоохранения в условиях сохраняющейся стационарной модели хирургического лечения ВБНК [103].

Необходимо также подчеркнуть пространственные и временные ограничения существующих на сегодняшний день эпидемиологических исследований. С научной и практической позиций особую значимость представляет проведение анализа и обобщения данных об эпидемиологии ВБНК в длительной временной перспективе с привлечением масштабных по объему выборок [103].

В настоящее время существуют разрозненные, а подчас и противоречивые сведения о факторах риска ВБНК и их вкладе в формирование избыточной заболеваемости в популяции [185, 190, 214, 240, 318, 320, 359, 376]. Полученные в рамках подобных исследований данные не обеспечивают достаточной основы для прогностических расчетов, необходимых для моделирования эпидемиологической ситуации при условии эффективного воздействия на контролируемые факторы риска [203, 248, 337]. Между тем, проведение таких расчетов обладает высокой научной и практической значимостью с точки зрения разработки экономически обоснованной и результативной стратегии профилактики развития и прогрессирования ВБНК [86].

1.2. Современные представления о молекулярно-генетических и гемодинамических механизмах развития варикозной болезни нижних конечностей

Варикозная болезнь нижних конечностей характеризуется расширением поверхностных вен, несостоятельностью клапанов и изменениями в структуре венозной стенки. R. Wiseman в 1676 г. был первым, кто указал на патогенетическую функцию венозных клапанов, отметив их связь с развитием варикозного расширения вен на нижних конечностях из-за их неполноценности. В последующем, в 1806 г., T. Rimma выдвинул гипотезу о влиянии недостаточности клапанов на формирование варикозных вен, однако не смог предложить объяснение причинам этого явления. Vardenben в 1880 году и позже Saphir в 1953 г. предположили, что подобные изменения могут быть вызваны возрастными изменениями в связи с увеличением в структуре венозных клапанов количества коллагеновых волокон [44, 167].

Исследования последних лет позволили уточнить представление о патогенезе ВБНК и прийти к пониманию патологического процесса как сложного явления, сочетающего в себе множество различных факторов, во взаимодействии которых прослеживается эффект взаимного потенцирования и усиления [337]. Принципиальным следует считать выделение ряда основных ключевых аспектов: генетические, протеомные, клеточные механизмы и гемодинамические изменения [290].

Биологические механизмы развития ВБНК реализуются через изменения так называемой "силы сдвига", которая представляет собой тангенциальное давление на стенку вены. Эти изменения возникают из-за застоя крови, то есть напрямую связаны с гемодинамическими изменениями. Изменение в "силе сдвига" оказывает влияние на эндотелиальные клетки, вызывая воспалительные, тромбогенные и др. реакции со стороны эндотелия [21, 22, 213, 256, 303, 306, 319, 332, 362]. Исследования последних лет свидетельствуют о значимой роли такого воспаления

в перестройке стенки вен и венозных клапанов [201, 210, 298, 301, 323, 352, 366]. Ключевым элементом таких процессов становится изменение соотношения эластических и коллагеновых волокон, коллагенов I и III типов, атрофии мышечных элементов, что неминуемо ухудшает упруго-эластичные свойства венозной стенки [197, 227, 256, 273, 340, 341, 344, 348, 362].

Через механизм "лейкоцитарной агрессии" запускается каскад воспалительных реакций в мягких тканях нижних конечностей, приводящий к развитию трофических изменений [21, 22, 188, 197, 210, 213, 313, 345, 352, 355, 377, 381].

Одновременно с веноспецифическим процессом при ВБНК развиваются важные гемодинамические события [28]. Нарушение функции венозных клапанов в системе поверхностных вен приводит к формированию патологического венозного рефлюкса, развитию динамической венозной гипертензии и застойным явлениям. При этом биологические и гемодинамические механизмы тесно взаимосвязаны, усиливая и усугубляя влияние друг друга [332]. В научной среде продолжается дискуссия относительно первичности клапанной дисфункции: рассматривается, являются ли эти изменения ведущим звеном патогенеза ВБНК или они вторичны по отношению к венозному ремоделированию, обусловленному молекулярно-генетическими процессами [119, 267, 322, 337, 380]. Современные трактовки патогенеза ВБНК все в большей степени акцентируются на молекулярно-генетических аспектах заболевания. Особый интерес вызывает исследование биомаркеров и генетических предикторов, ассоциированных с развитием ВБНК [21, 163, 170, 187, 195, 250, 251, 260, 290, 312, 382]. Наследственная природа заболевания также подтверждает наличие подобных ассоциаций.

Авторы крупнейшего геномного исследования ВБНК с охватом в 401656 человек Биобанка Великобритании обнаружили 49 сигналов в 46 локусах и 237 генов, ассоциированных с различными событиями в патогенезе ВБНК и предложили полигенную шкалу для оценки риска развития заболевания [251]. D.Costa и соавт. в системном обзоре 2023 г., основанного на 110 литературных

источниках, выделили наиболее значимые генетические события, ассоциированные при ХЗВ с ангиогенезом, ремоделированием венозной стенки и хроническим воспалением. Авторы подчеркивают, что несмотря на установленные типичные для ХЗВ протеомные и гистопатологические эффекты, генетические изменения и генетический полиморфизм как предикторы развития заболевания не обладают нужной валидностью. Как следствие данных оценок – это перенос фармакологического таргетирования по ВБНК на будущее [125, 290].

Для изучения генетических факторов, вовлеченных в патогенез заболевания, применяются различные подходы, включая анализ наследственности в семейных исследованиях, изучение дифференциальной экспрессии генов и анализ геномных вариаций. Последний подход может быть реализован путем сравнения отдельных генов-кандидатов или проведения полногеномных исследований ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS) [279]. На сегодняшний день глобальное количество генетических данных из различных этнических и географических групп содержится в базе данных проекта 1000 геномов. Ресурс содержит сведения о 84,7 млн. однонуклеотидных замен [177].

Патогенез ВБНК является сложным многофакторным процессом, а механизм развития ВБНК в настоящее время до конца не понятен [165]. Влияние отдельных генов в целом на реализацию ВБНК в популяции может быть малоэффективным. Воздействие конкретных генетических полиморфизмов зависит от взаимодействия генотипа и факторов окружающей среды, а также от эпигенетических механизмов, которые могут быть специфичными для патофизиологии каждого отдельного пациента [365].

Изучение генетических событий и функционирования молекулярных механизмов при ВБНК позволило выявить ряд ключевых факторов, вовлеченных в развитие заболевания. Наиболее значимые направления генетического влияния из них: ангиогенез, ремоделирование венозной стенки, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление [84, 165, 210, 290, 343].

С практической точки зрения, на наш взгляд, актуальным является выявление тех генетических и связанных с ними молекулярных событий, которые могут стать

маркерами неблагоприятного течения заболевания, что может служить основанием для коррекции применяемой лечебной тактики в диапазоне от консервативных методов лечения до инвазивных, в том числе в разрезе применяемых хирургических стратегий.

Если исходить из этой позиции, тогда актуальным является изучение роли тех кандидатных генов, экспрессия которых реализуется в момент возникновения заболевания и, вероятно, приводит к прогрессированию болезни и быстрому развитию неблагоприятных исходов. Через ряд патогенетических механизмов при венозном застое происходит активация десятков генов, изучению роли которых в патогенезе ВБНК посвящены многочисленные исследования. Так экспрессия MMPs/TIMPs и их влияние на течение заболевания, по данным разных авторов, с прогностической позиции характеризуется низкой валидностью. Вариабельность локусов полиморфизма, низкая частота минорного аллеля по полиморфизмам генов в популяции по данным литературы и недостаточная по силе связь изученных генетических событий с экспрессией кодируемых генами-кандидатами мРНК позволяют сделать вывод о бесперспективности исследования влияния генетических отклонений в системе MMPs/TIMPs на характер течения ВБНК [34, 165, 362, 266, 305].

Группа генов, ассоциированных с провоспалительными цитокинами и хемокинами, стимулирующих пролиферацию и дифференцировку В- и Т-лимфоцитов, кодирующих хемоаттрактанты для моноцитов/макрофагов и нейтрофилов (интерлейкин-6, 8, 12 и MCP-1) имеют существенные перспективы в качестве генетических маркеров разрабатываемой прогностической модели [291]. Белки, ассоциированные с экспрессией IL-6, связаны с широким спектром воспалительных состояний и в частности риском развития острого нарушения мозгового кровообращения [34, 264, 383].

ВБНК является наиболее частой сосудистой патологией и в большинстве случаев имеет благоприятное течение. Развитие запущенных форм заболевания и осложнений патогенетически связано с влиянием различных факторов. Гемодинамические расстройства далеко не всегда приводят к таким последствиям.

Требуются дополнительные факторы: окислительный стресс, воспаление, прокоагулнтная и антифибринолитическая активность, запускающие прогрессирование заболевания и манифестацию осложнений [225, 350]. Реализация этих механизмов может быть индивидуальной, экспрессия провоспалительных и прокоагуляционных молекул может быть связана с генетической детерминацией.

В региональной крови при варикозном расширении вен повышены маркеры воспаления и показатели эндотелиальной дисфункции. Известно несколько работ, посвященных анализу концентрации провоспалительных молекул в крови у больных ВБНК [225, 350]. Исследования показали разницу в концентрации С-реактивного белка (вчСРБ), ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1); фактора Виллебранда (vWF), интерлейкин 6 (IL-6), фактора некроза опухоли альфа (TNF α) как при сравнении таких показателей в региональном кровотоке и системном, так и при сравнении с контрольной группой пациентов. При этом системное повышение оксидативного стресса и некоторых провоспалительных факторов авторы не связывают с ранними стадиями хронической венозной недостаточности [345].

Интерес представляет анализ однонуклеотидных замен в генах, кодирующих белки, участвующие в реализации хронического воспаления.

Известно 2 работы, в которых методом секвенирования мРНК из образцов вен была показана дифференциальная экспрессия для генов *IL6* при ВБНК по сравнению с контрольными образцами [253, 383].

Изучение прогностической роли SNP генов, кодирующих цитокин IL-6, в реализации ВБНК считаем перспективным для решения задач поиска генетических маркеров неблагоприятного течения заболевания у индивидуума. Так вариации в гене *IL6* rs1800795 были связаны с предрасположенностью к различным заболеваниям, включая хронические воспалительные состояния и аутоиммунные заболевания [194]. При этом аналогичных исследований SNP гена *IL6* в контексте прогноза развития ХВН при ВБНК не проводилось.

Частота МАG SNP *IL6* rs1800795 (C>G) в европейской популяции достигает 41,6%, глобально – 14% [177]. Полиморфизм rs1800795 гена *IL6* находится в промоторной области гена и влияет на экспрессию интерлейкина 6.

Интерлейкин-6 (IL-6), цитокин, который играет важную роль в иммунной системе, выступая в качестве как провоспалительной, так и противовоспалительной молекулы. IL-6 участвует в различных биологических процессах, включая иммунный ответ, воспаление и кроветворение. Он вырабатывается различными клетками, включая Т-клетки, В-клетки, моноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки.

IL-6 функционирует путем связывания со своим рецептором – IL6 receptor α , который затем взаимодействует с белком gp130, инициируя сигнальный каскад, способный влиять на экспрессию провоспалительных генов в клетках. Этот цитокин особенно важен для ответа организма на инфекции или травмы, и он был вовлечен в патогенез многих воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, воспалительные заболевания кишечника и ВБНК [22, 311, 313, 335].

Ген *TNF*, кодирующий фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), играет важную роль в воспалении и регуляции иммунной системы. Полиморфизмы в этом гене, такие как вариант rs1800629 (G>A), могут влиять на экспрессию и активность TNF- α , что потенциально связано с течением различных патологических состояний, включая варикозное расширение вен нижних конечностей [22, 311, 313]. Например, повышенная активность TNF- α может усилить воспалительный процесс, привести к дальнейшему повреждению и ремоделированию венозной стенки, тем самым способствуя развитию или ухудшению варикозного расширения вен.

Частота минорного аллеля *TNF* rs1800629 в глобальной популяции составляет 9%, достигая на европейском континенте 13,4% [177]. Данный полиморфизм находится в промоторной области гена и не приводит к замене аминокислоты в белке.

Роль воспаления в развитии варикозного расширения вен хорошо задокументирована: повышенный уровень маркеров воспаления, таких как TNF- α , наблюдается у пациентов с этим заболеванием [204, 311, 313].

Полиморфизм rs1799768 гена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) представляет собой генетическую вариацию, связанную с изменением последовательности нуклеотидов в промоторной области гена *PAI-1*. Этот полиморфизм характеризуется вставкой или делецией гуанина (G) в позиции -675, что приводит к образованию двух аллелей: 4G (делеция гуанина) и 5G (вставка гуанина). Данный полиморфизм локализован на хромосоме 7 в области q22.1 с координатами 101126324.

PAI-1 ингибирует активаторы плазминогена, тем самым замедляя превращение плазминогена в плазмин, который разрушает фибриновые сгустки. Изменения в уровне экспрессии PAI-1 могут существенно влиять на риск тромбообразования и развитие различных заболеваний.

Исследования показывают, что аллель 4G ассоциируется с более высоким уровнем экспрессии PAI-1 по сравнению с аллелем 5G. Это связано с тем, что делеция гуанина может приводить к усилению связывания транскрипционных факторов, что увеличивает транскрипцию гена. Повышенный уровень PAI-1 может способствовать гиперкоагуляции и повышенному риску тромбообразования [29, 156].

Изучение ассоциации полиморфизма rs1799768 гена *PAI-1* с варикозной болезнью нижних конечностей представляет собой перспективное направление, способствующее углублению знаний о патогенезе заболевания. Установление связи данной генетической вариации с риском развития ВБНК и характером течения болезни имеет практическое значение для ранней диагностики и профилактики заболевания, создания индивидуализированной стратегии наблюдения и лечения.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A) – это сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимуляции ангиогенеза (образования новых кровеносных сосудов) и вазодилатации (расширения сосудов). Ряд исследований

показали, что при ВБНК повышенная экспрессия VEGF-A приводит к патологическому ремоделированию венозной стенки и клапанов. При этом гипоксия венозной стенки при ХВН индуцирует экспрессию VEGF-A через активацию HIF-1 α . Это запускает порочный круг, усугубляющий венозную дисфункцию. Одновременно с этим VEGF-A стимулирует экспрессию эндотелиоцитами адгезионных молекул ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина, которые опосредуют связывание лейкоцитов с эндотелием и способствуют их проникновению в ткань. VEGF-A также регулирует экспрессию MMPs и TIMPs [165, 364, 377].

Частота минорного аллеля SNP *VEGFA* rs2010963 (C>G) и rs699947 (A>C) в популяции составляет соответственно C=33% и A=32% [177]. Данный полиморфизм находится в промоторной области гена и не приводит к замене аминокислоты в белке и влияет только на уровень экспрессии гена [339].

Основные патологические эффекты связаны с избыточным ангиогенезом, ослаблением венозных клапанов из-за деградации внеклеточного матрикса и ремоделирования сосудистой стенки. Избыточная активность VEGF-A повышает проницаемость капилляров, что способствует выходу жидкости и белков в окружающие ткани. Это вызывает отеки, трофические расстройства и образование трофических язв при тяжелых формах варикозной болезни. По данным литературы, уровень экспрессии коррелирует со стадией ХВН по CEAP [191, 253, 271].

Наследственный гемохроматоз *HFE*, связанный с полиморфизмом rs1800562 (G>A) и rs1799945 (C>G), показал в ряде исследований связь с развитием ВБНК [179, 235]. Частота минорного аллеля SNP rs1800562 в гене *HFE* по данным проекта 1000 геномов в мире может достигать 5%. Данный полиморфизм приводит к замене аминокислоты цистеина на тирозин в позиции 282 белка (p.Cys282Tyr). Частота минорного аллеля rs1799945 глобально в популяции 7,3%, в Европе до 17% [177]. В результате однонуклеотидной замены в белке *HFE* гистидин (His, H) в 63 позиции меняется на аспарагиновую кислоту (Asp, D). Изменения в белке, кодируемом *HFE*: C282Y и H63D, делает менее эффективным перенос макрофагами железа, что приводит к накоплению последнего в тканях [258, 347, 367].

Избыток ионов железа в организме способствует окислительному стрессу, нарушению функции эндотелия и воспалительным процессам. Экспрессия молекул клеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина также ассоциирована с полиморфизмом гена HFE.

Zamboni et al. в своих исследованиях показали, что с мутацией C282Y связан риск развития язвы при ХВН (отношение шансов – 6,69; 95% доверительный интервал – 1,45-30,8; $P = 0,01$). Применение теста HFE при ХВН продемонстрировало повышенную специфичность и положительную прогностическую ценность (98 % и 86 % соответственно) при незначительной чувствительности и отрицательной прогностической ценности [258, 367]. Эти данные позволяют предположить, что анализ полиморфизма гена HFE может быть использован для детекции степени выраженности воспаления, специфичного для вен, при ВБНК.

Ген *MTHFR* локализован на хромосоме 1p36.2 и кодирует внутриклеточный фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), в норме участвующий в метаболизме фолиевой кислоты. MTHFR катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат. Последний является активной формой фолиевой кислоты, необходимой для образования метионина из гомоцистеина и далее – S-аденозилметионина, играющего ключевую роль в процессе метилирования ДНК. SNP цитозина на тимин в позиции 677 кодирующей последовательности гена фолатного цикла приводит к замене аланина (Ala или A) на валин (Val или V) в позиции 222 белка MTHFR и, как следствие, к снижению функциональной активности фермента примерно на 30-40% у гетерозиготных носителей (СТ) и до 60-70% у гомозиготных носителей (ТТ) по сравнению с диким типом (СС). Это снижение активности фермента может привести к увеличению уровня гомоцистеина в крови, особенно при недостатке фолиевой кислоты [191].

Гомоцистеин и его метаболиты, в свою очередь, вовлечены во множество процессов, приводящих в конечном счете к эндотелиальной дисфункции и повреждению сосудистой стенки [131, 198, 369]. Повреждение эндотелиального слоя под влиянием метаболитов гомоцистеина запускает процессы, ведущие к

утолщению и уплотнению сосудистой стенки, снижению ее эластичности, что создает предпосылки для развития атеросклероза, тромбозов и другой тяжелой сосудистой патологии [382]. Это позволяет предположить влияние полиморфизма rs1801133 (-677C>T) гена MTHFR на риск развития осложнений и неблагоприятных исходов при развитии ВБНК. Полиморфизм rs1801133 достаточно широко распространен и встречается у 35–55% представителей европейской расы [282].

Несмотря на сохраняющуюся увлеченность изысканиями по геномным и протеомным предикторам ВБНК, в существующих алгоритмах оказания медицинской помощи при реализации радикального подхода к лечению в малой степени учитываются результаты такой научно-исследовательской работы. Основным критерием эффективного лечения остается гемодинамический принцип. Хирургическое устранение анатомических дефектов поверхностной венозной системы вен нижних конечностей является краеугольным камнем существующих на сегодняшний день национальных рекомендательных документов [22, 189, 370, 244, 257, 357]. Поиск флебогемодинамических предикторов прогрессирования болезни может иметь большие перспективы, особенно в условиях появления малоинвазивных хирургических методов и возрастающем запросе современного общества на качество жизни [9, 58]. В этом смысле результаты генетических исследований ВБНК могут предоставить дополнительные данные о патогенезе заболевания и открыть новые возможности для персонафицированной флебологии.

1.3. Диагностика варикозной болезни нижних конечностей на современном этапе

Современные стратегии контроля за распространением заболеваний включают не только диагностику и лечение клинически выраженных случаев, но и внедрение эффективных скрининговых программ для раннего обнаружения начальных стадий заболевания у лиц без явных клинических признаков [35, 327].

Важно четко разграничивать понятия скрининга и ранней диагностики, поскольку они представляют собой разные подходы в медицине. Скрининговые программы ориентированы на массовое обследование бессимптомных индивидов с целью идентификации тех, кто подвержен повышенному риску развития конкретных заболеваний. Это первоначальный этап, после которого могут следовать более специфичные диагностические тесты. В отличие от этого, ранняя диагностика сфокусирована на как можно более быстром выявлении патологических состояний у лиц, уже демонстрирующих клинические признаки или симптомы заболевания [343].

Несмотря на широкую распространенность и серьезные последствия варикозной болезни нижних конечностей, на сегодняшний день не разработано эффективных скрининговых программ для ее раннего выявления в масштабах популяции среди взрослого населения [22, 35, 231, 357, 358]. Отсутствие стандартизированных и доступных методов скрининга затрудняет своевременную диагностику начальных стадий заболевания, когда вмешательство наиболее эффективно и может предотвратить дальнейшее прогрессирование и развитие осложнений.

На сегодняшний день диагностика ВБНК основывается на всестороннем анализе анамнестических данных, результатах физикального осмотра, оценке клинической симптоматики, а также данных ультразвукового исследования [11, 22, 231, 357, 358].

Оптимизация действующих стандартизированных методик диагностики и подход к лечению заболевания позволит контролировать ВБНК, не допускать развитие тяжелых ее форм. Важным в системе здравоохранения является определение отдельных фенотипов варикозной болезни и персонализированный подход к диагностике, профилактике и лечению заболевания.

Помимо визуальных признаков ВБНК в клинической картине выделяют симптомы, связанные с хроническими заболеваниями вен: ноющая или тупая боль в нижних конечностях, ощущение тяжести, быстрая утомляемость ног, ощущение отека, судороги, кожный зуд [22, 255, 325, 360]. Однако перечисленные признаки

не могут считаться специфическими критериями, указывающими на конкретное заболевание. Patrick H. Carpentier и соавт. в 2007 г. опубликовали результаты исследования вероятности обнаружения признака у индивида, страдающего ХЗВ, по сравнению с вероятностью обнаружения такого синдрома у здорового. Чувствительность и специфичность обнаружения каждого симптома по отдельности оказались недостаточно высокими для целей диагностики. Информационной ценностью обладала только клиническая оценка признаков в их сочетании [193]. Каждый из симптомов обладал низкой специфичностью по отношению к ВБНК, а если еще учесть факт высокой встречаемости данной субъективной симптоматики в популяции, то все это делает нерелевантными оценки такой симптоматики в аспекте принятия решения о необходимости хирургического вмешательства при заболевании. При этом наличие таких симптомов со стороны нижних конечностей является наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью пациентов с ХЗВ [255, 334, 357].

Рутинное выявление варикозной трансформации подкожных вен не представляет проблемы. При этом лабораторные методы диагностики не входят в регламент обследования пациентов с ВБНК.

Ультразвуковое исследование стало эталонным методом в оценке анатомии и гемодинамики вен нижних конечностей при ХЗВ. Это и наиболее часто используемое в практике флеболога инструментальное исследование [22, 83, 209, 228, 229, 230]. В связи с этим в современных условиях появляется ситуация, при которой в целях принятия врачебного решения УЗИ при ХЗВ одновременно может выполняться как врачом ультразвуковой диагностики, так и непосредственно специалистом, выполняющим первичный осмотр и клиническое обследование пациентов. При всей своей эффективности последней модели такой подход оставляет поле для профессиональной дискуссии. В российских клинических рекомендациях говорится о том, что самостоятельное сканирование вен клиницистом позволяет существенно повысить качество оказываемой медицинской помощи [22]. Это обстоятельство объясняется не только ускорением логистики оказания медицинской помощи. Интерпретация ультразвуковых данных

клиницистом осуществляется с учетом сопоставления сонографических событий с клиническими симптомами. А это может снижать риски гипердиагностических ошибок, в частности, из-за переоценки значимости венозного рефлюкса [83]. Так, например, в соответствии с национальными согласительными документами, не рекомендуется считать патологическим рефлюкс продолжительностью более 0,5 сек при отсутствии варикозного расширения подкожных вен [22]. Есть исследования, которые указывают на возможность существования функционального вертикального рефлюкса [130, 162]. Другие указывают на возможную переоценку значимости горизонтального рефлюкса по перфорантным венам на голени [63, 64, 72, 74, 82].

Следует обратить внимание на существующее противоречие в формулировках показаний для УЗИ. С одной стороны, инструментальное обследование у пациентов с понятной клинической картиной ХЗВ, которым не планируется инвазивное лечение не обязательно, с другой – без таких исследований сложно оценить характер гемодинамических отклонений и их роль в клинической картине заболевания. Даже для оценки масштаба формирующейся патологической венозной емкости нижней конечности ультразвуковая диагностика становится инструментом первой необходимости. В связи с чем без УЗИ сложно формулировать персонифицированный план лечения в конкретной клинической ситуации [22, 83, 221, 286, 358].

УЗИ как инструмент диагностики имеет неоспоримые преимущества перед классическим клиническим методом. Клинические рекомендации "Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей" устанавливают возможность врачам-хирургам, врачам – сердечно-сосудистым хирургам использовать УЗИ-аппарат при осмотре пациента и при выполнении под ультразвуковым контролем хирургических вмешательств.

В мировой клинической практике стали широко использоваться короткие протоколы УЗИ, сфокусированные на конкретной задаче или клинической ситуации. Эти протоколы целенаправленны, ориентированы на решение конкретной проблемы, упрощены и содержат качественные и полуколичественные

параметры. Фокусированное УЗИ имеет множество достоинств в повседневной клинической практике, включая повышение своевременности, скорости и точности диагностики, предоставляет информацию о прогнозе и динамике развития заболевания [8, 158, 295, 334, 358].

Следует учитывать разный характер течения ВБНК: от форм болезни, представляющих в первую очередь проблемы эстетического характера до тяжелых, сопровождающихся трофическим нарушениями со стороны кожного покрова и мягких тканей нижних конечностей. Внедрение высокочувствительных диагностических подходов и расширение зоны покрытия такими методами больших масс населения неминуемо приведет к росту количества выявленных новых случаев заболевания. В таких условиях актуальным станет выявление предикторов неблагоприятного течения заболевания. Стратификация пациентов ВБНК на группы по прогностическим критериям позволит оптимизировать подходы к лечению с учетом ограниченности данного ресурса в действующей системе здравоохранения, реализуемых в первую очередь по программам государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Таким образом, при диагностике ВБНК признаки болезни, в первую очередь, вытекают из ее клинических проявлений, часть из которых имеет низкую релевантность. Несмотря на высокую диагностическую ценность УЗИ как метода выявления гемодинамических изменений при ВБНК, широкая распространенность заболевания может осложнять доступ к данному методу исследования, что требует дальнейшего совершенствования и оптимизации подходов к диагностике данного заболевания.

1.4. Современные принципы организации хирургической помощи пациентам с флебологической патологией: медицинские и социальные аспекты стационарозамещающих технологий

Консервативные методы лечения варикозной болезни включают использование фармакотерапии, компрессионной терапии и физиотерапевтических процедур [22, 61, 234, 257, 285, 286]. Эффективность этих методов может варьироваться в зависимости от стадии заболевания, индивидуальных особенностей пациента и сопутствующих заболеваний.

Вместе с тем по данным Кохрейновского систематического обзора от 2020 г., включившего 69 РКИ пероральных флеботоников, фармакотерапия ХЗВ обладает ограниченной эффективностью в отношении веноспецифических симптомов, включая венозный отек [307].

Компрессионная терапия является одним из основных консервативных методов лечения варикозной болезни. Она может использоваться как самостоятельное средство или в дополнение к другим методам лечения, включая инвазивные вмешательства [157, 176].

Однако несмотря на то, что компрессионные методы способствуют снижению проявлений хронических венозных заболеваний [233, 271, 341], существует недостаток убедительных доказательств, подтверждающих, что компрессионное белье может эффективно замедлять развитие варикозного изменения вен или предотвратить повторное возникновение варикозного расширения вен после прохождения лечения [254, 302].

Таким образом, консервативные методы, как показывает накопленный мировой опыт, на данном историческом этапе развития медицины не могут претендовать на роль средств с высокой эффективностью, решающих проблему распространенности ВБНК среди взрослого населения.

Хирургический подход к лечению ВБНК реализуется через понимание общей теории патогенеза варикозной болезни. Традиционно варикозное расширение вен

рассматривалось как результат недостаточности клапанов в области устья большой и малой подкожной вен, что приводило к разработке методик, направленных на перевязку этих участков и воздействие на основные стволы сафенных вен [25, 50, 157, 170]. Однако современные исследования все чаще указывают на значимость восходящего механизма развития варикозной болезни, начинающегося с поражения венозных притоков, особенно на уровне голени, что ведет к прогрессирующему увеличению объема венозной крови и последующему формированию клапанной недостаточности [21, 26, 212, 289, 309].

Данная парадигма легла в основу разработки концепции гемодинамической веносохраняющей хирургии, включая методику ASVAL (Ambulatory Selective Varicose vein Ablation under Local Anesthesia – амбулаторное селективное удаление варикозных вен под местной анестезией). Этот метод предусматривает удаление исключительно варикозно измененных притоков при сохранении ствола большой или малой подкожной вены [192, 289, 308]. Такой подход направлен на устранение объемной перегрузки и восстановление физиологического венозного оттока, что позволяет предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания. Следует отметить, что методика ASVAL сформировалась как способ лечения ВБНК в период, когда хирургическая помощь данной категории пациентов преимущественно оказывалась в условиях стационаров. Внедрение данного метода открыло новые перспективы для развития стационарозамещающих технологий.

С развитием эндоваскулярных методов появилась модификация этой тактики – eASVAL, которая включает в себя эндовазальную лазерную облитерацию прямых сегментов основных варикозно измененных притоков с последующей склеротерапией оставшихся варикозных вен. Предварительные результаты показывают, что метод eASVAL является безопасным и эффективным, позволяя сохранять ствол большой подкожной вены и достигая значительного клинического улучшения у пациентов [60, 125, 196].

Дискуссия о целесообразности выполнения диссекции или облитерации перфорантных вен у больных ВБНК остается актуальной и по настоящее время. В прошлом такое хирургическое вмешательство на несостоятельных перфорантных

венах считалось ключевым этапом при комбинированной флебэктомии [25, 50, 157, 170]. Исследования последних лет, широкое рутинное применение ультразвукового метода исследования в практике флеболога послужили поводом для пересмотра отношения специалистов к роли этих структур венозной системы в патологической гемодинамике при ВБНК. Это позволило отказаться от проведения вмешательств на перфорантных венах при лечении варикозной болезни [72, 74, 82, 285]. С другой стороны, широкое внедрение новых малоинвазивных, включая эндоваскулярные, методов устранения патологических венозных рефлюксов создает повод для продолжения обсуждения данной темы.

1.5. Оптимизация эндоваскулярных технологий на основании выбора безопасных режимов коагуляции

Одновременно с поиском оптимального патогенетически обоснованного подхода к устранению рефлюкса и патологической венозной емкости в хирургии ВБНК за последние 15-20 лет произошли значимые события, когда на смену открытой пришла малоинвазивная и прецизионная хирургия под ультразвуковой навигацией с более тщательным контролем качества устранения венозных дефектов [5, 22, 40, 41, 59, 91, 106, 143, 144]. Сравнительные исследования указывают на сопоставимость хирургического эффекта между классическим стриппингом и термической облитерацией сафенных вен [18, 117, 140, 232]. Попытки использования стационарозамещающих технологий в лечении ВБНК делались задолго до этого и прежде всего путем разработки эффективных способов склерооблитерации. В семидесятые годы прошлого века ирландский флеболог Джордж Феган разработал оригинальную методику склеротерапии, что послужило толчком к более широкой популяризации метода по всему миру [9, 45, 157, 134, 169].

В истории развития малоинвазивной хирургии знаковым событием стало сообщение доктора Bone С. в 1999 г. о первом успешном опыте эндовазальной

лазерной облитерации для лечения варикозной болезни [205]. Методика отличалась меньшей травматичностью и более быстрым восстановлением в послеоперационном периоде по сравнению с традиционными хирургическими методами.

Одновременно с ЭВЛО в арсенале флеболога появился еще один метод эндовазального термического воздействия – радиочастотная облитерация (РЧО). За короткий промежуток времени с заменой катетеров для РЧО "ClosurePlus" на более современные и эффективные устройства "ClosureFast" на первом этапе своего развития данная эндовазальная технология опережала по популярности метод ЭВЛО [8, 33, 62, 113, 136, 207, 239, 246]. Исследования последних лет демонстрируют клиническую сопоставимость результатов лечения обоих методов [71, 180, 323, 324] или указывают на незначительные отличия [178].

ЭВЛО как эндовазальный метод термической абляции сафенных вен прошел в своем развитии эволюционный путь, в ходе которого сформировалось объективное понимание оптимальных аппаратно-инструментальных параметров фототермолиза. Использование лазерных генераторов с длиной волны в диапазоне от 1470 до 1920 нм позволили увеличить абсорбцию энергии стенкой вены, а применение световодов со специальным наконечником на своей рабочей части (радиальные световоды) сделали передачу этой энергии более равномерной [31, 41, 68, 73, 77, 78, 96, 181, 237, 262].

Следует отметить, что предметом научной дискуссии в отношении оптимальных режимов ЭВЛО стали длина лазерной волны, тип световода и основной физический параметр – линейная плотность энергии (LEED). При этом именно LEED, не учитывающая диаметр целевой вены, принимается за расчетный показатель энергии лазерного воздействия [75, 223].

Cowpland С.А. и соавт. в 2017 г. проанализировали результаты 13 клинических исследований для определения оптимальных значений линейной плотности энергии (LEED), необходимой для абляции некомпетентной большой подкожной вены. Выполненный авторами системный обзор включал результаты ЭВЛО с генераторами длин волн 810, 940, 980, 1320, 1470 и 1510 нм, различными

типами эмиссии от торцевой до радиальной. Несмотря на то, что в случаях с лазерами гемоглобин поглощающего спектра энергетические параметры были в среднем выше, в целом при большой дисперсии LEED в диапазоне от 23,4 Дж/см до 103 Дж/см не зависимо от длины волны, типа световода и скорости трaкции абляция целевой вены происходила с одинаковым успехом [223].

Srivatsa S.S. и соавт. (2018), используя критерии одномерной и множественной логистической регрессии, определили пороговое значение энергетических параметров для лазера 1470 нм при мощности $>10,34$ Вт и LEED $>26,56$ Дж/см ($p < 0.001$) [349].

ЭВЛО под данным проведенных в последнее время исследований зарекомендовала себя как метод термической абляции, обладающий широкой терапевтической широтой энергетических режимов и технических параметров. При этом контрольными точками большинства таких исследований помимо факта абляции вены были болевой синдром, уровень эхимозов, вероятность реканализации и тромботических осложнений [180, 181, 223, 237, 262].

На сегодняшний день не дана оценка эффективности фототермолиза в зависимости от локации, типов и метрических характеристик объектов коагуляции. Нет исследований, оценивающих возможную связь между тактико-техническими ограничениями метода фототермолиза и вероятностью рецидива ВБНК в отдаленном периоде. Тогда как частота рецидива после хирургического лечения ВБНК варьирует от 5% до 80% в зависимости от времени наблюдения и качества выполненного вмешательства [24].

Частота осложнений после ЭВЛО может достигать 5% [88, 109, 288, 294]. К наиболее частым из них относят ВТЭО, болевой синдром, инфекции, фрагментация лазерного волокна, ожоги кожи. Совершенствование технологии ЭВЛО за счет использования генераторов лазерной энергии длиной волны $\sim 1,5$ мкм и выше с радиальным типом эмиссии позволило существенно снизить частоту осложнений [235, 294, 354].

В аспекте качества жизни пациентов проблемы гиперпигментации кожного покрова при фототермолизе эпифасциальных подкожных вен, термическая травма

нервных структур остаются актуальными и в настоящее время [296]. Риски последних могут быть непредсказуемы из-за специфики анатомии [371].

D.A. Nealy et al. в 2021 г. проведен систематический обзор и метаанализ 75 исследований, включающих 23265 пациентов, для определения частоты ВТЭО после эндовазальных термических облитераций БПВ [353].

По данным авторов, средневзвешенный риск тромботических осложнений составил 1,59% случаев (95% ДИ, 0,95%-2,4%). ЕНГТ II, III и IV классов встречались в 1,27% случаев (95% ДИ, 0,74%-1,93%). Тромбоз глубоких вен обнаружен у 0,28% пациентов (95% ДИ, 0,18%-0,4%). ТЭЛА развилась в 0,11% случаев (95% ДИ, 0,06%-0,18%). Статистической разницы между результатами ЭВЛО и радиочастотной облитерацией зафиксировано не было. Важно отметить общий тренд на снижение частоты ЕНГТ II, III и IV классов по условию накопления коллективного опыта [182]. В то же время D.A. Nealy et al. в 2021 и в 2018 гг. указывают на значительную асимметрию воронкообразной диаграммы распределения данных о частоте термоиндуцированного тромбоза в разных исследованиях, что может свидетельствовать о наличии статистических искажений и не позволяет в полной мере говорить о масштабах данной проблемы. В целом такую динамику можно объяснить совершенствованием техники вмешательства и (или) ослаблением в рутинной клинической практике внимания к данной проблеме и, как следствие, снижение уровня ультразвукового мониторинга за данной ситуацией [6, 89, 97, 133, 217, 222, 274].

Вместе с тем в литературе появляются мнения об отказе от рутинного мониторинга за развитием ТИТ после эндовазальных термических облитераций в связи с высокой стоимостью таких диагностических и организационных решений. Авторы указывают на необходимость прибегать к диагностике ТИТ и ВТЭО только в ситуации явной клинической симптоматики [2, 222, 274].

Согласно данным анализа базы MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience), представляющей собой добровольно пополняемую систему регистрации осложнений, связанных с использованием медицинских изделий, после выполнения эндовазальной термооблитерации частота тромбоза глубоких

вен составляет 1 случай на 2500 процедур, тромбоэмболии легочной артерии – 1 на 10 000 вмешательств, а летальные исходы вследствие венозных тромбоэмболических осложнений – 1 на 50 000 [356]. Если оценивать с позиций потенциального риска ВТЭО, важно как с научной, так и практической точек зрения изучение предпосылок и причин развития события ЕНТ II, III и IV классов по L.S.Kabnick et al. [182, 353]. Выявление управляемых факторов риска и условий наступления таких событий позволило бы обеспечить более безопасный профиль хирургического лечения пациентов с ВБНК в амбулаторных условиях.

Краеугольным камнем хирургического лечения заболевания является проблема рецидива ВБНК. Вокруг данной темы научная дискуссия с появлением новых малоинвазивных методов лечения только усиливается [67, 107, 108, 117, 135, 147, 148, 232, 304, 328].

В литературе до последнего времени продолжается дискуссия на предмет трактовки понятия рецидива варикозной болезни нижних конечностей. Специалисты могут использовать разные критерии для определения рецидива, включая клинические проявления, данные ультразвукового исследования и другие диагностические параметры. Нет четкого понимания, через какой промежуток времени после лечения следует говорить о рецидиве. Трактовка рецидива также усложняется из-за разнообразия потенциальных причин его возникновения, включая неполное удаление варикозно измененных вен, прогрессирование основного заболевания, наличие неустраняемых факторов риска (например, генетическая предрасположенность) [25, 27, 53, 125, 148, 157, 375].

На международном симпозиуме в 1998 году определили, что под рецидивом ВБНК следует считать любое появление варикозно расширенных вен на оперированной ранее конечности по поводу ВБНК с или без вспомогательной терапии [121, 147, 157, 332]. По данным литературы, частота рецидива заболевания встречается в диапазоне от 7 до 80% случаев [27, 117, 232, 304, 328]. При этом считается, что вероятность прогрессирования болезни не зависит от выбранного хирургического метода.

L.Rasmussen с соавт. в 2011, 2013 и 2017 гг. опубликовали результаты проспективного сравнительного исследования по итогам наблюдения за 580 пациентами после разных вариантов хирургического лечения ВБНК: стриппинг, склеротерапия под ультразвуковым контролем, ЭВЛО и РЧО БПВ с контрольными точками в 1, 3 и 5 лет. При сроке наблюдения более 5 лет авторы отметили наибольшую частоту рецидива в группе пациентов после ЭВЛО, стриппинга и склеротерапии 38,6%, 34,6 и 31,7% соответственно. Частота рецидива после РЧО была минимальной 18,7% [219, 328, 329].

Hamann SAS. и соавт. в 2017 г. провели метаанализ 12 исследований 5-летней выживаемости результатов лечения ВБНК, сравнивая методы ЭВЛО, стриппинг и склеротерапию под ультразвуковым контролем ствола БПВ. Авторы отметили, что при стриппинге БПВ частота рецидива по причине рефлюкса через сафенофemorальное соустье (СФС) оказалась существенно меньше – 12%, против 22 и 29% после ЭВЛО и склеротерапии соответственно [232]. Важно отметить, что в данном анализе во главу угла ставят в качестве источника рецидива несостоятельность СФС, что делает актуальными исследования, направленные на поиск решений, приближающих ЭВЛО по эффективности к хирургической кроссэктомии.

Наиболее масштабные исследования среди отечественных работ принадлежат Стойко Ю.М. и соавт. (2020), которые провели всесторонний анализ 15-летнего опыта применения ЭВЛО. Согласно результатам исследования, частота рецидива заболевания на пятилетнем рубеже составила 15%. Наиболее частой причиной рецидива в 26,7% случаев оказался рефлюкс через сафенофemorальное соустье и варикозная трансформация добавочной подкожной вены на бедре [147].

При всем многообразии подходов к сущностному пониманию проблемы следует заметить, что рецидив варикозной болезни остается одним из ключевых маркеров качества применяемых методов и технологий радикального лечения ВБНК [60, 70, 117, 146, 171, 231, 272, 328, 342].

В 2009 г. в согласительном документе PREVAIT выделены 4 основные группы причин рецидива [375]: тактические ошибки в диагностике и выборе

метода лечения; технические ошибки – в результате неполноценного инвазивного лечения; неоваскуляризация и прогрессирование заболевания. Структурные отличия в природе рецидива в зависимости от применяемого способа хирургического лечения ВБНК важно учитывать при внедрении новых методик и подходов к оказанию хирургической помощи больным с ВБНК.

Несмотря на достижения в развитии различных подходов к хирургическому лечению ВБНК, с учетом всех особенностей флебогемодинамических расстройств остается актуальной проблема выбора оптимальной комбинаций различных методов, режимов ЭВЛО в конкретной клинической ситуации исходя из принципов персонифицированной медицины [59, 79]. Эти аспекты требуют дальнейшего изучения для оптимизации стратегий и повышения качества жизни пациентов при хирургическом лечении варикозной болезнью нижних конечностей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общие характеристики дизайна исследования, клинического материала, базы данных и объекты исследования

С целью оптимизации качества медицинской помощи и повышения эффективности хирургического лечения ВБНК, исследование было организовано поэтапно. Каждый этап представлял собой автономный, завершённый фрагмент научной работы, направленный на решение определенной задачи. Это предопределило использование различных методологических подходов при формировании исследуемых выборок и групп, численный состав которых изменялся в зависимости от специфики решаемых задач на каждом из этапов [11, 86, 132].

На первом этапе исследования, посвященном сбору и анализу первичных данных, был выполнен ретроспективный анализ статистической отчетности медицинских учреждений Ярославля и Ярославской области. В выборку вошли следующие организации: Центральная городская клиническая больница; клинические больницы №2, №3, №4 (с 2019 года объединена с больницей №9), №7 (в 2019 году объединена с больницей №3), №8 (объединена с больницей №2), №9, №10 (с 2019 года входит в состав больницы им. Н.А. Семашко); больница им. Н.А. Семашко; МСЧ "Автодизель" (с 2014 года объединена с больницей №9); городская поликлиника №2 (с 2019 года входит в состав Центральной городской клинической больницы). Также были включены государственные медицинские учреждения г. Рыбинска (городские больницы №1–6, поликлиники №1–3), центральные районные больницы Переславская, Ростовская и Тутаевская, ГБУЗ ЯО "Центр общественного здоровья и медицинской профилактики", ЧУЗ "Клиническая больница "РЖД-Медицина" г. Ярославля", ООО "Клиника диагностики КОНСТАНТА", ООО "Ярославский флебологический центр "Доктор Вен". В рамках анализа за период 2011–2021 гг. были собраны статистические данные о

деятельности государственных медицинских учреждений региона, включая общее количество прикрепленного взрослого населения, динамику его численности, а также общее количество и изменения численности пациентов с установленным диагнозом ВБНК согласно МКБ-10 (коды I83.0, I83.1, I83.2, I83.9) [127, 85, 92].

Данные о численности взрослого населения и зарегистрированных случаях ВБНК в Ярославском регионе по состоянию на конец каждого календарного года за период 2011–2021 гг. обобщены в таблице 1.

Таблица 1 – Численность взрослых пациентов (18 лет и старше) с диагнозом ВБНК, зарегистрированных на территории Ярославской области

Год	Количество взрослого населения	Статистика государственных медицинских организаций		Случаи заболевания, по данным частных медицинских организациях	Итого с диагнозом
		Впервые выявленные	Всего		
2011	1066509	3 821	11 305	441	11 746
2012	1054239	3 427	9 699	447	10 146
2013	1060400	3 283	7 953	693	8 646
2014	1050270	3 031	7 772	996	8 768
2015	1042800	2 886	7 821	701	8 522
2016	1042051	2 487	8 128	756	8 884
2017	1032025	2 045	8 153	903	9 056
2018	1031512	2 104	8 871	1103	9 974
2019	1016071	1 556	8 535	1500	10 035
2020	1007931	1 029	5 846	1216	7 062
2021	1002373	976	5 914	1494	7 408

Общая численность популяционной выборки за весь период исследования составила 11 406 181 человек, из которых 100 247 пациентов имели установленный диагноз ВБНК [103].

На основании собранных данных были вычислены следующие статистические показатели: заболеваемость (кумулятивная инцидентность) на 1000 человек и превалентность (распространенность) в разрезе годовых показателей. Дополнительно показатели превалентности и инцидентности были проанализированы по возрастным категориям согласно классификации ВОЗ 1963 года: 18–44 года – молодая возрастная группа; 45–59 лет – средний возраст; 60–74

года – пожилой возраст; 75–90 лет – старческий возраст; старше 90 лет – лица-долгожители [11].

Распределение наблюдений по полу и возрасту пациентов в 2021 г. представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Демографический состав пациентов с ВБНК в 2021 г.

Возраст (лет)	Классификация ВОЗ (1963 г.)	Всего взрослого населения	Количество пациентов с ВБНК		
			Мужчины	Женщины	Итого
18-44	молодой возраст	441505	816	2435	3251
45-59	средний возраст	247497	591	1730	2321
60-74	пожилой возраст	229104	257	1238	1495
75-90	старческий возраст	79367	60	274	334
старше 90	долгожители	4901	0	7	7
ИТОГО		1002373	1724	5684	7408

На втором этапе исследования были выявлены факторы риска развития ВБНК. С этой целью проведен анализ катamnестических данных 13 098 пациентов, проходивших амбулаторное обследование в период с 2015 по 2021 год. Диагноз ВБНК (МКБ-10: I83.0, I83.1, I83.2, I83.9) был установлен специалистами у 6 327 пациентов, из которых 4 837 (76,45%) составляли женщины [86, 126].

В рамках исследования был рассчитан добавочный риск, отражающий долю случаев заболевания в популяции, обусловленных воздействием конкретного фактора риска. Всего было проанализировано 28 факторов, классифицированных по степени управляемости на три категории: неуправляемые, частично управляемые и управляемые. Для каждого фактора, помимо добавочного риска, были рассчитаны следующие эпидемиологические показатели: добавочная доля популяционного риска, добавочный популяционный риск и атрибутивная фракция [11].

На третьем этапе исследования был выполнен анализ установленных факторов риска с позиций оценки относительного риска и отношения шансов. Относительный риск определялся как соотношение заболеваемости среди лиц, подвергшихся воздействию факторов риска, и тех, кто не подвергался, что

позволяло количественно оценить силу предполагаемой причинной связи с развитием заболевания. Для стратификации относительного риска по степени выраженности связи между фактором и вероятностью развития ВБНК применялись квантили распределения [11]. Из анализа были исключены факторы, не демонстрирующие связи с заболеванием (нулевое значение относительного риска). Для оставшихся 25 факторов дополнительно было рассчитано отношение шансов, отражающее вероятность возникновения заболевания при наличии конкретного фактора риска. Также проведена оценка совокупного влияния каждой из трех категорий факторов на вероятность развития ВБНК.

На четвертом этапе разработан дизайн неинвазивного скрининга симптомов и факторов риска ВБНК на доклиническом этапе. Применен подход простого анкетирования пациентов перед визитом к врачу. По результатам ранее выполненного клинико-эпидемиологического исследования произведена стратификация социально значимых факторов риска. Применен критерий многомерного статистического моделирования. Оптимальная комбинация между чувствительностью и специфичностью определена по последующей процедуре ROC-анализа. По результатам обработки данных рассчитан прогностический коэффициент риска как классификационное значение уравнения регрессии.

Вычислены основные операционные характеристики (коэффициенты) логистической регрессии предложенной прогностической модели. Дана оценка качества разработанного диагностического теста.

Проведено обоснование необходимости нового подхода скрининга в соответствии с критериями Вильсона-Джаннера (Wilson-Jungner) [385].

На пятом этапе с целью оптимизации маршрутизации пациентов и проведения своевременного стационарозамещающего лечения была разработана концепция трехэтапной диагностики ВБНК, включающая в себя этап ранней, расширенной и углубленной диагностики [11]. Диагностика проводилась специалистами в г. Ярославле.

Проведен расчет прогностической значимости различных диагностических тестов ВБНК для клинических классов заболевания по классификации САЕР С4-

С6. Исследованы классификаторы на основе анамнестических данных, площади и локализации варикозного расширения вен на конечности и ультразвуковых признаков заболевания. В качестве статистического инструмента использован ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic).

Критерии включения: пациенты в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом ВБНК классом С2-С6, согласившихся на хирургическое лечение и проходящих хирургическое лечение в бассейне БПВ с использованием в качестве основного метода интервенции ЭВЛО.

Критерии исключения: пациенты, не планирующие хирургическое лечение; пациенты с ПТБ; пациенты в возрасте до 18 лет; пациенты с ВТЭО; пациенты с рецидивом ВБНК; пациенты без рефлюкса по основному стволу БПВ.

Всего в исследование включено 417 пациентов, проходящих обследование и лечение в негосударственной медицинской организации ООО "ЯФЦ "Доктор Вен" в г. Ярославле в период с 2015 по 2021 гг. (485 нижних конечностей) [86, 126].

В рамках этапа ранней диагностики проведен анализ и оценка основных симптомов варикозной болезни нижних конечностей, анамнеза и данных клинического исследования внешних проявлений заболевания (местного статуса) [86].

Оценку распространенности варикозного расширения вен производили с использованием предложенной P.Pittaluga и соавт. (2005) специальной балльной системой NZT (number of zones needed to treat).

На этапе расширенной диагностики проанализированы гемодинамические отклонения, описываемые сонографические параметры при ультразвуковом исследовании в аспекте их значимости для постановки диагноза ВБНК и их влияние на выраженность симптомов ХВН.

На шестом этапе проведено исследование 6 генов-кандидатов и 8 однонуклеотидных полиморфных генетических локусов у пациентов с разными вариантами течения варикозной болезни нижних конечностей: *IL6* (rs1800795), *TNF* (rs1800629), *PAI-1* (rs1799768), *VEGFA* (rs2010963, rs699947), *HFE* (rs1800562, rs1799945) и *MTHFR* (rs1801133) у 191 пациента в возрасте от 18 до 85 лет с

разными клиническими вариантами течения ВБНК [129]. Изучена роль однонуклеотидных полиморфных замен в реализации ХВН по классу СЕАР С4-С6 у пациентов с ВБНК. В рамках углубленного обследования пациентов с ВБНК разработана предсказательная модель выбора оптимального подхода к хирургическому лечению ВБНК в амбулаторных условиях.

На седьмом этапе проведен анализ эффективности и безопасности ЭВЛО при радикальном лечении в период трансформации подходов к организации оказания медицинской помощи больным с варикозной болезнью нижних конечностей. Выполнено проспективное многоцентровое исследование. В период 2006-2014 гг. в частном учреждении здравоохранения "Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Ярославль", оказывающая медицинскую помощь взрослому населению по профилю "хирургия". В стационарных условиях проведено 2197 операций по поводу ВБНК, в том числе 977 (44,5%) с использованием ЭВЛО и 1220 (55,5%) прямых (открытых) вмешательств [121]. Последняя когорта больных – это пациенты, традиционно проходящие лечение в условиях стационара круглосуточного наблюдения. Данный этап исследования совпал с периодом внедрения эндовазальных технологий в систему специализированной помощи больным с ВБНК [31, 41, 68, 223, 237, 262]. В дальнейшем исключительно в амбулаторных условиях проведена оценка результатов 2789 операций, в том числе с использованием технологии ЭВЛО – 2617 в период с 2015 по 2021 гг. [86, 128]. Поражение сегментов поверхностных вен БПВ выше колена (GSVa) – 78,67% (2194/2789); БПВ ниже колена (GSVb) – 42,38% (1182/2789); SSV – 14,16% (395/2789); передняя добавочная подкожная вена (AASV) – 11,47% (320/2789); несафенные вены (NSV) – 7,49% (209/2789); продолжение МПВ на бедре – 1,86% (52/2789). У 314 пациентов (4,97%) хирургическое лечение выполнялось по поводу рецидива ВБНК (C2r).

Произведен анализ эффективности облитерации БПВ при ЭВЛО в 787 случаях на 951 нижней конечности. Минимальный период наблюдения после хирургического лечения составил 1 г. Установлены основные энергетические и

технические параметры ЭВЛО, предложены оптимальные режимы фототермолиза приустьевой зоны БПВ, эпифасциальных притоков и дистальных вен на голени.

Верифицированы риски различных стратегий хирургического лечения ВБНК, определены значимость и вероятность последствий неблагоприятных исходом. Проведен анализ структурных отличий рецидива ВБНК после открытых вмешательств и ЭВЛО.

На восьмом этапе проведен сравнительный анализ качества жизни пациентов после различных стратегий хирургического лечения ВБНК, в том числе по результатам ЭВЛО.

На девятом этапе проведен сравнительный клинико-экономический анализ классического и стационарозамещающего подхода в организации помощи населению в возрасте 18 и старше лет с варикозной болезнью нижних конечностей.

Проведенное исследование одобрено этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5), протокол №68 от 14.06.2024 г. [92].

Поиск литературных источников выполнялся с использованием баз данных на ресурсах eLIBRARY, PubMed, Scopus, Google Scholar, Semantic Scholar, The Cochrane Library.

В рамках данного диссертационного исследования все результаты исключали возможность возникновения конфликта интересов.

2.2. Методология установления социально значимых закономерностей по заболеваемости, распространенности и факторам риска варикозной болезни на территории отдельно взятого региона

В период с 2011 по 2021 год было выполнено ретроспективное многоцентровое исследование статистических данных, характеризующих

деятельность медицинских организаций Ярославской области. Анализу подверглись следующие показатели: общее число прикрепленного взрослого населения, изменение численности данной категории за рассматриваемый период, а также общее количество и динамика численности пациентов с установленным диагнозом ВБНК, закодированным согласно МКБ-10 под шифрами I83.0, I83.1, I83.2, I83.9 [103].

Результаты были представлены в соответствии с Кокрановскими рекомендациями [103, 361].

Заболеваемость определяется как частота выявления новых (впервые установленных) случаев заболевания в определенной популяционной группе за конкретный промежуток времени. С позиции эпидемиологии данный показатель отражает вероятность возникновения заболевания в изучаемой совокупности. Расчет уровня заболеваемости проводился по следующей формуле [92]:

$$I = \frac{A \text{ новые} * q}{Nt}$$

Где, I – заболеваемость, A новые – впервые зарегистрированные случаи заболеваний за период, N – численность группы, подвергавшейся риску возникновения заболеваний, t – время наблюдения, q – относительный коэффициент (1000 населения (10^3)) [92].

Показатель распространенности характеризует частоту всех зарегистрированных случаев заболевания на определенный момент времени в пределах конкретной территории или выбранной популяционной группы, вне зависимости от времени первичной диагностики. С эпидемиологической точки зрения данный параметр отражает уровень распространенности заболевания в популяции [92].

Показатель распространенности оценивался по формуле:

$$P = (A / Nt) * q$$

Где, I – заболеваемость, A – все случаи заболеваний за период, t – для кумулятивной превалентности, в изучаемый момент времени – для моментной превалентности, N – численность группы, подвергавшейся риску возникновения

заболеваний, q – относительный коэффициент (1000 населения (10^3)). Все основные показатели были рассчитаны на конец каждого года в период с 2011 г. по 2021 г. [92].

Для анализа и статистической интерпретации эпидемиологических показателей в различные временные периоды и на различных территориях использовался метод метаанализа. В случае непрерывных переменных определяли средневзвешенные значения с расчетом 95% доверительных интервалов (ДИ). Критерием статистической значимости считалось значение P менее 0,05. Уровень гетерогенности оценивали по индексу I^2 : значения $I^2 \leq 25\%$ интерпретировались как свидетельство однородности данных, тогда как $I^2 \geq 75\%$ указывали на наличие выраженной истинной вариабельности. Для каждого значения I^2 проводилась оценка его статистической значимости. Наличие систематической ошибки (предвзятости) определялось с применением тестов Эггерса и Бегга, а также посредством анализа воронкообразной диаграммы (funnel plot) [85].

В рамках исследования предусматривалась реализация следующих направлений:

1. Оценка кумулятивной инцидентности и уровня превалентности ВБНК в ходе многоцентрового анализа среди взрослого населения различных муниципальных образований Ярославской области на основе обработки статистической отчетности государственных медицинских учреждений и данных медицинской документации за 2011–2021 гг. [92].

В частности, для пяти муниципальных районов региона были рассчитаны среднегодовые значения превалентности ВБНК на конец каждого года с целью ретроспективной реконструкции эпидемиологической ситуации за десятилетний период. В дальнейшем проведен аналитико-синтетический обзор статистических сведений, отражающих клинические проявления и последствия ВБНК в пределах одного календарного года по каждому из исследуемых районов [92, 103].

2. Оценить воздействие широкого внедрения малоинвазивных стационарозамещающих технологий на уровень превалентности ВБНК на

территории Ярославской области в условиях изменения парадигмы лечебных подходов к ВБНК [103].

Статистические данные ЧУЗ "КБ "РЖД-Медицина" г. Ярославль" (главный врач – Одарченко С.Ю.) и ООО "Клиника КОНСТАНТА" (директор – Ширнина О.В.) были предоставлены на основании запроса № 01/15-72 от 28.10.2022 г., направленного ректором ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, академиком РАН, профессором Хохловым А.Л. Информация о случаях регистрации ВБНК в ООО "ЯФЦ "Доктор Вен" г. Ярославля" была получена из базы данных организации в рамках договора о совместной деятельности между ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России и ООО "ЯФЦ "Доктор Вен" № 22/19-683 от 08.02.2018 г. [103, 126].

Анализ атрибутивных рисков

С целью анализа факторов риска ВБНК в популяции было проведено ретроспективное исследование за период 2015–2021 гг., основанное на статистических данных, извлеченных из медицинской документации пациентов, получавших амбулаторное лечение с установленным диагнозом ВБНК. Осуществлялась оценка однородности исследуемой выборки по возрастным характеристикам и временным параметрам. Анализировались факторы риска развития заболевания, зафиксированные специалистами у пациентов с диагнозами, соответствующими кодам I83.0, I83.1, I83.2, I83.9 согласно МКБ-10 [86].

Критерии включения в исследование:

1. Наличие медицинских данных за 2015-2021 гг., то есть период наблюдения составил 7 лет.
2. Наличие полных ретроспективных независимых данных пациентов, проживающих на территории Ярославской области, в которых непосредственно фигурировали факторы риска ВБНК [86].

Диагноз ВБНК был установлен специалистами – врачами-хирургами и сердечно-сосудистыми хирургами – у 6327 пациентов, из которых 4837 (76,45%) составляли женщины. Согласно классификации хронических заболеваний вен СЕАР, у обследованных пациентов отмечались следующие клинические проявления: С2 – 89,90%; С3 – 24,84%; С4 – 5,49%; С5 – 1,48%; С6 – 1,02%.

Поражение поверхностных вен распределялось следующим образом: GSVa – 0,79%; GSVb – 0,42%; SSV – 0,14%; AASV – 0,11%; NSV – 0,07%. Среди пациентов с ВБНК, находящихся под диспансерным наблюдением, рецидив варикозного расширения вен был зарегистрирован в 314 случаях, что составило 4,97% [86].

Была сформирована единая база данных, включающая сведения о факторах риска развития ВБНК у пациентов, проживающих на данной территории в период с 2015 по 2021 год. Основу базы составили данные первичной медицинской документации, отражающие потенциально значимые факторы, способствующие развитию заболевания [86, 116, 126].

Оценка риска развития ВБНК, качественно-количественной характеристики вероятности возникновения заболевания под воздействием отдельных или совокупных факторов риска представляет собой многоэтапный процесс [86, 256]:

1. Фиксация факторов риска;
2. Оценка экспозиции;
3. Определение качественных характеристик и расчет количественных показателей оценки ожидаемых эффектов.

В результате анализа удалось фиксировать 28 факторов риска, обладающих наибольшей значимостью в развитии ВБНК [86].

Предполагая возможность влияния на начальную заболеваемость ВБНК причин, не охватываемых установленным перечнем факторов риска, последние рассматривались в качестве дополнительных обстоятельств. Однако в контексте проведенного исследования они трактовались как независимые предикторы развития ВБНК в популяционном масштабе, а не лишь как индикаторы наличия патологии [11].

При анализе рисков использовались следующие расчетные показатели (таблица 3):

Таблица 3 – Распространенность рисков среди изучаемых популяций [86]

	Экспонированы	Не экспонированы
Заболевание	a	b
Заболевания нет	c	d

Оценка добавочного риска (AR) осуществлялась по формуле [86]:

$$AR = I_e - I_{e-} = a/(a+c) - b/(b+d)$$

Атрибутивной фракции (AF(AE)):

$$AF(AE) = AR/I_e$$

Добавочного популяционного риска (ARp):

$$ARp = AR * P$$

Добавочной доли популяционного риска (AFp):

$$AFp = ARp / I_T$$

В рамках проведенного исследования все установленные факторы риска были распределены на три категории с учетом степени их подверженности внешнему воздействию и возможностей снижения их влияния на формирование варикозной болезни нижних конечностей. Первая категория включала контролируемые факторы, на которые могут целенаправленно воздействовать как сами пациенты, так и специалисты здравоохранения. Ко второй отнесены неконтролируемые детерминанты, не подлежащие коррекции ввиду их объективной неизменности. Третью группу составили частично контролируемые факторы, модификация которых возможна в определенных условиях, что открывает перспективы для уменьшения их роли в развитии ВБНК [11]. Проведена оценка факторов по силе и значимости в каждой группе с позиции возможности управления рисками. На основании проведенного анализа и синтеза в рамках данной части исследования выработаны основные подходы к разработке комплексных мер, направленных на улучшение патозидемиологической ситуации с ВБНК в регионе.

Определена и стратифицирована по силе роль известных факторов риска в формировании избыточной заболеваемости варикозной болезнью нижних

конечностей. Факторы оценены по основным статистическим параметрам: атрибутивный и популяционный риск, добавочная доля популяционного риска, атрибутивная фракция (добавочной доли атрибутивного риска). По результатам анализа полученных данных факторы риска объединены в три группы: наиболее значимые (ARp% более 20%), среднее значение (ARp% – 10%-20%) и наименее значимые (ARp% менее 10%) [11, 86].

Методология определения силы связи между факторами риска варикозной болезни и событием заболевания

Фактор риска – фактор, статистически связанный с возникновением болезни в будущем, при его изменении количественно изменяется вероятность развития болезни. При этом статистическая взаимосвязь между фактором риска и развитием болезни может отражать непосредственный вклад фактора в развитие болезни, косвенно отражать влияние каких-либо других факторов или быть случайной.

Показатель относительного риска (relative risk – RR) указывает на то, насколько больше или меньше вероятность наступления определенного события у группы людей, которые подвергаются определенному воздействию, по сравнению с группой людей, которые не подвергаются этому воздействию. Показатель относительного риска является одним из основных инструментов для оценки силы связи между фактором риска и событием заболевания.

Расчет относительного риска (RR) осуществляется по формуле [86]:

$$RR = I_e / I_c = a / (a+c) / b / (b+d)$$

где I_e – заболеваемость среди лиц, подвергавшихся воздействию факторов риска; I_c – заболеваемость среди лиц, не подвергавшихся воздействию факторов риска; P – распространенность фактора риска; I_T – общая заболеваемость в популяции.

Расчет стандартной ошибки (SE) относительного риска:

$$SE_{RR} = \sqrt{(1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)}$$

где a – количество заболевших в экспериментальной группе, b – общее количество участников в экспериментальной группе, c – количество заболевших в контрольной группе, d – общее количество участников в контрольной группе.

Для оценки значимости относительного риска рассчитывались границы 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

Для стратификации относительного риска по силе связи между фактором и риском заболевания использовали квантили распределения RR:

$$Q(p) = x(k) + (p - k/n) * (x(k+1) - x(k))$$

где $Q(p)$ – значение квантиля на уровне значимости p , $x(k)$ – значение RR в k -м квантиле, k/n – доля наблюдений в k -м квантиле, $x(k+1)$ – значение RR в следующем квантиле после k -го.

Для определения наличия экстремальных значений, выбросов или аномалий в данных рассчитывали значение выпадающего квантиля для RR по формуле:

$$RR \pm k * SE(RR)$$

где k – коэффициент выпадения квантиля, который зависит от выбранного уровня доверия и желаемого процента данных, которые должны быть включены в оценку. Берем за уровень доверия 95% и 5% выпадения квантиля $k = 2,33$.

На основе анализа релятивистских рисков дана оценка силы связи между фактором риска ВБНК. Факторы риска в зависимости от значения RR разделили на несколько групп: 1-й квантиль – низкий риск; 2-й квантиль – умеренный риск; 3-й квантиль и выше – высокий риск

Для интерпретации значений RR на предмет силы связи между фактором и риском реализации также использовали принятые в эпидемиологии стандартные величины этиологической доли EF [120] (таблица 4).

Методом статистического расчета 5% выпадающего квантиля для RR исключены факторы с нулевой силой связи с событием болезни.

Таблица 4 – Интерпретация значений критериев RR и EF (по данным эпидемиологических исследований)

RR	EF	Сила связи
<1	0	нулевая
1-1,5	<33%	малая
1,5-2	33%-50%	средняя
2-3,2	51%-66%	высокая
3,2-5	67%-80%	очень высокая
>5	81%-100%	почти полная

Оценка шансов реализации варикозной болезни в популяции

Для описания вероятности встретить предполагаемый фактор риска у пациента с варикозной болезнью и без произведен расчет отношения шансов (odds ratio – OR) по формуле:

$$OR = (a/b) / (c/d) = a \times d / b \times c$$

где:

a – количество случаев наступления события в группе с фактором

b – количество случаев ненаступления события в группе с фактором

c – количество случаев наступления события в группе без фактора

d – количество случаев ненаступления события в группе без фактора

Расчет стандартной ошибки (SE) отношения шансов:

$$SEOR = \sqrt{(1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)}$$

Для оценки значимости отношения шансов рассчитывались границы 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

Проведен анализ шансов возникновения варикозной болезни в группах с определенными факторами риска и суммарно в зависимости от возможности управления рисками. Определены наиболее значимые из факторов риска с максимальным шансом развития ВБНК.

2.3. Методы диагностики, применяемые в исследовательской работе

Первичное обследование, наблюдение и лечение пациентов с хроническими заболеваниями вен выполнялись специалистами здравоохранения, имеющими соответствующую подготовку и документ о допуске к медицинской деятельности по специальности "Хирургия" (31.08.67) и / или "Сердечно-сосудистая хирургия" (31.08.63). Сбор данных о заболевании осуществлялся с использованием клинического метода: всесторонний анализ жалоб, истории заболевания и жизни пациента, осмотр в клиностагическом и ортостагическом положении при полном освобождении нижних конечностей от одежды при хорошем освещении.

Цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ) выраженности субъективных симптомов (таблица 5)

В работе была проведена оценка степени выраженности субъективных симптомов ВБНК путем измерения их силы при помощи цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ). ЦРШ состоит из десяти цифр, от 0 до 10, где 0 означает отсутствие симптома, а 10 – самую высокую выраженность симптома. Цифровая рейтинговая шкала позволяет получить количественные данные о тяжести симптомов, что делает ее более объективной и точной по сравнению с оценкой симптомов в текстовой форме.

Таблица 5 – Цифровая рейтинговая шкала симптомов нижних конечностей

БОЛЬ	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	нет			эпизодические боли (без приема анальгетиков)			регулярные боли (купирующиеся анальгетиками)				постоянные боли, ограничивающие активность (не купирующиеся анальгетиками)
ТЯЖЕСТЬ	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	нет			эпизодически, исчезает после ночного отдыха			Регулярно, не проходит после ночного отдыха				постоянно, не проходит после ночного отдыха, ограничивает активность
ОТЕКИ	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	нет			вечерний отек лодыжек, эпизодически, исчезает после ночного отдыха			дневной отек лодыжек, регулярно, не проходит после ночного отдыха				утренний отек голени выше лодыжек, не проходит после ночного отдыха, ограничивает активность
ЗУД	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	нет			эпизодически			регулярно (применяю топические средства)				постоянно (ограничивает активность)
СУДОРОГИ	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	нет			эпизодически			регулярно				постоянно

Система оценки распространенности варикозного расширения вен NZT

Р. Pittaluga с коллегами разработали оригинальную систему количественной оценки распространенности варикозной болезни вен – NZT (number of zones needed to treat), отражающую число анатомических зон, требующих лечебного вмешательства [289]. В рамках данной методики нижняя конечность условно подразделяется на четыре анатомические поверхности: переднюю, заднюю, медиальную и латеральную. Каждая из этих поверхностей включает восемь зон: по три на бедре и голени (верхняя, средняя и нижняя трети), а также по одной зоне в области коленного сустава и стопы [131]. В общей сложности идентифицируются 32 зоны (см. рисунок 1). Значение NZT позволяет опосредованно оценить объем патологического венозного резервуара при варикозной болезни нижних конечностей. Разработчик данной системы установил корреляцию между числом вовлеченных зон поверхностного венозного русла и клинической эффективностью хирургического лечения, а также риском рецидива заболевания.

Помимо простого подсчета зон система NZT позволяет определять области с наибольшей площадью поражения и регистрировать локализацию патологической венозной емкости в конкретных сегментах конечности. За проксимальный сегмент конечности при проведении данного анализа брали бедро и область коленного сустава – общее количество баллов – 16, за дистальный – область голени и стопу – 16 баллов.



Рисунок 1 – Фото нижней конечности. Схема подсчета зон распространенности варикозного расширения вен NZT (number of zones needed to treat)

Международная классификация хронических заболеваний вен CEAP

Шкала CEAP (Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology) является общепринятой классификацией хронических заболеваний вен нижних конечностей, учитывающей клинические проявления (С – clinic), этиологию (E – etiology), анатомическую локализацию (A – anatomy) и патогенез (P – pathogenesis) заболевания.

Шкала CEAP позволяет объективно оценить тяжесть хронической венозной недостаточности и выбрать наиболее подходящую тактику лечения. Она широко используется в клинической практике и научных исследованиях для стандартизации описания состояния пациентов с хроническими заболеваниями вен.

Клиническая шкала оценки тяжести хронических заболеваний вен VCSS

Шкала Venous Clinical Severity Score (VCSS) представляет собой стандартизированный инструмент для количественной оценки клинической тяжести хронической венозной недостаточности. Шкала включает 10 клинических параметров, каждый из которых оценивается по четырехбалльной системе от 0 до

3 баллов: боль, отек, гиперпигментация, воспаление, индурация, количество, размер и длительность существования активных язв, использование компрессионной терапии.

Общий балл по шкале VCSS варьируется от 0 до 30, где 0 баллов соответствует отсутствию симптомов, а 30 баллов – наиболее тяжелому течению ВБНК.

Использование шкалы VCSS позволяет объективно оценить тяжесть клинических проявлений ВБНК, отследить динамику заболевания, эффективность проводимого лечения и сравнивать эффективность различных подходов к лечению.

Классификация рецидива варикозной болезни REVAS

Для анализа рецидива ВБНК использовалась классификация REVAS, разработанная международной группой авторов на согласительной конференции в июле 1998 г. в Париже [332]. Данный инструмент позволяет оценивать рецидив ВБНК с позиций локализации рецидивных варикозных вен, источника и причин рефлюкса, возможных провоцирующих факторов.

Универсальный опросник качества жизни SF-36

"SF-36 Health Status Survey" – SF-36 относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни в различных медицинских дисциплинах, включая кардиологию, онкологию, ревматологию, хирургию и т.д. Позволяет в том числе оценивать эффективность медицинских вмешательств, качество медицинской помощи и общее благополучие пациентов [346, 382]. Перевод на русский язык и апробация методики была проведена "Институтом клинико-фармакологических исследований" (Санкт-Петербург).

Опросник SF-36 состоит из 8 основных шкал, дающих два обобщающих показателя: физический и психологический компоненты здоровья (Physical health – Ph и Mental Health – Mh).

Специальный опросник качества жизни CIVIC20

Опросник CIVIQ20 (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire – 20) представляет собой валидированный инструмент для оценки качества жизни у пациентов с хронической венозной недостаточностью, в том числе у пациентов с

ВБНК как до, так и после хирургического лечения [1, 13, 265, 281]. Его использование способствует более точному мониторингу состояния профильных пациентов, оценке эффективности лечения и улучшению индивидуального подхода к терапии.

Расчет обобщенного индекса для CIVIQ20 проводится по формуле

$$GIS = ((S - 20) / 80) \times 100$$

где GIS – Global Index Score (Обобщенный индекс CIVIQ20), S – сумма баллов в диапазоне от 20 до 100.

Для наглядной интерпретации результатов, чтобы улучшение качества жизни ассоциировалось с увеличением GIS, баллы могут быть инвертированы:

$$GIS = 100 - ((S - 20) / 80) \times 100$$

Интерпретация результата представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Интерпретация инвертированных расчетов обобщенного индекса для CIVIQ20

GIS	Описание
0 – 20	Низкое качество жизни
21 – 40	Среднее качество жизни
41 – 60	Высокое качество жизни
61 – 100	Очень высокое качество жизни

Расчет основных операционных характеристик новой медицинской технологии

Для оценки качества и эффективности новой медицинской технологии проводился расчет основных операционных (рабочих) характеристик диагностического теста [10, 51]:

- *Чувствительность* (Sensitivity, сокр. Se): вероятность того, что результат теста будет положительным при наличии заболевания;
- *Специфичность* (Specificity, сокр. Sp): вероятность того, что результат теста будет отрицательным при отсутствии заболевания;

- *Предсказательная ценность положительного результата* (Positive predictive value, сокр. +PV): вероятность того, что заболевание присутствует, когда тест положительный;
- *Предсказательная ценность отрицательного результата* (Negative predictive value, сокр. -PV): вероятность того, что заболевание отсутствует, когда тест отрицательный;
- *Отношение правдоподобия положительного результата теста* (Positive likelihood ratio, сокр. +LR): отношение между вероятностью положительного результата теста при наличии заболевания и вероятностью положительного результата теста при отсутствии заболевания;
- *Отношение правдоподобия отрицательного результата теста* (Negative likelihood ratio, сокр. -LR): отношение вероятности отрицательного результата теста при наличии заболевания и вероятности отрицательного результата теста при отсутствии заболевания;
- *Индекс Юдена J* (Youden's index) – это разница между долей истинно положительных результатов (чувствительностью теста) и долей ложноположительных результатов. Чем больше это различие, тем лучше работает диагностическая технология;
- *Диагностическая эффективность теста или точность* (англ. Accuracy, сокр. Acc): общая вероятность того, что пациент будет правильно классифицирован, определяется как доля всех тестов, которые дают правильный результат;
- *Сводный прогнозный индекс* (англ. predictive summary index, PSI): отражает общий выигрыш в уверенности в болезни от выполнения диагностического теста [51].

В качестве статистического инструмента использован ROC (Receiver Operating Characteristic) анализ. Метод показывает зависимость количества верно классифицированных положительных результатов от количества неверно классифицированных отрицательных результатов. Для наглядности производится

построение ROC-кривой. Чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели. Наоборот, чем меньше изгиб кривой и чем ближе она расположена к диагональной прямой, тем менее эффективна модель. ROC анализ позволяет выбрать оптимальный пороговый уровень для теста, который обеспечит наибольшую точность в диагностике (таблица 7).

Таблица 7 – Экспертная шкала для значений AUC

Интервал AUC	Качество модели
0.9-1.0	Отличное
0.8-0.9	Очень хорошее
0.7-0.8	Хорошее
0.6-0.7	Среднее
0.5-0.6	Удовлетворительное

Решение о необходимости проведения программы скрининга, ее итоговая оценка формировались на основе соответствия известным критериям Вильсона-Джаннера (Wilson-Jungner) [35, 52, 385]:

1. Состояние, на которое нацелена программа, должно быть важной проблемой здоровья.
2. Развитие болезни (состояния) должно быть хорошо изученным.
3. У состояния должна быть выявляемая ранняя стадия.
4. Вмешательство на ранней стадии должно быть более эффективно, чем на поздней.
5. Должен быть доступен диагностический тест для выявления ранней стадии болезни.
6. Тест для выявления ранней стадии должен быть приемлемым.
7. Должны быть определены интервалы между повторными обследованиями.
8. Должны быть обеспечены дополнительные диагностические и лечебные вмешательства, потребность в которых возникает в результате скрининга.

9. Физический и психологический вред должны быть меньше, чем польза от программы.

10. Стоимость программы в отношении к ее полезности должна быть не выше, чем у прочих медицинских вмешательств (программ).

Факторы, влияющие на эффективность скрининга, включают:

1. Точность методов скрининга. Эффективность скрининга зависит от точности используемых методов диагностики и выявления заболеваний, так как недостаточно точные методы могут привести к ложноположительным или ложноотрицательным результатам.

2. Экономическая выгода. Оценка экономической эффективности скрининга играет важную роль, поскольку стоимость и доступность программ скрининга могут повлиять на их эффективность и применимость в практике.

3. Специализированное обучение персонала. Качество проведения скрининга зависит от профессионализма и специализированного обучения медицинского персонала, осуществляющего процедуры скрининга.

4. Уровень осведомленности пациентов. Важным фактором является уровень информированности и участия пациентов в скрининговых программах, так как активное участие пациентов способствует повышению эффективности скрининга.

5. Система поддержки и последующее лечение. Наличие эффективной системы поддержки после выявления заболевания в результате скрининга, а также доступ к качественному лечению существенно влияют на общую эффективность скрининговых программ.

Успешная реализация скрининга требует комплексного подхода, учитывающего различные факторы, начиная от точности методов диагностики до организационных аспектов программ скрининга.

Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей

Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей при первичном и повторных приемах, в периоперационном периоде и в разные сроки на этапе реабилитации выполнялось тем же специалистом-флебологом (хирург или

сердечно-сосудистый хирург), который проводил клинический осмотр. Флебологи прошли обучение по образовательной программе дополнительного профессионального образования профессиональной переподготовки по специальности "Ультразвуковая диагностика" (31.08.11) и имели сертификат или свидетельство об аккредитации специалиста УЗД.

Ультразвуковое исследование в разные периоды времени проводилось с использованием разных типов ультразвуковых сканеров: Philips EnVisor с линейным датчиком 7,5-10 МГц и конвексным датчиком 2-5 МГц; SonoAce Pico с линейным датчиком 5-9 МГц и конвексным датчиком 3-7 МГц; SonoAce R3 с линейным датчиком 5-12/40 МГц и конвексным датчиком 2-8 МГц; Samsung SonoAce X6-RUS с линейным датчиком 5-12 МГц/40мм и конвексным датчиком 2-8 МГц; Mylab Touch, производства компании Esaote S.p.A Нидерланды и линейный датчик 6-13 МГц.

В период с 2019 по 2021 гг. в амбулаторных условиях для унификации и стандартизации подходов к организации рабочего места врача-флеболога выбрана оптимальная платформа: ультразвуковой портативный сканер: GE LOGIQ V2, 12L-RS – линейный датчик, широкополосный, мультислотный с диапазоном частот 4,2-13,0 МГц, 4C-RS – конвексный датчик, широкополосный, мультислотный с диапазоном частот 2,0-5,0 МГц, регистрационное удостоверение РЗН 2016/5231, производитель GE (Китай).

Исследование вен нижних конечностей проводили в ортостатическом положении. Дополнительно для оценки патологических изменений в глубоких венах применялось клиностатическое положение. Рутинно применялся линейный, широкополосный, мультислотный датчик с диапазоном частот 4,2-13,0 МГц. При сканировании глубоких вен, особенно у тучных пациентов, при исследовании вен малого таза и забрюшинного пространства использовали конвексный, широкополосный, мультислотный датчик с диапазоном частот 2,0-5,0 МГц. [30, 22, 228, 229, 286].

При УЗИ венозной системы нижних конечностей применялись основные наиболее востребованные режимы сканирования. В-режим УЗИ позволял наглядно

оценить анатомию венозной системы нижних конечностей, включая локализацию патологических участков, морфометрию и ход вен. Визуализация в В-режиме помогала определять также участки с потенциальным рефлюксом для их дальнейшего анализа. Компрессионные пробы позволяли выявлять дефекты наполнения в просвете вен.

Для визуализации кровотока применялись цветное доплеровское картирование (ЦДК), энергетический доплер (ЭДК), для оценки скорости кровотока, в том числе рефлюкса, импульсный (спектральный) доплер (ИД).

Патологическим рефлюксом считали ретроградный кровоток более 0,5 с, определяемый по поверхностным венам нижних конечностей, глубокой вене бедра и глубоким венам голени. Для общей бедренной, бедренной и подколенной вен – более 1 с [22, 286, 358, 370]. Кроме этого, не считали патологическим тот рефлюкс, который по результатам комплексной оценки всех признаков не имел клинически значимой связи с участками патологической венозной емкости и в ситуациях, когда отсутствовали клинические признаки варикозного расширения вен.

Крайне сдержанными были оценки клинической значимости выявляемых несостоятельных перфорантных вен. В связи с противоречивостью литературных данных о роли перфорантного рефлюкса в генезе флебогемодинамических расстройств при ХВН фиксация такого рефлюкса для целей последующего хирургического вмешательства опиралась, в первую очередь, на клинические обстоятельства: проксимальная точка локации несостоятельной перфорантной вены в системе патологической венозной емкости, диаметр перфорантной вены, сопоставимый с масштабом варикозного расширения вен [22, 63, 74, 72, 83, 149, 228, 229].

Для наглядного отражения индивидуальных анатомических и гемодинамических особенностей строения вен нижних конечностей использовали графическое отображение результатов УЗИ [22, 286, 358] (рисунок 2).

Важной функцией ультразвукового исследования стал мониторинг эффективности и безопасности на всех этапах хирургического лечения ВБНК.

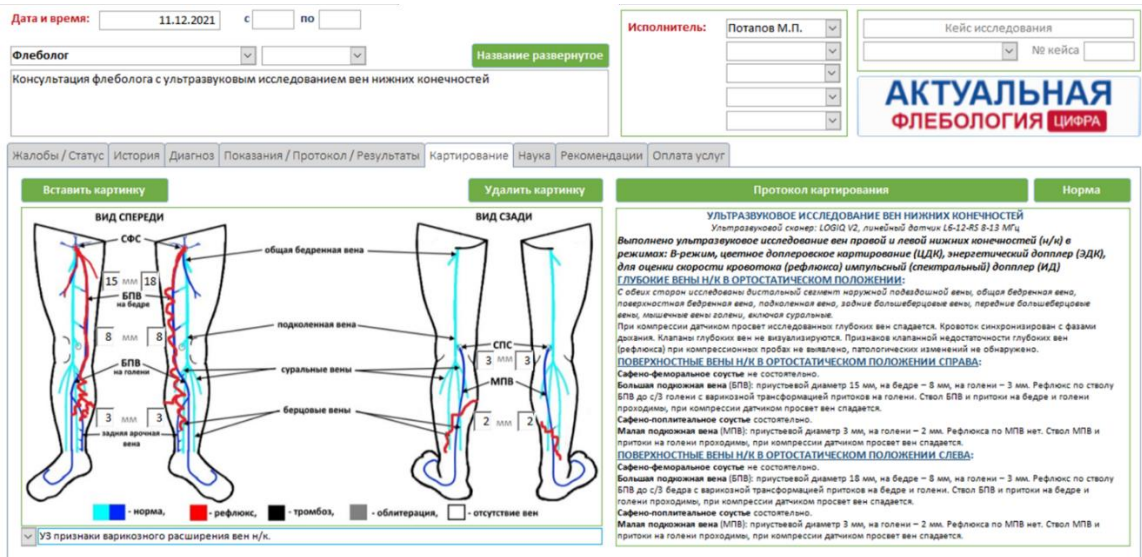


Рисунок 2 – Графическое отображение результатов УЗИ вен нижних конечностей в медицинской информационной системе. Автоматизированное рабочее место врача флеболога

2.4. Ген-кандидатное исследование патогенетических основ прогрессирования варикозной болезни нижних конечностей

Проведено исследование с использованием подхода ген-кандидатов, направленное на выявление генетических детерминант, способствующих развитию и прогрессированию ВБНК. Для выполнения задач исследования и проведения анализа однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) были отобраны следующие гены-кандидаты: *IL6* (rs1800795), *TNF* (rs1800629), *PAI-1* (rs1799768), *VEGFA* (rs2010963, rs699947), *HFE* (rs1800562, rs1799945) и *MTHFR* (rs1801133).

Геномную ДНК выделяли из образцов периферической венозной цельной крови объемом 300 мкл с использованием набора реагентов "ДНК-Экстран-1" (кат. № EX-509, ООО НПК "СИНТОЛ", Россия), содержащего компоненты для лизиса, осаждения и промывания. Выход ДНК составлял от 10 до 20 мкг на образец. Все процедуры выполнялись строго в соответствии с инструкцией производителя.

Генотипирование SNP осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) с применением диагностических наборов ООО НПК "СИНТОЛ". Реакции амплификации и флуоресцентного

детектирования проводились на приборах DTprime5 и DTlite5 (ООО "ДНК-Технология", Россия) согласно стандартным протоколам. Для каждого анализируемого полиморфизма использовались специфические праймеры и флуоресцентные метки, входящие в состав наборов.

Статистическая обработка данных включала оценку частот аллелей и генотипов, проверку соответствия распределений равновесию Харди–Вайнберга и построение моделей генетических ассоциаций. Анализ проводился с использованием программы Haplostats v.1.9.7 (2024, США). В многофакторные модели включались такие переменные, как пол, возраст, индекс массы тела, наличие трофических изменений, рецидивов заболевания и венозных тромбоэмболических осложнений.

2.5. Методы хирургического лечения варикозной болезни нижних конечностей в рамках исследования

Открытое хирургическое вмешательство

В период 2005-2014 гг. в частном учреждении здравоохранения "Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Ярославль" по поводу ВБНК выполнялись прямые (открытые) вмешательства в условиях стационара под спинальной анестезией. Для устранения аксиального рефлюкса по сафенным венам использовались кроссэктомия и стриппинг в пределах патологического рефлюкса. Всего выполнено 1220 открытых хирургических вмешательств. Среднее количество койко-дней составило $5,5 \pm 1,3$. Среднее количество дней нетрудоспособности – $12,7 \pm 3,6$ дней.

Методика эндовазальной термической облитерации

В исследовании проведен анализ результатов лечения ВБНК с применением технологии ЭВЛО. На разных этапах применялось различное оборудование.

Период 2006-2014 гг. Аппарат лазерный многомодовый хирургический АЛМОХ-01/0,25-"ЛАМИ", регистрационное удостоверение 29/10020203/5213-03,

производитель ООО "Оптехника" (Россия, г. Москва). Период 2006-2011 гг. Основные физические параметры: длина волны 1030 нм, мощность излучения 1,0-24 ($\pm 2\%$) Вт, длительность импульса 50-950 мс. Тип рабочей части волоконно-оптического инструмента (световода): торцевой (голый, незащищенный, с плоским концом) тип световода. Период 2012-2014 гг. Основные физические параметры: длина волны 1470 нм, мощность излучения 0,5-12 ($\pm 2\%$) Вт, длительность импульса 50-950 мс. Тип волоконно-оптического инструмента (световода): стандартный (однокольцевой) радиальный световод ELVeS Radial standart Biolitec (Германия), световод с двумя кольцами излучения ELVeS Radial 2 ring Biolitec (Германия).

Период 2015-2017 гг. Аппарат программный специализированный двухволновый лазерный "ЛАМИ-Гелиос" по ТУ 9444-001-53807582-2010, регистрационное удостоверение ФСР 2011/10350, производитель медицинского изделия ООО "Новые Хирургические Технологии" (Россия, г. Москва). Электромеханический экстрактор волоконно-оптического инструмента (световода), синхронизированный с аппаратом "ЛАМИ-Гелиос". Основные физические параметры: длина волны 1470 нм, мощность излучения 0,25-10 ($\pm 2\%$) Вт, длительность импульса 50-950 мс. Тип волоконно-оптического инструмента (световода): стандартный (однокольцевой) радиальный световод ELVeS Radial standart Biolitec (Германия), световод с двумя кольцами излучения ELVeS Radial 2 ring Biolitec (Германия).

Период 2018-2023 гг. Аппарат лазерный хирургический фотодинамического и гипертермического режимов воздействия, программируемый "ЛАХТА-МИЛОН" по ТУ 26.60.13-003-78932271-2019, регистрационное удостоверение ФС 02262003/2932-06, ФСР 2010/09641, производитель медицинского изделия ООО "Квалитек" (Россия, г. Москва). Электромеханический экстрактор волоконно-оптического инструмента (световода), синхронизированный с аппаратом "ЛАХТА-МИЛОН". Основные физические параметры: длина волны 1470 нм, мощность излучения 0,1-10 ($\pm 2\%$) Вт, длительность импульса 50-950 мс, шаг 50 мс, время между импульсами 50-950 мс, шаг 50 мс, время экспозиции 1-90 мин, шаг 1 мин.

Стандартный (однокольцевой) радиальный световод ELVeS Radial standart Biolitec (Германия), световод с двумя кольцами излучения ELVeS Radial 2 ring Biolitec (Германия), ELVeS Radial Slim (400 мкм) Biolitec (Германия).

Инфильтрационная помпа Nouvag DP 30 (Швейцария), регистрационное удостоверение РЗН 2013/759, производитель медицинского изделия NouvagAG (Швейцария). Скорость подачи раствора до 20 л/час (рисунок 3).

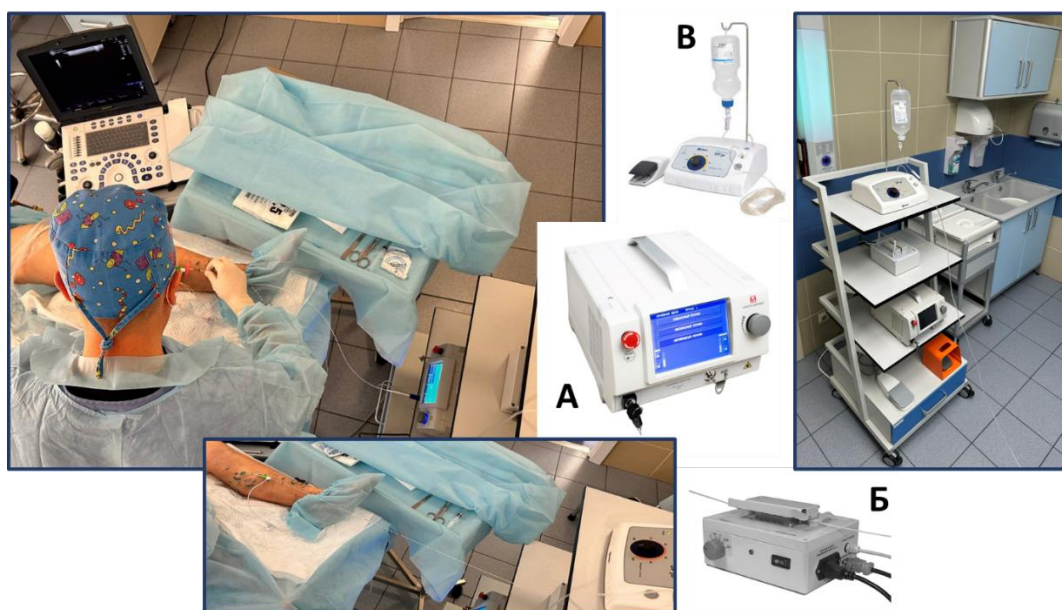


Рисунок 3 – Фото эргономики процедуры ЭВЛО: А – Аппарат лазерный "ЛАХТА-МИЛОН"; Б – Электромеханический экстрактор; В – Инфильтрационная помпа Nouvag DP 30

Известно два основных параметра энергии воздействия на венозную стенку.

LEED (linear endovnous energy density) – линейная плотность энергии – количество энергии, поданное на каждый сантиметр вены без учета ее диаметра:

$$LEED = \frac{P}{V}$$

где, P – мощность (Дж/сек), V – скорость тракции световода (см/с).

EFE (endovnous fluence equivalence) – удельная плотность энергии – количество энергии, поданное на каждый квадратный сантиметр площади сосуда:

$$EFE = \frac{LEED}{d \cdot \pi}$$

где, LEED – линейная плотность энергии (Дж/см), d – диаметр сосуда (см/с), $\pi = 3,14$.

Для оценки эффективности ЭВЛО на платформе СУБД MS Access 2016 разработана программа мониторинга клинических, ультразвуковых и физических параметров процедуры ЭВЛО (рисунок 4).

ЯЯЦ "Доктор Вен" | Услуга | Протокол ЭВЛО формализованный

Протокол ЭВЛО формализованный | Пациент №: 002886 | Фамилия: | Имя Отчество: | Возраст: 49 лет

Дата и время: 25.05.2018 с 14:50 по 16:40 | Сумма к оплате: | Исполнитель: Потапов М.П.

ЭВЛО + МФЭ | слева | Протокол операции

Эндовазальная лазерная облитерация большой и добавочной подкожной вены на бедре левой н/к. Минифлебэктомия амбулаторная варикозно измененных подкожных вен на бедре, голени левой н/к.

Сторона	Объект ЭВЛО	Другой	Точка пункции	Другая	Проекция пункции	Варикоз	От устья	v.epig	Эмиссия	Анестезия	мл	Ирригаци	мл/ча	
слева	БПВ	голень в/3	дистальное притока	роксимальный	4	0	single-ring	p-p Кляйна	500					
Эпи	Сегмент	Уровень	иное	Д, мм	Мах, мм	Кратно	L, см	P, Вт	Авто	V мм/сек	LEED, Дж/см	EFE, Дж/см2	t, сек	E, Дж
<input type="checkbox"/>	устье	бедро		8	8	2	1	7	<input checked="" type="checkbox"/>	0,7	200	80		
<input type="checkbox"/>	в/3; с/3; н/3	бедро		5	6	1		7	<input checked="" type="checkbox"/>	1,5	47	30		
<input type="checkbox"/>	в/3	голень		5	5	1		7	<input checked="" type="checkbox"/>	1,5	47	30		
*						1			<input checked="" type="checkbox"/>					
*	слева	БПВ	голень н/3	дистальное притока	роксимальный					single-ring	p-p Кляйна	300	<input type="checkbox"/>	
*	слева									two-ring	p-p Кляйна		<input checked="" type="checkbox"/>	

Записи: 1 из 3 | Нет фильтра | Поиск

Рисунок 4 – Интерфейс программы фиксации основных ультразвуковых и физических параметров ЭВЛО

При контрольных визитах пациентов вносились данные о результативности ЭВЛО, осложнениях и качестве жизни (рисунки 5, 6, 7).

ЯЯЦ "Доктор Вен" | Услуга | Результат ЭВЛО

Результат ЭВЛО пациента № 002886 | Фамилия: | Имя Отчество: | Дата рождения: | Возраст: 49 года | Выход

Дата осмотра: 11 июня 2019 г.

Список операций: ЭВЛО + МФЭ | 25 мая 2018 г.

ЭВЛО + МФЭ | Дата ЭВЛО: 25 мая 2018 г.

Эндовазальная лазерная облитерация большой и добавочной подкожной вены на бедре левой н/к. Минифлебэктомия амбулаторная варикозно измененных подкожных вен на бедре, голени левой н/к.

2. На левой н/к целевая вена: БПВ, доступом в в/3 голени, под местной анестезией: p-p Кляйна в количестве 500 мл, с ирригацией вены:

- устье Бедро, 2-кратная обработки сегмента на протяжении 1 см, диаметр вены 8 мм (до 8 мм), P 7 Вт, авто тракция, со скоростью 0,7 мм/сек, LEED 200 Дж/см, EFE 80 Дж/см2
- н/3; с/3; н/3 Бедро, 1-кратная обработки сегмента, диаметр вены 5 мм (до 6 мм), P 7 Вт, авто тракция, со скоростью 1,5 мм/сек, LEED 47 Дж/см, EFE 30 Дж/см2
- в/3 Голень, 1-кратная обработки сегмента, диаметр вены 5 мм (до 5 мм), P 7 Вт, авто тракция, со скоростью 1,5 мм/сек, LEED 47 Дж/см, EFE 30 Дж/см2

Интраоперационная профилактика ВТЭО: не проводилась | Компрессия: эластичный бинт до паха | продолжительностью 10 дней

Сторона	Объект ЭВЛО	Другой	Точка пункции	Другая	Проекция пункции	Варикоз	Эмиссия	Анестезия	мл	Ирригация	мл/час	Разобщ.	Способ						
слева	ПДПВ бедра	на бедре	проксимальное притока	дистальный	single-ring	p-p Кляйна	200				40								
слева	БПВ	голень в/3	дистальное притока	юксимальный	single-ring	p-p Кляйна	500				40								
Дата	Варикоз	внутри	ЕНП	Культя	D, мм	L, мм	Клиника	Кол-во прит.	v.epig	v.асс.	Усадка	Оккл.	мягкая	Кольцо	Абл.	Микр	Рекан.	Клиника	Доп.инф.
28.05.2018	варикоза нет	чисто	1	Нет	0	0					45	100	0			0		0	
18.08.2018	редукция сильная	чисто	0	Нет	0	0		1	<input checked="" type="checkbox"/>		30	100	0			0		0	
11.06.2019	редукция сильная	чисто	0	Нет	0	0		1	<input checked="" type="checkbox"/>		0	0	0		100		0	0	
*																			
*	слева	БПВ	голень н/3	дистальное притока	юксимальный	single-ring	p-p Кляйна	300					<input checked="" type="checkbox"/>						
*										two-ring									

Записи: 4 из 4 | Нет фильтра | Поиск

Рисунок 5 – Интерфейс подсистемы учета результативности ЭВЛО

Шкалы & Исходы & Осложнения

Оценка результата пациента № 002886 Фамилия: _____ Имя Отчество: _____ **выход**

ШКАЛЫ Осложнения Исходы

Осложнение: _____

<input type="checkbox"/> анафилактический шок <input type="checkbox"/> отек Квинке <input type="checkbox"/> аллергическая сыпь <input type="checkbox"/> большое КРОВОТЕЧЕНИЕ <input type="checkbox"/> кровоточивость, в том числе интраоперационная <input type="checkbox"/> нагноение <input type="checkbox"/> СЕПСИС	ВТЭО <input type="checkbox"/> тромб поверхностных вен без клиники <input type="checkbox"/> тромбоз поверхностных вен <input type="checkbox"/> тромбоз суральных вен <input type="checkbox"/> дистальный тромбоз глубоких вен <input type="checkbox"/> проксимальный тромбоз глубоких вен <input type="checkbox"/> ТЭЛА	Неврология <input type="checkbox"/> травма нерва (до 1 мес. после операции) <input type="checkbox"/> неврит (с болевым синдромом) <input type="checkbox"/> парестезии на голени <input type="checkbox"/> парестезии на бедре
Соединительная ткань <input checked="" type="checkbox"/> симптом тяжа <input checked="" type="checkbox"/> умеренная гиперпигментация (не беспокоит пациента) <input type="checkbox"/> чрезмерная гиперпигментация (беспокоит пациента)	<input type="checkbox"/> индуративный целлюлит <input type="checkbox"/> некроз кожи <input type="checkbox"/> шрамы, рубцы	

Рисунок 6 – Интерфейс подсистемы учета осложнений ЭВЛО

В амбулаторных условиях за период 2015-2021 гг. выполнено 2789 инвазивных вмешательств на нижних конечностях по поводу ВБНК. Варианты хирургического лечения [22]: эндовазальная лазерная облитерация БПВ и (или) МПВ в сочетании с минифлебэктомией – 61,4% (1713/2789); изолированная ЭВЛО – 26,4% (737/2789); ЭВЛО в сочетании со склеротерапией под ультразвуковым контролем (ЭСТ) и МФЭ – 4,8% (135/2789); МФЭ – 3,9% (110/2789); изолированная ЭСТ – 2,2% (62/2789); ЭВЛО в сочетании с ЭСТ – 1,3% (35/2789).

Несмотря на то, что в литературе есть дискуссия на предмет целесообразности выполнения в ходе таких визитов УЗИ при отсутствии на то показаний [222], на наш взгляд, считаем важным сохранить рутинный сонографический мониторинг на этапе реабилитации после хирургического лечения ВБНК. В раннем послеоперационном периоде это позволяет контролировать риски осложнений, в поздние сроки – факторы риска рецидива заболевания.

Шкалы & Исходы & Осложнения

Оценка результата пациента № 002886 Фамилия: _____ Имя Отчество: _____ **выход**

ШКАЛЫ Осложнения Исходы

Оценка качества жизни CIVIQ20

CIVIQ01	1
CIVIQ02	3
CIVIQ03	2
CIVIQ04	4
CIVIQ05	3
CIVIQ06	5
CIVIQ07	3
CIVIQ08	3
CIVIQ09	3
CIVIQ10	2
CIVIQ11	4
CIVIQ12	2
CIVIQ13	3
CIVIQ14	1
CIVIQ15	4
CIVIQ16	1
CIVIQ17	3
CIVIQ18	2
CIVIQ19	3
CIVIQ20	2

ОЖИДАЕМЫЙ РЕЗУЛЬТАТ / УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ

СИМПТОМЫ		ЭСТЕТИКА	
СПРАВА	СЛЕВА		
Тяжесть	<input type="text"/>	Тяжесть	<input type="text" value="2"/>
Боль	<input type="text"/>	Боль	<input type="text" value="3"/>
Отек	<input type="text"/>	Отек	<input type="text" value="2"/>
Судороги	<input type="text"/>	Судороги	<input type="text" value="2"/>
Зуд	<input type="text"/>	Зуд	<input type="text" value="1"/>
Покалывания	<input type="text"/>	Покалывания	<input type="text" value="1"/>
		Вид	<input type="text" value="4"/>
		Одежда	<input type="text" value="1"/>
		Работа	<input type="text" value="3"/>
		Взаимоотношения	<input type="text" value="1"/>
		Активность	<input type="text" value="2"/>

Рисунок 7 – Интерфейс подсистемы учета качества жизни пациента, ожидаемого результата и удовлетворенности вмешательства

С учетом условия труда выдача больничного листа среди трудоспособного населения потребовалась в 23,1% случаев в среднем $6,8 \pm 2,1$ дня (Мо 6, Q1-Q3: 4-9).

2.6. Методология научного исследования и статистические критерии

В данном исследовании представлен широкий спектр методологических подходов, включая как сравнительные, так и несравнительные методы, проспективные и ретроспективные анализы. Кросс-секционные исследования проводятся в один момент времени для анализа связи между различными факторами и состояниями здоровья или заболеваниями. Случай-контрольные (кейс-контроль) исследования для сравнения людей с определенным состоянием или заболеванием (случаи) с группой людей без этого состояния (контроли), чтобы выявить факторы или экспозиции, которые могли способствовать развитию заболевания.

Исследование охватывало как клинические, лабораторно-инструментальные, так и морфологические аспекты, проводилось как в рамках одного центра, так и нескольких центров (многоцентровое исследование).

Для проверки гипотезы о нормальности распределения данных в выборке использовались графические методы через построение гистограмм и квантиль-квантиль графиков, а также критерии Шапиро-Уилка при небольшом количестве наблюдений и тест Колмогорова-Смирнова при большом количестве данных.

При нормальном распределении использовались средства описательной статистики: среднее значение и стандартное отклонение.

В анализе данных, когда распределение исследуемых переменных было неизвестно или отклонилось от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Меры центральной тенденции и изменчивости исследуемой выборки при ненормальном распределении описывались при помощи медианы, квартилей и интерквартильного размаха, минимальные и максимальные значения.

Преобразование данных в ранги по ранговому методу Уилкоксона позволило использовать статистические методы без предположения о форме распределения данных.

Применяемые непараметрические методы для сравнительного анализа: для сравнения двух независимых выборок – U-критерий Манна-Уитни; для сравнения связанных выборок – T-критерий Уилкоксона; для множественного сравнения более чем двух независимых выборок – H-критерий Крускала-Уоллиса; для проверки гипотезы о соответствии наблюдаемого явления нормальному распределению – критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса [83, 116].

Для анализа таблиц сопряженности применялись методы оценки относительного риска (ОР), отношения шансов (ОШ) и атрибутивного риска (АР). Для оценки силы связи между переменными использовался корреляционный Гамма-анализ.

Расширенные методы анализа включали ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC), кластерный анализ, SNP-анализ для генетических исследований (проверка равновесия Харди-Вайнберга, расчет частот аллелей и генотипов) и многофакторный анализ с использованием логистической регрессии и множественной линейной регрессии.

Статистический анализ проводился с использованием различных прикладных пакетов компьютерных программ [92]:

- MedCalc® Statistical Software version 20.009 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium, 2021) – для расчета описательной статистики и проведения анализа ROC-кривых.

- Stata/MP 14.0 for Windows (StataCorpLP, USA) – для регрессионного и многофакторного анализа;

- WINPEPI (Computer Programs for Epidemiologic Analysis) version 11.65 – для эпидемиологического анализа;

- STATISTICA version 12.5.192.7 (StatSoft, Tulsa, Oklahoma, USA) – для анализа таблиц сопряженности, кластерного и корреляционного анализа;

- Microsoft Office Excel 2016 с пакетом анализа (Microsoft, Redmond, Washington, USA) – для выполнения базовых статистических расчетов и визуализации.

Электронная верстка, подготовка схем и рисунков выполнена с использованием программного пакета Microsoft Office (MS Word 2016, MS Excel 2016 и MS PowerPoint 2016).

Таким образом, широкий инструментарий методов и критериев статистического анализа данных позволяет обеспечить высокую степень гибкости за счет возможности выбора конкретного метода или критерия в зависимости от типа данных, решаемых задач.

ГЛАВА 3. СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ

3.1. Заболеваемость и распространенность варикозной болезни по данным государственных медицинских организаций Ярославской области

Медицинская статистика 2021 года фиксирует следующую численность населения: Ярославль – 489 825, Рыбинск – 146 022, Переславский район – 45 251, Ростовский – 48 771, Тутаевский – 42 861 жителей. Последнее десятилетие демонстрировало неоднородную динамику: областной центр до 2020 года показывал стабильный прирост (1 000 – 2 000 человек ежегодно), тогда как муниципальные образования характеризовались снижением численности населения. Пандемия COVID-19 предположительно обусловила отрицательную демографическую динамику в Ярославле в 2020-2021 гг., нарушив многолетний тренд роста [87, 92, 114].

Эпидемиологический анализ распространенности ВБНК среди взрослого населения в 2021 году выявил территориальную вариабельность: наивысший показатель зарегистрирован в Ярославле (0,76%), наименьший – в Рыбинске (0,31%), промежуточные значения отмечены в Ростовском (0,64%), Переславском (0,59%) и Тутаевском (0,4%) районах. Ретроспективная оценка десятилетней динамики свидетельствует о последовательном снижении превалентности данной патологии во всех исследуемых территориальных единицах, что может отражать эффективность профилактических и лечебных мероприятий [92].

Установлено, что по состоянию на 2021 год доля взрослых лиц старше 18 лет с установленным диагнозом ВБНК составила: в Ярославле – 0,76%, в Рыбинске – 0,31%, в Переславском районе – 0,59%, в Ростовском – 0,64% и в Тутаевском – 0,4%. Анализ десятилетней динамики показателей продемонстрировал устойчивую

тенденцию к снижению уровня превалентности заболевания на всех рассматриваемых территориях [92].

Таблица 8 – Динамика показателей заболеваемости, распространенности и хирургической активности при варикозной болезни нижних конечностей в 2011, 2016, 2019 и 2021 гг. [92]

Государственные медицинские организации	Год	Впервые выявленные	Кумулятивная инцидентность	Динамика (%)	Итого с диагнозом	Превалентность	Динамика (%)	Количество операций на венах в год	Динамика (%)
г. Ярославль	2011	1 975	4,06		7 151	14,70		1 077	
	2016	1 179	2,41	-40,30	5 028	10,29	-29,69	988	-8,26
	2019	634	1,29	-46,23	5 645	11,50	+12,27	1 033	4,55
	2021	296	0,60	-53,31	3 696	7,55	-34,53	332	-67,86
г. Рыбинск	2011	496	2,91		864	5,08		192	
	2016	294	1,88	-40,73	708	4,54	-18,06	189	-1,56
	2019	178	1,18	-39,46	448	2,96	-36,72	234	+23,81
	2021	86	0,59	-51,69	461	3,16	+2,9	49	-79,06
Переславская ЦРБ	2011	200	3,88		543	10,54		15	
	2016	200	4,01	0,00	344	6,89	-36,65	27	+80,0
	2019	119	2,51	-40,50	264	5,57	-23,26	29	+7,41
	2021	109	2,41	-8,40	266	5,88	+0,76	14	-51,72
Ростовская ЦРБ	2011	236	4,33		564	10,34		32	
	2016	133	2,59	-43,64	398	7,74	-29,43	30	-6,25
	2019	79	1,59	-40,60	418	8,43	+5,03	32	+6,67
	2021	107	2,19	+35,44	313	6,42	-25,12	22	-31,25
Тутаевская ЦРБ	2011	164	3,57		370	8,06		85	
	2016	145	3,21	-11,59	256	5,67	-30,81	75	-11,76
	2019	82	1,88	-43,45	208	4,76	-18,75	121	+61,33
	2021	38	0,89	-53,66	174	4,06	-16,35	2	-98,35

Показатели первичной заболеваемости ВБНК в 2021 году также демонстрировали значительную территориальную неоднородность: минимальные значения зафиксированы в Ярославле и Рыбинске (по 0,06%), максимальные – в Переславском (0,24%) и Ростовском (0,22%) районах, промежуточное положение занимал Тутаевский район (0,09%). Данная дифференциация может быть

обусловлена различиями в возрастной структуре населения, доступности специализированной флебологической помощи, эффективности диагностических мероприятий и особенностях регистрации случаев заболевания в учреждениях первичного звена здравоохранения [92].

Эпидемиологический анализ ВБНК в Ярославской области демонстрирует более низкие показатели кумулятивной инцидентности и превалентности по сравнению с данными из других регионов России, что может быть обусловлено отсутствием масштабных многоцентровых исследований, недостаточной диагностикой на местах, дефицитом скрининговых стандартов и ограниченной доступностью специализированной помощи. Расхождения с общероссийскими и международными показателями могут отражать не только эпидемиологические различия, но и влияние информированности населения, доступности медицинских услуг и обращаемости в негосударственные учреждения [92].

За десятилетний период в исследуемых муниципальных образованиях зафиксирована отчетливая тенденция к снижению эпидемиологических показателей: кумулятивная инцидентность сократилась на 50-55%, превалентность уменьшилась на 80-90%, а количество хирургических вмешательств на венах нижних конечностей в государственных медицинских учреждениях снизилось более чем на 70%, что свидетельствует о значительных изменениях в структуре оказания флебологической помощи [92].

Метаанализ данных по Ярославлю (2011-2021 гг., $n=5360846$) установил годовую превалентность ВБНК на уровне 1,04% (95% ДИ: 1,031-1,049) с характерной волнообразной динамикой: периоды повышенных значений (2011-2012, 2017-2019 гг.) чередовались с интервалами снижения (2013-2016, 2020-2021 гг.), отражая многофакторную природу эпидемиологических изменений (таблица 9) [85].

Выявленная существенная гетерогенность выборок ($I^2=99,51\%$; 95% ДИ: 99,42–99,59; $P<0,0001$) обусловила применение модели случайных эффектов, согласно которой превалентность составила 1,04% (95% ДИ: 0,92–1,17). Этот

показатель интегрирует усредненную распространенность патологии при значительной межгодовой вариабельности [103].

Таблица 9 – Характеристика выборок, включенных в исследование по показателям распространенности варикозной болезни нижних конечностей на территории г. Ярославля (2011–2021 гг.) [85]

Исследования	Размер выборки	Превалентность		ФЭ %	СЭ %
		%	95% ДИ		
2011	486 312	1,470	1,437 – 1,505	9,07	9,09
2012	482 437	1,188	1,157 – 1,218	9,00	9,09
2013	482 364	0,940	0,913 – 0,967	9,00	9,09
2014	484 965	0,974	0,946 – 1,002	9,05	9,09
2015	486 221	0,949	0,922 – 0,977	9,07	9,09
2016	488 429	1,029	1,001 – 1,058	9,11	9,09
2017	489 537	1,148	1,118 – 1,178	9,13	9,09
2018	490 054	1,190	1,160 – 1,221	9,14	9,09
2019	490 945	1,150	1,120 – 1,180	9,16	9,09
2020	489 757	0,752	0,728 – 0,777	9,14	9,09
2021	489 825	0,755	0,731 – 0,779	9,14	9,09
Итого ФЭ	5 360 846	1,040	1,031 – 1,049	100,00	100,00
Итого СЭ	5 360 846	1,040	0,921 – 1,167	100,00	100,00

Десятилетняя динамика ВБНК при стабильной демографической ситуации демонстрировала неоднородность, визуализированную на форест-диаграмме. Общий тренд к снижению заболеваемости, подтвержденный тестами Эггерса, Бегга и воронкообразной диаграммой, может отражать как истинное снижение частоты патологии, так и перераспределение пациентопотока в негосударственный сектор здравоохранения, прогресс амбулаторных технологий или модификацию принципов кодирования заболевания в медицинской документации (рисунок 8) [103].

Анализ многолетней динамики ВБНК в Ярославле выявил значительную волатильность показателей распространенности с единственным периодом стабильности в 2017-2019 гг. Существенная гетерогенность факторов, влияющих

на ежегодные значения эффекта реализации заболевания, представляет научно-практический интерес, особенно учитывая неизменность генетических, этнических, демографических, климатических и экологических условий в рассматриваемый период [85].

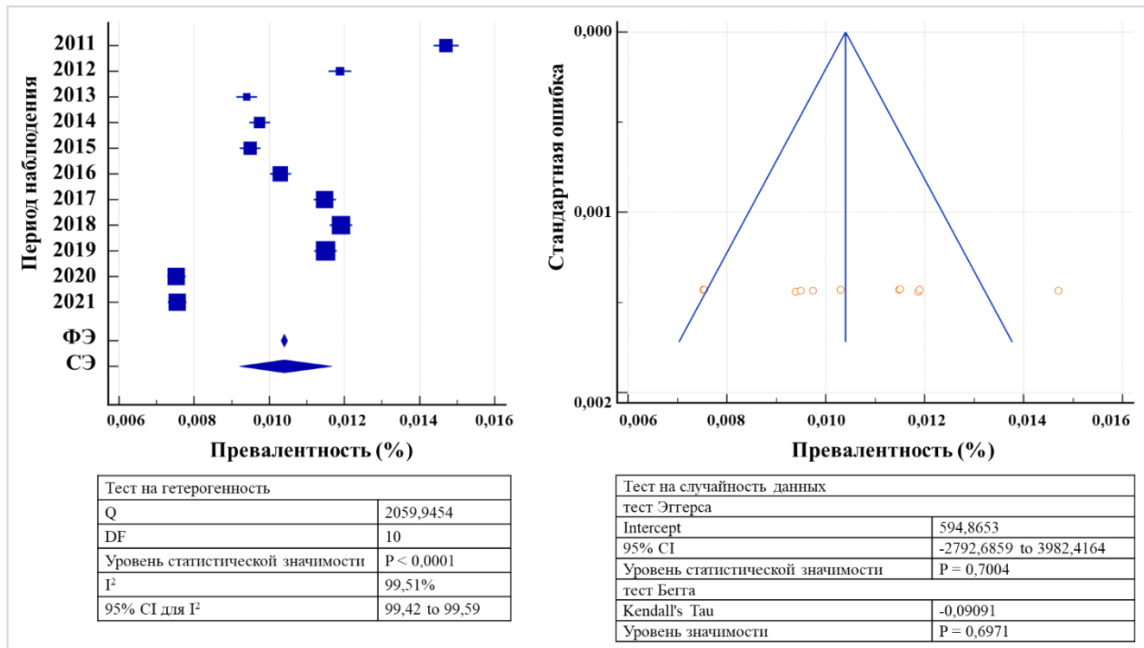


Рисунок 8 – Форест-диаграмма и воронкообразная диаграмма показателей распространенности варикозной болезни нижних конечностей по данным государственных медицинских организаций г. Ярославля за 2011–2021 гг. [103]

В отличие от Ярославля, муниципальные образования Ростовского, Переславского, Тутаевского районов и города Рыбинска характеризуются отрицательной демографической динамикой и специфическими эпидемиологическими трендами. Визуальный анализ форест-диаграммы демонстрирует, что в 2011-2015 гг. значения ежегодной кумулятивной превалентности в этих территориях превышали генеральную среднюю, тогда как в 2017-2021 гг. наблюдалась устойчивая тенденция к снижению заболеваемости. Примечательно противоположное направление трендов в 2017-2019 гг.: в Ярославле показатели превалентности превышали средние значения, а в периферийных районах регистрировались значения ниже генеральной средней (рисунок 9) [85].

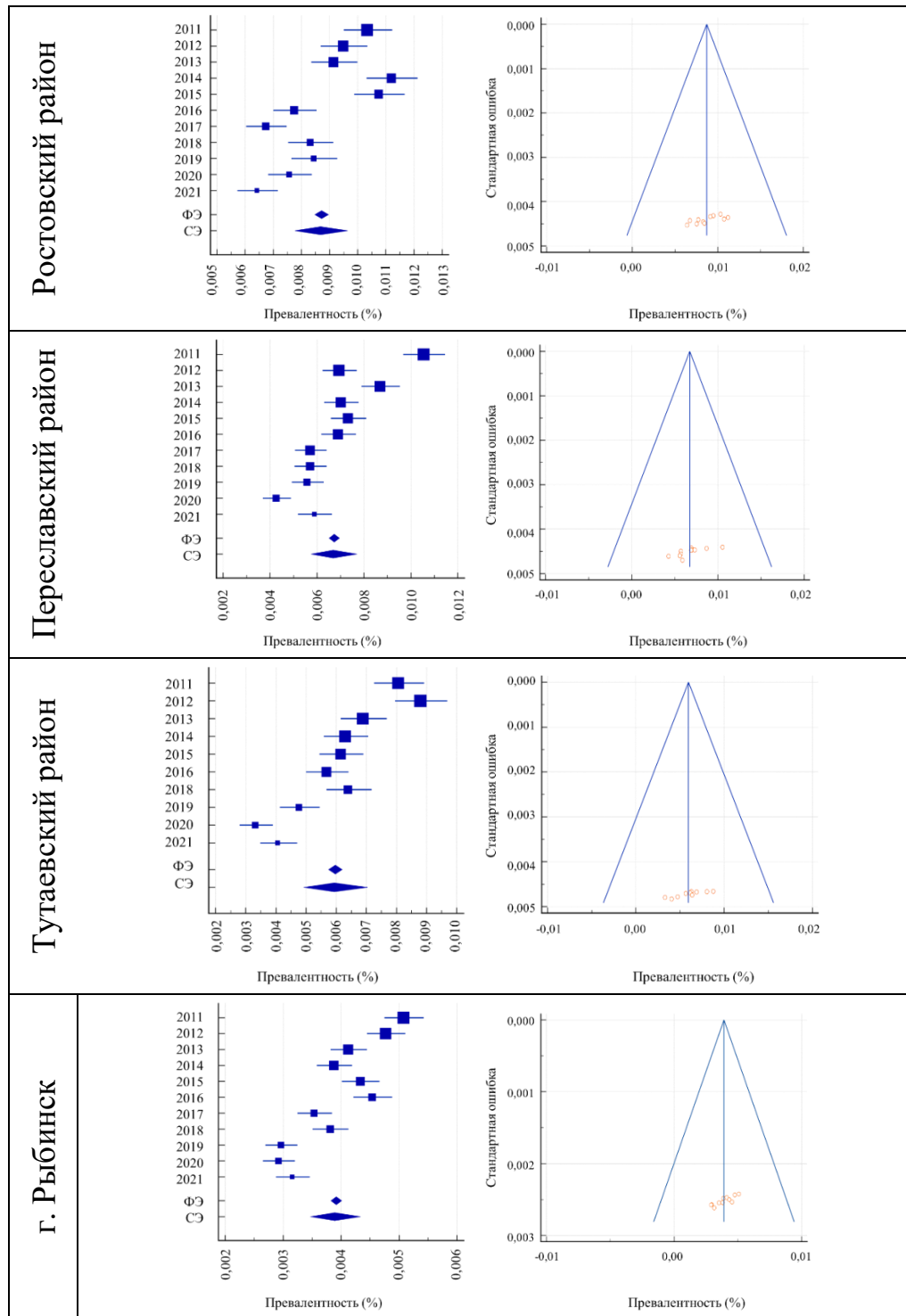


Рисунок 9 – Форест-диаграмма и воронкообразная диаграмма показателей распространенности ВНК по данным государственных медицинских организаций Ростовского, Переславского, Тутаевского районов и г. Рыбинска (2011–2021 гг.) [85]

Тест на гетерогенность факторов, определяющих дисперсию эффекта реализации ВНК в районах области, продемонстрировал низкую статистическую значимость, что подтверждается результатами тестов Эггерса и Бегга ($P < 0,01$) и

асимметрией воронкообразных диаграмм с левосторонним смещением фиксированных эффектов и 95% доверительных интервалов в районах с низкими показателями превалентности. Отклонение распределения истинных значений эффекта от нормального свидетельствует о неоднородности условий и действии различных медико-социальных факторов, формирующих уникальные эпидемиологические тренды на каждой территории, что может указывать на отсутствие единых диагностических и лечебных стандартов, сниженную эффективность региональной системы здравоохранения или перераспределение пациентопотока в негосударственный сектор [85].

Метаанализ данных по Ярославской области (n=11406181) определил средневзвешенную превалентность ВБНК за 2011-2021 гг. на уровне 0,784% (95% ДИ: 0,779–0,789) с волнообразной динамикой: повышенные показатели в 2011–2012 и 2018–2019 гг., пониженные в 2013–2016 и 2020–2021 гг. (таблица 10).

Таблица 10 – Результаты метаанализа показателей распространенности ВБНК в Ярославской области по данным государственных медицинских организаций (2011–2021 гг.) [103]

Исследования	Размер выборки	Превалентность		ФЭ %	СЭ %
		%	95% ДИ		
2011	1 066 509	1,060	1,041 – 1,08	9,35	9,09
2012	1 054 239	0,920	0,902 – 0,938	9,24	9,09
2013	1 060 400	0,750	0,734 – 0,767	9,30	9,09
2014	1 050 270	0,740	0,724 – 0,757	9,21	9,09
2015	1 042 800	0,750	0,734 – 0,767	9,14	9,09
2016	1 042 051	0,780	0,763 – 0,797	9,14	9,09
2017	1 032 025	0,790	0,773 – 0,807	9,05	9,09
2018	1 031 512	0,860	0,842 – 0,878	9,04	9,09
2019	1 016 071	0,840	0,822 – 0,858	8,91	9,09
2020	1 007 931	0,580	0,565 – 0,595	8,84	9,09
2021	1 002 373	0,590	0,575 – 0,605	8,79	9,09
Итого ФЭ	11 406 181	0,784	0,779 – 0,789	100,00	100,00
Итого СЭ	11 406 181	0,782	0,704 – 0,864	100,00	100,00

Выявленная высокая гетерогенность выборок ($I^2=99,60\%$; $P<0,0001$) обусловила оценку случайного эффекта реализации ВБНК в $0,782\%$ [103].

Форест-диаграмма демонстрирует значительную вариабельность показателей относительно общей средней при стабильной численности взрослого населения. Региональный тренд характеризуется устойчивым снижением превалентности ВБНК за десятилетие, что подтверждается тестом Бегга и воронкообразной диаграммой, указывающими на близкое к нормальному распределение данных (стандартная ошибка $<0,001$) (рисунок 10) [103].

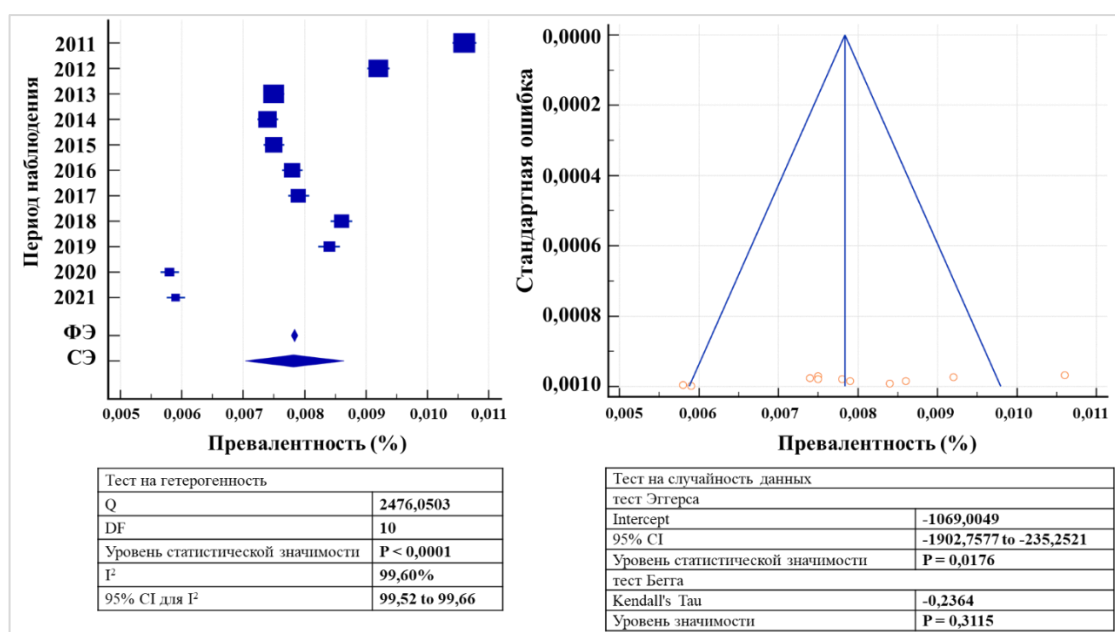


Рисунок 10 – Форест-диаграмма и воронкообразная диаграмма показателей распространенности ВБНК в Ярославской области по данным государственных медицинских организаций за 2011–2021 гг. [103]

Отклонение показателей превалентности ВБНК влево от генеральной средней в 2020–2021 гг. возможно обусловлено снижением доступности медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19. Однако даже в допандемический период (2011-2019 гг.) отмечалось снижение распространенности заболевания на 20,8% (с 1,06% до 0,84%).

Учитывая неизменность генетических, этнических, демографических, климатических и экологических факторов в пределах изучаемой территории, приоритетными детерминантами наблюдаемой динамики, согласно концепции

ВОЗ, выступают характеристики системы здравоохранения: качество и доступность медицинской помощи, уровень общественного доверия к медицинским учреждениям, эффективность профилактических программ и внедрение инновационных методов лечения и превенции заболевания [103].

3.2. Заболеваемость и распространенность варикозной болезни по данным негосударственных медицинских организаций Ярославской области

В регионе сформировалась устойчивая практика применения стационароразмещающих технологий преимущественно в негосударственном секторе здравоохранения. Эти медицинские организации функционируют вне территориально-участкового принципа, однако ориентированы на тот же контингент пациентов, что обслуживается государственными лечебными учреждениями региона. Ключевыми участниками рынка таких медицинских услуг выступают три организации: ЧУЗ "КБ "РЖД-Медицина" г. Ярославль" (МО №1), ООО "Клиника КОНСТАНТА" (МО №2) и ООО "ЯФЦ "Доктор Вен" (МО №3). В то же время государственная система оказания флебологической помощи на протяжении последнего десятилетия продолжает придерживаться традиционных подходов к радикальному лечению ВБНК [103].

Форест-диаграмма по данным негосударственного сектора здравоохранения Ярославской области за десятилетний период отражает последовательное смещение среднего значения эффекта регистрации случаев ВБНК вправо, что может указывать на рост доверия населения к частным клиникам в вопросах лечения данной патологии. Однако анализ воронкообразной диаграммы выявляет признаки статистической гетерогенности в данных от негосударственных медицинских организаций, свидетельствующие о вариабельности регистрируемого эффекта как во временном аспекте, так и между различными медицинскими учреждениями (рисунок 11) [103].

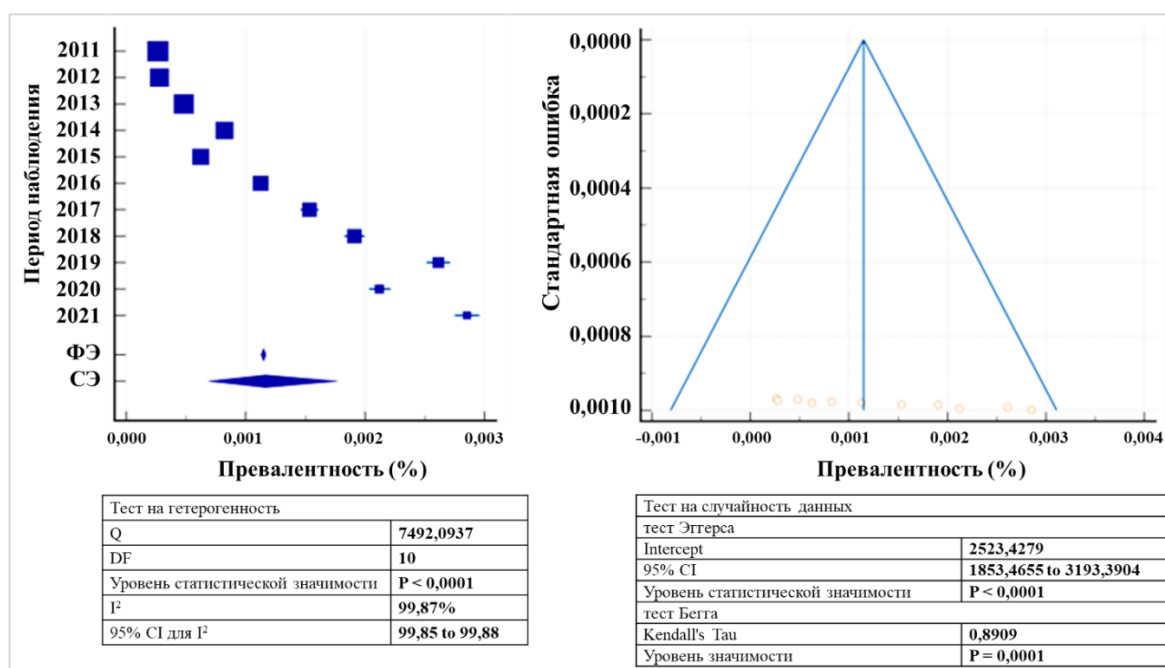


Рисунок 11 – Форест-диаграмма и воронкообразная диаграмма, отражающие динамику статистических показателей эффекта реализации лечения ВБНК на конец каждого календарного года в период с 2011 по 2021 годы, суммарно по данным негосударственных медицинских организаций Ярославской области [103]

Сравнительный статистический анализ показателей ведущих негосударственных клиник, активно применяющих современные малоинвазивные амбулаторные методики лечения ВБНК, демонстрирует значительную неоднородность полученных исследовательских результатов. По информации, предоставленной медицинскими организациями №1 и №3, отмечается рост количества пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей, причем с 2018 года средние значения этого показателя смещаются вправо относительно общего уровня. В свою очередь, метаанализ данных от медицинской организации №2 показывает меньшую степень дисперсии в сравнении с другими участниками исследования, включая государственные учреждения, при отсутствии выраженных трендов и наличии лишь незначительных колебаний средних значений (рисунок 12) [103].

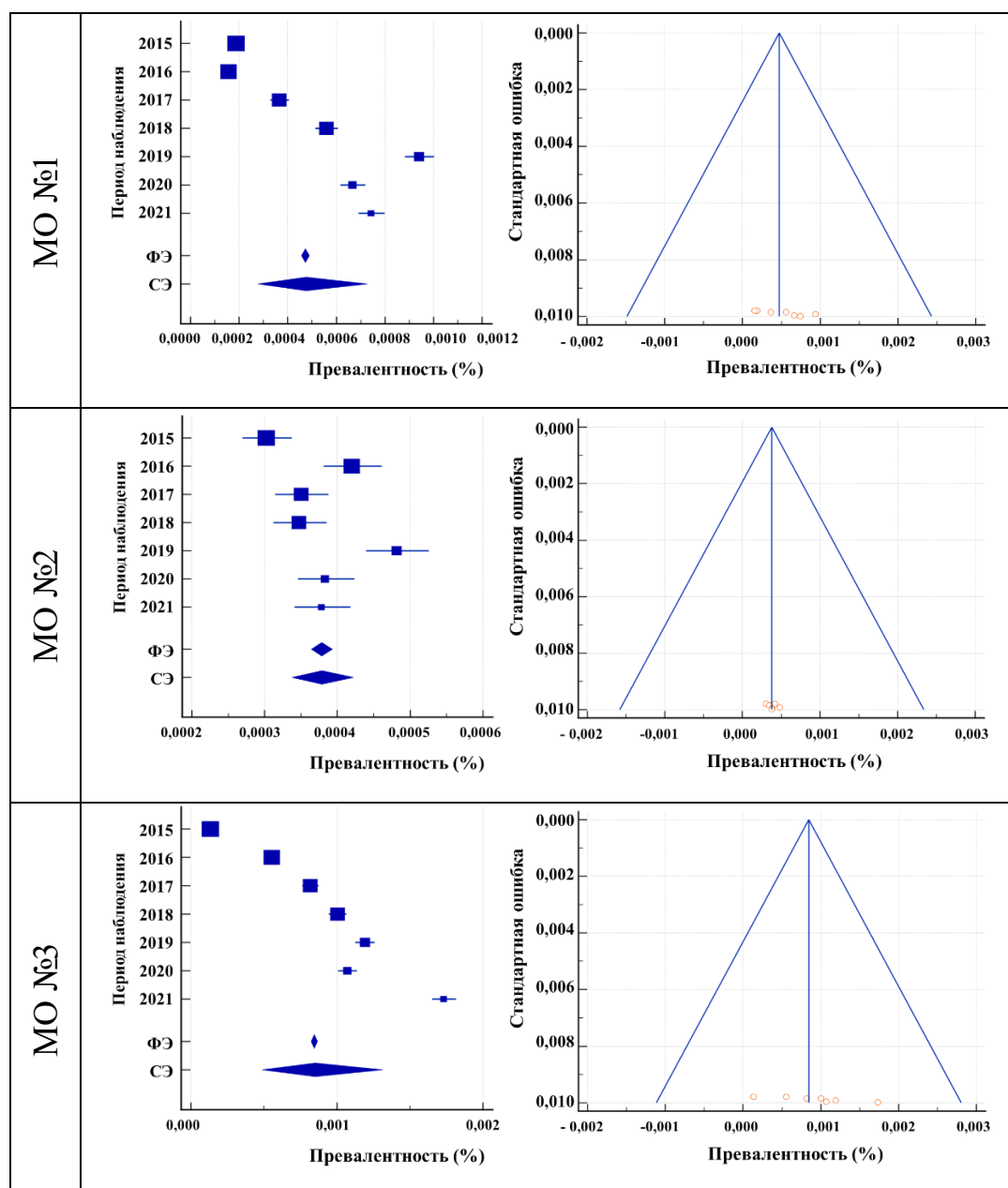


Рисунок 12 – Форест-диаграмма и воронкообразная диаграмма, иллюстрирующие статистические показатели эффекта реализации лечения ВБНК на конец каждого года в период с 2015 по 2021 годы по данным отдельных негосударственных медицинских организаций Ярославской области [103]

Изучение воронкообразных графиков, построенных на основе обобщенных данных, выявляет асимметрию с левосторонним смещением фиксированных эффектов и линий 95% доверительного интервала на протяжении всего исследуемого периода с 2015 по 2021 гг. (рисунок 13) [103].

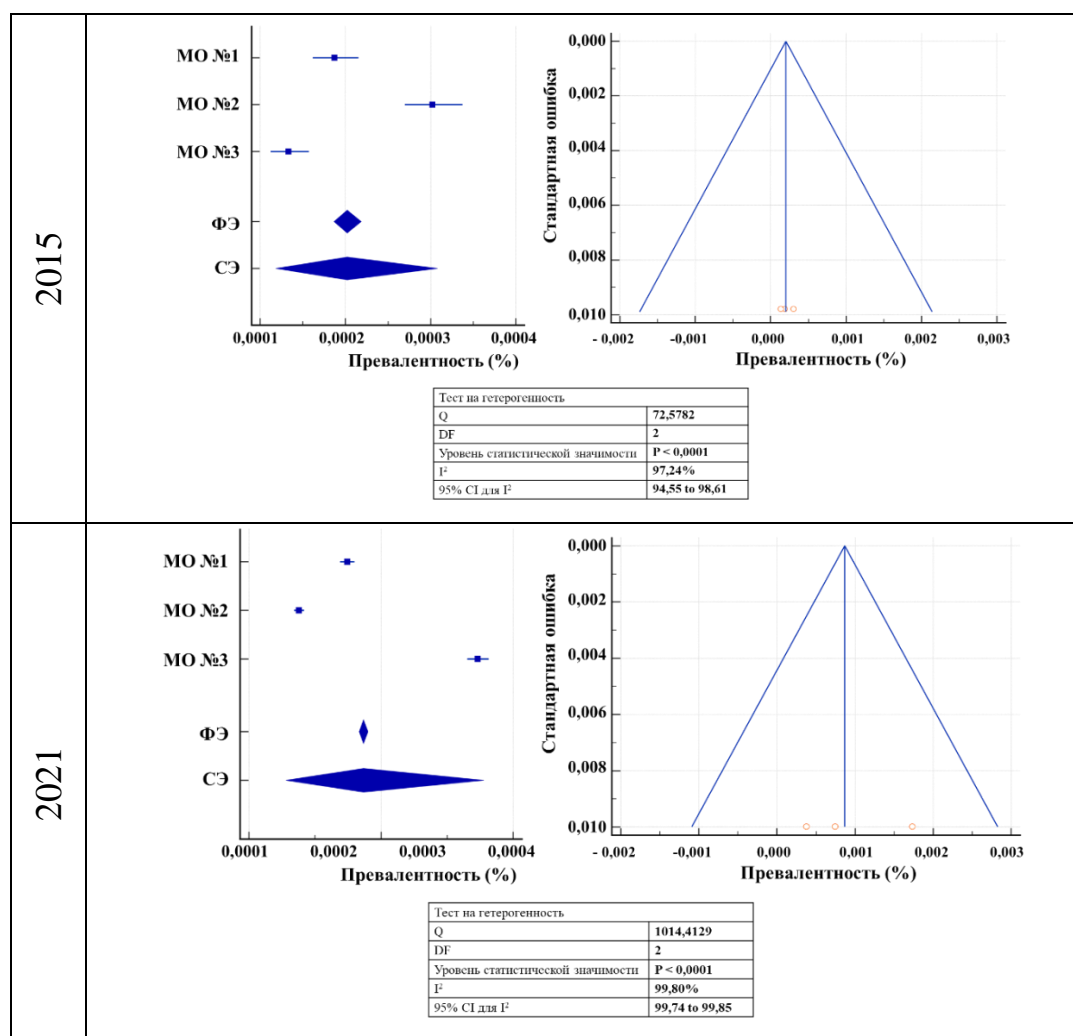


Рисунок 13 – Форест-диаграмма и воронкообразная диаграмма, представляющие статистические показатели групп, включенных в исследование в 2015 и 2021 гг.

[103]

Фактические значения эффекта характеризуются ненормальным распределением относительно общей средней величины, вычисленной по статистическим данным частных медицинских учреждений. При элиминировании воздействия ограниченного объема выборки, наблюдаемая вариативность показателей лечения ВБНК в негосударственных клиниках может определяться специфическими факторами, включая колебания потребительского спроса на услуги конкретных медицинских организаций [103].

Сравнительный анализ двух противоположных трендов – сокращения регистрации случаев заболевания в государственных медицинских учреждениях при одновременном расширении объема медицинской помощи в частном секторе –

при их совмещении формирует относительно константный уровень превалентности ВБНК на протяжении десятилетнего наблюдательного периода (таблица 11) [103].

Таблица 11 – Итоговые данные метаанализа, выполненного с использованием метода пропорционального распределения частоты встречаемости ВБНК на территории Ярославской области, на основе сведений, полученных из государственных и негосударственных медицинских организаций [85]

Исследования	Размер выборки	Превалентность		ФЭ %	СЭ %
		%	95% ДИ		
2011	1 066 509	1,086	1,067 – 1,106	9,35	9,09
2012	1 054 239	0,948	0,929 – 0,966	9,24	9,09
2013	1 060 400	0,798	0,781 – 0,815	9,30	9,09
2014	1 050 270	0,822	0,805 – 0,840	9,21	9,09
2015	1 042 800	0,812	0,795 – 0,830	9,14	9,09
2016	1 042 051	0,893	0,875 – 0,911	9,14	9,09
2017	1 032 025	0,943	0,925 – 0,962	9,05	9,09
2018	1 031 512	1,051	1,031 – 1,071	9,04	9,09
2019	1 016 071	1,101	1,081 – 1,122	8,91	9,09
2020	1 007 931	0,792	0,775 – 0,810	8,84	9,09
2021	1 002 373	0,875	0,857 – 0,894	8,79	9,09
Итого ФЭ	11 406 181	0,917	0,912 – 0,923	100,00	100,00
Итого СЭ	11 406 181	0,917	0,851 – 0,986	100,00	100,00

Исследование форест-диаграммы совокупного показателя распространенности варикозной болезни нижних конечностей в Ярославской области выявляет левостороннее смещение исследуемого эффекта в 2013–2014 годах (рисунок Рисунок 14). Данное явление может объясняться изменением методологических подходов к оказанию медицинской помощи пациентам с ВБНК в указанный временной интервал. Внедрение инновационных методик, включая официальное утверждение эндовазальных термических абляций в клинических рекомендациях, сформировало социально-правовой базис для широкого применения стационарозамещающих технологий в России [22]. Следствием стало

снижение приверженности пациентов к традиционным стационарным формам лечения, тогда как государственные медицинские учреждения на начальной стадии освоения малоинвазивных методик не обеспечили соответствующих условий для проведения амбулаторных хирургических вмешательств при ВБНК [103].

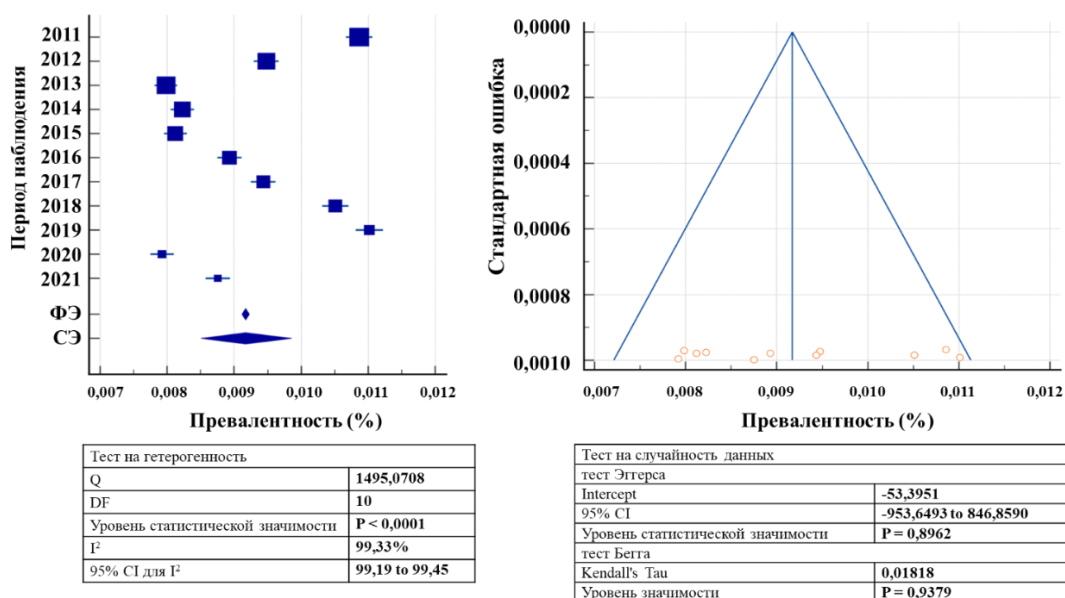


Рисунок 14 – Форест-диаграмма и воронкообразная диаграмма, представляющие статистические показатели эффекта реализации лечения ВБНК на конец каждого года в период с 2011 по 2021 годы, суммарно по данным государственных и негосударственных медицинских организаций Ярославской области [103]

В дальнейшем лидерство в предоставлении специализированной помощи пациентам с ВБНК перешло к негосударственным медицинским организациям, что обусловило увеличение количества зарегистрированных случаев заболевания в регионе и отразилось правосторонним смещением исследуемого показателя на форест-диаграмме к 2019 году. В условиях пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.) выявленные тенденции не только сохранились, но приобрели более выраженный характер [103].

проведенный метаанализ, реализованный в соответствии с методологическими принципами Кокрановского сообщества, позволил установить, что усредненный показатель распространенности варикозной болезни нижних конечностей среди взрослого населения Ярославской области за период 2011–2021

гг. составил 0,917% (95% ДИ: 0,912–0,923). Наивысшее значение данного параметра было зарегистрировано в 2011 году и достигало 1,06% (95% ДИ: 1,04–1,08). Уровень заболеваемости ВБНК за анализируемое десятилетие продемонстрировал существенное снижение: с 4,06‰ в 2011 году до 0,6‰ в 2021 году. Следует отметить, что обнаруженные показатели распространенности и заболеваемости ВБНК в исследуемом регионе оказались ниже среднестатистических данных, представленных в научной литературе по Российской Федерации [103].

Одновременно с этим зафиксирована тенденция к увеличению объема медицинской помощи, оказываемой пациентам с ВБНК в негосударственных медицинских организациях, где широко применяются современные стационаророзмещающие технологии в хирургической практике. Выявленная значительная вариабельность статистических показателей, поступающих от различных медицинских учреждений региона, может указывать на необходимость оптимизации и совершенствования существующей системы оказания специализированной медицинской помощи пациентам с варикозной болезнью нижних конечностей [103].

3.3. Атрибутивные риски известных факторов риска развития варикозной болезни в популяции

При углубленном изучении медицинской документации пациентов Ярославской области с диагностированной ВБНК за 2015-2021 гг. был проведен комплексный анализ зафиксированных 28 факторов риска. Для всех идентифицированных факторов рассчитаны значимые эпидемиологические показатели и сформирована их иерархическая структура. Учитывая, что базовый уровень заболеваемости ВБНК может определяться неучтенными причинами, выявленные факторы риска рассматривались как дополнительные предикторы

развития заболевания в популяции, а не как индикаторы уже существующей патологии [86].

В ходе исследования выделены три категории факторов риска согласно возможности их модификации. Первая категория включает управляемые факторы, на которые могут воздействовать сами пациенты, их окружение и медицинские работники. Вторая категория объединяет неуправляемые факторы, не подлежащие коррекции или устранению. В особую третью группу выделены частично управляемые факторы, преимущественно социально-биологической природы, связанные с сопутствующими патологиями, влияние которых на развитие ВБНК может быть уменьшено. Соотношение управляемых, неуправляемых и частично управляемых факторов составило 8:10:10. Несмотря на преобладание факторов, не поддающихся полному контролю, модификация некоторых из них создает возможности для снижения их индивидуального и совокупного воздействия на возникновение варикозной болезни [86].

Выявленные факторы риска характеризуются взаимозависимостью и способностью усиливать действие друг друга, что повышает общий риск развития ВБНК в популяции. Поэтому формирование эффективных профилактических стратегий требует комплексного учета всех групп факторов риска независимо от степени их управляемости. При проведении эпидемиологических исследований возможна более детальная классификация факторов риска, однако фундаментальным принципом остается их группировка по степени влияния на распространенность заболевания в конкретной популяции [86].

На основе собранных данных проведена оценка популяционной заболеваемости, обусловленной воздействием отдельных факторов риска (таблица 12). Расчет заболеваемости на 100 тыс. взрослого населения производился с использованием показателя добавочного риска. Максимальные значения добавочного риска зафиксированы для факторов, связанных с сопутствующими заболеваниями: бронхиальная астма – 1,67, острое нарушение мозгового кровообращения – 1,65) и личный анамнез венозных тромбоэмболических осложнений – 1,56 [86].

Таблица 12 – Эпидемиологическая оценка вклада факторов риска в развитие ВБНК [86]

Фактор риска	AR	AF(AE)	AF(AE) %	ARp	ARp%	AFp%
Неуправляемые факторы						
Семейный анамнез ВТЭО	0,999	0,539	53,923	0,021	2,098	2,398
Мужской пол vs нерожавшие женщины	0,789	0,753	75,342	0,616	61,563	70,358
Рост выше медианы 175,4 см среди мужчин	0,767	0,610	60,990	0,383	38,325	43,800
Женский пол	0,658	0,559	55,909	0,355	35,496	40,566
Клинические баллы НДСТ Т.Ю. Смольновой (2003) выше медианы	0,473	0,426	42,583	0,237	23,654	27,034
Наследственность	0,437	0,432	43,178	0,300	30,011	34,298
Общий оксипролин в крови выше медианы	0,363	0,343	34,348	0,181	18,136	20,727
Группа крови не нулевая по системе АВ0	0,283	0,287	28,672	0,170	16,999	19,427
Рост ниже медианы 165,3 см среди женщин	0,067	0,074	7,360	0,033	3,343	3,821
Аллергия	0,014	0,016	1,567	0,002	0,243	0,278
Частично управляемые факторы						
Астма бронхиальная	1,668	0,660	66,028	0,017	1,663	1,900
ОНМК	1,652	0,656	65,591	0,008	0,826	0,944
Личный анамнез ВТЭО	1,560	0,649	64,949	0,033	3,275	3,743
Перелом костей нижних конечностей (данные анамнеза)	0,941	0,524	52,369	0,019	1,882	2,151
Беременность и первые роды среди женского пола	0,841	0,776	77,603	0,631	63,090	72,102
Диабет	0,589	0,408	40,781	0,019	1,904	2,176
Грыжи вентральные	0,510	0,375	37,508	0,025	2,549	2,913
Геморрой	0,186	0,180	17,972	0,026	2,604	2,976
Последующие беременность и роды среди женского пола	0,173	0,181	18,087	0,092	9,197	10,511
Эпилептические припадки	0,073	0,077	7,717	0,003	0,033	0,038
Управляемые факторы						
Работа стоя более 5 часов в день	1,488	0,704	70,422	0,247	24,698	28,226
Прием эстроген-гестагенов более 1 г.	1,459	0,635	63,453	0,034	3,442	3,934
Тяжелый труд	1,044	0,573	57,303	0,096	9,594	10,965
Работа сидя более 5 часов в день	0,894	0,576	57,560	0,215	21,451	24,516
Курение	0,176	0,174	17,413	0,040	3,961	4,527
ИМТ 30 и более (ожирение)	0,135	0,138	13,807	0,029	2,926	3,344
ИМТ 25-30 (избыточный вес)	0,054	0,060	5,978	0,023	2,340	2,675
Городское население	0,013	0,015	1,467	0,010	1,043	1,192

При анализе вклада факторов риска в развитие ВБНК необходимо учитывать возрастные особенности пациентов, поскольку некоторые коморбидные состояния, в частности острое нарушение мозгового кровообращения, преимущественно встречаются в старших возрастных группах. Примечательно, что избыточная масса тела, несмотря на высокую распространенность среди пожилых пациентов, не показала значимого добавочного риска в контексте первичной манифестации ВБНК. Важно отметить, что информация о перенесенных венозных тромбоэмболических осложнениях часто основывалась на субъективных воспоминаниях пациентов, что могло повлиять на точность хронологической корреляции этих эпизодов с развитием варикозной болезни [86].

Интерпретация добавочного риска с учетом гендерных особенностей демонстрирует интересные закономерности. Беременность и роды у женщин связаны с добавочным риском 0,84. При исключении данного фактора и сравнении показателей выявлено, что атрибутивный риск у мужчин (0,79) превышает аналогичный показатель у нерожавших женщин (0,66). Согласно данным исследования, наиболее высокие значения добавочного риска характерны для социально-биологических и медицинских факторов. Примечательно, что наследственность и ассоциированные с ней признаки неспецифической дисплазии соединительной ткани показали сравнительно низкие значения атрибутивного риска, что отличается от выводов предыдущих эпидемиологических исследований, основанных на оценке относительных рисков [86].

В то же время, в отличие от выводов ряда предыдущих эпидемиологических исследований, основанных на оценке относительных рисков, наследственность как фактор развития ВБНК, а также потенциально связанные с ней признаки неспецифической дисплазии соединительной ткани, продемонстрировали сравнительно низкое значение по сравнению с другими атрибутивными рисками.

Популяционный подход в исследовании требует оценки влияния факторов риска на всю совокупность населения. Такой анализ позволяет определить значимость каждого фактора для общественного здоровья, что, в свою очередь,

способствует выделению приоритетных факторов риска и формированию стратегий по их возможной модификации и снижению их влияния [86].

Популяционный подход позволяет определить влияние факторов риска на все население и их значимость для общественного здоровья. Максимальный популяционный добавочный риск (ARp%), отражающий дополнительную заболеваемость, обусловленную конкретным фактором, зафиксирован для беременности у женщин (63,1%). За ним следуют мужской пол в сравнении с нерожавшими женщинами (61,6%), рост выше медианного уровня у мужчин (38,3%), женский пол (35,5%) и работа в положении стоя более 5 часов в день (24,7%). По значению ARp% факторы риска классифицированы на высокозначимые (свыше 20%), средние (10-20%) и низкозначимые (менее 10%). Факторы с высоким популяционным вкладом преимущественно относятся к социально-биологическим. Важно отметить, что факторы с низким индивидуальным риском, но высокой распространенностью в популяции (например, ненулевая группа крови) могут оказывать более значительное влияние на реализацию заболевания, чем редкие, но сильные факторы (прием эстроген-гестагенных препаратов, тяжелый физический труд и некоторые коморбидные состояния) [86].

Особую ценность представляет показатель добавочной доли популяционного риска (AFp%), отражающий долю случаев ВБНК, обусловленных воздействием конкретного фактора. К значимым факторам с AFp% более 20% относятся наследственность (34,3%), длительная работа стоя более 5 часов в день (28,2%), сидячий характер работы свыше 5 часов в день (24,5%), а также предикторы неспецифической дисплазии соединительной ткани – уровень общего оксипролина в крови (20,1%) и клинические баллы по шкале Смольновой (27%) [20, 65, 93, 94, 118, 155]. Эти социально-биологические, социально-экономические и поведенческие детерминанты формируют более четверти всех случаев ВБНК в исследуемой популяции [86].

К факторам с умеренной добавочной долей популяционного риска (10-20%) относятся тяжелый физический труд (11%) и повторные беременности и роды

(10,5%). Примечательно, что у повторнородящих женщин риск развития ВБНК проявляется менее выражено по сравнению с первородящими. Большинство остальных факторов имеют AFp% менее 10%, включая высокий индекс массы тела, который, несмотря на распространенность и клиническую значимость, вносит незначительный вклад в прирост первичной заболеваемости ВБНК [86].

Несмотря на относительно медленное прогрессирование ВБНК, высокая распространенность патологии способствует быстрому накоплению тяжелых клинических форм, влияющих на качество жизни пациентов. Согласно данным амбулаторного наблюдения (2015-2021 гг.), из 6327 пациентов с диагнозом ВБНК только 2353 человека выбрали хирургическое лечение (37%), остальные предпочли консервативную терапию. Проведенный анализ позволяет количественно оценить специфическое воздействие каждого фактора риска на динамику прогрессирования ВБНК (таблица 13) [86].

Таблица 13 – Эпидемиологическая оценка факторов риска, ассоциированных с клиническими формами ВБНК С3–С6 [86]

Фактор риска	AR	AF(AE)	AF(AE)%	ARp	ARp%	AFp%
ИМТ 30 и более (ожирение) и СЕАР С3	0,064	0,585	58,499	0,014	1,381	6,311
ИМТ 30 и более (ожирение) и СЕАР С4	0,047	0,485	48,525	0,010	1,022	4,673
ИМТ 30 и более (ожирение) и СЕАР С5-С6	0,001	0,633	63,265	0,0002	0,015	0,660
Женский пол и СЕАР С3	0,021	0,310	31,004	0,012	1,154	5,276
Женский пол и СЕАР С4	0,017	0,249	24,877	0,009	0,916	4,186
Рефлюкс по МПВ и СЕАР С3	0,015	0,208	20,817	0,002	0,205	0,939
Рефлюкс по МПВ и СЕАР С4	0,063	0,548	54,837	0,009	0,861	3,936
Рефлюкс по МПВ и СЕАР С5-С6	0,0003	0,334	33,396	0,0004	0,004	0,156
Рефлюкс по БПВ ниже щели коленного сустава и СЕАР С3	0,024	0,348	34,758	0,014	1,359	6,212
Рефлюкс по БПВ ниже щели коленного сустава и СЕАР С4	0,030	0,409	40,861	0,017	1,685	7,703
Рефлюкс по БПВ ниже щели коленного сустава и СЕАР С5-С6	0,0002	0,273	27,342	0,0001	0,010	0,423

Так, например, устранение ожирения как фактора риска могло бы потенциально сократить число случаев ВБНК с клиническим классом С3 на 58,5%,

C4 – на 48,5%, а C5-6 – на 63,3%. Одновременно, популяционный вклад ожирения в развитие ВБНК указанных стадий (C3, C4, C5-6) на 100 тыс. населения, выраженный через популяционный добавочный риск (ARp%), оценивается в 1,4%, 1% и 0,015% соответственно. Сходным образом, установлено, что наличие дистального рефлюкса в системе магистральных подкожных вен ниже уровня коленного сустава оказывает преимущественное влияние именно на индивидуальный риск усугубления течения заболевания [86].

Добавочная доля популяционного риска (AFp%) при наличии патологических изменений в малой и большой подкожных венах (МПВ и БПВ) ниже уровня коленной щели имеет ограниченное эпидемиологическое значение. Вместе с тем следует отметить, что на формирование отека в клинической картине ВБНК в большей степени влияет наличие рефлюкса по БПВ на уровне голени, где показатель AF(AE)% достигает 34,6%, тогда как аналогичный показатель для МПВ составляет 20,8%. При этом развитие клинической формы ВБНК стадии C4 чаще ассоциируется с вовлечением МПВ (AF(AE)% 48,5%) в сравнении с 40,9% при рефлюксе по БПВ дистальнее щели коленного сустава [86].

Несмотря на прогресс в ранней диагностике и лечении варикозной болезни, проблема послеоперационных рецидивов сохраняет актуальность. Согласно литературным источникам, частота рецидива ВБНК варьирует от 7 до 60%, что обуславливает научно-практическую значимость изучения факторов риска, связанных с повторным развитием заболевания [234, 364, 386]. Расчетные параметры риска реализации рецидива ВБНК приведены в таблице 14.

Анализ атрибутивной фракции добавочного риска среди потенциальных факторов прогрессирования ВБНК после радикального хирургического вмешательства указывает на существенную роль наследственности в реализации рецидива. Маркерами наследственной предрасположенности, помимо данных из истории жизни пациента, могут служить предикторы неспецифической дисплазии соединительной ткани (НДСТ): уровень общего оксипролина крови и клинические баллы по шкале Т.Ю. Смольновой [20, 65, 93, 94, 118].

Повышенная частота рецидива ВБНК в популяции связана с теми же факторами, которые играют ключевую роль в первичном развитии заболевания. Так, при рассмотрении гендерного аспекта отмечается высокая значимость принадлежности к женскому полу – AF(AE) составляет 59,3%. У мужчин риск рецидива ассоциируется с ростом выше среднего, при этом AF(AE) также достигает 59,3%. Оценка влияния условий проживания (городская или сельская местность) на вероятность рецидива требует учета потенциального влияния доступности медицинской помощи, особенно в условиях сельской инфраструктуры [86].

Таблица 14 – Эпидемиологическая характеристика факторов риска, ассоциированных с рецидивом ВБНК

Фактор риска	AR	AF(AE)	AF(AE)%	ARp	ARp%	AFp%
Женский пол	0,071	0,593	59,317	0,039	3,851	44,017
Наследственность	0,078	0,700	69,976	0,054	5,387	61,564
ИМТ 30 и более (ожирение)	0,040	0,339	33,851	0,009	0,871	9,953
Общий оксипролин в крови выше медианы	0,077	0,611	61,081	0,038	3,847	43,962
Клинические баллы НДСТ Т.Ю. Смольновой (2003) выше медианы	0,100	0,727	72,746	0,050	5,001	57,150
Рост выше медианы 175,4 см среди мужчин	0,064	0,533	53,304	0,032	3,179	36,332
Рост ниже медианы 165,3 см среди женщин	0,012	0,131	13,147	0,006	0,616	7,036
Группа крови не нулевая по системе АВ0	0,034	0,337	33,744	0,020	2,048	23,405
Городское население	0,051	0,524	52,391	0,041	4,125	47,147

Следовательно, основополагающими детерминантами, которые обуславливают повышенный уровень заболеваемости варикозной болезнью нижних конечностей, ее прогрессирование и возникновение рецидивов, являются факторы риска социально-экономического, социально-биологического и медицинского характера. Стратификация этих факторов по критерию их управляемости представляет собой ключевой элемент в разработке многокомпонентной стратегии, нацеленной на осуществление как первичных, так и вторичных профилактических мероприятий в отношении данного заболевания, а также на уменьшение его распространенности среди населения [86].

3.4. Добавочные доли популяционного риска с атрибутивными фракциями факторов риска варикозной болезни

В данной работе группа неконтролируемых факторов риска преимущественно включала генетически детерминированные предрасположенности, такие как половая принадлежность, наследственность и признаки неспецифической дисплазии соединительной ткани. Иерархия значимости этих факторов, основанная на показателях добавочного популяционного риска с соответствующими атрибутивными фракциями, представлена на рисунке 15.



Рисунок 15 – Иерархия значимости неуправляемых факторов риска по добавочным долям популяционного риска и атрибутивным фракциям [86]

Доминирующее влияние в данной категории оказывала женская гендерная принадлежность с атрибутивной фракцией 55,9% в масштабе общей популяции. При исключении воздействия беременности у женщин, мужской пол демонстрировал атрибутивную фракцию добавочного риска до 75,3%. Существенная вариабельность значений AR (0,014-0,999) в данной группе отражает гетерогенность исследуемой популяции. Для большинства факторов интенсивность воздействия на индивидуальный риск патологии коррелировала с их вкладом в избыточную заболеваемость на популяционном уровне, подтверждая тем самым значимость неуправляемых факторов в эпидемиологической картине

ВБНК. Только данные о семейном анамнезе венозных тромбозноэмболических осложнений, полученные при опросе пациентов, вследствие их низкой распространенности, оказывали минимальное влияние на популяционный риск заболевания [86].

Категория частично управляемых факторов риска (рисунок 16) характеризуется максимальным разнообразием и объединяет социально-экономические, социально-биологические и медицинские аспекты. Среди них только один фактор – беременность и первые роды у женщин – продемонстрировал значимость с AFp% превышающей 20%. Хотя полная элиминация его влияния в патозидемиологическом контексте ВБНК невозможна, учитывая временный характер данного состояния, целесообразно снижение его воздействия посредством краткосрочных профилактических мероприятий. Эта категория также включает социально значимые коморбидные состояния, каждое из которых оказывает примерно одинаковый эффект, но вносит при этом несущественный вклад в дополнительную популяционную заболеваемость болезнью [86].



Рисунок 16 – Иерархия значимости частично управляемых факторов риска по добавочным долям популяционного риска и атрибутивным фракциям [86]

С течением времени происходит смещение спектра факторов риска: на смену биологическим и медицинским все больше выходят социально-экономические,

обладающие высокой актуальностью ввиду их потенциальной модифицируемости. В рамках исследования было проанализировано восемь управляемых факторов риска (рисунок 17), из которых два продемонстрировали значимое влияние на популяционный риск развития заболевания (AFp% свыше 20%) [86].

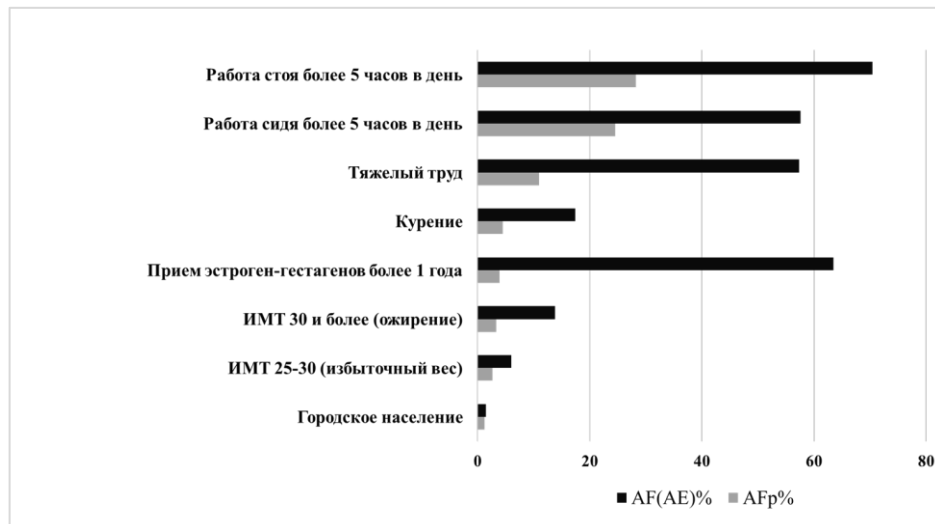


Рисунок 17 – Иерархия значимости управляемых факторов риска по добавочным долям популяционного риска и атрибутивным фракциям [86]

Трансформация рабочей среды в современном обществе характеризуется доминированием статических нагрузок, в том числе и длительным пребыванием в сидячем положении, что отражает специфику нынешней эпохи с преимущественной занятостью в офисном сегменте. Параллельно прослеживается динамика к уменьшению роли интенсивного физического труда как фактора риска, что связано с внедрением автоматизированных технологий и сокращением сектора малоквалифицированной занятости. При этом, несмотря на статистически значимое снижение влияния данного фактора на популяционный риск (AFp = 11%), его воздействие на уровень индивидуального риска продолжает оставаться значительным (AF(AE) = 57,3%) [86].

Ожирение оказывает умеренное воздействие на индивидуальный риск (AF(AE) при ИМТ ≥ 30 составляет 13,8%) и значительное – на популяционный уровень (AFp% выше 20%), особенно при возрастании распространенности данного состояния. Это обуславливает необходимость реализации

профилактических мероприятий по контролю массы тела в рамках стратегии предупреждения ВБНК. Следует отметить, что анализ атрибутивных рисков без учета выборочной неопределенности и без определения доверительных интервалов, отражающих вероятностные границы истинных параметров генеральной совокупности, не позволяет полноценно оценить роль факторов в патогенезе варикозной болезни нижних конечностей [86].

3.5. Анализ релятивистских рисков развития варикозной болезни у взрослого населения

Группа неуправляемых факторов риска преимущественно состояла из генетически детерминированных признаков: половой принадлежности, наследственной предрасположенности и проявлений неспецифической дисплазии соединительной ткани (таблица 15) [86]. На рисунке 18 представлена форестдиаграмма распределения относительных рисков (RR) для неуправляемых факторов в реализации ВБНК. Наибольшим весом в этой группе стал фактор принадлежности к мужскому полу $RR=4,055$ [95% ДИ: 3,635-4,525] при исключении влияния реализации репродуктивной функции женщин. Одновременно с этим принадлежность к женскому полу в популяции в целом создает умеренный по силе относительный риск ВБНК $RR=2,268$ [95% ДИ: 2,164-2,377]. Последнее в полной мере коррелирует с общим трендом ранее представленных эпидемиологических исследований. Однако, забегая вперед, нужно уточнить, что у женщин в группе частично управляемых факторов риска большую роль в возникновении заболевания играет фактор беременности и родов. Среди мужского населения обращает на себя внимание степень влияния фактора – рост выше медианного значения $RR=2,563$ [95% ДИ: 2,395-2,743].

Таблица 15 – Относительные риски для неуправляемых факторов риска развития ВБНК

№ п/п	Фактор риска	RR, 95% ДИ	5% выпадающий квантиль для RR	Сила связи
1.	Семейный анамнез ВТЭО	2,170 [1,963-2,399]	2,170 [2,051-2,289]	++
2.	Мужской пол vs нерожавшие женщины	4,055 [3,635-4,525]	4,055 [3,925-4,186]	+++
3.	Рост выше медианы 175,4 см среди мужчин	2,563 [2,395-2,743]	2,563 [2,483-2,644]	++
4.	Женский пол	2,268 [2,164-2,377]	2,268 [2,212-2,324]	++
5.	Клинические баллы НДСТ Т.Ю. Смольновой (2003) выше моды	1,742 [1,668-1,819]	1,742 [1,690-1,793]	+
6.	Наследственность	1,760 [1,671-1,853]	1,760 [1,698-1,821]	+
7.	Общий оксипролин выше медианы	1,523 [1,460-1,590]	1,523 [1,473-1,574]	+
8.	Не-0 группа крови по системе АВ0	1,402 [1,341-1,466]	1,402 [1,349-1,455]	+
9.	Рост ниже медианы 165,3 см среди женщин	1,079 [1,019-1,143]	1,079 [1,011; 1,148]	+
10.	Аллергия	1,016 [0,962-1,073]	1,016 [0,951; 1,081]	
	Итого по группе	1,958 [0,962-4,525]		

+	1 квантиль (низкий риск)	[0,962; 1,853]
++	2 квантиль (умеренный риск)	[1,853; 2,744]
+++	3 квантиль (высокий риск)	[2,744; 3,634]



Рисунок 18 – Форест-диаграмма распределения RR для неуправляемых факторов риска реализации ВБНК в популяции

Попытаться объяснить связь риска развития ВБНК у мужчин с высоким ростом можно через патогенез заболевания. Возможно, что объем (масса) циркулирующей крови и в первую очередь сила тяжести столба жидкости в венах

нижних конечностей у лиц с высоким ростом больше по сравнению с низкорослыми. Женщины в популяции имеют меньшие параметры роста по сравнению с мужчинами, видимо, по этой же причине мы видим, что фактор роста среди женщин не играет существенной роли в реализации ВБНК $RR=1,079$ [95% ДИ: 1,019-1,143]. Оценку силы связи между фактором риска семейного анамнеза ВТЭО и ВБНК ($RR=2,170$ [95% ДИ: 1,963-2,399]) необходимо давать с поправкой на субъективность получения сведений о факте ВТЭО из истории жизни больного. Подобные сведения о пациенте в нашем исследовании далеко не всегда имели документальное подтверждение.

В данной группе обращает на себя внимание слабый вес как фактор риска развития ВБНК, который имеют обстоятельства, связанные с наследственностью $RR=1,760$ [95% ДИ: 1,671-1,853]. Объяснение такому обстоятельству можно найти в высокой распространенности самой болезни в популяции, сложностями в оценках истинного положения дел о присутствии отягощенного по варикозной болезни анамнеза из-за отсутствия объективной системы учета события. По этой причине можно говорить о низкой релевантности значений релятивистского риска в оценке связи между анализируемыми событием и последствиями. Фактор наличия каких-либо аллергических реакций с учетом значений 5% выпадающего квартиля для RR не имеет связи с риском реализации заболевания.

Группа частично управляемых факторов риска (таблица 16, рисунок 19) включает в себя социально-биологические и медицинские риски.

Самым сильным фактором в этой группе и в целом среди всех исследуемых факторов риска развития ВБНК является беременность и первые роды среди женской части населения $RR=4,465$ [95% ДИ: 3,987-5,001]. С учетом того, что повторные беременности и роды у женщин имеют уже небольшой вес в реализации болезни ($RR=1,221$ [95% ДИ: 1,152-1,294]), можно предположить, что беременность и роды могут играть роль "пускового механизма", вызывающего заболевание.

Таблица 16 – Относительные риски для частично управляемых факторов риска развития ВБНК

№ п/п	Фактор риска	RR, 95% ДИ	5% выпадающий квантиль для RR	Сила связи
1.	Астма бронхиальная	2,944 [2,604-3,328]	2,944 [2,798-3,089]	++
2.	ОНМК	2,906 [2,447-3,452]	2,906 [2,702-3,111]	++
3.	Личный анамнез ВТЭО	2,853 [2,612-3,116]	2,853 [2,748-2,958]	++
4.	Перелом костей нижних конечностей (анамнез)	2,099 [1,892-2,330]	2,099 [1,976-2,223]	++
5.	Беременность и первые роды среди женского пола	4,465 [3,987-5,001]	4,465 [4,330-4,600]	+++
6.	Диабет	1,689 [1,540-1,852]	1,689 [1,579-1,798]	+
7.	Грыжи вентральные	1,600 [1,481-1,729]	1,600 [1,508-1,692]	+
8.	Геморрой	1,219 [1,153-1,289]	1,219 [1,153-1,286]	+
9.	Повторные беременность и роды среди женского пола	1,221 [1,152-1,294]	1,221 [1,152-1,290]	+
10.	Эпилептические припадки	1,084 [0,804-1,461]	1,084 [0,728-1,439]	
	Итого по группе	2,208 [0,804-5,001]		

+	1 квантиль (низкий риск)	[0,804-1,853]
++	2 квантиль (умеренный риск)	[1,853-2,902]
+++	3 квантиль (высокий риск)	[2,902-3,951]

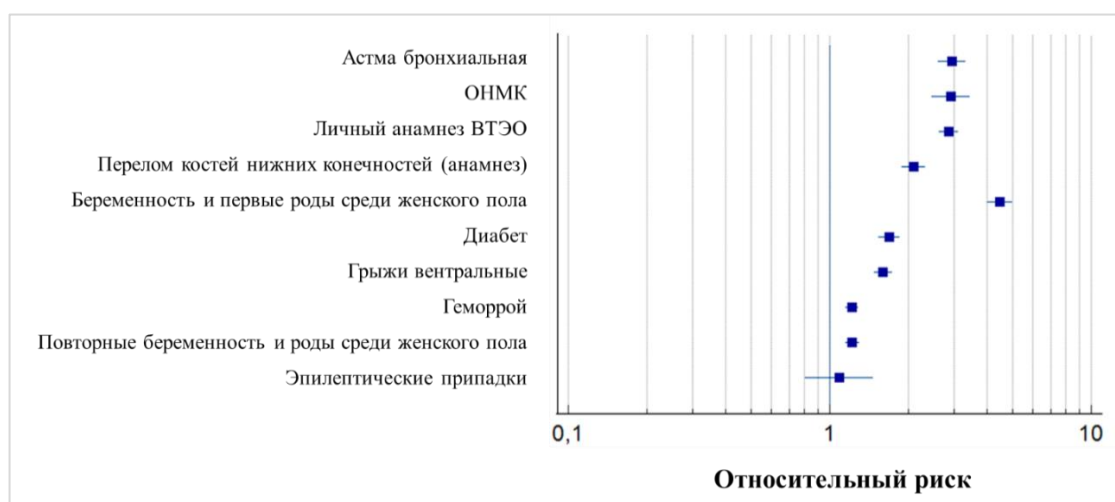


Рисунок 19 – Форест-диаграмма распределения RR для частично управляемых факторов риска реализации ВБНК в популяции

Анализ коморбидного фона в иерархии факторов риска выявил ряд интересных закономерностей. Такие заболевания как вентральная грыжа RR=1,600 [95% ДИ: 1,481-1,729] и геморрой, с которыми у ВБНК через событие неспецифической дисплазии соединительной ткани можно допустить наличие связи, в нашем исследовании не продемонстрировали искомой закономерности,

вытекающей из общих патогенетических событий. В то же время, как оказалось, бронхиальная астма имеет более сильную связь с ВБНК. В патогенезе последней, как известно, важную роль играет веноспецифическое воспаление [22, 314]. В реализации бронхиальной астмы неспецифическое воспаление в стенке бронха также имеет достаточно сильное влияние. Возможно, в этом общем для двух заболеваний событии или его предпосылках и кроется объяснение регистрируемой силы связи.

Острое нарушение мозгового кровообращения, личный и семейный анамнез тромботических событий (ВТЭО) как факторы риска показали среднего уровня связь с ВБНК. Очевидно, общей для этих факторов предпосылкой может служить нарушение гемостаза. Венозное тромботическое событие у ближайших родственников может оказаться предиктором наследственной тромбофилии. К неуправляемым факторам риска ВБНК относится не-0 группа крови $RR=1,402$ [95% ДИ: 1,341-1,466], наличие которой в нашем исследовании показало небольшое по силе положительное влияние на реализацию ВБНК. Считается, что не-0 группа крови удваивает риск все тех же венозных тромботических событий. Таким образом, можно допустить, что нарушение гемостаза и ВБНК могут оказаться связанными событиями [184, 249], в том числе на генетическом уровне [368, 370].

Эпилепсия и указания на приступы эпилептических припадков в анамнезе на основании статистических расчетов 5% выпадающего квартиля для RR не могут быть отнесены к фактору, от которого зависит реализация ВБНК.

Со временем наблюдается модификация спектра факторов риска и возникновение их новых вариаций, воздействующих на население. Современный период характеризуется отчетливой тенденцией смещения акцентов от факторов биологического и медицинского происхождения в сторону социально-экономических детерминант. Последние приобретают особую значимость благодаря их потенциальной управляемости и возможности целенаправленной коррекции. В ходе работы было изучено 8 управляемых факторов риска (таблица 17) и выявлено, что 4 из них имеют сильную связь с реализацией ВБНК: работа стоя более 5 часов в день $RR=3,381$ [95% ДИ: 3,241-3,527]; прием эстроген-

гестагенов более 1 г. RR=2,736 [95% ДИ: 2,434-3,076]; тяжелый труд RR=2,342 [95% ДИ: 2,222-2,469]; работа сидя более 5 часов в день 2,356 [95% ДИ: 2,259-2,457] (рисунок 20) [86]. Ожирение и избыточный вес как факторы риска в нашем исследовании в отличие от других научных работ не продемонстрировали значимой связи с наступлением события ВБНК: относительные риски соответственно составили 1,160 [95% ДИ: 1,105-1,218] и 1,064 [95% ДИ: 1,014-1,115].

Особенности образа жизни, связанные с территорией проживания в городе или в сельской местности, по результатам статистических расчетов, 5% выпадающего квантиля для RR не позволяют говорить о сколько-нибудь существенном влиянии такого события на реализацию болезни.

Таблица 17 – Относительные риски для частично управляемых факторов риска развития ВБНК

№ п/п	Фактор риска	RR, доверительный интервал 95%	5% выпадающий квантиль для RR	Сила связи
1.	Работа стоя более 5 часов в день	3,381 [3,241-3,527]	3,381 [3,331-3,431]	+++
2.	Прием эстроген-гестагенов более 1 г.	2,736 [2,434-3,076]	2,736 [2,597-2,875]	+++
3.	Тяжелый труд	2,342 [2,222-2,469]	2,342 [2,280-2,405]	+++
4.	Работа сидя более 5 часов в день	2,356 [2,259-2,457]	2,356 [2,306-2,406]	+++
5.	Курение	1,211 [1,155-1,270]	1,211 [1,154-1,267]	+
6.	ИМТ 30 и более (ожирение)	1,160 [1,105-1,218]	1,160 [1,102-1,218]	+
7.	ИМТ 25-30 (избыточный вес)	1,064 [1,014-1,115]	1,064 [1,007-1,120]	+
8.	Городское население	1,015 [0,962-1,071]	1,015 [0,951-1,078]	
	Итого по группе	1,908 [0,962-3,527]		

+	1 квантиль (низкий риск)	[0,962-1,603]
++	2 квантиль (умеренный риск)	[1,603-2,245]
+++	3 квантиль (высокий риск)	[2,245-2,886]

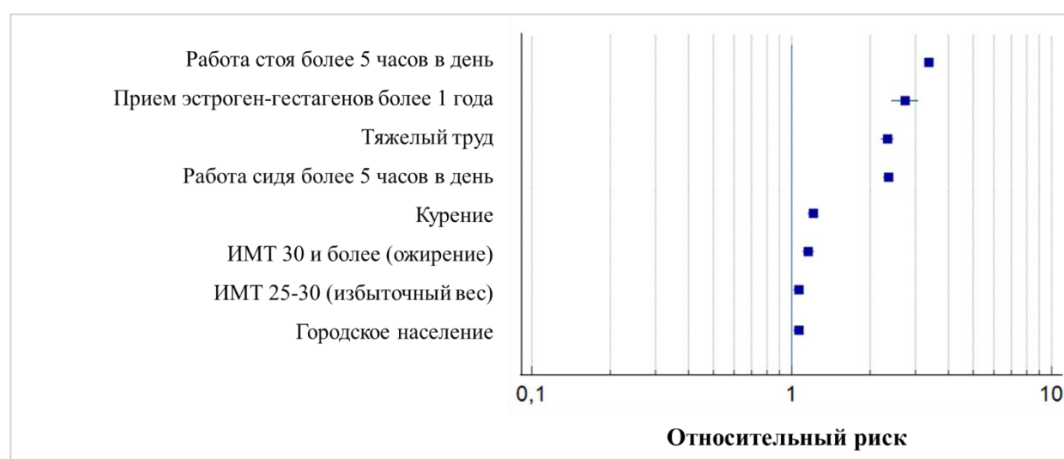


Рисунок 20 – Форест-диаграмма распределения RR для управляемых факторов риска реализации ВБНК в популяции

В ходе анализа силы связи факторов риска с событием ВБНК по результатам статистических расчетов 5% выпадающего квартиля для релятивистских рисков в каждой из групп исключены по одному фактору, не оказывающему сколько-нибудь существенного влияния на реализацию болезни среди населения исследуемой территории. В результате общее количество исследуемых факторов сократилось до 25.

Систематизация факторов риска в представленном исследовании с применением элементов эпидемиологической методологии может быть расширена и дополнена иными категориями, однако фундаментальные принципы сохраняют свою актуальность – это стратификация групп факторов, способных оказать влияние на распространенность патологических состояний в конкретной популяционной выборке [86].

При формировании комплекса профилактических и контролирующих мероприятий в отношении заболеваемости варикозной болезнью нижних конечностей необходимо принимать во внимание весь спектр факторов, их взаимную интеграцию, включая кумулятивный эффект их воздействия на инициацию и прогрессирование патологического процесса [86].

3.6. Оценка вероятности развития варикозной болезни в популяции

Для полного понимания роли факторов риска в развитии ВБНК помимо силы связи между фактором риска и наступлением события болезни важным представляется анализ относительных шансов наступления заболевания под влиянием конкретного фактора. Так шанс ВБНК у мужской части населения (рисунок 21) в 4 раза выше по сравнению с группой, состоящей из нерожавших женщин (OR=4,088 [95% ДИ: 3,662-4,563]), и в 2 раза выше, чем среди всех женщин в популяции: OR=2,283 [95% ДИ: 2,178-2,393]. Отнесение мужчин к группе риска по заболеваемости ВБНК имеет важное практическое значение. Равно как важно учитывать и то обстоятельство, что среди мужчин высокий рост, повышает шанс заболевания ВБНК в 2,58 раза. При этом среди женской части населения рост как фактор риска не имеет такого важного эпидемиологического значения, либо его роль нивелируется влиянием более сильного события, такого как беременность и роды.

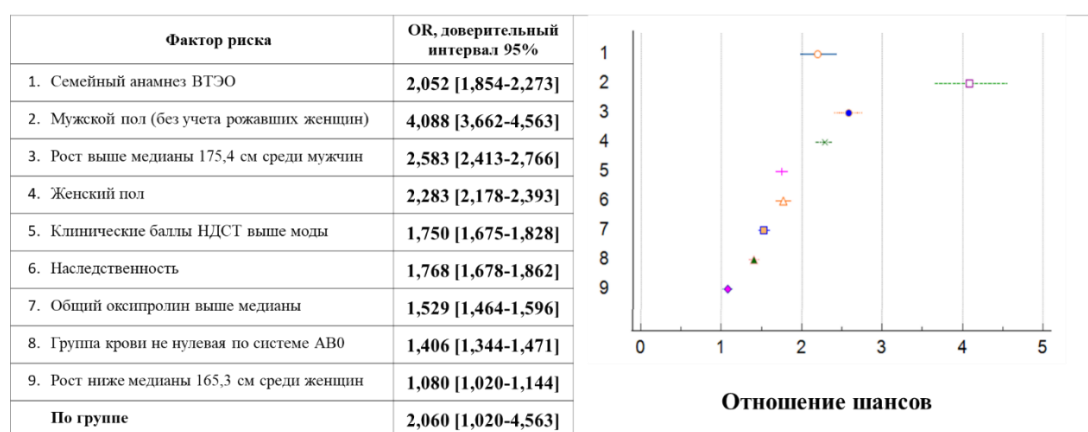


Рисунок 21 – Форест-диаграмма распределения шансов реализации ВБНК под воздействием неуправляемых факторов риска

Согласно результатам настоящего исследования, генетически обусловленные факторы, такие как отягощенный по ВБНК анамнез и неспецифическая дисплазия соединительной ткани, продемонстрировали относительно умеренные значения отношения шансов – OR = 1,768 [95% ДИ:

1,678–1,862] и $OR = 1,750$ [95% ДИ: 1,675–1,828] соответственно. Хотя эти показатели свидетельствуют о повышении шансов заболевания на 77% и 75%, они уступают по значимости ряду других факторов, таких как беременность и первые роды у женщин ($OR = 4,503$ [95% ДИ: 4,019–5,045]), мужской пол по сравнению с нерожавшими женщинами ($OR = 4,088$ [95% ДИ: 3,662–4,563]) и работа стоя более 5 часов в день ($OR = 3,432$ [95% ДИ: 3,288–3,583]). Тем не менее, учитывая высокую распространенность этих генетически детерминированных признаков в популяции, их совокупное влияние может быть значительным за счет кумулятивного эффекта [86].

В группе частично управляемых факторов риска (рисунок 22) обращают на себя внимание события, связанные с беременностью и первыми родами, которые увеличивают шанс возникновения болезни в 4-5 раз (ДИ=95%). Однако повторные беременности в группе здоровых женщин увеличивают вероятность развития болезни всего на 22%. Такая оценка значения реализации репродуктивной функции у женщин в развитии варикозной болезни принципиально может менять подходы к профилактике и лечению ВБНК.

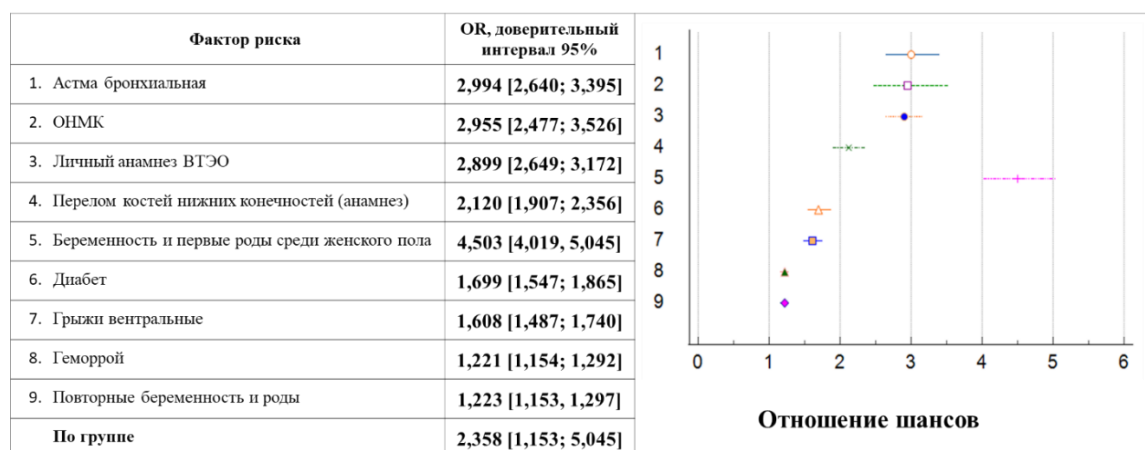


Рисунок 22 – Форест-диаграмма распределения шансов реализации ВБНК под воздействием частично управляемых факторов риска

Пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как ventральная грыжа и геморрой, имеют относительно небольшой шанс ВБНК в 60% и 22% соответственно. У пациентов с бронхиальной астмой или пациентов, перенесших

ОНМК или ВТЭО, примерно в 3 раза больше шанс развития варикозной болезни. Оценка роли сопутствующих заболеваний затруднена по причине сложности установления в хронологическом порядке последовательности таких событий, включая саму варикозную болезнь. По этой причине эти коморбитные состояния при разработке системы профилактических мероприятий могут учитываться в качестве предикторов как самой болезни, так и связанных с болезнью событий: прогрессирование, развитие рецидива. Аналогичным образом следует относиться к фактору травмы конечностей. Переломы нижних конечностей в нашем исследовании продемонстрировали увеличение шанса ВБНК в 2 раза с 95% доверительным интервалом OR от 1,907 до 2,356.

Группа управляемых факторов риска в сравнении с остальными факторами оказалась минимальной (рисунок 23).

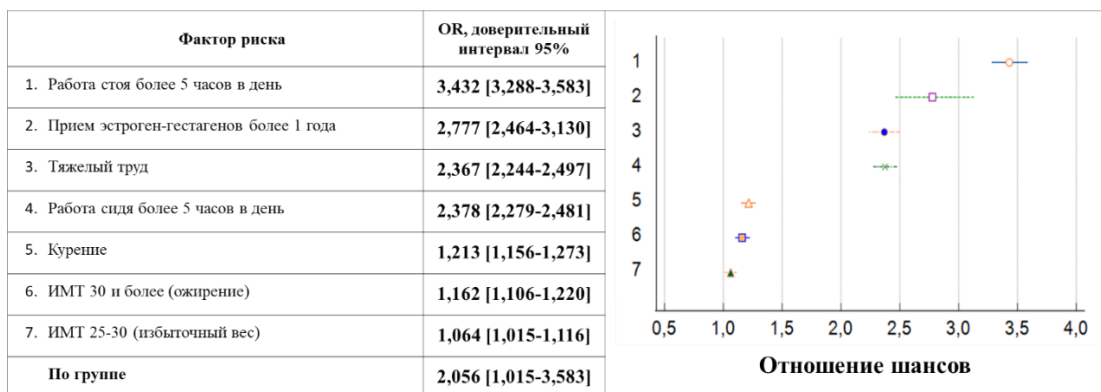


Рисунок 23 – Форест-диаграмма распределения шансов реализации ВБНК под воздействием управляемых факторов риска

Приведенные в этой группе факторы риска ВБНК связаны, прежде всего, с образом жизни и социально-экономическими условиями существования человека в современном обществе, характером труда. Причем, в отличие от других групп, больше половины управляемых факторов риска, имея максимальный вес в группе, увеличивают шансы заболевания каждый по отдельности более чем в 2 раза. Это, в свою очередь, позволяет строить оптимистичные прогнозы о возможности повлиять на заболеваемость ВБНК через действенные инструменты профилактики. Максимальным оказывается влияние на заболеваемость статических нагрузок,

связанных со стоячей работой более 5 ч в день, которые увеличивают шанс возникновения болезни более чем в 3 раза: OR=3,432 [95% ДИ: 3,288-3,583], сам по себе тяжелый труд и сидячая работа более 5 часов в день соответственно в 2,367 [95% ДИ: 2,244-2,497] и в 2,378 [95% ДИ: 2,279-2,481] раза. Прием женщинами гормональных препаратов женских половых гормонов более 1 г. как фактор риска варикозной болезни отличается широким диапазоном 95% доверительного интервала, одновременно демонстрируя высокие показатели отношения шансов OR=2,777 [2,464-3,130]. Ожирение и лишний вес прибавляют шансы заболевания всего на 16% и 6% соответственно и оказываются в иерархии факторов риска даже ниже, чем курение (21%), что в нашем исследовании оказалось неожиданным результатом, не согласуется с данными ранее опубликованных эпидемиологических исследований.

При сравнительном анализе суммарного шанса реализации ВБНК по каждой из групп факторов риска оценивали среднее значение OR, которое оказалось в каждом из страт больше 2. Это указывает, примерно, на одинаковый суммарный вес каждой группы факторов на шансы реализации болезни в популяции. Однако частично управляемые факторы риска немного доминируют исключительно за счет сильного влияния на заболеваемость ВБНК беременности и родов у женщин, в то время как управляемые – показывают в большей степени свойство однородности [90].

3.7. Резюме

Таким образом, на основании метаанализа данных о превалентности варикозной болезни, полученных из годовых отчетов государственных медицинских учреждений Ярославской области за период 2011–2019 гг., при стабильной численности взрослого населения, зафиксировано постепенное снижение распространенности заболевания с 1,06% до 0,84% – на 20,8% за девятилетний период. Одновременно в 2020 году было зарегистрировано резкое снижение заболеваемости ВБНК на 31%, что, по всей вероятности, обусловлено

воздействием значимого социально-биологического фактора – пандемии COVID19 [103].

Анализ данных по превалентности ВБНК за десятилетний период в пяти муниципальных образованиях Ярославской области выявил не только тенденцию к снижению показателей, но и статистическую неоднородность выборок как по территориям, так и по годам. В то же время, метаанализ сведений от крупных негосударственных медицинских учреждений, применяющих малоинвазивные технологии, продемонстрировал противоположную динамику – рост зарегистрированных случаев ВБНК в 3,4 раза (с 441 до 1500 пациентов) за 2011–2019 гг. Несмотря на это, совокупная выявляемость заболевания в государственной и частной системе здравоохранения региона оставалась стабильной: 1,1% в 2011 году и 0,99% в 2019 году. В условиях пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.) значение негосударственного сектора в структуре специализированной помощи пациентам с ВБНК значительно возросло [85, 103].

Результаты тестов на гетерогенность и предвзятость метаанализа статистических данных по распространенности и заболеваемости ВБНК, собранных за различные периоды и на разных административных территориях Центрального федерального округа РФ, а также выявленные расхождения между официальной статистикой и результатами предшествующих исследований подчеркивают необходимость усовершенствования системы диагностики и раннего выявления ВБНК у взрослого населения.

Проведенный клинико-эпидемиологический анализ позволил идентифицировать 28 наиболее значимых факторов риска развития заболевания. Наибольшие популяционные доли риска были зафиксированы для следующих факторов: беременность и первые роды ($AR=0,84$; $ARp=0,63$; $AF(AE)\%=77,6$; $AFp\%=72,1$), мужской пол ($AR=0,79$; $AF(AE)\%=75,34$; $ARp=0,62$; $AFp\%=70,36$), высокий рост у мужчин ($AR=0,77$; $ARp=0,38$; $AF(AE)\%=60,99$; $AFp\%=43,8$), женский пол ($AR=0,66$; $ARp=0,36$; $AF(AE)\%=55,91$; $AFp\%=40,57$), наследственность ($AR=0,44$; $ARp=0,3$; $AF(AE)\%=43,18$; $AFp\%=34,3$), работа стоя более 5 часов в день ($AR=1,49$; $ARp=0,25$; $AF(AE)\%=70,42$; $AFp\%=28,23$), а также

сидячая работа свыше 5 часов в день ($AR=0,9$; $AR_p=0,22$; $AF(AE)\%=57,56$; $AF_p\%=24,52$). Все эти факторы представляют собой значимые детерминанты роста заболеваемости ВБНК в условиях современного общества [86].

Анализ релятивистских рисков для 28 ключевых факторов, ассоциированных с развитием ВБНК, наряду с выявлением сильных детерминант заболевания, позволил установить и малозначимые события. Так, наличие в анамнезе аллергических реакций, эпилептических припадков, а также факт проживания в сельской местности, согласно результатам расчета 5% выпадающего квартиля для RR, не показали существенной связи с реализацией ВБНК и были исключены из перечня значимых факторов риска.

Существенный вес в реализации варикозной болезни продемонстрировали по одному из событий в группах неуправляемых и частично управляемых факторов риска, в том числе беременность и первые роды среди женской части населения $RR=4,47$ [95% ДИ: 3,99-5,0]. В то же время из гендерных факторов риска принадлежность к мужскому полу при условии исключения влияния репродуктивной функции у женщин оказала значительно сильное влияние на возникновение ВБНК, с релятивистским риском в 4,06 [95% ДИ: 3,64-4,53].

В группе управляемых факторов риска сразу 4 из 8 событий стали существенными в реализации ВБНК – работа стоя более 5 часов в день $RR=3,38$ [95% ДИ: 3,24-3,53]; прием эстроген-гестагенов более 1 г. $RR=2,74$ [95% ДИ: 2,43-3,08]; тяжелый труд $RR=2,34$ [95% ДИ: 2,22-2,5]; работа сидя более 5 часов в день 2,36 [95% ДИ: 2,26-2,46]. Неожиданными оказались данные о значительной по силе связи высокого роста у мужчин с развитием варикозной болезни ($RR=2,56$ [95% ДИ: 2,4-2,74]). В то же время ожирение ($RR=1,16$ [95% ДИ: 1,11-1,22]) и избыточный вес $RR=1,06$ [95% ДИ: 1,01-1,12]) как факторы риска не продемонстрировали существенного влияния на развитие ВБНК.

Фактор наследственности, неспецифическая дисплазия соединительной ткани в нашем исследовании продемонстрировали на фоне остальных событий более скромные результаты влияния на реализацию болезни: $OR=1,77$ [95% ДИ: 1,68-1,86] и $OR=1,75$ [95% ДИ: 1,68-1,83] соответственно. Высокими оказались

значения отношения шансов реализации ВБНК при бронхиальной астме $OR=3$ [95% ДИ: 2,64-3,4], остром нарушении мозгового кровообращения $OR=2,96$ [95% ДИ: 2,48-3,53] и личном анамнезе венозных тромбоэмболических осложнений $OR=2,9$ [95% ДИ: 2,65-3,17]. Равно как ожирение и лишний вес увеличивают шансы заболевания всего на 16% и 6% соответственно и это в иерархии факторов риска даже ниже, чем курение (21%).

ВБНК представляет собой многофакторную патологию, развитие которой обусловлено совокупным влиянием двух и более факторов риска. Снижение воздействия любого из них способно повлиять на распространенность заболевания. Наиболее часто встречаются неуправляемые и частично управляемые факторы, устранение которых затруднено или невозможно. Однако их влияние на здоровье населения может быть снижено за счет повышения общей резистентности организма. Подобная стратегия, основанная на научно обоснованных подходах, может быть использована для профилактики рецидивов и замедления прогрессирования болезни. Проведение скрининга и радикального лечения ВБНК, особенно в группах высокого риска развития хронической венозной недостаточности классов С3–С4, имеет важное значение в контексте общественного здравоохранения [86].

ГЛАВА 4. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ СИСТЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

4.1. Разработка программы скрининга варикозной болезни нижних конечностей

Результаты клинико-эпидемиологической фазы данного научного исследования стали основой для разработки оригинальной скрининговой модели на детекцию ВБНК, реализованной в виде анкетирования (таблица 18).

Таблица 18 – Независимые предикторы оригинальной модели скрининга

Имя независимой переменной	Анкетные данные	Значение
X ₁	Пол	101 – мужской 102 – женский
X ₂	Возраст, лет	101 – 18-44 102 – 45-59 103 – 60-74 104 – 75 и старше
X ₃	Индекс массы тела, кг/м ²	101 – менее 25 102 – 25-29,99 – избыточный вес 103 – 30 и более – ожирение
X ₄	Наличие у себя на н/к выпуклых крупных узловатых сосудистых образования	101 – нет 102 – да
X ₅	Наличие у себя на н/к кожных высыпаний, пятен и язв	
X ₆	Наличие у себя ощущений тяжести, отеков, болей в н/к	
X ₇	Варикозная болезнь у близких родственников	
X ₈	Операции по поводу варикозной болезни у близких родственников	
X ₉	Курение и / или лишний вес и / или гиподинамия	
X ₁₀	Прием препаратов, содержащих женские половые гормоны более 1 г.	
X ₁₁	Беременность в настоящее время	

Структура анкеты представлена серией вопросов, генерирующих независимые категориальные переменные, служащие предикторами для

последующего включения в мультивариантную модель, позволяющую прогнозировать вероятность наступления события, представленного бинарной зависимой переменной.

В рамках предложенного диагностического тестирования определены следующие приоритетные задачи:

1. Первичная оценка результативности скрининговой программы в аспекте ее способности к детекции заболевания на ранней стадии развития.

2. На среднесрочном этапе – выделение группы пациентов, потенциально являющихся субъектами для проведения радикального хирургического вмешательства.

3. На долгосрочном (прогностическом) уровне – формирование прогностических моделей касательно вероятности возникновения рецидива патологического процесса после осуществления оперативного лечения (таблица 19).

Таблица 19 – Целевые события оригинальной скрининговой модели (n=117)

Уровень решаемой задачи	Целевое событие / бинарные зависимые переменные	Число случаев
I	Варикозная болезнь нижних конечностей	73
II	Готовность к радикальному хирургическому лечению	32
III	Рецидив ВБНК	7

Помимо технологических аспектов, успешная реализация скрининга неразрывно связана с эффективной организацией и менеджментом программ на популяционном уровне. В пилотном режиме опробованы разные формы организации скрининг-анкетирования:

1. Онлайн-сервис "Яндекс Формы" для создания опросов, анкет, тестов и других типов форм от компании ООО "Яндекс", г. Москва (ИНН: 7736207543) по ссылке <https://forms.yandex.ru/> или QR-коду;

2. Виртуальный бот в российской социальной сети ВКонтакте (международное название: VK) [https://vk.com/ ooo "В Контакте"](https://vk.com/ooo_vk_kontakte) (ИНН: 7842349892);

3. На бумажных носителях.

Приглашение к анкетированию организовывалось в момент обращения человека за любой медицинской помощью или советом специалиста. Потенциально такая форма скрининга могла бы быть реализована при организации первичной медико-санитарной помощи. Заполнение электронных форм предлагалось выполнить посредством личных мобильных устройств.

В случаях применения электронных сервисов столкнулись с высоким процентом отказов среди респондентов от приглашения пройти диагностический тест (до 80%). Возможно, это связано с неготовностью большинства респондентов использовать для скрининга электронные инструменты из-за возникающих технических сложностей. Следует отметить, что медиана возраста участников составила в группах 48 и 54 лет (таблица 20).

Таблица 20 – Количество отказов среди респондентов от скрининга

Формат анкетирования	n	Возраст, лет			Отказы от скрининга	
		Me	Размах	(Q1-Q3)	абс.	%
Цифровые сервисы:						
Яндекс формы	136	54	21-84	43-64	102	75
ВКонтакте	99	48	19-78	38-61	79	79,8
Бумажный носитель:						
Самостоятельно	117	51	22-79	39-65	3	2,6
В присутствии интервьюера						
– средний медицинский персонал	54	49	21-67	40-59	1	1,9
– врач	72	50	20-73	41-62	0	-

Проведение анкетирования на бумажных носителях оказалось более эффективной формой реализации данной медицинской диагностической технологии (МДТ) – процент отказов 2,6.

Личное анкетирование проводилось в присутствии интервьюера, который задает вопросы респонденту и записывает его ответы. Этот метод оказался наиболее эффективным по охвату, однако он требует значительных временных и финансовых затрат.

Проведена оценка качества и эффективности предложенной оригинальной модели скрининга с расчетом основных операционных (рабочих) характеристик данного диагностического теста [10, 51].

Предложенная модель скрининга показала приемлемую дискриминационную способность по детекции заболевания. Из 100 больных у 59 определялся положительный результат скринингового теста на ВБНК, и одновременно из 100 не больных у 85 он показал отсутствие болезни (таблица 21). В то же время в оценках качества данного диагностического теста следует сделать поправку на фактор высокой распространенности ВБНК в популяции. В таком случае наибольший вес среди основных рабочих характеристик ДМТ имеют такие критерии, как специфичность и предсказательная ценность отрицательного результата. И в данной части предложенный скрининговый инструмент имеет уже более значимый клинически результат: 85,71% [95% ДИ: 63,1-99,6] и 99,5% [95% ДИ: 99,3-99,7] соответственно.

Таблица 21 – Оценка эффективности программы скрининга по детекции ВБНК

Показатель	Значение	Границы 95%-го ДИ	
		левая	правая
чувствительность (Se), %	59,09	49,3	68,4
специфичность (Sp), %	85,71	63,1	99,6
предсказательная ценность положительного результата (+PV), %	80	73,6	90,5
предсказательная ценность отрицательного результата (-PV), %	99,5	99,3	99,7
отношение правдоподобия положительного результата теста (+LR)	4,14	0,67	25,56
отношение правдоподобия отрицательного результата теста (-LR)	0,48	0,33	0,7
индекс Юдена J	44,8	42,6	68
диагностическая эффективность теста (точность) (Acc), %	72,4	56,2	84
сводный прогнозный индекс (PSI), %	79,5	74,3	90,2

В условиях высокой распространенности заболевания в популяции важным на этапе скрининга является выявление факторов, которые реализуют неблагоприятный сценарий течения болезни и потенциально обнаруживают те формы и случаи заболевания, при которых хирургическое лечение является существенным. При оценке качества разработанного диагностического теста в данном аспекте скрининг показал большую значимость основных его рабочих характеристик: чувствительность и специфичность составили соответственно 63,54% [95% ДИ: 58,4-88,4] и 87,44% [95% ДИ: 67,3-99,7] (таблица 22).

Таблица 22 – Оценка эффективности программы скрининга пациентов с ВБНК, нуждающихся в хирургическом лечении

Показатель	Значение	Границы 95%-го ДИ	
		левая	правая
чувствительность (Se), %	63,54	58,4	88,4
специфичность (Sp), %	87,44	67,3	99,7
предсказательная ценность положительного результата (+PV), %	81	75,8	94,3
предсказательная ценность отрицательного результата (-PV), %	93,4	79,8	98,8
отношение правдоподобия положительного результата теста (+LR)	5,18	2,54	26,33
отношение правдоподобия отрицательного результата теста (-LR)	0,78	0,46	0,89
индекс Юдена J	50,98	25,7	88,1
диагностическая эффективность теста (точность) (Acc), %	75,49	62,85	94,05
сводный прогнозный индекс (PSI), %	74,4	65,7	93,1

Оригинальная скрининговая модель продемонстрировала потенциал в прогнозировании вероятности рецидива ВБНК после хирургического вмешательства. Диагностическая эффективность теста, оцененная с помощью статистических методов, составила 86,47% с доверительным интервалом 95% в диапазоне от 64,9% до 96%. Из 100 прооперированных пациентов с ВБНК, у которых эффект от хирургического лечения оказался надежным, у 96 тест показал отсутствие риска развития рецидива заболевания. Однако чувствительность МДТ

по данному критерию составила 77,38% с доверительным интервалом 95% в диапазоне от 55,6% до 92,2%, что указывает на необходимость дальнейшего изучения и совершенствования диагностической модели для повышения ее прогностической ценности (таблица 23).

Таблица 23 – Оценка эффективности программы скрининга ВБНК в долгосрочной перспективе

Показатель	Значение	Границы 95%-го ДИ	
		левая	правая
чувствительность (Se), %	77,38	55,6	92,2
специфичность (Sp), %	95,56	74,2	99,8
предсказательная ценность положительного результата (+PV), %	65,68	57,3	95,1
предсказательная ценность отрицательного результата (-PV), %	97,64	85,3	98,4
отношение правдоподобия положительного результата теста (+LR)	6,32	3,77	28,29
отношение правдоподобия отрицательного результата теста (-LR)	0,91	0,54	0,98
индекс Юдена J	72,94	29,8	92
диагностическая эффективность теста (точность) (Acc), %	86,47	64,9	96
сводный прогностический индекс (PSI), %	63,32	52,6	93,5

Таким образом, оценка диагностического теста по 3 решаемым задачам позволила выявить ключевой пункт, который может быть использован для оптимизации диагностического алгоритма. Стратификация пациентов на этапе скрининга в группу, потенциально ориентированную на инвазивное лечение, может способствовать оптимизации процесса ранней персонифицированной диагностики ВБНК. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, данное условие является определяющим фактором при принятии решения о целесообразности проведения ультразвукового исследования [22]. Дальнейшее исследование проведено для поиска клинического компонента, позволяющего усилить эффективность данной модели МДТ.

Выполнены отдельные расчеты ключевых операционных характеристик МДТ в разных группах респондентов, стратифицированных по гендерному признаку. Произведено построение уравнения логистической регрессии:

$$\ln(p/(1-p)) = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_i \cdot X_i$$

где p – вероятность наступления бинарного события, X_1, X_2, \dots, X_i – независимые переменные (предикторы), $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_i$ – коэффициенты регрессии, оцениваемые на основе обучающих данных, β_0 – константа [10].

Для мужской выборки был использован редуцированный набор независимых переменных (предикторов), из которого были исключены признаки, характерные для женской части населения (таблица 24).

Таблица 24 – Основные операционные характеристики (коэффициенты) логистической регрессии статистической модели прогнозирования вероятности принятия решения о медицинском вмешательстве для респондентов мужского пола*

Коэффициент регрессии		Стандартная ошибка	Статистика Вальда	ОШ, 95% ДИ
Имя	Значение			
β_0	333,40819	135,52641	6,0521	
β_1	-0,88242	0,61825	2,0371	0,4138 [0,1232-1,3901]
β_2	-0,068359	0,018612	13,4899	0,9339 [0,9005-0,9686]
β_3	-0,036996	0,047587	0,6044	0,9637 [0,8779-1,0579]
β_4	-2,77180	0,67633	16,7961	0,0625 [0,0166-0,2355]
β_5	0,39623	0,58391	0,4605	1,4862 [0,4732-4,6678]
β_6	-0,66185	0,57333	1,3326	0,5159 [0,1677-1,5870]
β_7	-0,16140	0,59281	0,07413	0,8510 [0,2663-2,7197]
β_8	0,62743	0,64262	0,9533	1,8728 [0,5315-6,5993]
β_9	0,23026	0,59017	0,1522	1,2589 [0,3959-4,0028]

Примечание: * ассоциированный критерий (associated criterion) >0,607103919; уровень статистической значимости модели $p < 0,0001$

Такой подход позволил повысить дискриминационную способность диагностического теста, применяемого у мужчин: чувствительность 83,12 [95% ДИ: 72,9-90,7], специфичность 75,00 [95% ДИ: 58,8-87,3], предсказательная ценность положительного результата 86,5 [95% ДИ: 78,8-91,7], предсказательная ценность отрицательного результата 69,8 [95% ДИ: 57,7-79,6], индекс Юдена 0,5812.

В женской выборке полученные результаты свидетельствуют о низкой прогностической ценности положительного значения теста (чувствительность 75,32 [95% ДИ: 64,2-84,4]; предсказательная ценность положительного результата 32,4 [95% ДИ: 19,4-48,7]) и более высокой прогностической ценности отрицательного результата (специфичность 82,50 [95% ДИ: 67,2-92,7]; предсказательная ценность отрицательного результата 96,8 [95% ДИ: 95,2-97,9]). Высокое значение индекса Юдена (0,5782) указывает на достаточную эффективность предсказательной модели для женской популяции.

Коэффициенты для построения уравнения логистической регрессии и прогнозирования вероятности принятия решения о медицинском вмешательстве для респондентов женского пола представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Основные операционные характеристики (коэффициенты) логистической регрессии статистической модели прогнозирования вероятности принятия решения о медицинском вмешательстве для респондентов женского пола*

Коэффициент регрессии		Стандартная ошибка	Статистика Вальда	ОШ, 95% ДИ
Имя	Значение			
β_0	-3428,84792	1309902,46850	0,000006852	
β_1	17,33247	6452,72151	0,000007215	
β_2	-0,065612	0,017895	13,4430	0,9365 [0,9042-0,9699]
β_3	0,030032	0,048101	0,3898	1,0305 [0,9378-1,1324]
β_4	-1,31929	0,51625	6,5307	0,2673 [0,0972-0,7353]
β_5	-0,32266	0,53945	0,3578	0,7242 [0,2516-2,0848]
β_6	0,37380	0,52777	0,5016	1,4533 [0,5165-4,0887]
β_7	0,39550	0,53743	0,5416	1,4851 [0,5180-4,2583]
β_8	1,13195	0,67347	2,8250	3,1017 [0,8286-11,6109]
β_9	-0,42282	0,53380	0,6274	0,6552 [0,2301-1,8653]
β_{10}	-0,78992	0,69262	1,3007	0,4539 [0,1168-1,7641]
β_{11}	17,43610	6452,72147	0,000007302	

Примечание: * ассоциированный критерий (associated criterion) >0,670035227; уровень статистической значимости модели p=0,0001

Анализ ROC-кривой, демонстрирующей значительное отклонение влево от диагональной линии, а также значение площади под кривой (AUC) для мужской и женской выборок 0,855 и 0,834 соответственно, что дополнительно указывает на

достаточную эффективность и прогностическую ценность предложенной диагностической модели.

Статистическая мощность исследования мужской и женской групп составила 77,78% и 78,63% соответственно, что указывает на достаточный объем выборки и достоверность полученных результатов (рисунок 24).

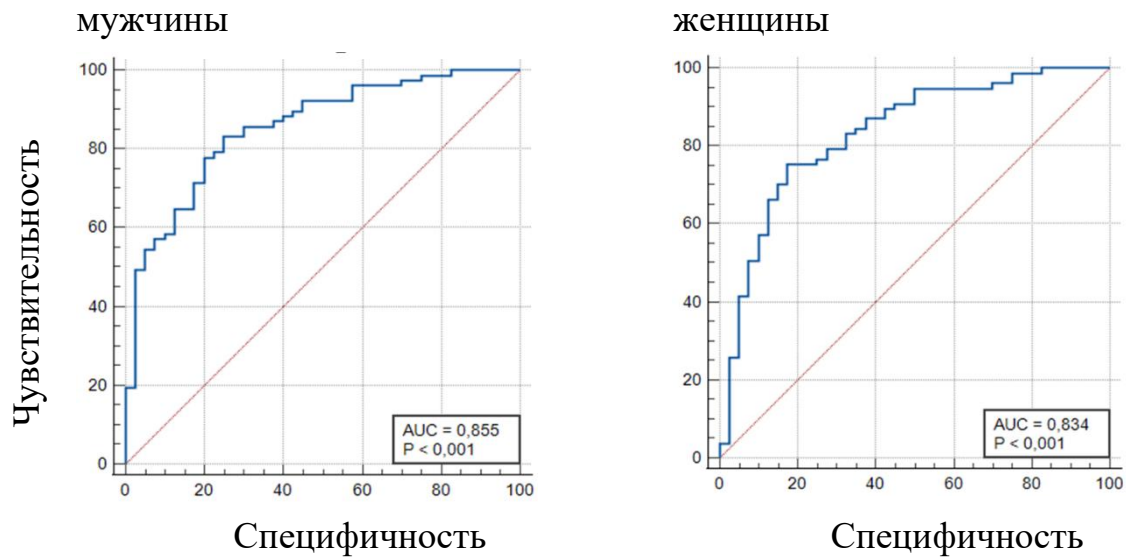


Рисунок 24 – ROC-кривая: определение эффективности скрининговой модели вероятности принятия решения о медицинском вмешательстве по поводу ВБНК в популяции

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что применение метода стратификации выборки по гендерному признаку с последующим построением независимых прогностических моделей для каждой из страт привело к значительному улучшению дискриминационных характеристик диагностического теста. Данный факт подтверждается повышением показателей чувствительности и специфичности теста, а также увеличением площади под ROC-кривой и величиной AUC, что говорит о более точной классификации исследуемых объектов на основе результатов тестирования. Таким образом, стратификационный подход, учитывающий гендерные различия, позволил существенно повысить диагностическую ценность разработанного теста. Уровень статистической

значимости модели в группах мужчин и женщин составил $p < 0,0001$ и $p = 0,0001$ соответственно.

Итоговая оценка необходимости проведения программы скрининга на основе соответствия критериям Вильсона-Джаннера (Wilson-Jungner) [35, 385]:

1. Варикозная болезнь является распространенным заболеванием, что становится важной проблемой общественного здоровья [111, 131, 190, 363, 241, 242, 246, 248, 335, 339];

2. Патогенез варикозной болезни на сегодняшний день достаточно изучен [22];

3. Для болезни характерно медленное прогрессирование и наличие ранней стадии, на которой клинические проявления заболевания минимальны;

4. Своевременное лечение ВБНК на ранних стадиях позволяет эффективно бороться с проблемой ХВН;

5. Скрининговая программа повышает выявляемость варикозной болезни, многие случаи которой остаются недиагностированными из-за низкой обращаемости пациентов;

6. Анализ основных операционных характеристик предложенной модели скрининга показал приемлемость оригинальной медицинской диагностической технологии в отношении детекции заболевания, выявления групп пациентов для хирургического лечения и рисками рецидива заболевания;

7. Предложенная форма скрининга потенциально может охватывать большие группы населения и повышать вероятность выявления пациентов с варикозной болезнью, которые могли бы остаться недиагностированными. С учетом индивидуальных факторов риска и характера течения заболевания могут быть определены оптимальные интервалы между повторными обследованиями.

8. Данная скрининговая модель в диагностическом каскаде обследования пациентов на предмет варикозной болезни является эффективным инструментом раннего выявления и профилактики прогрессирования заболевания. Обеспечение дополнительных диагностических и лечебных вмешательств, потребность в

которых возникает в результате скрининга, способствует улучшению качества жизни пациентов и снижению долгосрочных затрат на здравоохранение [52];

9. Применяемая медицинская технология безопасна, так как не может причинять физического вреда пациентам. Меры по информированию и психологической поддержке пациентов, в том числе, в случае выявления заболевания должны минимизировать психологический стресс. Фиксация факторов риска заболевания, выявление ранних форм болезни, прогнозирование исходов заболевания, своевременное лечение и коррекция факторов риска позволяют повысить качество жизни и предотвратить ущерб от осложнений варикозной болезни [86];

10. Простое тестирование на бумажном носителе в рамках визита к специалисту по любому из поводов по сравнению с прочими медицинскими диагностическими технологиями является наименее затратой медицинской услугой.

Таким образом, данная простая и малобюджетная модель скрининга, основанная на сплошном анкетировании здорового населения в целях выявления лиц с симптомами и факторами риска заболевания в условиях высокой превалентности ВБНК среди взрослого населения, показала достаточную эффективность по отношению к целям по выявлению заболевания и факторов риска. В контексте данного анализа обращает на себя внимание повышенная способность скринингового теста дифференцировать индивидуумов, которым показано хирургическое лечение, и тех, у которых есть риск рецидива. А с учетом минимальных физических и психологических последствий и ущерба от применения данной технологии можно говорить об оптимальном соотношении риска и пользы оригинальной скрининговой модели, особенно когда речь идет о ее широком применении на больших группах населения.

Высокая итоговая оценка 10 из 10 по критериям Вильсона-Джаннера (Wilson-Jungner) позволяет рекомендовать данную модель для практического применения.

4.2. Ранняя диагностика варикозной болезни нижних конечностей

4.2.1. Анализ на основе истории заболевания в аспекте прогнозирования динамики развития варикозной болезни нижних конечностей

В данной части работы проведен комплексный анализ анамнестических, клинических и ультразвуковых данных о пациенте с ВБНК для установления негативных трендов в течении заболевания.

Всего в исследование включено 417 пациентов, проходящих обследование и лечение в амбулаторных условиях в период с 2015 по 2021 гг. (485 нижних конечностей). Женщин среди обследованных было 290 (70 %), мужчин – 127 (30%). Возраст пациентов составил от 19 до 82 лет (медиана 44 лет; Q1-Q3: 36 – 57) [104]. В соответствии с классификацией хронических заболеваний вен CEAP, пациенты имели клинические симптомы: C2 – 54%, C3 – 16%, C4 – 28%, C5 – 1%, C6 – 1% [86].

Критерии включения: пациенты в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом ВБНК классом C2-C6, согласившихся на хирургическое лечение и проходящих хирургическое лечение в бассейне БПВ с использованием в качестве основного метода интервенции ЭВЛО.

Критерии исключения: пациенты, не планирующие хирургическое лечение; пациенты с ПТБ; пациенты в возрасте до 18 лет; пациенты с ВТЭО; пациенты с рецидивом ВБНК; пациенты без рефлюкса по основному стволу БПВ.

Проведен расчет прогностической значимости различных диагностических тестов ВБНК для клинических классов заболевания по классификации CEAP C4-C6. Исследованы классификаторы на основе анамнестических данных, площади и локализации варикозного расширения вен на конечности и ультразвуковых признаков заболевания. В качестве статистического инструмента использован ROC (Receiver Operating Characteristic) анализ.

Принадлежность к мужскому или женскому полу в исследовании не показала прогностической ценности данного признака в расчете вероятности развития трофических нарушений (рисунок 25).

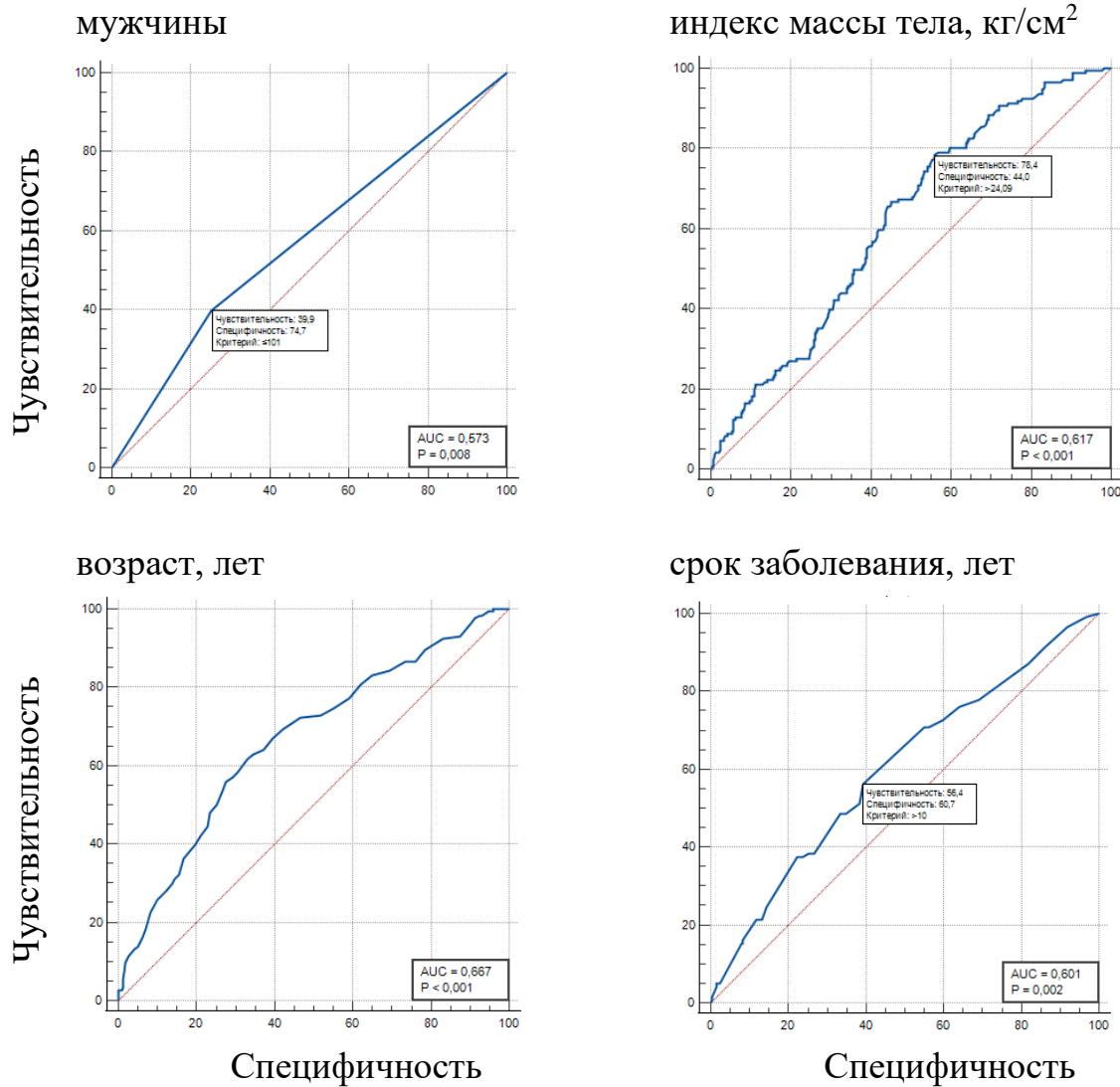


Рисунок 25 – ROC-кривая: критерий ВБНК / С4-С6

Методом сравнения ROC-кривых является оценка площади под кривыми. Теоретически эта площадь может варьироваться от 0 до 1,0, однако, поскольку модель всегда представляется кривой, расположенной выше положительной диагонали, то обычно говорят о ее изменениях от 0.5 (для "бесполезного" классификатора) до 1.0 (для "идеальной" модели).

Незначительное отклонение ROC-кривой влево от диагональной прямой и площадь под кривой $AUC = 0,573$ в предсказательной модели с мужчинами,

страдающими ВБНК С4-С6, может быть косвенно связано с другими признаками, характеризующими профиль таких пациентов: позднее обращение, высокий порог толерантности к симптомам заболевания.

Индекс массы тела, возраст и длительность заболевания могут оказаться связанными событиями. Прогностическая ценность данных критериев в динамике развития заболевания также оказалась несущественной.

Возраст пациента из данной группы классификаторов предсказательной модели оказался более сильным событием (даже в сравнении с фактором ожирения) в оценке прогнозов по прогрессированию болезни в сторону трофических нарушений – площадь под ROC-кривой составила 0,667. Следует учесть, что фиксация данных о длительности заболевания основывалась на расспросе пациента, в связи с чем не могла претендовать на абсолютную объективность.

Таким образом, предсказательная модель на основе ROC-кривых таких признаков, как пол, ИМТ, возраст и срок заболевания оказалась слабой. Учет данных классификаторов не может быть применен в расчетах неблагоприятных событий при прогрессировании ВБНК.

4.2.2. Анализ и оценка основных симптомов варикозной болезни нижних конечностей

Проведен анализ выраженности субъективных веноспецифической симптоматики у 925 пациентов с установленным диагнозом ВБНК в 2015-2021 гг., в том числе в 148 случаях с двусторонним поражением. Женщин среди обследованных было 693 (75 %), мужчин – 232 (25%). Возраст пациентов составил от 22 до 78 лет (медиана 43 лет; Q1-Q3: 35 – 54) [104]. ИМТ: Me=27,29; Q1-Q3 23,39-30,31 кг/см². В соответствии с классификацией хронических заболеваний вен CEAP пациенты имели клинические симптомы: С2 – 58%, С3 – 15%, С4 – 25%, С5 – 1,5%, С6 – 0,5% [86].

Более половины пациентов в исследовании (58%) имели С2 класс заболевания по системе СЕАР. В то же время только 18% пациентов в исследуемой когорте (167/925) полностью отрицали наличие какой-либо веноспецифической симптоматики. Встречаемость последней у остальной части больных ВБНК существенно превосходила средние цифры распространенности аналогичных симптомов в популяции. Сила каждого симптома в среднем не достигала 3 баллов по ЦРШ (таблица 26).

Таблица 26 – Характеристика когорты пациентов с ВБНК, n=925

Вено-специфические симптомы	абс.	%	Сила симптома при наличии по ЦРШ					Частота симптома в популяции, %	
			max	М	Me	Mo	σ		Q1-Q3
Отсутствие симптомов	167	18,1	-	-	-	-	-	-	-
Боль	427	46,2	6	2,28	2	1	1,17	1-3	2-10 [243]
Тяжесть	655	70,8	7	2,66	3	3	1,06	2-3	7-15 [387]
Ощущение отечности	491	53,1	8	2,44	2	2	1,31	1-3	7-20 [140]
Зуд	238	25,7	6	2,66	2	2	1,24	2-4	8-14 [12]
Судороги (кramпи)	282	30,5	6	2,17	2	2	1,1	1-3	16-95 [27, 324]

В случае регистрации субъективного веноспецифического симптома интенсивность последнего снижалась по экспоненте для признака боли и тяжести в нижних конечностях. Болевой синдром при ВБНК в данных измерениях имел максимально низкое значение интенсивности $Mo=1$. Тяжесть нижних конечностей при комплексной оценке веноспецифических симптомов ВБНК имела максимальную интенсивность $Me=Mo=3$. Такая картина измерений симптомов у пациентов с ВБНК может свидетельствовать о большей значимости в клинической картине признака тяжести нижних конечностей.

Смещение графика распределения выраженности других клинических признаков хронических заболеваний вен (ощущение отечности, зуд и судороги нижних конечностей) вправо свидетельствует также о большей значимости для пациента этих симптомов в клинической картине заболевания $Me=Mo=2$ (рисунок 26). Особенно сильно в данной модели пациента выражен симптом кожного зуда – $Q1-Q3=2-4$.

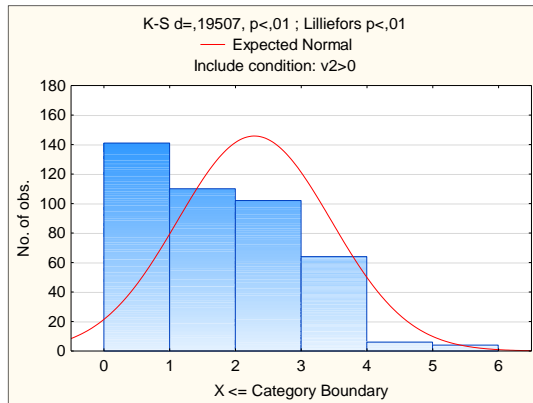
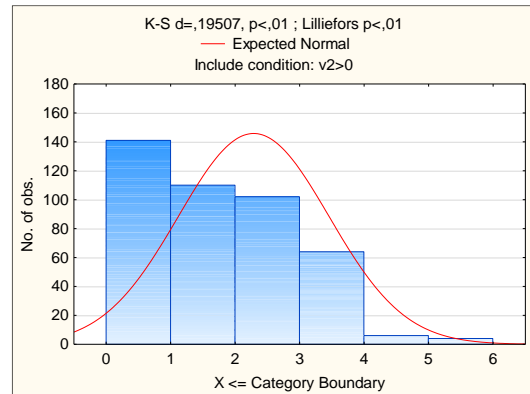
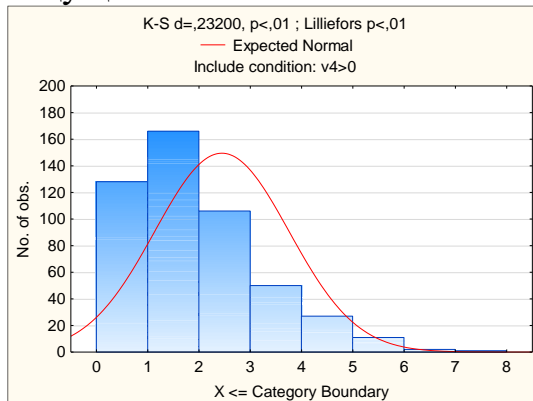
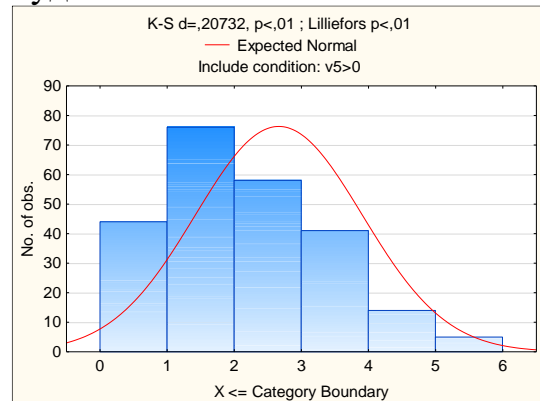
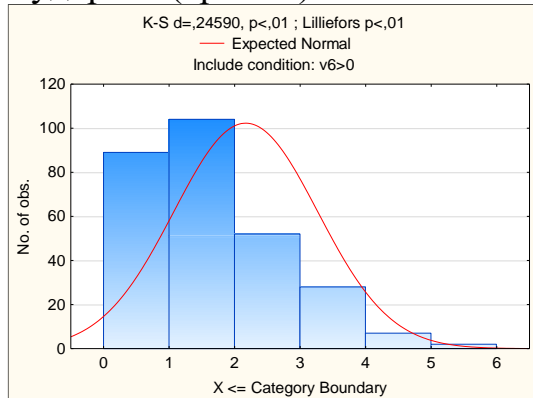
Боль**Тяжесть****Ощущение отечности****Зуд****Судороги (кramпи)**

Рисунок 26 – Интенсивность субъективных веноспецифических симптомов у пациентов с ВБНК (цифровая рейтинговая шкала)

Описанные симптомы широко распространены среди населения и, из-за их недостаточной специфичности, имеют ограниченную диагностическую ценность. Оценка клинических проявлений ВБНК может повлиять на выбор дополнительных методов комплексного подхода к лечению данного заболевания, улучшая качество жизни пациентов.

4.3. Расширенная и углубленная персонифицированная диагностика варикозной болезни нижних конечностей

4.3.1. Применение объективного метода оценки объема патологической венозной емкости как инструмента диагностики и маркера неблагоприятных исходов

Предварительная оценка критериев описательной статистики позволила выдвинуть гипотезу о влиянии количества зон на конечности, охваченных варикозно расширенными венами, на тяжесть класса заболевания по системе СЕАР. У пациентов с ВБНК в стадии трофических изменений кожного покрова нижних конечностей регистрируются более высокие значения суммы баллов по системе счета NZT (P. Pittaluga и соавт., 2009) 6,61 против 3,52 при болезни без клинических признаков хронической венозной недостаточности. В целом, в исследуемой когорте отмечается преобладание варикозно расширенных вен по площади поражения в дистальных сегментах нижних конечностей $M=3,6$ против 1,23. Одновременно с этим при ВБНК С4-С6 объем патологической венозной емкости на голени и стопе достигает в среднем 5,36 баллов по системе NZT (таблица 27).

Таблица 27 – Подсчет баллов NZT в различных сегментах конечности

Класс СЕАР ВБНК	Количество конечностей		Средний балл NZT в зависимости от сегмента конечности		
	абс.	%	проксимальный	дистальный	вся н/к
С2	262	54	1,19	2,34	3,52
С3	77	16	1,41	3,98	5,40
С4-С6	146	30	1,25	5,36	6,61
Все классы	485	100	1,23	3,60	4,83

Суммарный балл NZT и отдельный счет по уровням поражения конечности в качестве элементарного клинического инструмента может использоваться для

мониторинга за объемом патологической венозной емкости при диспансерном наблюдении за больными с ВБНК как до операции, так и в группе прооперированных больных.

С научной и практической точек зрения интерес представляет возможность использования системы счета NZT в качестве клинического маркера прогрессирования заболевания в неблагоприятном тренде. На этапе ранней персонифицированной диагностики ВБНК данный подход позволил бы определить очередность оказания хирургической помощи при росте потока пациентов и сохраняющемся ресурсном ограничении в системе здравоохранения.

Проведен расчет прогностической значимости системы счета NZT для диагностики ситуаций потенциально опасных в отношении развития трофических расстройств при ВБНК – клинические формы заболевания С4-С6.

В исследовании установлено, что при сравнении ROC-кривых для системы NZT, оценивающей трофические изменения при варикозной болезни нижних конечностей, существенно увеличивается прогностическая значимость количества баллов для более дистальной локализации варикозно расширенных вен на конечности. Экспертная шкала для значений площади под ROC-кривой показала очень хорошее значение ($AUC=0,837$) в кейсах с ВБНК при распространении варикозной трансформации подкожных вен на нижнюю треть голени. Это свидетельствует о высокой диагностической значимости данного критерия для мониторинга за трофическими изменениями (рисунок 27). Можно предположить, что при таком распространении и масштабе патологической венозной емкости при ВБНК, воздействие гравитационного фактора приводит к повышенному гидростатическому давлению столба жидкости, вызывая значительные нарушения венозной гемодинамики, провоцируя более значимые трофические расстройства.

На этапе ранней диагностики заболевания обнаружение варикозно расширенных вен в нижней трети голени должно настораживать специалиста на предмет возможного быстрого прогрессирования ВБНК до стадии трофических нарушений.

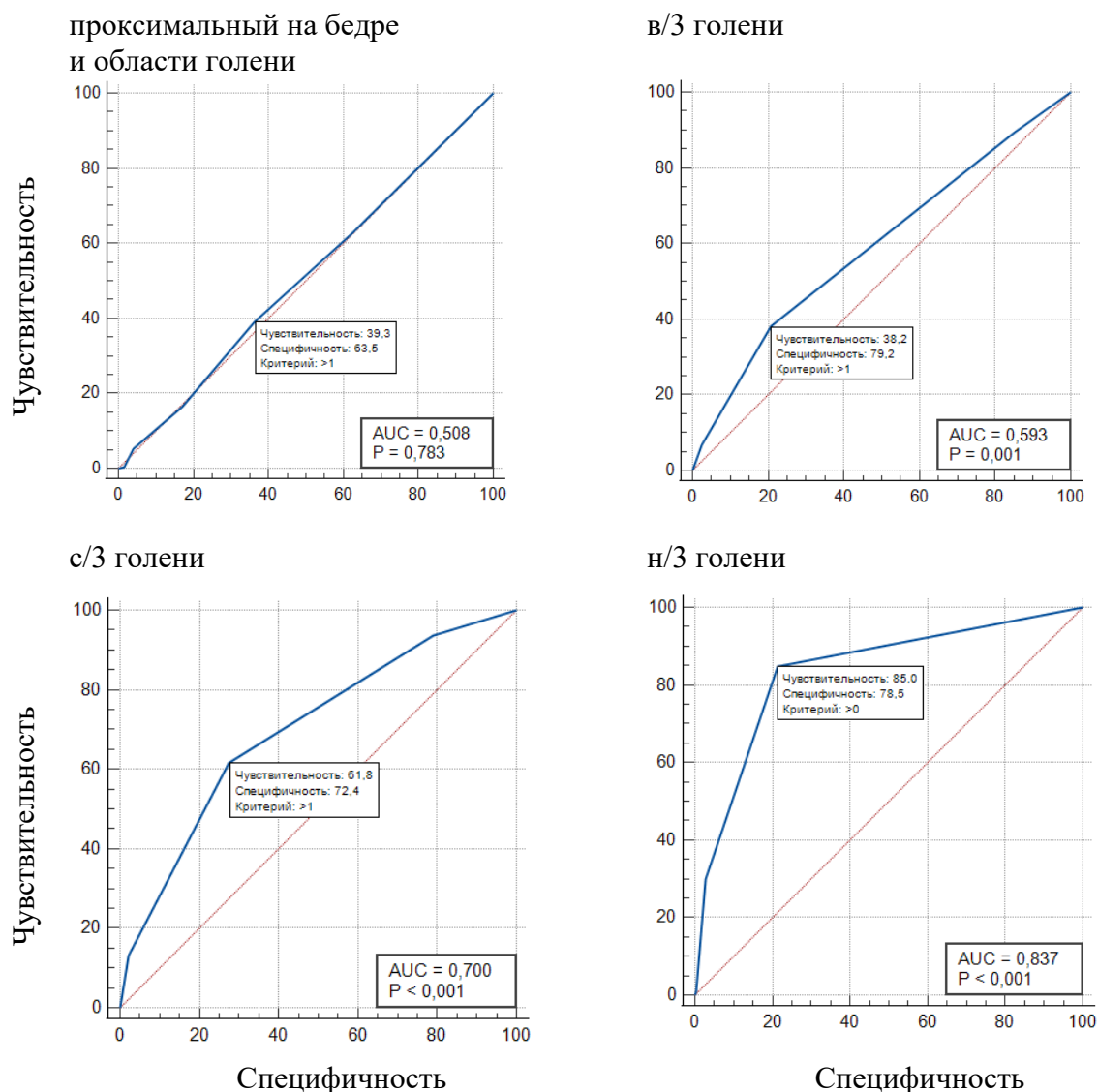


Рисунок 27 – ROC-кривая: NZT (the number of zones to be treated) разных зон при ВБНК в бассейне БПВ / С4-С6

В той же маркерной зоне находятся классификаторы общего количества баллов NZT на конечности (AUC=0,804) и сумма баллов при подсчете только на уровне голени и стопы (AUC=0,857) (рисунок 28). Подсчет зон поражения в проксимальной части конечности на бедре и у коленного сустава оказался бесполезным классификатором с позиции предсказательной аналитики.

Таким образом, прогностическая модель маркеров трофических нарушений при ВБНК на основе анализа ROC-кривых для системы оценки распространенности варикозного расширения вен NZT (P. Pittaluga и соавт.,2009) показала свою высокую предсказательную ценность.

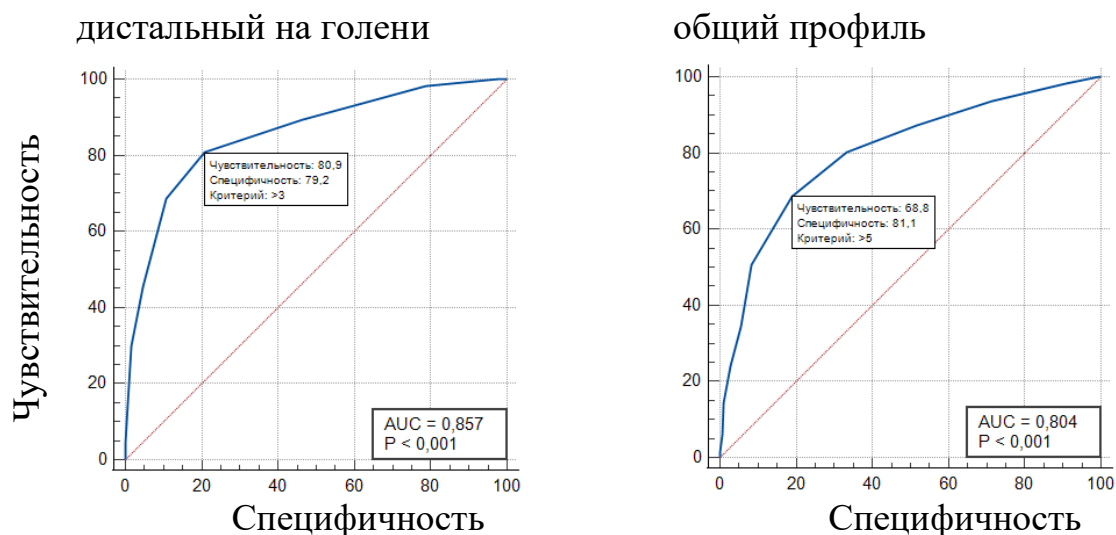


Рисунок 28 – ROC-кривая: NZT (the number of zones to be treated) разных зон при ВБНК в бассейне БПВ / С4-С6

Распространение площади варикозной трансформации подкожных вен на дистальные сегменты конечности может интерпретироваться как неблагоприятный прогностический фактор. Зону поражения варикозно расширенными венами, ограничивающуюся областью бедра и коленным суставом, следует оценивать как условие с минимальной вероятностью развития трофических изменений при ВБНК.

4.3.2. Ультразвуковые прогностические критерии тяжести течения варикозной болезни

На первом этапе исследования был проведен ретроспективный анализ 409 протоколов ультразвукового обследования пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей (всего 439 конечностей), выполненных в период с 2005 по 2010 годы. Из общего числа обследованных 241 (59 %) составляли женщины и 168 (41 %) – мужчины. Возрастной диапазон пациентов варьировал от 19 до 84 лет, медианное значение составило 49 лет (Q1–Q3: 39–57 лет) [69].

Критериями включения служили случаи варикозной болезни с подтвержденным рефлюксом по основному стволу БПВ. Исключались пациенты с

рецидивами заболевания, наличием тромбоза, посттромботическими изменениями вен нижних конечностей, а также те, кто ранее перенес флебэктомию [105, 150].

В процессе ультразвукового ангиосканирования проводилась оценка диаметра вен, их проходимости, а также наличие патологического венозного рефлюкса. Измерение диаметра БПВ выполнялось в поперечной плоскости. Определялись значения диаметра в приустьевом отделе – на участке, расположенном на расстоянии 3 см от СФС, а также фиксировались максимальный и средний диаметры несостоятельного сегмента основного ствола БПВ [209, 231, 255]. Максимальным считался наибольший диаметр пораженного участка, включая зоны варикозной дилатации. Средний диаметр рассчитывался на основании трех измерений в пределах несостоятельного сегмента, исключая участки с выраженной эктазией. Протяженность несостоятельного сегмента определялась в процентном соотношении к общей длине ствола БПВ (рисунок 29) [104].

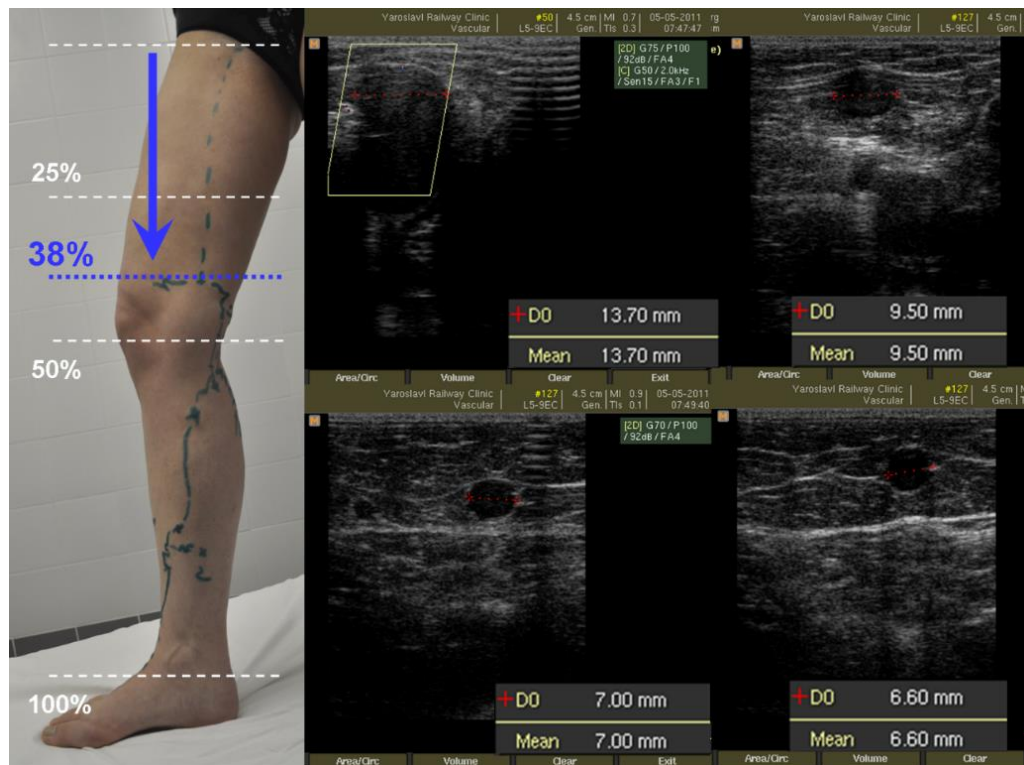


Рисунок 29 – Иллюстрация ключевых ультразвуковых параметров при ангиосканировании: протяженность несостоятельного сегмента БПВ составляет 38 % от длины ее основного ствола; приустьевой (и одновременно максимальный) диаметр – 13,7 мм; средний диаметр несостоятельного участка по результатам трех измерений – $7,7 \pm 1,6$ мм [69]

Всесторонняя оценка функционального состояния клапанного аппарата и выявление ретроградного кровотока проводились с применением комплекса ультразвуковых методик: В-режима, цветного доплеровского картирования, энергетического и импульсного доплера. Исследование выполнялось в двух плоскостях (поперечной и продольной) с использованием функциональных проб Вальсальвы и компрессионных тестов различной локализации [69].

Средняя протяженность несостоятельного сегмента большой подкожной вены составила $68,6 \pm 23$ % от общей длины ее ствола (таблица 28). Полная несостоятельность клапанного аппарата БПВ по всей длине была выявлена в 27 % наблюдений [104].

Таблица 28 – Диаметр большой подкожной вены и протяженность ее функционально несостоятельного сегмента [69, 104]

Калибр БПВ			Протяженность несостоятельной части БПВ по отношению к длине ее ствола, %
Приустьевой диаметр, мм	Средний диаметр, мм	Максимальный диаметр, мм	
10,7±3	7,2±2,2	14±5,9	68,6±23

При ультразвуковом обследовании 439 нижних конечностей горизонтальный рефлюкс, представляющий собой патологический сброс венозной крови через несостоятельные перфорантные вены, был обнаружен в 49,7% случаев (218 конечностей). Сонографическое исследование чаще всего выявляло до двух перфорантных вен с нарушенной клапанной функцией на одной конечности. Большее количество наблюдалась значительно реже (6,4% случаев).

Корреляционный анализ не подтвердил статистически значимой взаимосвязи между протяженностью патологического сегмента, диаметром большой подкожной вены и количеством перфорантных вен (как состоятельных, так и несостоятельных) [69].

На 53% обследованных конечностей (232 случая) были визуализированы перфорантные вены с сохранной клапанной функцией без признаков патологического вено-венозного рефлюкса. Такие перфорантные вены, по-

видимому, осуществляют дренирующую функцию и обнаруживались как у пациентов с горизонтальным рефлюксом, так и у лиц только с вертикальным рефлюксом (таблица 29) [69].

Таблица 29 – Частота визуализации перфорантных вен на одной нижней конечности при ультразвуковом ангиосканировании (n=439) [69]

Число регистрируемых перфорантных вен	Состоятельные		Несостоятельные	
	абс.	%	абс.	%
1	116	26	125	28,5
2	70	16	65	14,8
3	33	8	19	4,3
4	9	2	9	2,1
5	4	1	0	0
более 5	0	0	0	0
Всего	232	53	218	49,7

Для обеспечения достоверности выводов при анализе данных в исследование включались только те случаи, в которых перфорантные вены с сохраненной функцией клапанного аппарата имели диаметр, достаточный для надежной визуализации при ультразвуковом сканировании [69].

Чаще всего несостоятельные перфорантные вены выявлялись в нижней трети голени (27%), на границе средней и нижней трети (17,5%), а также на границе верхней и средней трети голени (9,6%) (таблица 30) [69].

Объем патологической венозной емкости, косвенно оцененный по диаметру и протяженности несостоятельного сегмента сафенной вены, был значительно выше у пациентов с наличием рефлюкса по перфорантным венам голени по сравнению с теми, у кого наблюдался только магистральный рефлюкс по БПВ ($p < 0,05$). При этом установлено, что средняя протяженность вертикального рефлюкса увеличивалась при наличии несостоятельных перфорантных вен, расположенных более дистально [69].

Таблица 30 – Диаметр большой подкожной вены, протяженность вертикального рефлюкса и частота выявления горизонтального рефлюкса [69, 104]

Локализация несостоятельных перфорантных вен	Количество наблюдений n=439		Приустьевой диаметр БПВ, мм M±σ	Средний диаметр БПВ, мм M±σ	Максимальный диаметр БПВ, мм M±σ	Протяженность несостоятельной части БПВ по отношению длине ее ствола, %
	абс.	%				
бедро	6	1,4	12±3	7,5±3	7,5±0,7*	74,8±29
в/3 голени	37	8	12,1±3*	8±2,4*	12,6±4,8	75±27,3
граница в/3 и с/3 голени	42	9,6	11,5±3,6	7,7±2	15,8±6,8	72,6±23,6
граница с/3 и н/3 голени	77	17,5	11,9±2,9*	7,5±2,2	16,7±8,1*	73,6±22,8*
н/3 голени	118	27	11,8±3,2*	8±2,4*	15,7±6*	73,2±23,6*
лодыжечный перфорант	27	6	13,5±2,5*	9,1±1,9*	16,5±5,9*	84,1±23,4*
Икроножный перфорант	40	9	12±3,5*	8,4±2,2*	14,7±5,3	71,7±21,9
Контрольная группа больных только с вертикальным рефлюксом	221	50,3	10,5±2,9	7,1±2,2	14,1±6,1	67,8±22
Примечание: * различие по сравнению с контрольной группой статистически значимое p<0,05 (при сравнении использовался метод U-критерий Манна-Уитни – критерий Mann-Whitney U-Test)						

Между СФС и перфорантными венами голени как потенциальными источниками патологического венозного рефлюкса существуют анатомо-функциональные различия. СФС анатомически связано с крупной бедренной веной, в которой при дуплексном сканировании нередко визуализируется физиологически обратный кровоток. Венозные структуры, располагающиеся проксимальнее соустья, включая подвздошные вены и нижнюю полую вену, анатомически лишены клапанного аппарата [157]. В вертикальном положении тела давление венозного столба в области остиального клапана достигает приблизительно 45 мм рт. ст., тогда как при пробе Вальсальвы этот показатель возрастает до 86 мм рт. ст., при этом физическая нагрузка способна еще более усиливать данные значения [46]. Следовательно, при нарушении замыкательной функции остиального клапана развитие ретроградного кровотока по СФС на фоне повышенного венозного давления становится, по всей вероятности, неизбежным [69].

В отличие от этого, перфорантные вены голени характеризуются более благоприятным анатомическим положением вследствие их непосредственной близости к мышечно-венозной помпе голени. За счет "всасывающего" механизма данной помпы обеспечивается эффективное удаление избыточного объема венозной крови даже при наличии их клапанной недостаточности. В то же время сократительная активность мышечных насосов бедра и, особенно, брюшной полости, в непосредственной близости от которых располагается СФС, значительно уступает по эффективности в обеспечении венозного оттока [69, 157].

Таким образом, можно заключить, что ведущую роль в патогенезе варикозной болезни играют рефлюкс по стволам и притокам подкожных вен, в то время как вклад перфорантных вен является менее значимым. В большинстве случаев горизонтальный рефлюкс, выявляемый при ультразвуковом ангиосканировании, представляет собой проявление декомпенсации дренажной функции перфорантных вен, возникающее на фоне венозной гиперволемии и, следовательно, является вторичным по отношению к вертикальному рефлюксу [69].

Следует подчеркнуть, что на данном этапе исследования анализ ультразвуковых данных не позволил установить достоверные корреляции между клинико-anamnestическими характеристиками пациентов и полученными сонографическими показателями.

На втором этапе проведен анализ протоколов ультразвукового исследования вен нижних конечностей у когорты пациентов, в которой ранее проводился ROC-анализ клинических маркеров трофических изменений кожного покрова. Выборка составила 417 пациентов и 485 нижних конечностей (период с 2015 по 2021 гг.; женщин – 290 (70 %), мужчин – 127 (30%); возраст от 19 до 82 лет; СЕАР: С2 – 54%, С3 – 16%, С4 – 28%, С5 – 1%, С6 – 1%).

Измерение протяженности рефлюкса вдоль основного ствола БПВ от уровня остального клапана до дистальной точки имеет наибольшее прогностическое значение в предсказании неблагоприятного исхода заболевания (рисунок 30).

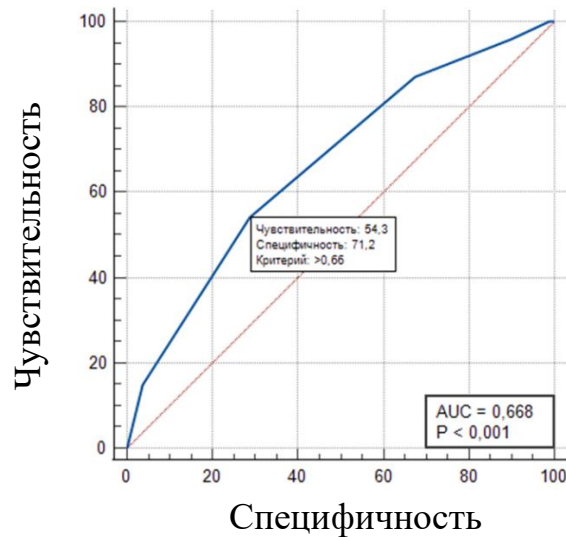


Рисунок 30 – ROC-кривая: рефлюкс по БПВ (дискретная шкала) / С4-С6

При этом такая предсказательная модель чуть хуже работает при упрощении измерений, когда оценивается наличие рефлюкса по бинарной шкале, то есть до и ниже уровня коленного сустава (рисунок 31).

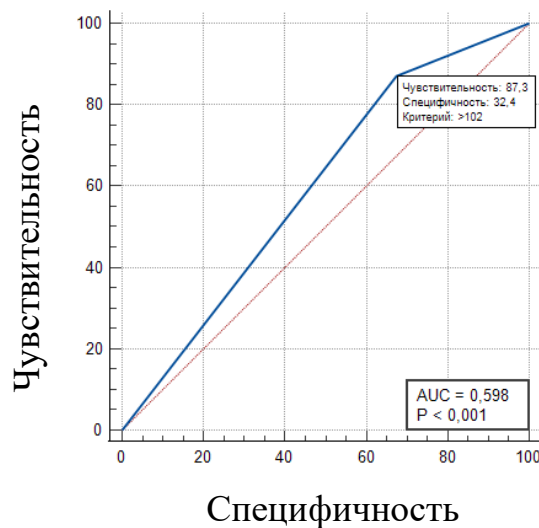


Рисунок 31 – ROC-кривая: рефлюкс по БПВ (бинарная шкала) / С4-С6

Размеры основного ствола БПВ в приустьевой зоне и на бедре имеют слабое значение в предсказании развития ВБНК в клинический класс С4-С6. Диаметр БПВ как сонографический параметр в прогностической модели ROC-анализа показывает значения $AUC < 0,6$ (рисунки 32, 33).

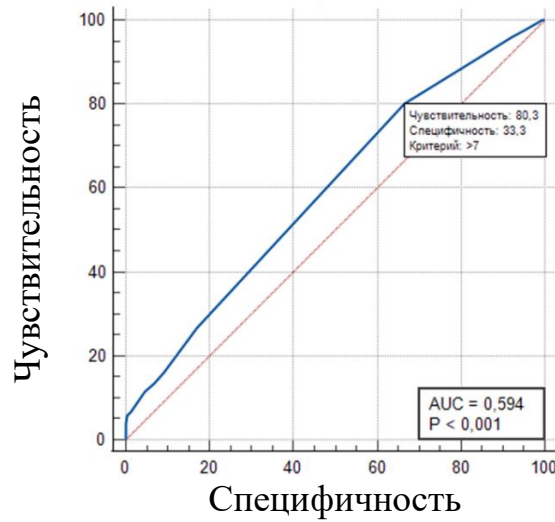


Рисунок 32 – ROC-кривая: диаметр БПВ приустьевой зоны, мм / С4-С6

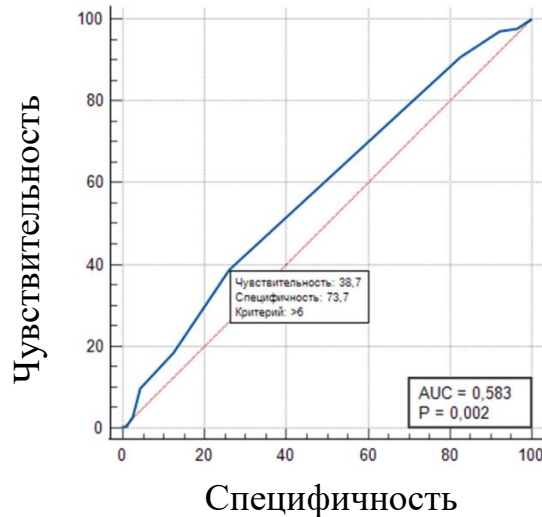


Рисунок 33 – ROC-кривая: диаметр БПВ на бедре средний, мм / С4-С6

Фиксация ультразвуковых признаков патологических изменений в бассейне МПВ в дополнение к уже существующему поражению БПВ для предсказания развития трофических нарушений при ВБНК не позволила обнаружить полезного прогностического классификатора (рисунок 45).

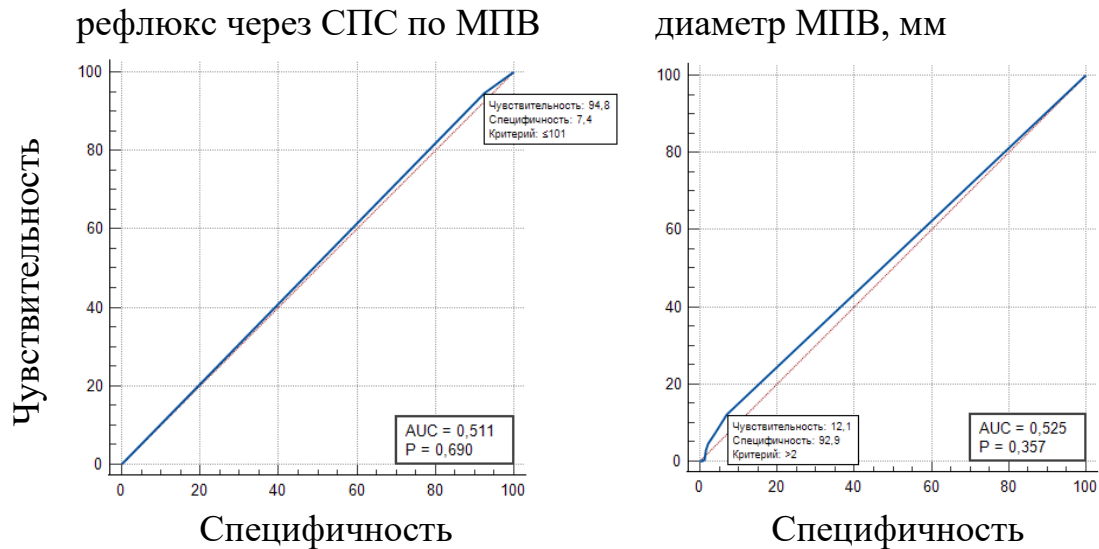


Рисунок 34 – ROC-кривая: рефлюкс через СФС по МПВ (+БПВ) / С4-С6

Выявление и оценка патологического рефлюкса по перфорантным венам на уровне бедра и голени не позволило установить зависимости между событием трофических расстройств при ВБНК и фактом наличия горизонтального рефлюкса тогда, когда уже имеется поражение клапанного аппарата БПВ (рисунок 35) [131].

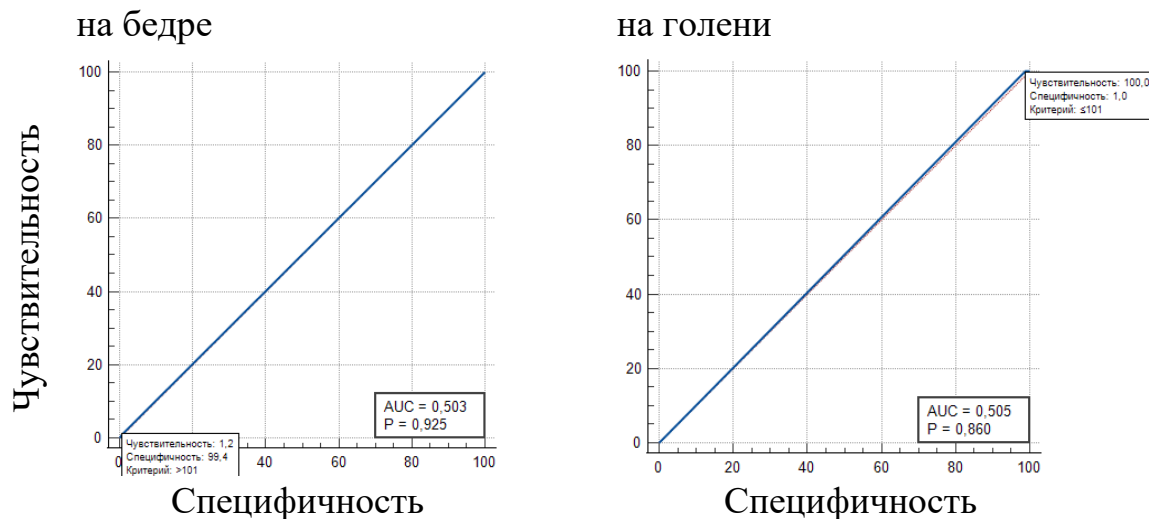


Рисунок 35 – ROC-кривая: перфорантные вены с рефлюксом (+БПВ) / С4-С6

Проведенный ROC-анализ показал среднюю по силе эффективность прогностической модели с использованием сонографических параметров большой подкожной вены.

4.3.3. Персонафицированная диагностика на основе ген-кандидатного исследования

Углубленная персонафицированная диагностика ВБНК является необходимым компонентом для оптимизации лечебных стратегий и улучшения прогноза заболевания. Индивидуальный подход, основанный на детальном анализе клинико-функциональных особенностей каждого пациента, позволяет выявить специфические факторы, влияющие на течение болезни и выживаемость результатов лечения.

В таком аспекте можно выделить 3 клинических сценария развития заболевания:

1. Условно благоприятное течение ВБНК, когда болезнь может протекать с минимальными клиническими проявлениями и незначительным риском осложнений. У таких пациентов наблюдается стабильное состояние без тенденции к прогрессированию и развитию трофических нарушений.

2. Склонность к трофическим расстройствам и тромботическим осложнениям при ВБНК, когда складывается высокий риск развития трофических расстройств кожи и подкожно-жировой клетчатки, а также тромботических осложнений.

3. Низкая выживаемость результатов лечения при реализации радикального хирургического подхода, что приводит к более быстрому прогрессированию болезни и развитию рецидива варикозного расширения вен.

Выявление генетических предикторов таких сценариев развития заболевания, оценка их веса и значимости в развертывании той или иной клинической ситуации позволит создать прогностические модели для эффективного планирования стратегий лечебных мероприятий.

Для решения данной задачи был проведен анализ однонуклеотидных полиморфизмов в ряде генов-кандидатов, потенциально связанных с развитием и прогрессированием ВБНК. Выбранные гены включали: *IL6* (rs1800795); *TNF*

(rs1800629); *PAII* (rs1799768); *VEGFA* (rs2010963 и rs699947); *HFE* (rs1800562 и rs1799945); *MTHFR* (rs1801133).

Для установления ассоциации различных полиморфизмов с клиническими вариантами развития ВБНК использовались статистические методы, включая как однофакторные, так и многофакторные модели. Многофакторные модели учитывали дополнительные переменные-ковариаты, такие как возраст, пол, рост и индекс массы тела (ИМТ), которые могут влиять на риск прогрессирования и тяжесть течения заболевания.

Критериями включения в исследование были пациенты с ВБНК, находящиеся под амбулаторным наблюдением в период с 2015 по 2024 гг. У всех пациентов длительность заболевания до момента операции составляла более 5 лет. После радикального хирургического лечения с использованием технологии эндовазальной лазерной облитерации сафенных вен наблюдение за пациентами составило более 5 лет. Такой длительный период наблюдения позволил оценить отдаленные результаты лечения и влияние генетических факторов на исходы заболевания.

Общая выборка составила 191 пациент. В ходе работы были выделены 3 группы (таблица 31):

1. Пациенты с тяжелой стадией заболевания: на момент хирургического лечения у этих пациентов была диагностирована 4-6 стадия хронической венозной недостаточности по классификации CEAP.

Таблица 31 – Характеристика групп исследования

Группы	n	Мужской пол	Возраст Me (Q1-Q3), лет	Рост выше среднего	ИМТ Me (Q1-Q3), кг/м ²
CEAP 4-6 класс	68 (35,6%)	19 (27,9%)	53,97 (42,12-64,92)	33 (48,5%)	29,15 (23,83-33,96)
Рецидив	47 (24,6%)	12 (25,5%)	52,47 (42,23-59,11)	27 (57,4%)	29,32 (25,88-33,96)
ВТЭО	21 (11,0%)	8 (38,1%)	55,63 (50,27-63,56)	9 (42,9%)	26,30 (22,03-28,41)
Все	191 (100%)	56 (29,3%)	53,46 (42,92-64,05)	97 (50,8%)	27,68 (23,67-31,98)

2. Пациенты с прогрессирующим или рецидивом ВБНК, несмотря на проведенное хирургическое лечение.

3. Пациенты со случаями венозных тромбоэмболических осложнений по данным истории заболевания.

Контрольная группа формировалась из числа пациентов, у которых отсутствовал ключевой признак отнесения к основной группе [131].

Для большинства исследованных полиморфизмов распределение аллелей и генотипов не отклоняется от ожидаемых популяционных частот, рассчитанных на основе равновесия Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) [131]. Это свидетельствует о том, что в выборке отсутствуют значительные факторы, которые могли бы нарушить генетическое равновесие. Таким образом, данные являются репрезентативными и могут быть использованы для SNP анализа генетических ассоциаций.

Исключение составил полиморфизм rs1799945 (регион гена *HFE*), для которого было выявлено статистически значимое отклонение от равновесия Харди-Вайнберга ($p = 0,017$), что может указывать на влияние структурных особенностей выборки по данному полиморфизму.

На начальном этапе исследования был осуществлен анализ связи полиморфизмов в генах-кандидатах с прогрессирующим ВБНК и развитием хронической венозной недостаточности 4-6 клинических классов согласно международной классификации CEAP, зафиксированных до момента радикального лечения ($n = 68$).

Анализ распределения аллелей и генотипов в выборке, связанной с однонуклеотидным полиморфизмом rs1800795 в гене *IL6*, выявило различия между контрольной и основной группами (таблица 32). В контрольной группе аллель G встречался с частотой 63%, тогда как аллель C был менее распространен, составляя 37%. В основной группе, напротив, наблюдалось снижение частоты аллеля G до 52% и увеличение частоты аллеля C до 48%. Эти данные могут свидетельствовать о потенциальной связи аллеля C с повышенной предрасположенностью к развитию тяжелых форм хронической венозной недостаточности.

Таблица 32 – Частоты аллелей и генотипов генов-кандидатов, качество модели наследования в формировании фенотипа ХВН клинических классов 4–6 по классификации СЕАР при ВБНК

SNP	Аллели / Генотип		Контрольная гр.		Основная гр.	
			абс.	доля	абс.	доля
<i>IL6</i> rs1800795	G		154	0,63	71	0,52
	C		92	0,37	65	0,48
	G/G	норма / гомозигота	44	0,36	18	0,26
	G/C	гетерозигота	66	0,54	35	0,51
	C/C	мутация	13	0,11	15	0,22
	равновесие Харди Вайнберга, p		0,13		1	
	Модель наследования		Не создана			
<i>TNF</i> rs1800629	G		217	0,88	117	0,86
	A		29	0,12	19	0,14
	G/G	норма / гомозигота	94	0,76	51	0,75
	G/A	гетерозигота	29	0,24	15	0,22
	A/A	мутация	0	0,00	2	0,03
	равновесие Харди Вайнберга, p		0,22		0,6	
	Модель наследования		Не создана			
<i>PAII</i> rs1799768	5G		107	0,43	57	0,42
	4G		139	0,57	79	0,58
	5G/5G	норма / гомозигота	20	0,16	16	0,24
	4G/5G	гетерозигота	67	0,54	25	0,37
	4G/4G	мутация	36	0,29	27	0,40
	равновесие Харди Вайнберга, p		0,27		0,047	
	Модель наследования		Неудовлетворительное качество			
<i>VEGFA</i> rs2010963	G		190	0,77	92	0,68
	C		56	0,23	44	0,32
	G/G	норма / гомозигота	69	0,56	32	0,47
	G/C	гетерозигота	52	0,42	28	0,41
	C/C	мутация	2	0,02	8	0,12
	равновесие Харди Вайнберга, p		0,037		0,59	
	Модель наследования		Рецессивная (p=0,0015)			
<i>VEGFA</i> rs699947	C		107	0,43	82	0,60
	A		139	0,57	54	0,40
	C/C	норма / гомозигота	22	0,18	24	0,35
	C/A	гетерозигота	63	0,51	34	0,50
	A/A	мутация	38	0,31	10	0,15
	равновесие Харди Вайнберга, p		0,72		0,8	
	Модель наследования		Кодоминантная (p=0,0015)			
<i>HFE</i> rs1800562	G		234	0,95	134	0,99
	A		12	0,05	2	0,01
	G/G	норма / гомозигота	111	0,90	66	0,97
	G/A	гетерозигота	12	0,10	2	0,03
	A/A	мутация	-	-	-	-
	равновесие Харди Вайнберга, p		1		1	
	Модель наследования		Не создана			

Продолжение Таблицы 32

SNP	Аллели / Генотип		Контрольная гр.		Основная гр.		
			абс.	доля	абс.	доля	
<i>HFE</i> rs1799945	C		206	0,84	121	0,89	
	G		40	0,16	15	0,11	
	C/C	норма / гомозигота	83	0,67	54	0,794118	
	C/G	гетерозигота	40	0,33	13	0,191176	
	G/G	мутация	-	-	1	0,014708	
	равновесие Харди Вайнберга, p			0.041		1	
	Модель наследования			Не создана			
<i>MTHFR</i> rs1801133	C		183	0,74	93	0,68	
	T		63	0,26	43	0,32	
	C/C	норма / гомозигота	66	0,54	33	0,49	
	C/T	гетерозигота	51	0,41	27	0,40	
	T/T	мутация	6	0,05	8	0,12	
	равновесие Харди Вайнберга, p			0,48		0,57	
	Модель наследования			Не создана			

Генотипные частоты rs1800795 гена *IL6* в основной группе пациентов соответствовали равновесию Харди-Вайнберга ($p=1$), что свидетельствует об отсутствии значительных отклонений от ожидаемых популяционных частот. Статистически значимой модели наследования для rs1800795 в ходе проведенного SNP анализа построить не удалось, что может говорить об отсутствии ассоциаций исследуемого локуса гена *IL6* с рисками развития трофических нарушений в мягких тканях и кожном покрове нижних конечностей при ВБНК.

SNP rs1800629 гена TNF не показал влияния на риски неблагоприятных исходов ВБНК, частоты аллелей G и A в контрольной группе 88% и 12% соответственно, в основной – 86% и 14%. Генотипические частоты в контрольной группе: GG – 76%, GA – 24%, AA – 0. В группе с ХВН: GG – 75%, GA – 22%, AA – 3%. Анализ соответствия распределения генотипов показал, что как в общей выборке, так и в подгруппах распределение генотипов соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p>0.05$).

Ни в одной из моделей наследования не получено статистически значимых ассоциаций между вариантом полиморфизма rs1800629 и риском развития ХВН С4-6 стадий, что может свидетельствовать об отсутствии генетической связи

между полиморфизмом rs1800629 и фактом прогрессирования ВБНК в соответствии с классами СЕАР.

Генотипные частоты полиморфизма rs1799768 гена *PAII* в основной группе оказались нерепрезентативными (равновесие Харди-Вайнберга, $p=0,047$).

Распределение генотипов *VEGFA* (rs2010963) в основной группе больных соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p=0,59$). Частота минорного аллеля основной группы оказалась на 9% больше. Статистически значимой стала рецессивная модель генетической ассоциации. Носители генотипа С/С имели выше шансы прогрессирования ХВН по сравнению с G/G-G/C, ОШ=10,17 при 95% ДИ 1,99-51,97 ($p=0,0015$) (таблица 33).

Таблица 33 – Ассоциация полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* с риском развития ХВН при ВБНК 4-6 класса по классификации СЕАР

Модель	Генотип	К гр.	С4-6	ОШ (95% ДИ)	P	AIC	BIC
Кодоминантная	G/G	69 (56,1%)	32 (47,1%)	1,00	0,0058	251,5	287,3
	G/C	52 (42,3%)	28 (41,2%)	1,19 (0,61-2,34)			
	C/C	2 (1,6%)	8 (11,8%)	11,06 (2,09-58,41)			
Доминантная	G/G	69 (56,1%)	32 (47,1%)	1,00	0,19	258,1	290,6
	G/C-C/C	54 (43,9%)	36 (52,9%)	1,53 (0,81-2,90)			
Рецессивная	G/G-G/C	121 (98,4%)	60 (88,2%)	1,00	0,0015	249,8	282,3
	C/C	2 (1,6%)	8 (11,8%)	10,17 (1,99-51,97)			
Сверх-доминантная	G/G-C/C	71 (57,7%)	40 (58,8%)	1,00	0,87	259,8	292,3
	G/C	52 (42,3%)	28 (41,2%)	0,95 (0,50-1,81)			

В целях определения влияния SNP rs2010963 в гене *VEGFA* на прогноз развития ХВН 4-6 классов по СЕАР при ВБНК проведен анализ с учетом ковариат: пол, возраст, ИМТ, событие рецидива и ВТЭО. После корректировки на ИМТ в модели линейной регрессии, генотип G/C показал более высокую вероятность развития клинического сценария с тяжелыми формами ХВН – относительный шанс увеличился в 4,87 раза (95% ДИ: 1,38-17,17; $p=0,037$) по сравнению с другими генотипами, равно как принадлежность к генотипу G/C с развитием ожирения

повышает ОШ тяжелых форм ХВН в 4,63 (95% ДИ: 1,37-15,68; $p=0,028$). Статистически значимых ассоциаций других ковариат полиморфизма rs2010963 не установлено.

Исследование полиморфизма rs699947 в гене *VEGFA* позволило установить, что в контрольной группе аллель А встречался с частотой 57%, тогда как аллель С был менее распространен, составляя 43%. В основной группе, напротив, наблюдалась меньшая частота аллеля А 40% и большая встречаемость аллеля С до 60%. Таким образом, можно говорить о потенциальной связи аллеля С у гена-кандидата *VEGFA* полиморфизма rs699947 с фенотипически значимым событием прогрессирования ВБНК в более тяжелые формы ХВН.

Распределение генотипов rs699947 гена *VEGFA* в основной группе соответствует равновесию Харди-Вайнберга, что свидетельствует о корректности выборки и отсутствии систематических ошибок в данных ($p=0,8$). В ходе проведенного исследования изучены ассоциации различных генетических моделей с риском развития трофических нарушений у пациентов с ВБНК. Кодоминантная модель наследования продемонстрировала наилучшие результаты на основании минимального значения критерия Акаике (AIC) (таблица 34).

У лиц с генотипом С/А полиморфизма rs699947 гена *VEGFA* шанс развития ХВН при ВБНК до стадии трофических нарушений СЕАР 4-6 класса увеличивается в 2,52 раза (95% ДИ: 1,06-5,97), при С/С – в 5,64 раза (95% ДИ: 2,09-15,16) по сравнению с генотипом А/А ($p=0,0015$).

Исследовано влияние следующих ковариат: пол, возраст, рост, ИМТ, событие рецидива и ВТЭО. При корректировке на ковариату возрастной группы в соответствии с классификацией ВОЗ для генотипа С/С у пациентов пожилого возраста (60-74 года) шанс развития тяжелых трофических нарушений оказался еще более сильным (ОШ=8,02; 95% ДИ: 1,38-46,70; $p=0,0014$).

Таблица 34 – Ассоциация полиморфизма rs699947 гена *VEGFA* с риском развития ХВН при ВБНК 4-6 класса по классификации СЕАР

Модель	Генотип	К гр.	С4-6	ОШ (95% ДИ)	P	AIC	BIC
Кодоминантная	A/A	38 (30,9%)	10 (14,7%)	1,00	0,0015	248,8	284,5
	C/A	63 (51,2%)	34 (50%)	2,52 (1,06-5,97)			
	C/C	22 (17,9%)	24 (35,3%)	5,64 (2,09-15,16)			
Доминантная	A/A	38 (30,9%)	10 (14,7%)	1,00	0,0032	251,1	283,6
	C/A-C/C	85 (69,1%)	58 (85,3%)	3,22 (1,41-7,35)			
Рецессивная	A/A-C/A	101 (82,1%)	44 (64,7%)	1,00	0,004	251,5	284
	C/C	22 (17,9%)	24 (35,3%)	2,89 (1,39-5,99)			
Сверх-доминантная	A/A-C/C	60 (48,8%)	34 (50%)	1,00	1	259,8	292,3
	C/A	63 (51,2%)	34 (50%)	1,00 (0,54-1,86)			

Результаты исследования полиморфизмов rs1800562 и rs1799945 гена *HFE* показали, что ни одна из моделей наследования не продемонстрировала статистически значимой связи между исследуемыми генетическими вариантами и тяжестью клинических проявлений ХВН. Это указывает на то, что полиморфизмы rs1800562 и rs1799945, по крайней мере в рамках данной выборки, не оказывают существенного влияния на патогенез тяжелых трофических нарушений, связанных с ВБНК.

Важно отметить, что распределение аллелей и генотипов в основной группе соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p=1$), что свидетельствует о генетической стабильности и отсутствии систематических ошибок в выборке и надежности полученных данных.

В SNP анализе гена *MTHFR* (rs1801133) частота аллеля T в контрольной группе составила 26%, а в подгруппе пациентов, страдающих хронической венозной недостаточностью на стадии С4-6, этот показатель оказался немного выше, достигнув 32%. Это может указывать на возможную ассоциацию между наличием аллеля T и повышенным риском развития тяжелых форм ХВН при ВБНК.

Распределение аллелей и генотипов в основной группе соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Полученное значение $p=0,57$ свидетельствует о том,

что наблюдаемое распределение не отклоняется от ожидаемого, что подтверждает отсутствие генетических дрейфов или систематических ошибок в выборке.

Произведено построение и анализ статистических моделей наследования с целью оценки возможной связи между генотипами *MTHFR* (rs1801133) и риском развития тяжелых форм ХВН. Использовались как однофакторные, так и многофакторные модели, учитывающие дополнительные переменные, такие как возраст, пол, рост, ИМТ, событие рецидива и ВТЭО в анамнезе. Несмотря на комплексный подход, ни одна из моделей не выявила статистически значимой ассоциации между наличием аллеля Т и повышенным риском тяжелой ХВН. Возможные причины этого феномена могут заключаться в генетической гетерогенности популяции, влиянии других генетических маркеров или внешних факторов.

С практической точки зрения результаты исследования указывают на ограниченную ценность генетического тестирования на полиморфизм rs1801133 в прогнозировании риска развития тяжелых форм ХВН.

На следующем этапе проведено исследование взаимосвязи полиморфизма генов-кандидатов с выживаемостью (надежностью) результатов хирургического лечения в среднесрочной перспективе, охватывающей период до 5 лет (таблица 35).

В выборке из 191 пациента с ВБНК 47 были пациентами с рецидивом заболевания после хирургического лечения при сроке наблюдения до 5 лет.

Таблица 35 – Частоты аллелей и генотипов генов-кандидатов, качество модели наследования в аспекте выживаемости результатов хирургического лечения в среднесрочной перспективе (до 5 лет)

SNP	Аллели / Генотип		Контрольная гр.		Основная гр.	
			абс.	доля	абс.	доля
<i>IL6</i> rs1800795	G		175	0,61	50	0,53
	C		113	0,39	44	0,47
	G/G	норма / гомозигота	52	0,36	10	0,21
	G/C	гетерозигота	71	0,49	30	0,64
	C/C	мутация	21	0,15	7	0,15
	равновесие Харди Вайнберга, p		0,73		0,082	
	Модель наследования		Не создана			

Продолжение Таблицы 35

SNP	Аллели / Генотип		Контрольная гр.		Основная гр.	
			абс.	доля	абс.	доля
<i>TNF</i> rs1800629	G		250	0,87	84	0,89
	A		38	0,13	10	0,11
	G/G	норма / гомозигота	108	0,75	37	0,79
	G/A	гетерозигота	34	0,24	10	0,21
	A/A	мутация	2	0,01	0	0,00
	равновесие Харди Вайнберга, p		1		1	
	Модель наследования		Не создана			
<i>PAII</i> rs1799768	5G		125	0,43	39	0,41
	4G		163	0,57	55	0,59
	5G/5G	норма / гомозигота	28	0,19	8	0,17
	4G/5G	гетерозигота	69	0,48	23	0,49
	4G/4G	мутация	47	0,33	16	0,34
	равновесие Харди Вайнберга, p		0,74		1	
	Модель наследования		Не создана			
<i>VEGFA</i> rs2010963	G		216	0,75	66	0,7
	C		72	0,25	28	0,3
	G/G	норма / гомозигота	76	0,53	25	0,53
	G/C	гетерозигота	64	0,44	16	0,34
	C/C	мутация	4	0,03	6	0,13
	равновесие Харди Вайнберга, p		0,043		0,29	
	Модель наследования		Рецессивная (p=0,05)			
<i>VEGFA</i> rs699947	C		151	0,52	42	0,45
	A		137	0,48	52	0,55
	C/C	норма / гомозигота	30	0,21	16	0,34
	C/A	гетерозигота	77	0,53	20	0,43
	A/A	мутация	37	0,26	11	0,23
	равновесие Харди Вайнберга, p		0,5		0,38	
	Модель наследования		Не создана			
<i>HFE</i> rs1800562	G		278	0,97	90	0,96
	A		10	0,03	4	0,04
	G/G	норма / гомозигота	134	0,93	43	0,91
	G/A	гетерозигота	10	0,07	4	0,09
	A/A	мутация	-	-	-	-
	равновесие Харди Вайнберга, p		1		1	
	Модель наследования		Не создана			
<i>HFE</i> rs1799945	C		248	0,86	79	0,84
	G		40	0,14	15	0,16
	C/C	норма / гомозигота	104	0,72	33	0,70
	C/G	гетерозигота	40	0,28	13	0,28
	G/G	мутация	-	-	1	0,02
	равновесие Харди Вайнберга, p		0,075		0,57	
	Модель наследования		Не создана			
<i>MTHFR</i> rs1801133	C		203	0,7	73	0,78
	T		85	0,3	21	0,22
	C/C	норма / гомозигота	71	0,49	28	0,60
	C/T	гетерозигота	61	0,42	17	0,36
	T/T	мутация	12	0,08	2	0,04
	равновесие Харди Вайнберга, p		1		1	
	Модель наследования		Не создана			

Распределение генотипов ген-кандидатов: *IL6* (rs1800795), *TNF* (rs1800629), *PAI1* (rs1799768), *VEGFA* (rs2010963, rs699947), *HFE* (rs1800562, rs1799945) и *MTHFR* (rs1801133) во всех группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p>0,05$), за исключением полиморфизма rs2010963 (регион гена *VEGFA*) в контрольной группе ($p=0,043$), что в целом свидетельствует о репрезентативности выборки и отсутствии значимых систематических ошибок в генотипировании.

По результатам сравнения частот аллелей и генотипов между группами на границе статистической значимости выявлены различия для полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA*. В основной группе чаще встречался генотип C/C (13% против 3% в контрольной, значение $p=0,05$), что более соответствует рецессивной модели наследования (таблица 36).

Одновременно с этим в ходе проведенного многовариантного логистического регрессионного анализа не выявлено влияние дополнительных переменных (возраст, пол, рост, ИМТ) на силу ассоциации полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* с шансами рецидива заболевания, развивающегося после радикального хирургического лечения в пятилетний период наблюдения.

Таблица 36 – Ассоциация полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* с риском рецидива (прогрессирования) ВБНК после радикального лечения

Модель	Генотип	К гр.	С4-6	ОШ (95% ДИ)	P	AIC	BIC
Кодоминантная	G/G	76 (52,8%)	25 (53,2%)	1,00	0,086	211,2	250,2
	G/C	64 (44,4%)	16 (34%)	0,67 (0,31-1,44)			
	C/C	4 (2,8%)	6 (12,8%)	3,54 (0,79-15,91)			
Доминантная	G/G	76 (52,8%)	25 (53,2%)	1,00	0,63	213,9	249,7
	G/C-C/C	68 (47,2%)	22 (46,8%)	0,84 (0,41-1,72)			
Рецессивная	G/G-G/C	140 (97,2%)	41 (87,2%)	1,00	0,05	210,3	246,1
	C/C	4 (2,8%)	6 (12,8%)	4,27 (0,99-18,48)			
Сверх-доминантная	G/G-C/C	80 (55,6%)	31 (66%)	1,00	0,14	212	247,8
	G/C	64 (44,4%)	16 (34%)	0,58 (0,27-1,22)			

По остальным вариантам ген-кандидатов и их полиморфизмов не удалось построить достоверные модели генетических ассоциаций. Таким образом, генетические маркеры *IL6* (rs1800795), *TNF* (rs1800629), *PAII* (rs1799768), *VEGFA* (rs699947), *HFE* (rs1800562, rs1799945) и *MTHFR* (rs1801133) не могут быть использованы в качестве предикторов среднесрочной выживаемости результатов хирургического лечения.

На заключительном этапе дополнительно проведена оценка возможных ассоциаций исследуемых полиморфизмов генов-кандидатов с риском венозных тромбоэмболических осложнений при ВБНК (n=21) (таблица 37).

Таблица 37 – Частоты аллелей и генотипов генов-кандидатов, качество модели наследования в формировании риска ВТЭО при ВБНК

SNP	Аллели / Генотип		Контрольная гр.		Основная гр.	
			абс.	доля	абс.	доля
<i>IL6</i> rs1800795	G		203	0,6	22	0,52
	C		137	0,4	20	0,48
	G/G	норма / гомозигота	58	0,34	4	0,19
	G/C	гетерозигота	87	0,51	14	0,67
	C/C	мутация	25	0,15	3	0,14
	равновесие Харди Вайнберга, p		0,52		0,21	
	Модель наследования		Доминантная (p=0,027)			
<i>TNF</i> rs1800629	G		294	0,86	40	0,95
	A		46	0,14	2	0,05
	G/G	норма / гомозигота	126	0,74	19	0,90
	G/A	гетерозигота	42	0,25	2	0,10
	A/A	мутация	2	0,01	0	0,00
	равновесие Харди Вайнберга, p		0,74		1	
	Модель наследования		Не создана			
<i>PAII</i> rs1799768	5G		153	0,45	11	0,26
	4G		187	0,55	31	0,74
	5G/5G	норма / гомозигота	34	0,20	2	0,10
	4G/5G	гетерозигота	85	0,50	7	0,33
	4G/4G	мутация	51	0,30	12	0,57
	равновесие Харди Вайнберга, p		0,33		0,1	
	Модель наследования		Доминантная (p<0,0001)			
<i>VEGFA</i> rs2010963	G		250	0,74	32	0,76
	C		90	0,26	10	0,24
	G/G	норма / гомозигота	90	0,53	11	0,52
	G/C	гетерозигота	70	0,41	10	0,48
	C/C	мутация	10	0,06	0	0,00
	равновесие Харди Вайнберга, p		0,48		0,52	
	Модель наследования		Не создана			

Продолжение Таблицы 37

SNP	Аллели / Генотип		Контрольная гр.		Основная гр.	
			абс.	доля	абс.	доля
<i>VEGFA</i> rs699947	C		171	0,5	18	0,43
	A		169	0,5	24	0,57
	C/C	норма / гомозигота	44	0,26	2	0,10
	C/A	гетерозигота	83	0,49	14	0,67
	A/A	мутация	43	0,25	5	0,24
	равновесие Харди Вайнберга, p		0,76		0,19	
	Модель наследования		Не создана			
<i>HFE</i> rs1800562	G		328	0,96	40	0,95
	A		12	0,04	2	0,05
	G/G	норма / гомозигота	158	0,93	19	0,90
	G/A	гетерозигота	12	0,07	2	0,10
	A/A	мутация				
	равновесие Харди Вайнберга, p		1		1	
	Модель наследования		Не создана			
<i>HFE</i> rs1799945	C		289	0,85	38	0,9
	G		51	0,15	4	0,1
	C/C	норма / гомозигота	120	0,70	17	0,81
	C/G	гетерозигота	49	0,28	4	0,19
	G/G	мутация	1	0,02	-	-
	равновесие Харди Вайнберга, p		0,027		1	
	Модель наследования		Не создана			
<i>MTHFR</i> rs1801133	C		239	0,7	37	0,88
	T		101	0,3	5	0,12
	C/C	норма / гомозигота	83	0,49	16	0,76
	C/T	гетерозигота	73	0,43	5	0,24
	T/T	мутация	14	0,08	0	0,00
	равновесие Харди Вайнберга, p		0,85		1	
	Модель наследования		Доминантная (p=0,015)			

Исследование распределения генотипов в группах показало, что изученные полиморфизмы находились в равновесии Харди-Вайнберга, за исключением гена *HFE* (rs1799945), где наблюдалось отклонение от равновесия в контрольной группе ($p=0,027$). В целом, это позволило говорить о репрезентативности выборки.

Анализ частот аллелей и генотипов генов-кандидатов показал, что у пациентов с ВТЭО при ВБНК наблюдаются статистически значимые различия в распределении генотипов по сравнению с контрольной группой для следующих полиморфизмов (таблица 38):

– *IL6* (rs1800795) – выявлена доминантная модель наследования, при которой носительство аллеля G ассоциировано с повышенным риском ВТЭО (ОШ=3,74; 95% ДИ: 1,06-13,25; $p=0,027$);

– *PAII* (rs1799768) – выявлена доминантная модель наследования, при которой носительство аллеля 5G ассоциировано с низким риском ВТЭО (ОШ=0,11; 95% ДИ: 0,03-0,39; p<0,0001);

– *MTHFR* (rs1801133) – выявлена доминантная модель наследования, при которой носительство аллеля Т ассоциировано с низким риском ВТЭО (ОШ=0,27; 95% ДИ: 0,09-0,83; p=0,015).

Таблица 38 – Ассоциация полиморфизмов ген-кандидатов *IL6* (rs1800795), *PAII* (rs1799768), *MTHFR* (rs1801133) с рисками ВТЭО при ВБНК

Ген (SNP) / Модель	Генотип	К гр.	С4-6	ОШ (95% ДИ)	P	AIC	BIC
<i>IL6</i> rs1800795 Доминантная	G/G	58 (34,1%)	4 (19,1%)	1,00	0,027	136,6	169,1
	C/G-C/C	112 (65,9%)	17 (81%)	3,74 (1,06-13,25)			
<i>PAII</i> rs1799768 Доминантная	4G/4G	51 (30%)	12 (57,1%)	1,00	<0,0001	127,7	160,2
	5G/4G- 5G/5G	119 (70%)	9 (42,9%)	0,11 (0,03-0,39)			
<i>MTHFR</i> rs1801133 Доминантная	C/C	83 (48,8%)	16 (76,2%)	1,00	0,015	135,5	168
	C/T-T/T	87 (51,2%)	5 (23,8%)	0,27 (0,09-0,83)			

Многовариантный анализ ассоциаций с поправкой на ковариаты показал, что в пожилом возрасте (60-74 лет) гетерозиготный генотип C/G полиморфизма rs1800795 гена *IL6* увеличивает шанс ВТЭО в 15,48 раз (95% ДИ: 1,31-183,46; p=0,041) по сравнению гомозиготными G/G. Аналогичная по вектору ассоциация установлена для генотипа C/G rs1800795 при росте пациента ниже среднего (ОШ=10,73; 95% ДИ: 1,86-61,98; p=0,017).

Для полиморфизма rs1799768 гена *PAII* установлено, что у пациентов с лишним весом при гетерозиготом и гомозиготом генотипе ниже шанс развития ВТЭО: при ИМТ от 25 до 30 кг/м² в отношении генотипа 5G/4G ОШ=0,16 (95% ДИ: 0,03-0,77); 5G/5G – ОШ=0,07 (95% ДИ: 0,01-0,71); при ИМТ 30 и более кг/м² в отношении генотипа 5G/4G ОШ=0,15 (95% ДИ: 0,02-0,86) при p=0,0069.

Для SNP ген-кандидатов *TNF* (rs1800629), *VEGFA* (rs2010963), *VEGFA* (rs699947), *HFE* (rs1800562) и *HFE* (rs1799945) не установлено статистически значимой связи с развитием тромбозомболических осложнений у больных с ВБНК ($p > 0,05$). Это может свидетельствовать об отсутствии искомой предикторной функции у данных генетических маркеров, или такое влияние может нивелироваться действием других генетических, средовых событий или небольшим объемом выборки.

Такой результат подчеркивает сложность генетического влияния на развитие ХВН и указывает на необходимость дальнейших исследований. Возможно, другие генетические факторы или их комбинации, а также внешние факторы, такие как образ жизни и окружающая среда, оказывают также значительное влияние на патогенез ВБНК в контексте различных сценариев клинического течения заболевания. В будущем более широкие геномные исследования и метаанализы могут помочь выявить дополнительные генетические маркеры, которые будут более информативны для оценки риска ХВН.

По результатам проведенного анализа ассоциаций ряда однонуклеотидных полиморфизмов в генах-кандидатах: *IL6*, *TNF*, *PAI1*, *VEGFA*, *HFE*, *MTHFR* - выявлены некоторые генетические связи с различными клиническими сценариями течения ВБНК, включая риски прогрессирования до тяжелых форм хронической венозной недостаточности (СЕАР 4-6), развития тромботических осложнений, а также выживаемость результатов хирургического лечения.

Обнаружена ассоциация полиморфизмов rs2010963 и rs699947 в гене *VEGFA* с повышенным риском развития тяжелых трофических нарушений при ВБНК. При генотипе С/С rs2010963 в 10,17 раз больше шансов прогрессирования заболевания до 4-6 стадии ХВН по классификации СЕАР по сравнению с носителями генотипов G/G-G/C (95% ДИ: 1,99-51,97, $p=0,0015$).

Носители генотипов С/А и С/С полиморфизма rs699947 имели в 2,52 (95% ДИ: 1,06-5,97) и 5,64 (95% ДИ: 2,09-15,16) раз больше шансов развития тяжелых трофических нарушений соответственно, по сравнению с генотипом А/А ($p=0,0015$).

Установлено, что носительство аллеля G полиморфизма rs1800795 (регион гена *IL6*) ассоциировано с повышенным риском венозных тромбоэмболических осложнений при ВБНК (ОШ=3,74; 95% ДИ: 1,06-13,25; p=0,027).

Констатирован протективный потенциал аллеля 5G полиморфизма rs1799768 (*PAII*) и аллеля T полиморфизма rs1801133 (*MTHFR*) в отношении риска развития венозных тромбоэмболических осложнений при ВБНК (ОШ=0,11; 95% ДИ: 0,03-0,39; p<0,0001 и ОШ=0,27; 95% ДИ: 0,09-0,83; p=0,015 соответственно).

Важно отметить, что SNP анализ установил значимость в реализации разных клинических сценариев течения ВБНК различных комбинаций генов и их полиморфизмов. Это подчеркивает сложность и многомерность патогенетических механизмов развития и прогрессирования болезни. С клинической точки зрения дает основания для более широкого использования генетических маркеров и предикторов в персонафицированном подходе к диагностике, профилактике и лечению варикозной болезни нижних конечностей.

4.4. Модель комплексного алгоритма диагностического каскада по выявлению варикозной болезни нижних конечностей в популяции

Предложенная диагностическая схема основана на каскадной модели с четко очерченными финальными звеньями. Такой подход обеспечивает начальный этап взаимодействия с пациентом через скрининг, с последующим пошаговым анализом отобранных показателей состояния здоровья и возможностью подтверждения диагноза варикозной болезни нижних конечностей (ВБНК) на доклинической стадии [11].

Выбор каскадного подхода обусловлен необходимостью охвата значительного числа пациентов и эффективного распределения их по категориям риска [11]. На каждом уровне алгоритма внедрены специфические критерии диагностической достоверности, позволяющие постепенно конкретизировать

клиническое состояние пациента и выстраивать аргументированную стратегию дальнейших диагностических и лечебных шагов.

Все звенья алгоритмической схемы (рисунок 36) взаимосвязаны и играют определяющую роль в структурированном процессе диагностики ВБНК.

Первичный уровень – скрининговый – формирует основу всей модели раннего выявления и профилактической направленности. На этом этапе учитываются пациенты, имеющие предрасполагающие факторы или минимальные, слабо выраженные симптомы, часто не воспринимаемые как признаки заболевания. В зависимости от результатов скрининга пациенты либо исключаются из группы наблюдения, либо направляются на следующий уровень — раннюю диагностику, предусматривающую более детальное обследование [11].

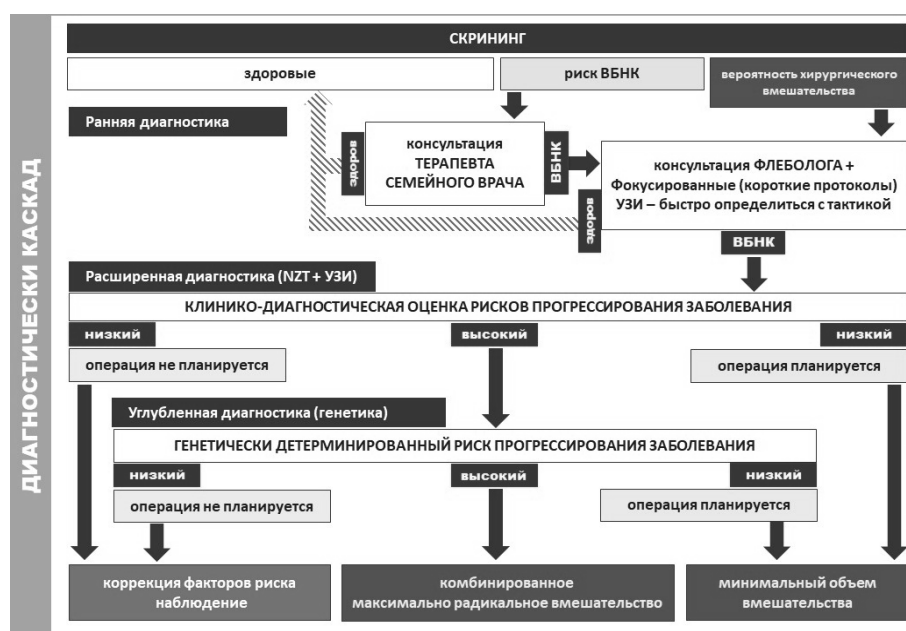


Рисунок 36 – Схема диагностического каскада [11]

В предложенной нами диагностической модели этап скрининга реализуется посредством анкетирования, направленного на выявление факторов риска и ранних признаков варикозной болезни нижних конечностей. Анкета составлена с учетом простоты восприятия и удобства заполнения, что позволяет охватить широкий круг респондентов и эффективно собрать релевантные данные о состоянии их здоровья [11].

Переход к этапу расширенной диагностики возможен исключительно после завершения скрининга, который выступает в роли обязательного фильтрационного звена. В рамках данного этапа проводится комплексное клинико-инструментальное обследование, основная цель которого — подтверждение диагноза ВБНК и формирование прогноза возможного течения заболевания.

Пациенты, у которых выявлены факторы риска ВБНК, но отсутствуют объективные признаки заболевания по итогам обследования, включаются в программу повторного скрининга через определенные временные интервалы [11]. Им предоставляются индивидуальные рекомендации по модификации управляемых факторов риска и укреплению защитных механизмов организма в отношении внешних и внутренних неблагоприятных воздействий.

На этапе расширенной диагностики у части пациентов подтверждается диагноз ВБНК, после чего им назначается соответствующее лечение, в том числе предлагается вариант хирургического вмешательства. В части случаев могут возникнуть основания для направления пациента на этап углубленной диагностики. Согласно разработанному алгоритму, при переходе на следующий этап диагностики пациенты распределяются по двум основным направлениям. Первое направление включает пациентов с ВБНК, у которых выявляются клинически значимые причины и события, способствующие прогрессированию варикозной болезни по неблагоприятному сценарию и (или) развитию осложнений при отказе от хирургического лечения. Второе направление охватывает пациентов, дающих согласие только на минимальный объем вмешательства при условии, что риск рецидива заболевания не высокий.

Этап углубленной диагностики позволяет подтвердить наличие ВБНК с выраженным потенциалом к быстрому прогрессированию и формированию тяжелых осложнений. Это дает возможность более точно определить показания к хирургическому лечению, основываясь не только на текущем клиническом статусе, но и на предполагаемом риске дальнейшего ухудшения.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭНДОВАЗАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

5.1. Анализ клинической эффективности эндовазальной лазерной облитерации при использовании различных по частоте излучения лазерных аппаратов

На первом этапе проведено проспективное нерандомизированное исследование эффективности использования излучателей лазерной энергии с различной длиной волны. Выполнен сравнительный анализ результатов лечения 395 больных варикозной болезнью нижних конечностей (416 нижних конечностей) с применением метода эндовазальной лазерной термической облитерации. Технология ЭВЛО с момента ее появления и до настоящего времени претерпела ряд существенных изменений. Прежде всего это коснулось модернизации излучателя лазерной энергии. Изменение длины волны лазерного излучения повлияло на эффекты распространения и поглощения энергии лазера различными хромофорами венозной стенки [206, 373].

Важной задачей настоящего исследования явилась оценка клинической пользы от использования лазера с длиной волны, приближающейся к 1,5 мкм по сравнению с аппаратами, генерирующими лазерное излучение около 1 мкм. В период январь 2006 г. – май 2011 г. – 1 группа – 314 случая ЭВЛО с использованием лазера длиной волны 1030 нм, торцевой лазерной эмиссии, ручной тракцией световода со скоростью 1,5-2 мм/сек и линейной плотности энергии (ЛПЭ) 80-130 Дж/см. За период с июня 2011 г. по февраль 2012 г. – 2 группа – 102 операции ЭВЛО 1470 нм, торцевой эмиссией, ручной тракцией световода со скоростью 1,5-2 мм/сек и ЛПЭ 50-110 Дж/см. Линейная плотность энергии, используемая на данном этапе работы, выбрана в соответствии с рекомендациями от производителя

лазерного оборудования и данными публикаций по данной тематике [4, 95, 100, 101, 102, 137]. Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту и структуре ВБНК в соответствии с клиническими классами СЕАР. В сравниваемых группах различия оказались статистически не значимыми ($p > 0,05$) по всем количественным (U-тест Манна-Уитни) и качественным признакам (точный критерий Фишера) (таблица 39).

Таблица 39 – Клиническая характеристика групп исследования

Группы	n	Возраст Mo (Q1-Q3)	Мужской пол, %	Класс СЕАР				
				С2, %	С3, %	С4, %	С5, %	С6, %
1: ЭВЛО 1030	314	41 (29-53)	32	62	23	13	1	1
2: ЭВЛО 1470	102	40 (29-51)	33	63	23	9	3	2

Критерии включения на данном этапе: первичное варикозное расширение вен нижних конечностей бассейна БПВ, МПВ, добавочной подкожной вены и стволовой патологический рефлюкс, диаметр БПВ на бедре до 11 мм. Критерии исключения: первичное варикозное расширение вен нижних конечностей без стволового рефлюкса, диаметр БПВ на бедре более 10 мм, вторичное варикозное расширение вен нижних конечностей, тромбофлебит поверхностных вен и тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Эффективность, безопасность и малотравматичность ЭВЛО оценены по клиническим (ВАШ боли, субъективное мнение пациента о сроках возвращения к привычному образу жизни, регресс симптомов ХВН, симптомы осложнений) и ультразвуковым (протяженность облитерации, абляции и (или) реканализации, наличие культи в зоне основных соустьев и приустьевых притоков) данным.

В ближайшем послеоперационном периоде на 1, 4, 7 и 14 сутки оценивалась выраженность болевого синдрома по ВАШ, протяженность облитерации подвергнутого ЭВЛО сосуда, протрузия тромботических масс через основные соустья. В отдаленном периоде при наблюдении не менее 1 г. (т.е. расчетного

периода, необходимого для наступления абляции вены) определялось наличие или отсутствие варикозно расширенных вен, по данным УЗИ оценивалось наличие или отсутствие ретроградного кровотока по поверхностным венам нижних конечностей, уровень абляции и (или) реканализации вен, подвергнутых ЭВЛО, наличие культи в зоне соустьев и приустьевых притоков. Отсутствие культи и приустьевых притоков в зоне ЭВЛО являлось основанием для констатации факта достижения эффекта "лазерной кроссэктомии" (рисунок 37).

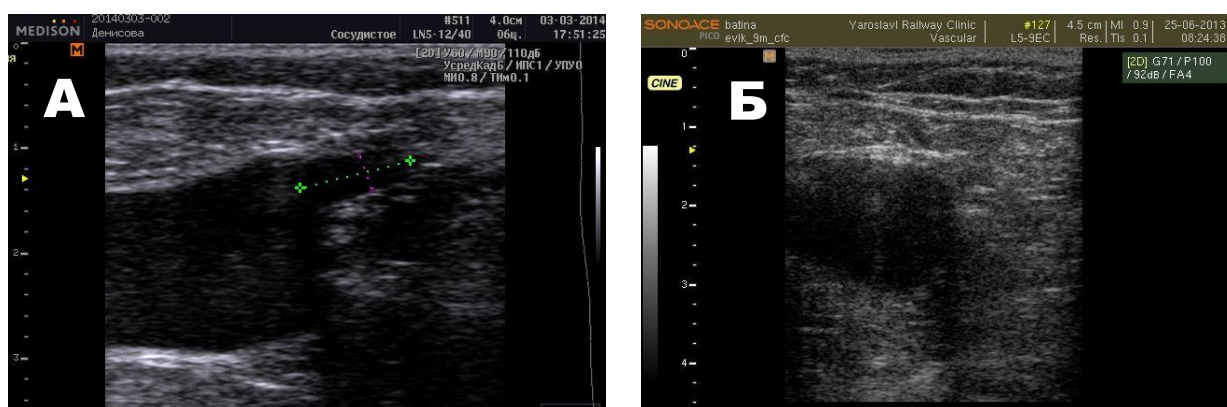


Рисунок 37 – Ультразвуковое изображение: А – наличие культи в зоне подкожно-бедренного соустья; Б – "лазерная кроссэктомия"

Болевой синдром по ВАШ в исследуемых группа составил соответственно 1) 1 сутки – $2,8 \pm 0,4$ баллов; 4 – $3,8 \pm 0,8$; 7 – $3,3 \pm 0,4$; 14 – $1,3 \pm 0,3$; 2) 1 – $2,6 \pm 0,7$ ($p < 0,01$); 4 – $3,1 \pm 0,5$ ($p < 0,001$); 7 – $1,8 \pm 0,5$ ($p < 0,001$); 14 – $0,9 \pm 0,2$ ($p < 0,001$) (рисунок 38).

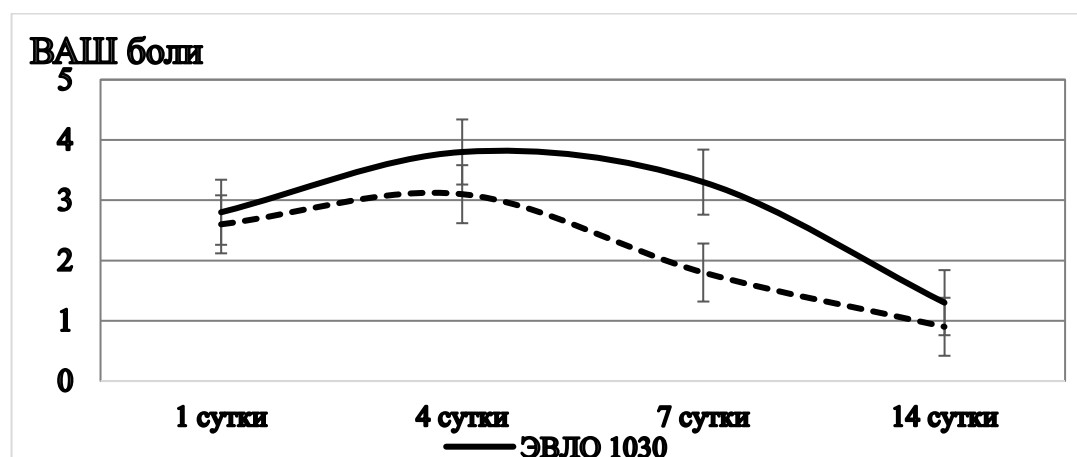


Рисунок 38 – Динамика болевого синдрома при ЭВЛО с различной длиной волны

Разница данного показателя во всех контрольных точках исследования оказалась статистически значимой ($p < 0.01$). Можно предположить, что меньший травматизм операции обусловлен разницей по мощности термокоагуляции: во второй группе (1470 нм) ЛПЭ составляла 50-110 Дж/см; в первой (1030 нм) – 80-130 Дж/см. Дальнейший анализ позволяет выяснить, влияет ли при этом данное обстоятельство на надежность метода ЭВЛО.

В течение 1 г. под наблюдением оставалось в первой группе 211 человек, во второй – 75. Остальные участники исследования не явились в указанные сроки на контрольное УЗИ из-за занятости, смены места жительства и по иным объективным причинам. Достижение эффекта "лазерной кроссэктомии" оказалось возможным соответственно в первой группе в 38% случаев (80/211) и во второй – 60% (45/75). Абляция вены на всем протяжении после лазерного фототермолиза через 1 г. в первой группе наступила в 67% случаев (141/211); во второй – в 87% (65/75) и реканализация соответственно в первой группе – 8% (17/211), во второй – 4% (3/75). Вместе с тем в нескольких случаях при наблюдении до года имела место стойкая облитерация вен как без признаков абляции, так и признаков реканализации.

В течение 1 года наблюдения потребовались дополнительные процедуры ЭВЛО и (или) эхо-склеротерапии: 1) в 18% (38/211) случаев; 2) 5% (4/75), что также является не маловажным обстоятельством, свидетельствующим о надежности выбранного метода.

Факторный анализ рисков методом таблиц сопряженности 2x2 с расчетом статистических критериев относительного риска (ОР) и отношения шансов (ОШ) с оценкой их 95% доверительного интервала показал, что достижение событий "лазерной кроссэктомии" и абляции вен статистически значимо оказывает влияние при использовании ЭВЛО излучателя лазерной энергии с частотой 1470 нм (таблица 40), в то время как на необходимость повторных вмешательств оказывает влияние выбор в пользу ЭВЛО с частотой лазерного излучения 1030 нм. Несмотря на разницу в частоте наступления реканализации вены после лазерного фототермолиза выбор в пользу той или иной частоты лазерного излучения

статистически не значительно оказывает влияние на данный показатель эффективности ЭВЛО.

Таблица 40 – Влияние длины волны ЭВЛО на достигаемый клинический результат

Достижимое событие	Относительный риск (95% доверительный интервал)	Отношение шансов (95% доверительный интервал)
"Лазерная кроссэктомия" ЭВЛО 1,5 мкм / 1 мкм	1,93 (1,38 – 2,7)	2,46 (1,56 – 3,87)
Абляция вены ЭВЛО 1,5 мкм / 1 мкм	2,52 (1,51 – 4,24)	3,23 (1,75 – 5,95)
Реканализация вены ЭВЛО 1,5 мкм / 1 мкм	0,55 (0,23 – 1,36)	0,48 (0,16-1,37)
Повтор вмешательства ЭВЛО 1,5 мкм / 1 мкм	0,33 (0,15 – 0,73)	0,26 (0,1 – 0,63)

Таким образом, наиболее оптимальной по радикальности и малой травматичности оказалась ЭВЛО с применением источника лазера длиной волны 1470 нм.

5.2. Влияние различных типов лазерной эмиссии и методов тракции световодов на характер фототермолиза венозной стенки

Способ доставки лазерной энергии до венозной стенки может влиять на эффекты, получаемые при фототермолизе, что не может не сказываться на эффективности ЭВЛО. Принципиальным на сегодняшний день является из многообразия видов лазерных световодов выделение 2 основных типов: с незащищенной рабочей частью – так называемый торцевой световод и световод, имеющий на рабочей части рассеиватель в виде цилиндра, обеспечивающий радиальную эмиссию лазерной энергии (Рисунок 39).

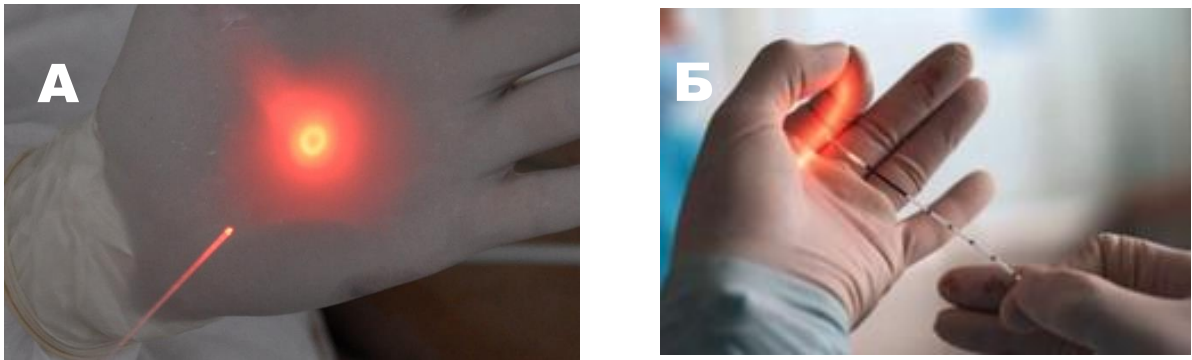


Рисунок 39 – Фото рабочей части световолокна: А – торцевой тип световода; Б – радиальный тип световода

Одновременное использование методик ЭВЛО и минифлебэктомии при комбинированном хирургическом лечении ВБНК позволило в ряде случаев в ходе флебэкстракции получить участки вен, подвергнутых эндовазальной лазерной коагуляции. Полученный биологический материал с добровольного информированного согласия пациента был подвергнут исследованию макропрепарата. Всего исследовано 27 образцов поврежденных в ходе ЭВЛО подкожных вен, диаметр которых до воздействия лазером не превышал 10 мм.

Оценка макропрепарата венозной стенки после ЭВЛО (длина волны 1470 нм) при различном способе доставки лазерной энергии показала видимую невооруженным глазом разницу (рисунок 40).



Рисунок 40 – Макропрепарат венозной стенки после ЭВЛО 1470 (торцевая эмиссия и ручная тракция световода)

Использование автоматической тракции световода в ходе фототермолиза обеспечивает более равномерную коагуляцию венозной стенки вдоль венозного сосуда. При этом использование торцевого типа эмиссии вызывает разное по силе воздействие на стенку по окружности сосуда. Сквозная деструкция в случае

использования торцевого световода при ручной тракции зарегистрирована во всех исследуемых образцах вен (n=6) (рисунок 41). Использование ручной тракции световода при выполнении хронометража процедуры показало, что в рутинной практике скорость тракции в среднем составила 2 мм/сек. Скорость автоматической тракции задается специальным устройством. В нашей практике этот параметр мог быть установлен в 0,5; 0,7; 1,0; 1,5; 2 и 3 мм/сек.



Рисунок 41 – Макропрепарат венозной стенки после ЭВЛО 1470 (торцевая эмиссия и автоматическая тракция световода)

При использовании радиального типа световода повреждение стенки вены (n=16) визуально отличалось более равномерным коагуляционным эффектом по всей окружности и вдоль венозного сосуда (рисунок 42).



Рисунок 42 – Макропрепарат венозной стенки после ЭВЛО 1470 (радиальная эмиссия и автоматическая тракция световода)

Внедрение в практику аппаратного комплекса: лазерного аппарата с длиной волны 1470 нм, радиальной эмиссии и автоматической тракции световода изменило удельный вес ЭВЛО в структуре операций по устранению сафенного рефлюкса при

ВБНК. В период использования методики ЭВЛО 1030 нм с января 2006 г. по май 2011 г. эндовазальная лазерная облитерация составила всего 28% от общего количества операции при ВБНК (314/1112), при ЭВЛО 1470 нм за период с июня 2011 г. по февраль 2012 г. – аналогичный показатель достиг 50% (102/206), в 2021 г. – 100% (526/526) (рисунок 43).

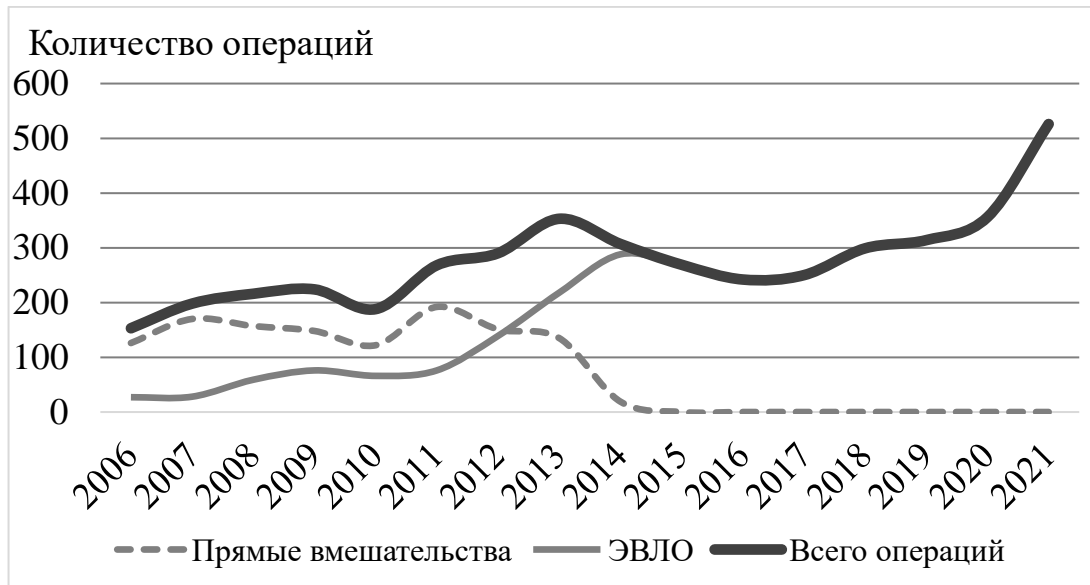


Рисунок 43 – Динамика удельного веса эндовазальной лазерной облитерации в структуре хирургических методов устранения стеноза при ВБНК среди хирургов, владеющих методом ЭВЛО

5.3. Автоматизация рутинного учета параметров и результативности фототермолиза

Произведен рутинный учет сонографических данных и параметров ЭВЛО 1470 нм на разных сегментах поверхностной венозной системы при операциях у 787 пациентов на 951 нижней конечности в период с 2015 по 2021 гг. Эмиссия энергии однокольцевыми световодами. Применялись различные режимы тракции световода: ручная и автоматическая со скоростью 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0 мм/с.

В данной когорте женщин было 543/787 (69 %), мужчин – 244/787 (31%). Возраст пациентов составил от 19 до 82 лет (мода 44 лет; Q1-Q3: 35 – 56). ИМТ – 16,53-48,44 кг/м² (медиана 28,04; Q1-Q3: 25,53-30,04). В соответствии с

классификацией хронических заболеваний вен СЕАР пациенты относились к классам заболевания: С2 – 549/951(57,8%), С3 – 138/951(14,5%), С4 – 241/951(25,3%), С5 – 14/951(1,5%), С6 – 9/951(0,9%).

На платформе СУБД MS Access 2016 разработана форма для сохранения размерных характеристик сегментов вен (средний диаметр приустьевого сегмента, в/3, с/3, н/3 бедра и голени) и основных параметров ЭВЛО: мощность лазерного излучения, тип эмиссии, способ тракции световода, кратность обработки в каждом сегменте целевой вены [3, 123, 128] (таблица 41).

Таблица 41 – Объекты, уровни и сегменты фототермолиза основных поверхностных вен нижних конечностей при ВБНК

Объекты ЭВЛО	всего	сегменты на бедре				сегменты на голени			
		устье	в/3	с/3	н/3	устье	в/3	с/3	н/3
БПВ	925	788	895	914	882	-	771	533	171
ПДПВ бедра	163	92	167	102	16	-	-	-	-
МПВ	154	-	-	2*	6*	120	141	144	49
ФПТ в.Джиакomini	17	-	10	13	10	-	-	-	-
приток на бедре	47	8	15	39	38	-	-	-	-
приток на голени	75	-	-	-	-	-	66	88	67
Примечание: * продолжение МПВ на бедре									

Специалистом фиксировались параметры ЭВЛО в каждом сегменте обрабатываемой вены. Учитывалось расположение сегмента вены к конечности и диаметр объектов ЭВЛО. Подсчет удельной плотности энергии (EFE) осуществлялся постфактум автоматически.

Диаметр целевой вены варьировал в большом диапазоне от 3 до 24 мм (таблица 42). При этом максимальные диаметры приходились на сафенные вены и прежде всего БПВ на бедре. Аномальная эктазия приустьевого сегмента БПВ составила 32 мм (рисунок 44).

Анализ LEED показал, что в диапазоне интерквартильного размаха (50% случаев) эта характеристика ЭВЛО укладывалась в значения 60-70 Дж/см [22]. В остальных случаях этот параметр находился за данными рамками и мог достигать

как в большую сторону 140 Дж/см, так и в меньшую 13,3 Дж/см. В приустьевой зоне БПВ данный параметр достигал 390 Дж/см (рисунок 45).

Решая задачу по эффективной обработке приустьевого сегмента сафенных вен и прежде всего БПВ, эмпирически пришли к пониманию необходимости оказания максимально интенсивного лазерного воздействия на данный участок вены.

Таблица 42 – Цифровой профиль ЭВЛО поверхностных вен нижних конечностей при ВБНК, исключая приустьевые сегменты сафенных вен

	Параметр	M	Me	Min	Max	25%	75%	σ
БПВ	Диаметр, мм	5,84	6,00	3,00	11,00	5,00	7,00	1,11
	Эктазия, мм	6,23	6,00	3,00	24,00	5,00	7,00	1,48
	P, Вт	5,98	6,00	4,00	10,00	6,00	7,00	1,09
	LEED, Дж/см	49,94	46,67	13,33	140,00	40,00	70,00	18,60
	EFE, Дж/см ²	25,55	25,13	8,38	73,44	20,94	31,42	6,61
ПДПВ бедра	Диаметр, мм	5,27	5,00	4,00	12,00	5,00	6,00	1,12
	Эктазия, мм	5,54	5,00	4,00	14,00	5,00	6,00	1,23
	P, Вт	5,70	6,00	4,00	9,00	5,00	6,00	0,82
	LEED, Дж/см	45,62	40,00	20,00	140,00	33,33	60,00	15,74
	EFE, Дж/см ²	26,44	25,13	12,57	62,83	20,94	31,42	7,02
МПВ	Диаметр, мм	5,49	5,00	3,00	12,00	5,00	6,00	1,14
	Эктазия, мм	5,81	6,00	3,00	12,00	5,00	7,00	1,31
	P, Вт	5,68	6,00	4,00	7,00	4,00	7,00	1,15
	LEED, Дж/см	48,79	46,67	20,00	140,00	33,33	60,00	19,04
	EFE, Дж/см ²	26,74	25,60	10,47	52,36	20,94	31,42	7,91
приток на бедре	Диаметр, мм	4,94	5,00	4,00	7,00	5,00	5,00	0,70
	Эктазия, мм	5,34	5,00	4,00	7,00	5,00	6,00	0,94
	P, Вт	5,52	5,00	4,00	7,00	5,00	6,00	0,82
	LEED, Дж/см	42,83	40,00	26,67	70,00	33,33	50,00	12,86
	EFE, Дж/см ²	26,07	25,13	16,76	39,27	20,94	30,01	6,85
приток на голени	Диаметр, мм	5,24	5,00	4,00	7,00	5,00	6,00	0,83
	Эктазия, мм	5,51	5,00	4,00	7,00	5,00	6,00	0,90
	P, Вт	5,34	5,00	3,50	7,00	4,50	6,00	1,06
	LEED, Дж/см	42,55	40,00	20,00	93,33	33,33	40,00	15,97
	EFE, Дж/см ²	24,46	23,27	15,71	48,87	20,94	25,13	6,47

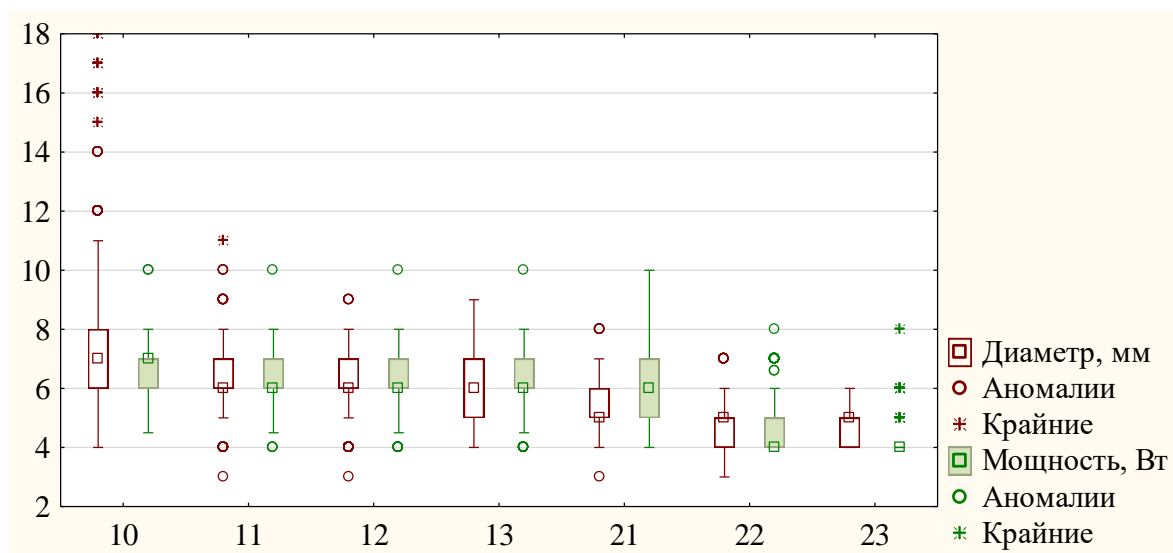


Рисунок 44 – Диаметр сегмента и мощность фототермолиза в различных участках БПВ на бедре: 10 – устье, 11 – в/3, 12 – с/3, 13 – н/3; на голени: 21 – в/3, 22 – с/3, 23 – н/3

Максимальная удельная плотность энергии проксимальной части БПВ в исследовании составила 100 Дж/см^2 (рисунок 45). Оценке значимости данного подхода посвящен отдельный раздел данной работы.

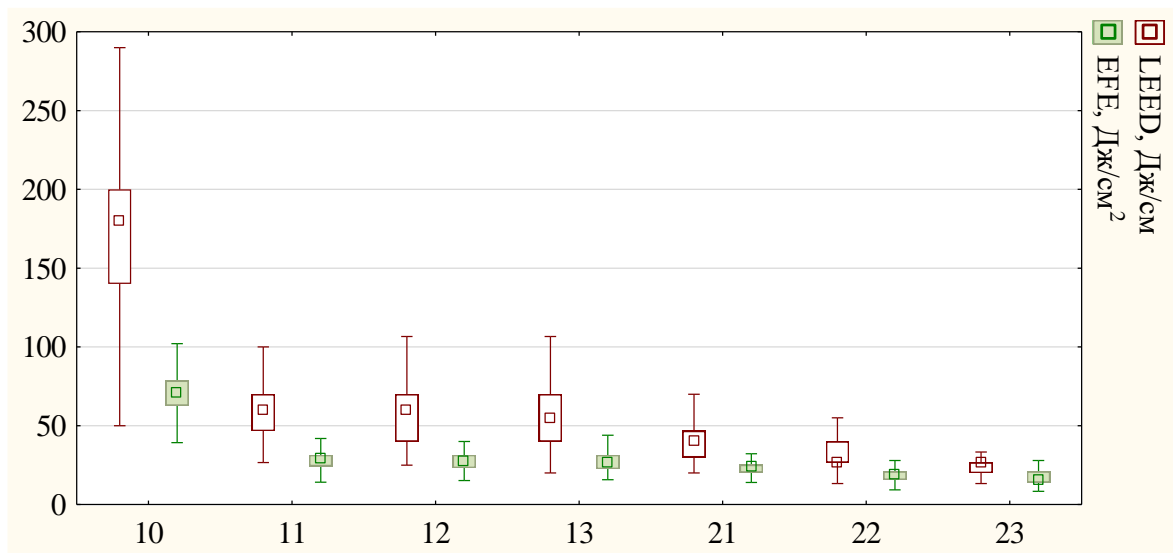


Рисунок 45 – Линейная (LEED) и (EFE) удельная плотность энергии фототермолиза в различных участках БПВ на бедре: 10 – устье, 11 – в/3, 12 – с/3, 13 – н/3; на голени: 21 – в/3, 22 – с/3, 23 – н/3, стандартный световода

Во всех расчетах энергетических параметров ЭВЛО как БПВ, так и МПВ виден тренд на снижение энергетических параметров при переходе на более

дистальные участки сафенных вен. Минимальные значения LEED и EFE приходится на н/3 голени (рисунок 46).

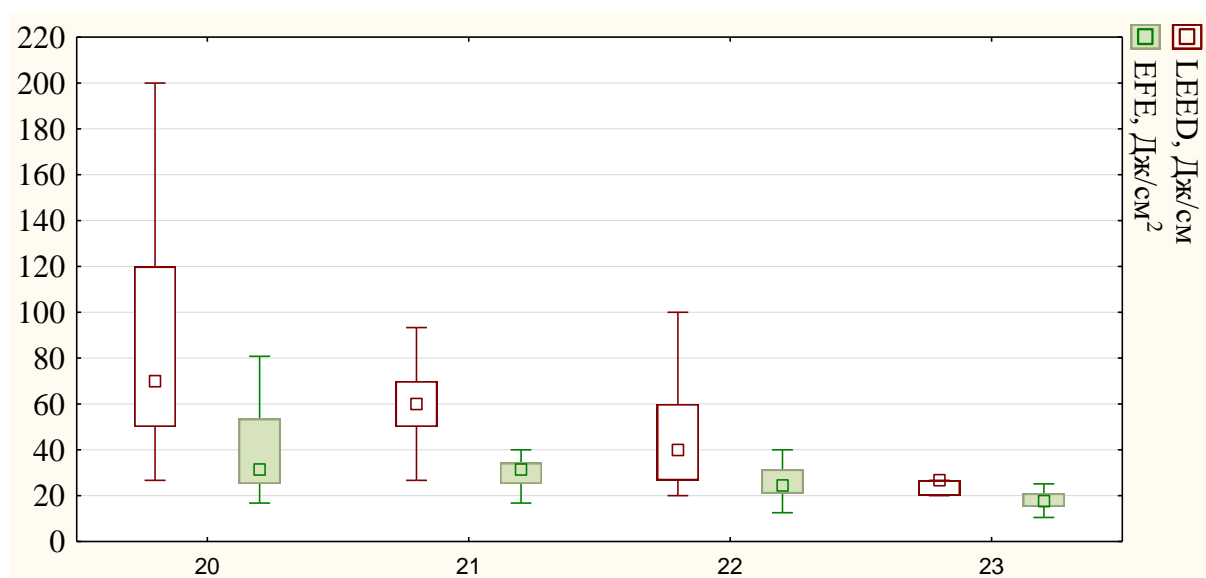


Рисунок 46 – Удельная плотность энергии фототермолиза (EFE) в различных участках МПВ на голени: 20 – устье, 21 – в/3, 22 – с/3, 23 – н/3

Эффективность и безопасность эндовазальной лазерной облитерации в значительной степени зависит от тщательного подбора параметров на основе сонометрических данных, необходимых для достижения оптимальной энергии, приложенной к целевой вене.

5.4. Факторы, влияющие на эффективность эндовазальной лазерной облитерации в приустьевом сегменте сафенных вен в краткосрочном и среднесрочном периодах наблюдения

На первом этапе проведено ретроспективное исследование результатов эндовазальной лазерной абляции при применении разных подходов к ЭВЛО и проанализированы результаты лечения 1076 больных с варикозной болезнью нижних конечностей (1136 нижних конечностей) в период 2006-2015 гг. включительно. Мужчин было 24% (258/1076), женщин – 76% (818/1076), возраст

от 18 до 87 лет, мода возраста 38 лет (Q1-Q3: 31–56). Распределение пациентов по клиническому классу согласно базовому варианту классификации CEAP до операции: C2 – 61% (693/1136), C3 – 23% (261/1136), C4 – 13% (148/1136), C5 – 2% (23/1136), C6 – 1% (11/1136), GSV – 84% (954/1136), SSV – 18% (204/1136), Pr – 100%.

ЭВЛО БПВ выполнялось отечественным диодным лазерным аппаратом ЛАМИ. В течение периода исследования проводилась модернизация как самого лазерного генератора, так и технических решений ЭВЛО. 2006-2011 гг. – 1 группа – 303 случая ЭВЛО с использованием лазера длиной волны 1030 нм, торцевой лазерной эмиссии 600 мкм, ручной тракцией световода со скоростью 1,5-2 мм/сек и линейной плотности энергии (ЛПЭ) 80-130 Дж/см. 2011-2012 гг. – 2 группа – 247 операций ЭВЛО 1470 нм, торцевой световод и автоматическая тракция – 0,7 и 1,5 мм/сек, ЛПЭ 40-114 Дж/см. 2012-2015 гг. – 3 группа – 586 операций ЭВЛО 1470 нм, радиальный световод производителя BioLitec biomedical technology (slim, однокольцевой и двухкольцевой), автоматическая тракция – 0,7; 1,0 и 1,5 мм/сек, ЛПЭ 40-143 Дж/см в том числе с использованием приемов двукратной обработки сегмента вены. До 2012 г. оценка энергетических параметров лазерной термокоагуляции осуществлялась в соответствии с выставляемой на лазерном аппарате мощностью. С 2012 г. расчет ЛПЭ производился с учетом измеряемой на рабочей части световода энергии. Использовался измеритель энергии на основе термоэлектрического преобразователя. ЭВЛО подвергнуты БПВ, МПВ, добавочная подкожная вена, прямые подкожные притоки, коммуниканты и перфорантные вены. Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту и структуре ВБНК в соответствии с клиническими классами CEAP (U-тест Манна-Уитни $p > 0,05$).

Болевой синдром по ВАШ в исследуемых группах составил в первой группе: 1 сутки – $2,8 \pm 0,4$ баллов; 4 – $3,8 \pm 0,8$; 7 – $3,3 \pm 0,4$; 14 – $1,4 \pm 0,3$; во второй: 1 – $2,6 \pm 0,7$; 4 – $3,1 \pm 0,5$; 7 – $1,8 \pm 0,5$; 14 – $1,1 \pm 0,4$; в третьей: 1 – $2,4 \pm 0,6$; 4 – $2,2 \pm 0,5$; 7 – $1,5 \pm 0,4$; 14 – $0,8 \pm 0,3$. Эффект "лазерной кроссэктомии", то есть ситуации, когда не определялась сколько-нибудь значимая по длине культя БПВ достигнут

соответственно: 1) 38% (115/303); 2) 60% (148/247); 3) 81% (475/586); абляция вены на всем протяжении ЭВЛО: 1) 67% (203/303); 2) 87% (214/247); 3) 96% (562/586); реканализация вены: 1) 8% (24/303); 2) 4% (9/247); 3) 2% (12/586). В течение 1 г. наблюдения потребовались дополнительные процедуры ЭВЛО и (или) эхосклеротерапии: 1) в 18% (56/303) случаев; 2) 4% (11/247); 3) 2,5% (15/586). По мере совершенствования технологии и улучшения качества лечения ВБНК с применением метода ЭВЛО увеличивалась и доля таких операций среди всех хирургических методов лечения заболевания. Удельный вес ЭВЛО в структуре хирургического лечения ВБНК в соответствующие периоды составил: 1) 31% (303/981); 2) 79% (247/311); 3) 94% (586/623).

Методика ЭВЛО в заданный интервал времени претерпела ряд существенных изменений, которые позволили в целом улучшить качество обработки основных сафенных вен. К 2015 г. нерешенной оставалась проблема качественной термической обработки приустьевой зоны БПВ. Дальнейшее совершенствование технологии виделось в разработке практических рекомендаций для повышения эффективности ЭВЛО в приустьевых сегментах сафенных вен, прежде всего в зоне СФС.

На втором этапе осуществлено проспективное наблюдательное исследование, направленное на совершенствование методики термической обработки приустьевых участков сафенных вен. В рамках работы проанализированы данные ЭВЛО у 546 пациентов (692 нижние конечности) за период 2015–2021 гг. Женщины составили 69 % (377 человек), мужчины – 31 % (169 человек). Возрастная категория обследованных варьировала от 19 до 82 лет, модальное значение – 45 лет, межквартильный размах (Q1–Q3): 36–59 лет. Индекс массы тела колебался в пределах от 16,53 до 48,44 кг/м², медианное значение – 26,45 кг/м² (Q1–Q3: 23,05–29,41 кг/м²). Согласно клинической классификации хронических заболеваний вен СЕАР, распределение пациентов по классам было следующим: С2 – 380/692 (55%), С3 – 115/692 (16,6%), С4 – 180/692 (26%), С5 – 10/692 (1,4%), С6 – 7/692 (1%) [7, 98, 104, 153].

В исследование включались пациенты, которым проводилась эндовазальная лазерная облитерация большой подкожной вены от уровня сафенофemorального соустья в связи с варикозной болезнью нижних конечностей. Исключались случаи с рецидивом заболевания, наличием тромбоза и посттромботическими изменениями вен нижних конечностей.

Показатель эффективности термической обработки приустьевого сегмента БПВ в ходе ЭВЛО рассчитывался по следующей формуле [98]:

$$\% \text{Э}^{\text{D}}_{\text{X}} = (1 - (D_0 / D_X)) * 100\%,$$

где $\% \text{Э}^{\text{D}}_{\text{X}}$ – эффективность обработки приустьевого сегмента большой подкожной вены в % (D – пропорция по диаметру) при эндовазальной лазерной облитерации на день исследования – X , D_0 – диаметр вены до процедуры, D_X – диаметр вены после процедуры на X день.

Например, если диаметр вены до процедуры составляет 10 мм, а после процедуры – 5 мм, то эффективность обработки будет равна:

$$\% \text{Э}^{\text{D}}_{\text{X}} = (1 - (5 / 10)) * 100\% = 50\%.$$

Несмотря на очевидную простоту применения данного метода при оценке результативности ЭВЛО в приустьевых сегментах сафенных вен, он основан на двухмерной модели культи и не включает объемные характеристики, что сказывается на специфике распределения соответствующего показателя в анализируемой выборке (рисунок 47).

С целью повышения достоверности оценки всех параметров потенциальной культи магистральной вены после выполнения ЭВЛО, представляется обоснованным проведение анализа с учетом объемных характеристик. Предложен оригинальный способ расчета эффективности термической обработки приустьевого сегмента большой подкожной вены при эндовазальной лазерной облитерации, основанный на трехмерной модели [98].

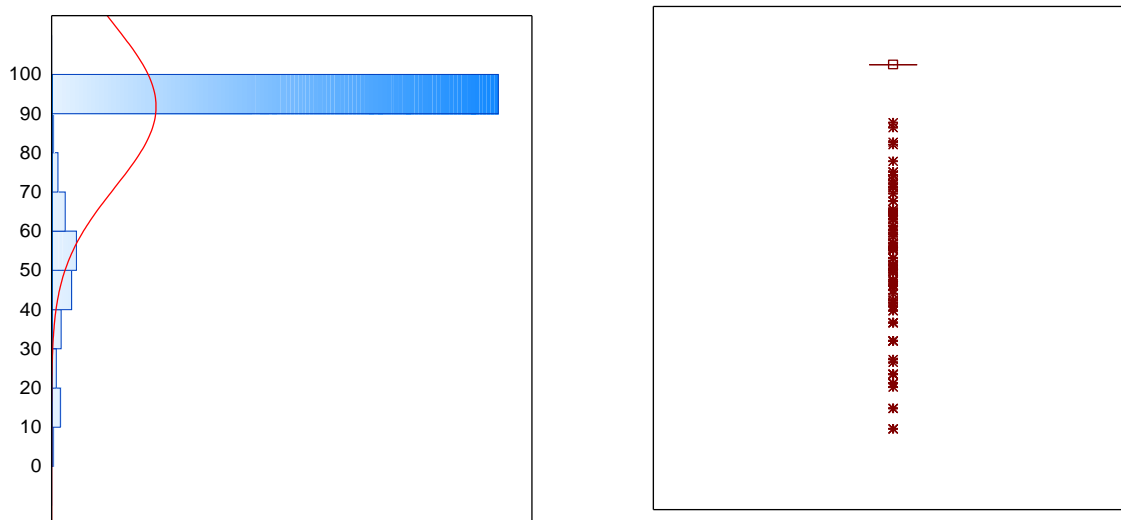


Рисунок 47 – Распределение переменной эффективности ЭВЛО приустьевых зон (n=672), ориентированное на плоскую модель расчета культуры [98]

Параметры перед операцией:

1. Диаметр приустьевого сегмента. Первоначально исследуем сафенную вену в приустьевой области на протяжении 3 см.

$D_{\min 0}$ – минимальный диаметр вены в приустьевом сегменте до операции.

$D_{\max 0}$ – максимальный диаметр вены в приустьевом сегменте до операции.

D_0 – средний диаметр вены в приустьевом сегменте до операции.

$D_0 = (D_{\min 0} + D_{\max 0}) / 2$ [98].

2. Длина приустьевого сегмента. За приустьевой сегмент будем считать часть сафенной вены (БПВ) перед впадением в глубокую. Возникает вопрос с оценкой длины такого сегмента. В нашем исследовании размах по диаметру составил от 4 до 27 мм. Можно применить два подхода:

- без учета масштаба сегмента;
- с учетом масштаба сегмента.

В первом варианте возникает существенная диспропорция между диаметром и фиксированной длиной сегмента. С учетом вариабельности размеров вены в разных клинических кейсах целесообразно привязать длину к масштабу объекта. Таким образом, второй вариант более адекватно представляет сегмент в объеме [98].

L_0 – длина приустьевого сегмента до операции;

$$L_0 = D_0 \cdot 2.$$

3. Объем приустьевого сегмента [98].

V_0 – объем приустьевого сегмента до операции;

$V = \pi \cdot r^2 \cdot h$, где V – объем цилиндра, r – радиус основания цилиндра, h – высота цилиндра, π – число Пи (приблизительно равно 3,14);

$$V_0 = \pi \cdot (D_0/2)^2 \cdot L_0.$$

Параметры после операции [98]:

4. Длина культи. За длину культи берется измерение культи от зоны СФС, но не более расчетной длины приустьевого сегмента до операции – L_0 .

L_{kX} – длина культи.

5. Диаметр культи. Первоначально исследуем сафенную вену в приустьевой области на протяжении 3 см [98].

$D_{\text{мин}X}$ – минимальный диаметр культи в сроки X дней (мм).

$D_{\text{макс}X}$ – максимальный диаметр культи в сроки X дней.

D_{kX} – средний диаметр культи.

$$D_{kX} = (D_{\text{мин}X} + D_{\text{макс}X}) / 2.$$

6. Объем культи рассчитывается по формуле объема цилиндра [98]:

$$V_{kX} = \pi \cdot (D_{kX}/2)^2 \cdot L_{kX}, \text{ где } V_{kX} \text{ – объем культи на день исследования } X.$$

7. Эффективность обработки приустьевого сегмента большой подкожной вены при эндовазальной лазерной облитерации может быть рассчитана по формуле [98]:

$\mathcal{E}^{\%V}_X = (1 - (V_{kX}/V_0)) \cdot 100\%$, где $\mathcal{E}^{\%V}_X$ – эффективность обработки приустьевого сегмента большой подкожной вены в % при эндовазальной лазерной облитерации на день исследования – X .

Применение данного объемного подхода к расчету эффективности ЭВЛО обеспечило получение статистически приемлемого распределения исследуемого показателя, что отразилось в виде адекватной гистограммы в рамках выборки (рисунок 48).

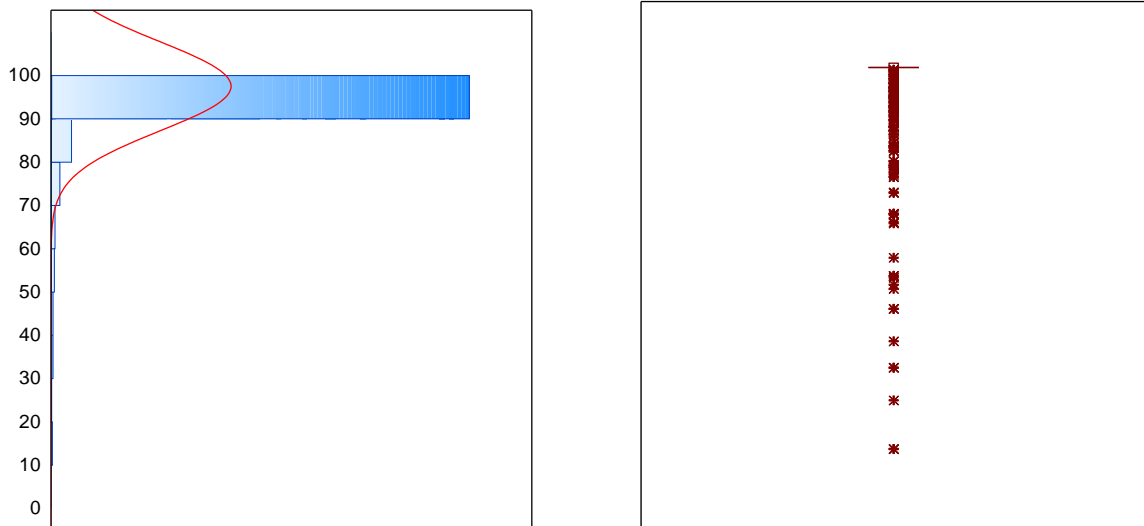


Рисунок 48 – Гистограмма распределения переменной эффективности ЭВЛО приустьевых зон (n=672), ориентированная на объемную модель расчета культи (оригинальный метод) [98]

Для итоговой оценки результативности лазерной кроссэктомии предложена дискретная рейтинговая шкала (ДРШ ЛК) результирующего параметра закрытия соустьев основных магистральных подкожных вен при ЭВЛО в диапазоне I-III (таблица 43).

Таблица 43 – Оригинальная дискретная рейтинговая шкала результативности лазерной кроссэктомии [98]

№	Без учета притоков (ДРШ ЛК)	С учетом притоков (ДРШ ЛК+)	Интерпретация
I	0 и до 50%	0 и до 50%	низкая эффективность
II	50 и до 90%	50 и до 90% или 90-100% и наличие приустьевых притоков	умеренная эффективность
III	90-100%	90-100% и отсутствие приустьевых притоков	высокая эффективность (лазерная кроссэктомия)

В то же время следует отметить, что в классическом представлении кроссэктомия предполагает ликвидацию всех приустьевых притоков. По этой причине предложено все случаи результативности в диапазоне от 90 до 100% при регистрации в послеоперационном периоде одного или несколько притоков в зоне

соустий сафенных вен интерпретировать как умеренную эффективность (ДРШ ЛК+ II) (рисунок 49).

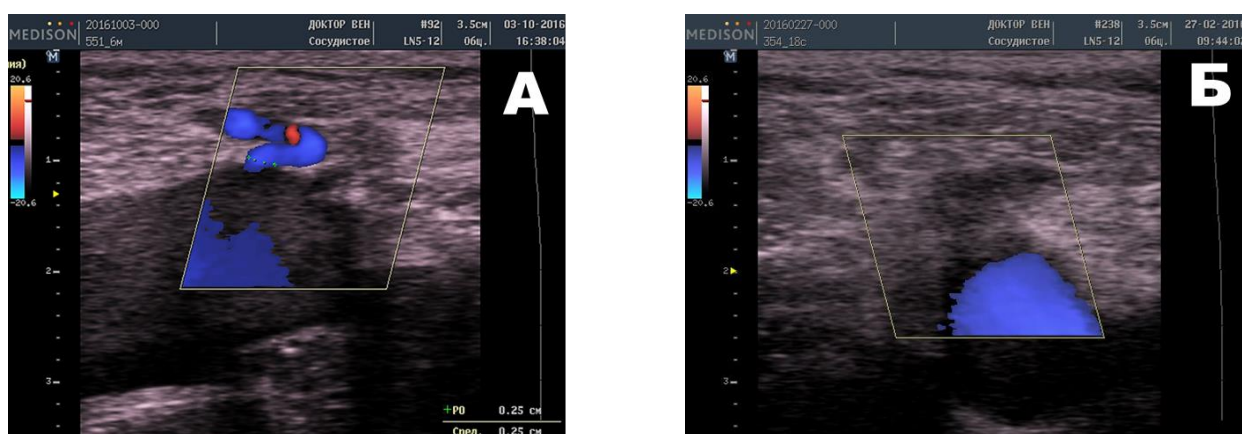


Рисунок 49 – Ультразвуковое изображение: А – Культия БПВ с приустьевым притоком; Б – Лазерная кроссэктомия

При всей, казалось бы, сложности таких расчетов рутинно организовать мониторинг эффективности возможно используя инструменты доступных средств автоматизации (таблица 44) или добавить соответствующий скрипт в приложение локальной медицинской информационной системы.

Таблица 44 – Представление данных в табличном редакторе Microsoft Excel 2016 [98]

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	Дмин0, мм	Дкмакс0, мм	ДкминX, мм	ДмаксX, мм	ЛкX, мм	притоки	Э% [^] V, %	ДРШ ЛК	ДРШ ЛК +
2	9	10	3	3	3	0	98,43*	высокая**	высокая***
Примечание: Скрипт для автоматизации подсчетов в ячейке таблицы: *Э% [^] V=ЕСЛИ(E2/2<(A2+B2)/2;(1-(3,14159265*(((C2+D2)/2)/2)^2*E2)/ (3,14159265*((A2+B2)/2/2)^2*(A2+B2)))*100;(1-(3,14159265* (((C2+D2)/2)/2)^2*(A2+B2))/(3,14159265*((A2+B2)/2/2)^2*(A2+B2))*100) ** ДРШ ЛК =ЕСЛИ(G2>=90;"высокая";(ЕСЛИ(G2>=50;" умеренная ";"низкая"))) *** ДРШ ЛК+=ЕСЛИ(H2="высокая"; ЕСЛИ(F2>0; " умеренная ";"H2);H2)									

Описательные характеристики ключевых клинических, ультразвуковых и физических параметров ЭВЛО в области приустьевом сегмента большой подкожной вены приведены в таблице 45. Следует подчеркнуть наличие различий в используемой мощности лазерного воздействия, обусловленных типом

применяемого световода. В проведенных вмешательствах использовались два варианта световодов производства компании BioLitec biomedical technology (Германия): с однокольцевой и двухкольцевой конфигурацией [98].

Таблица 45 – Основные клинические, сонографические и физические параметры ЭВЛО в приустьевой зоне БПВ, n=692 [98]

	Me	Мин	Макс	Q1-Q3
Возраст, лет	45	19	82	36-59
ИМТ, кг/м ²	26,45	16,53	48,44	23,05 – 29,41
Диаметр вены, см	0,8	0,4	2,7	0,7-1,0
Размер варикса, см	0,9	0,5	3,2	0,7-1,2
Мощность 1*, Вт	7	4,5	9	6-7
Мощность 2**, Вт	9	6	11	8-9
LEED, Дж/см	200	40	611	160-250
EFE, Дж/см ²	69,81	19,33	145	59,84-78,54
LEED/Средний диаметр, Дж	222,22	61,54	461,54	190,48-250
Примечание: * Мощность на однокольцевом световоде; ** Мощность на двухкольцевом световоде				

В краткосрочном послеоперационном периоде, охватывающем до 30 суток, проанализированы результаты лечения в 692 клинических случаях. В длительном периоде наблюдения, превышающем один год, под контролем остались 205 пациентов. Современная тенденция в хирургическом лечении характеризуется стремительным восстановлением и недостаточной приверженностью пациентов к выполнению рекомендаций по диспансерному наблюдению в отдаленные сроки. Ввиду значительного процента выбывших из наблюдения в последующем периоде, корреляционный анализ был выполнен отдельно для каждого временного интервала [98].

Результаты исследования эффективности и надежности ЭВЛО за период с 2006 по 2015 гг. и приобретенный опыт позволили эмпирически разработать формулу расчета линейной плотности энергии, прикладываемой на первый см приустьевой зоны БПВ [98]:

$$LEED = k * D0$$

где LEED – линейная плотность энергии Дж/см; k – коэффициент расчетной LEED 200 Дж; D0 – средний диаметр вены в приустьевом сегменте до операции в см.

В качестве дополнительных критериев контроля адекватности коагуляции использовались субъективная оценка плотности "вапоризации" по степени выраженности гиперэхогенного сигнала, его распространение на всю толщину венозной стенки и за ее пределы, проникновение сигнала в приустьевые притоки, наличие эффекта "залипания" рабочей части световода, а также появление болевого синдрома при достаточной анестезии. Энергетические параметры, рассчитанные по предложенной формуле, применялись исключительно в качестве ориентировочных значений. Во время процедуры хирург должен был обеспечить подачу энергии на первый сантиметр БПВ в области соустья, максимально приближенную к расчетной. Анализ протоколов ЭВЛО позволил установить варьирование коэффициента расчетной линейной плотности энергии (LEED, k) в диапазоне от 61,54 до 461,54 Дж. Наибольший зарегистрированный диаметр варикозной эктазии в приустьевой зоне БПВ составил 32 мм, максимальная величина линейной плотности энергии – 611 Дж/см, а максимальное значение удельной плотности энергии (EFE) – 145 Дж/см² [98]. При указанных энергетических параметрах не зафиксировано ни одного осложнения, связанного с чрезмерной термической экспозицией. Термоиндуцированные тромбозы (ТИТ) в данном контексте не учитывались, поскольку их анализ представлен в отдельном разделе работы.

Оценка эффективности "лазерной кроссэктомии" при ЭВЛО БПВ исследована с применением 2 подходов: без фиксации внимания на наличие приустьевых притоков (ДРШ ЛК) и с учетом такого фактора с позиции потенциального риска реализации рецидива заболевания (ДРШ ЛК+) (таблица 46).

В общей сложности исследовано влияние на результативность данного этапа операции 21 условия: 8 количественных и 13 качественных критериев.

Учитывая характер распределения исследуемых показателей и наличие в выборке данных рангового типа, для анализа взаимосвязей применялся корреляционный метод на основе гамма-статистики. Коэффициент Гамма (γ) позволяет количественно оценить силу и направление ассоциации между двумя категориальными переменными [98].

Таблица 46 – Результаты оценки эффективности "лазерной кроссэктомии" большой подкожной вены в течение 30 суток после проведения ЭВЛО, n=692 [98]

№	Без учета притоков (ДРШ ЛК)		С учетом притоков (ДРШ ЛК+)		Интерпретация
	абс.	%	абс.	%	
I	9	1,3	9	1,3	низкая эффективность
II	54	7,8	108	15,6	умеренная эффективность
III	629	90,9	575	83,1	высокая эффективность (лазерная кроссэктомия)

Коэффициент Гамма вычисляется по формуле:

$$\gamma = (n_{11} - n_{00}) / (n_{11} + n_{00})$$

где n_{11} – количество пар наблюдений, в которых оба признака присутствуют, n_{00} – количество пар наблюдений, в которых оба признака отсутствуют.

Коэффициент Гамма принимает значения от -1 до 1. Значение 0 означает отсутствие связи между переменными, положительное значение указывает на положительную связь, а отрицательное значение указывает на отрицательную связь.

Коэффициент Гамма (γ) может быть интерпретирован как процент согласованных пар наблюдений. Значение, близкое к 0, означает случайное согласование, а значения, близкие к 1 или -1, указывают на высокую степень согласования между переменными. Значение $\gamma=1$ указывает на положительную линейную связь между переменными, тогда как значение $\gamma=-1$ указывает на отрицательную линейную связь. (таблица 47).

Была проведена оценка воздействия различных факторов на эффективность и надежность эндовазальной лазерной облитерации в краткосрочном периоде до 30 дней.

Результаты анализа продемонстрировали наличие прямой корреляционной зависимости между использованием ручной тракции световода при ЭВЛО и достижением положительного клинического исхода ($\gamma = 0,495564$), в отличие от применения автоматической тракции ($p < 0,001$) [98].

Таблица 47 – Шкала Чеддока силы связи между переменными

Значение γ	Интерпретация
от 0 до 0,3	очень слабая
от 0,3 до 0,5	слабая
от 0,5 до 0,7	средняя
от 0,7 до 0,9	высокая
от 0,9 до 1	очень высокая

Дополнительно установлено, что более высокие значения удельной плотности энергии (EFE) в ранние сроки наблюдения способствуют повышению надежности облитерации БПВ на уровне сафенофemorального соустья ($\gamma = 0,41604$) (таблица 48). Эти корреляционные взаимосвязи подчеркивают необходимость создания высокой энергетической плотности в области СФС для достижения оптимального результата термической обработки данного венозного сегмента.

Таблица 48 – Гамма-статистика (корреляционный анализ) параметров и их влияния на эффективность ЭВЛО по ДРШ ЛК в сроки наблюдения до 30 дней (n=692) [98]

Критерий	без учета притоков (ДРШ ЛК)			с учетом притоков (ДРШ ЛК+)		
	Gamma	Z	p-value	Gamma	Z	p-value
Сторона вмешательства (слева)	0,03480	0,39677	0,691536	0,046564	0,69248	0,488634
Пол (женский)	-0,25622	-2,51515	0,011898	-0,250487	-3,26053	0,001112
Возраст	-0,01564	-0,24918	0,803220	-0,041913	-0,87104	0,383731
Возрастная группа по ВОЗ	-0,05343	-0,68460	0,493593	-0,066344	-1,11726	0,263882
ИМТ	-0,10019	-1,61144	0,107084	-0,173887	-3,64818	0,000264
Избыточный вес и ожирение по ВОЗ	-0,09746	-1,27931	0,200789	-0,237425	-4,12943	0,000036
Срок ВБНК	0,028842	0,30138	0,763124	-0,063311	-0,84958	0,395557
Срок ВБНК (качественный параметр)	0,092367	0,81601	0,414495	-0,008705	-0,09715	0,922605
Класс CEAP	0,01128	0,13983	0,888797	-0,190635	-3,26936	0,001078
Двухкольцевой световод	-0,20367	-2,36226	0,018164	-0,364897	-5,68206	0,000000
Ручная тракция световода	0,40503	4,93195	0,000001	0,495564	8,05772	0,000000
Диаметр средний	0,02316	0,34430	0,730624	-0,250892	-4,95733	0,000001
Диаметр средний более 10 мм	-0,02161	-0,23710	0,812577	-0,382052	-6,01316	0,000000
Диаметр варикозной эктазии	-0,01272	-0,19223	0,847563	-0,286586	-5,76368	0,000000
Мощность	-0,08165	-1,16836	0,242660	-0,294799	-5,61556	0,000000
LEED	-0,06368	-1,00108	0,316790	-0,285229	-5,89442	0,000000
LEED более 100 Дж/см	0,37628	1,60117	0,109339	0,459682	2,60520	0,009182
EFE	-0,02534	-0,40606	0,684700	0,064354	1,34941	0,177205
EFE более 40 Дж/см ²	-1,00000	-1,84288	0,065347	0,416040	2,48184	0,013071
Расстояние от световода до соустья более 5 мм	-0,02362	-0,20375	0,838548	-0,338242	-4,49852	0,000007
Термооблитерация v.epigastrica	-0,16906	-1,75364	0,079492	-0,291379	-4,11631	0,000038
Термооблитерация ПДПВ	-0,25739	-2,07322	0,038152	-0,442572	-5,15161	0,000000

В контексте настоящего исследования под ручной тракцией световода понималась такая техника лазерного воздействия, при которой вся расчетная энергия подавалась на участок вены длиной 1 см при минимальном смещении активной части световода. Такой подход позволял избежать необходимости возвратного перемещения световода, обеспечивая точную доставку необходимой дозы энергии. Как правило, ручная тракция фактически реализовывалась как фиксированное воздействие с минимальным перемещением до достижения заданных энергетических параметров. В отличие от этого, при автоматической тракции для обеспечения аналогичной энергетической нагрузки требовалось возвращение световода к исходной позиции и повторное прохождение целевого участка, что в более чем 50 % случаев сопровождалось техническими затруднениями, связанными с анатомическими особенностями и термически индуцированным сужением уже обработанного венозного сегмента.

Очень слабая отрицательная линейная связь фиксируется для параметров: средний диаметр вены ($\gamma=-0,250892$), принадлежность к женскому полу ($\gamma=-0,250487$), избыточный вес ($\gamma=-0,237425$), класс заболевания по СЕАР ($\gamma=-0,190635$) [98]. Тот факт, что при среднем диаметре вены до 10 мм виден тренд на снижение эффективности ЭВЛО в приустьевой зоне, может указывать на неоцененность этого условия в рутинной практике. Видимо, хирург больше обращает внимание на качество обработки крупных соустий.

Неожиданным оказалось выявленное преимущество однокольцевых световодов по сравнению с двухкольцевыми ($\gamma = -0,364897$), а также наличие отрицательной линейной связи между применяемой мощностью лазерного воздействия и результатами ЭВЛО ($\gamma = -0,294799$). В двухкольцевых системах, вероятно, происходит распределение энергии по рабочей поверхности световода, что может снижать ее плотность непосредственно в точке воздействия. Кроме того, использование высоких мощностей повышает риск карбонизации световода, что потенциально ухудшает эффективность вмешательства.

Остальные изученные параметры и условия продемонстрировали либо слабую корреляционную связь с эффективностью процедуры, либо не достигли статистической значимости ($p > 0,05$) [98].

Далее выполнена визуализация результатов иерархического кластерного анализа диаграммы дерева (рисунок 50).

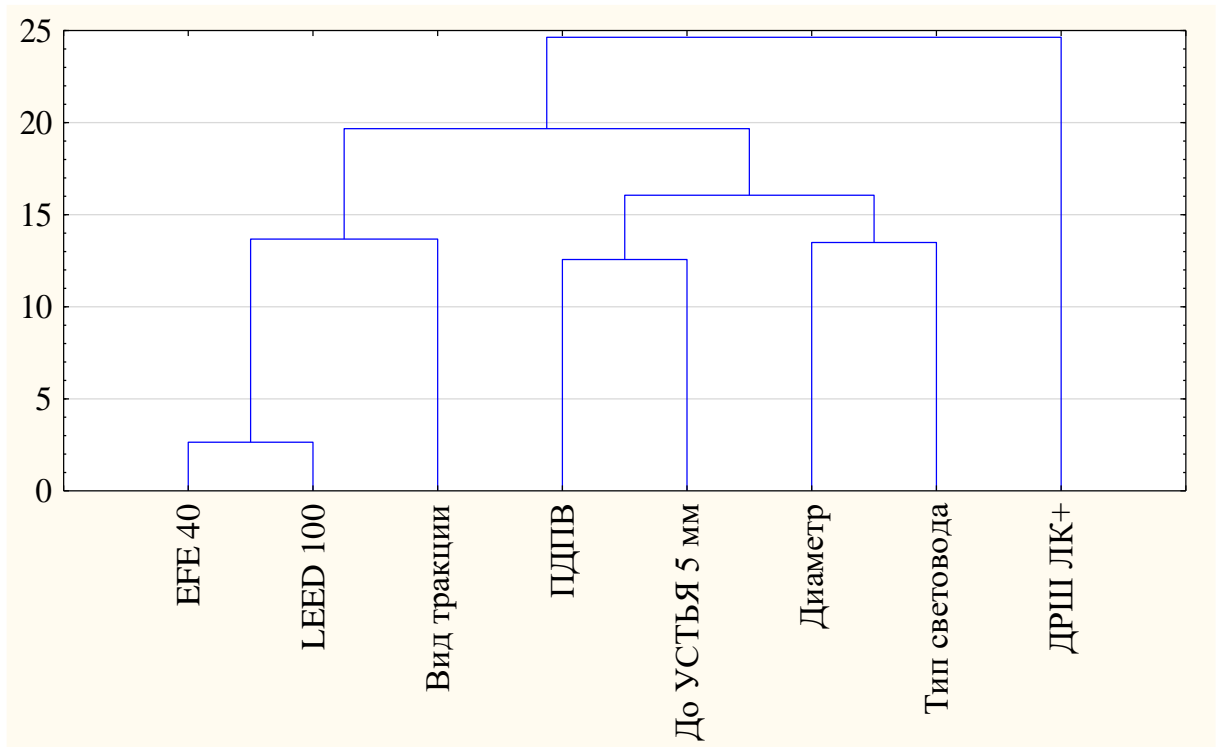


Рисунок 50 – Дендрограмма Пирсона (кластерный анализ) взаимосвязи объектов наблюдения в исследовании эффективности ЭВЛО при контроле до 30 суток с учетом закрытия приустьевых притоков

Последняя представляет собой древовидную структуру, отображающую иерархические отношения между объектами или группами объектов. Метод позволяет увидеть, как объекты или группы объектов объединяются в кластеры на основе их сходства или различий. В кластерный анализ не включали объекты, роль которых оказалась статистически незначимой: $\gamma > -0,3$ и $\gamma < 0,3$ или $p > 0,05$.

Визуальный анализ дендрограммы Пирсона позволил сгруппировать исследуемые факторы, влияющие на эффективность фототермолиза приустьевого сегмента БПВ, на три основных кластера: энергия лазера, прецизионность

воздействия (диаметр вены и тип световода) и анатомические условия (термооблитерация притоков и расстояние по соустьям).

Наибольшую прогностическую ценность имеют оценки эффективности ЭВЛО при сроке наблюдения более 1 г. (таблица 49).

Таблица 49 – Эффективность "лазерной кроссэктомии" БПВ в сроки наблюдения более 1 г. после ЭВЛО, n=205 [98]

№	Без учета притоков (ДРШ ЛК)		С учетом притоков (ДРШ ЛК+)		Интерпретация
	абс.	%	абс.	%	
I	1	0,5	1	0,5	низкая эффективность
II	21	10,2	72	35,1	умеренная эффективность
III	183	89,3	132	64,4	высокая эффективность (лазерная кроссэктомия)

Результаты корреляционного Гамма-анализа показали среднюю по силе прямую линейную связь с параметром LEED, при использовании бинарной шкалы измерения энергии с делением в 100 Дж/см. В то время как значение удельной плотности энергии (EFE) не коррелировала с эффективностью фототермолиза. В отдаленные сроки также, как и на ранних этапах наблюдения установлены преимущества однокольцевых световодов над двухкольцевыми ($\gamma=-0,572863$), ручной тракции над автоматической ($\gamma=0,553946$) (таблица 50) [98].

В долгосрочном периоде наблюдения обнаруживается отрицательная линейная связи эффекта от ЭВЛО с событием термооблитерации ПДПВ – одного из наиболее часто встречающихся приустьевых притоков в зоне СФС ($\gamma=-0,451052$). Получается, что дополнительное воздействие на приустьевые притоки БПВ приводит к снижению эффекта ЭВЛО. Из 692 объектов исследования в 64 случаях производилась ЭВЛО ПДПВ, т.е. в 9% случаев.

Низкая частота выполнения ЭВЛО передней добавочной подкожной вены (ПДПВ) обусловлена тем, что их коагуляция технически возможна не во всех случаях. Успешность вмешательства возможна только при наличии достаточного диаметра вены и четкой ультразвуковой визуализации ПДПВ.

Таблица 50 – Гамма-статистика (корреляционный анализ) параметров и их влияния на эффективность ЭВЛО по ДРШ ЛК в сроки наблюдения более 1 г. (n=205) [98]

Критерий	без учета притоков (ДРШ ЛК)			с учетом притоков (ДРШ ЛК+)		
	Gamma	Z	p-value	Gamma	Z	p-value
Сторона вмешательства (слева)	-0,001547	-0,01001	0,992013	0,071944	0,73660	0,461368
Пол	0,058366	0,34056	0,733436	-0,127970	-1,13449	0,256587
Возраст	-0,015940	-0,14389	0,885591	0,028075	0,40196	0,687711
Возрастная группа по ВОЗ	0,088980	0,64267	0,520438	0,015147	0,17528	0,860859
ИМТ	-0,358273	-3,13634	0,001711	-0,303910	-4,36460	0,000013
Избыточный вес и ожирение по ВОЗ	-0,317114	-2,32492	0,020076	-0,346805	-4,15810	0,000032
Срок ВБНК	0,057143	0,29655	0,766810	0,043872	0,46261	0,643644
Срок ВБНК (качественный параметр)	0,222707	0,91145	0,362060	0,228916	2,01792	0,043600
Класс CEAP	-0,058553	-0,45776	0,647125	-0,052684	-0,60369	0,546052
Двухкольцевой световод	-0,485884	-3,27215	0,001067	-0,558100	-6,27240	0,000000
Ручная тракция световода	0,856148	8,59333	0,000000	0,543145	5,56312	0,000000
Диаметр средний	0,138765	1,17901	0,238394	-0,209346	-2,84507	0,004440
Диаметр средний более 10 мм	0,128405	0,79113	0,428868	-0,204840	-2,09044	0,036578
Диаметр варикозной эктазии	0,066281	0,57232	0,567102	-0,260421	-3,59478	0,000325
Мощность	-0,011194	-0,09585	0,923640	-0,325271	-4,34829	0,000014
LEED	0,194723	1,78892	0,073627	-0,115591	-1,65283	0,098365
LEED более 100 Дж/см	0,900783	6,82310	0,000000	0,570997	2,36428	0,018065
EFE	0,229377	2,10875	0,034966	0,221182	3,19697	0,001389
EFE более 40 Дж/см ²	0,643836	2,78857	0,005294	-0,055351	-0,18764	0,851158
Расстояние от световода до соустья более >5 мм	-0,649814	-5,18518	0,000000	-0,135786	-1,12011	0,262669
Термооблитерация v.epigastrica	-0,130261	-0,76209	0,446004	-0,139066	-1,24342	0,213714
Термооблитерация ПДПВ	-0,586698	-3,91339	0,000091	-0,442474	-3,25029	0,001153

Таким образом, возможность выполнения ЭВЛО ПДПВ определяется индивидуальными анатомическими особенностями строения сафенофemorального соустья, включая фенотипические и генетические предпосылки к формированию выраженных приустьевых притоков.

Согласно выдвинутой гипотезе, прогрессирование варикозной болезни у данной группы пациентов может быть связано с потенциально выраженной способностью к неоваскулогенезу, способствующей формированию культи большой подкожной вены ($\gamma = -0,512128$) и снижению эффективности ЭВЛО при наблюдении в течение более одного года. Подобное снижение эффективности может быть обусловлено анатомическими особенностями сафенофemorального соустья, при которых наличие массивных приустьевых притоков приводит к образованию асимметричных, деформированных и нестандартных по форме

приустьевых сегментов БПВ, что значительно осложняет адекватную передачу энергии в процессе термооблитерации данной зоны (рисунок 51) [98].

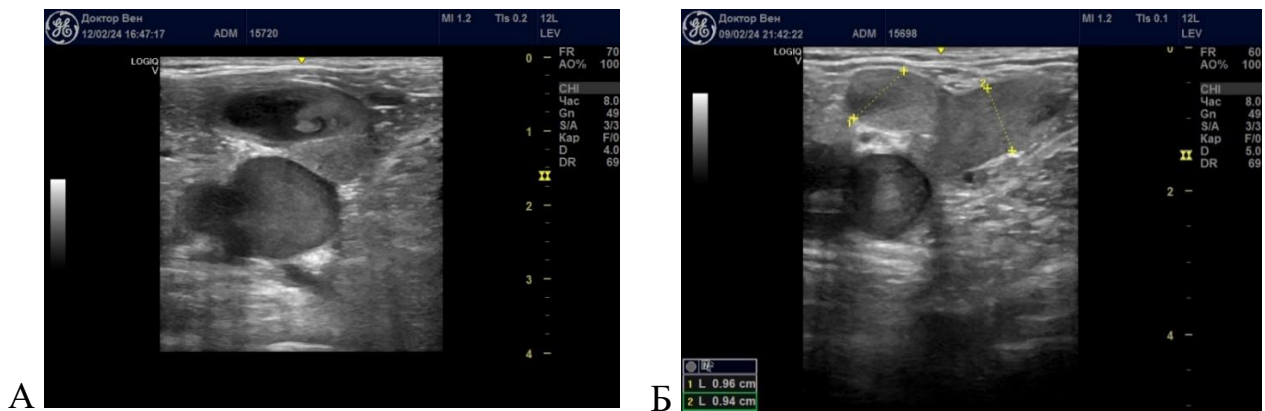


Рисунок 51 – Ультразвуковое изображение. Форма СФС при визуализации крупного приустьевого притока БПВ [98]

Установлено, что индекс массы тела ($\gamma = -0,309876$), а особенно наличие избыточного веса в соответствии с классификацией ВОЗ ($\gamma = -0,350899$), демонстрируют обратную линейную связь с результативностью ЭВЛО. Вероятно, метаболические нарушения, сопутствующие ожирению, способствуют снижению чувствительности венозной стенки к термическому воздействию, повышая ее устойчивость к облитерации. Следует подчеркнуть, что выявленные корреляции относятся к категории слабых, однако индивидуальные особенности пациентов, связанные с избыточной массой тела, необходимо учитывать при планировании энергетических параметров лазерной коагуляции [98].

Визуальный анализ дендрограммы наиболее значимых объектов, влияющих в целом на надежность закрытия СФС, дополнительно позволил установить направление корреляционной связи между событиями (рисунок 52). На данном этапе обычно регистрируется факт абляции, то есть полного исчезновения вены как морфологической единицы. Можно обратить внимание, что в визуальном анализе диаграммы дерева среди групп исследуемых объектов такие индивидуальные особенности пациентов как ожирение и наличие ПДПВ, оказывают максимальное влияние на результативность ЭВЛО приустьевых зон. В то время как физические

параметры фототермолиза максимально удалены от исследуемой качественной характеристики.

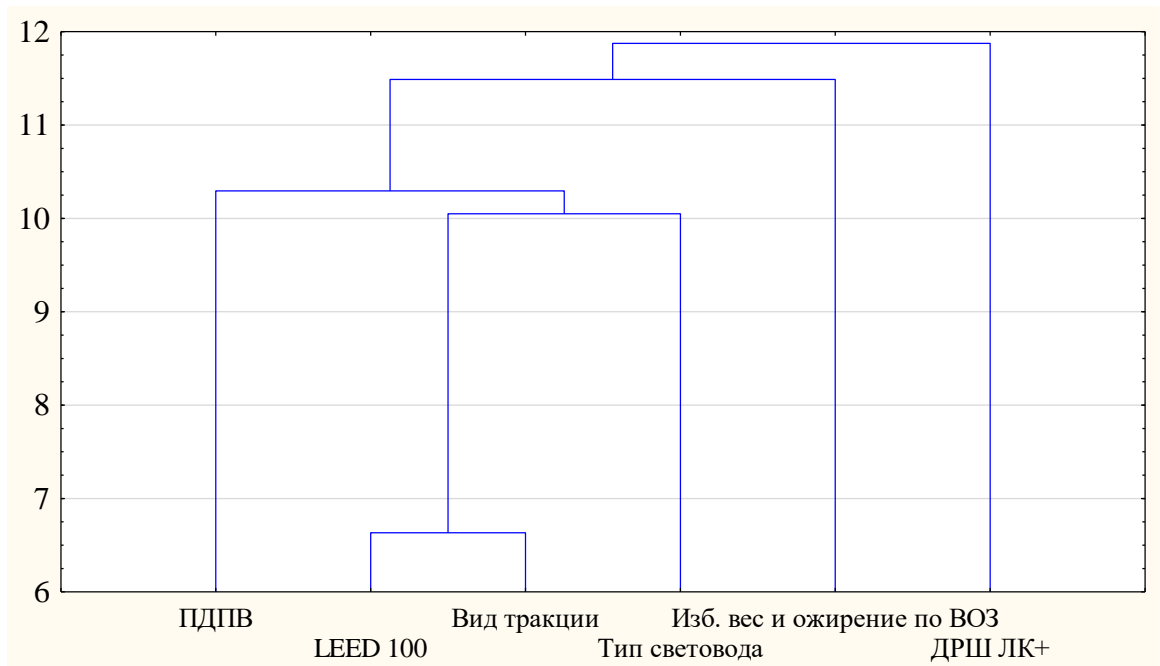


Рисунок 52 – Дендрограмма (кластерный анализ) взаимосвязи объектов в исследовании эффективности ЭВЛО при наблюдении более 1 г. без учета закрытия приустьевых притоков

В данном исследовании следует учесть ограничения, связанные с небольшим объемом выборки, использованием несбалансированных выборок и наличием различий в размерах групп могут вызвать искажение коэффициента Гамма.

5.5. Обоснование безопасных режимов коагуляции в приустьевом сегменте большой подкожной вены

Проведено проспективное когортное наблюдательное исследование для установления частоты события ЕНПТ и факторов риска возникновения различных форм термоиндуцированного тромбоза при ЭВЛО. В ходе рутинного мониторинга за клиническими, ультразвуковыми и физическими параметрами ЭВЛО 1470 нм с радиальной эмиссией лазерной энергии в 692 кейсах (2015-2021 гг.). Объем

вмешательств распределился следующим образом: ЭВЛО как монометод – 30% (206/692); ЭВЛО с минифлебэктомией притоков сафенных вен (МФЭ) – 64% (445/692); ЭВЛО с МФЭ и эхо-склеротерапией (ЭСТ) – 5% (36/692); ЭВЛО с ЭСТ – 1% (5/692). В данном исследовании все случаи применения ЭВЛО в качестве основного и единственного метода лечения ВБНК относили к хирургическим вмешательствам с минимальной травмой.

Основные клинические, сонографические и физические параметры ЭВЛО представлены ранее в таблице 45. В день операции дополнительно определялся индивидуальный риск ВТЭО по шкале J. Caprini, 2005 г. [208, 300, 321]. Мода балла Каприни составила 4, размах 0-10, Q1-Q3 2-5 (Рисунок 53).

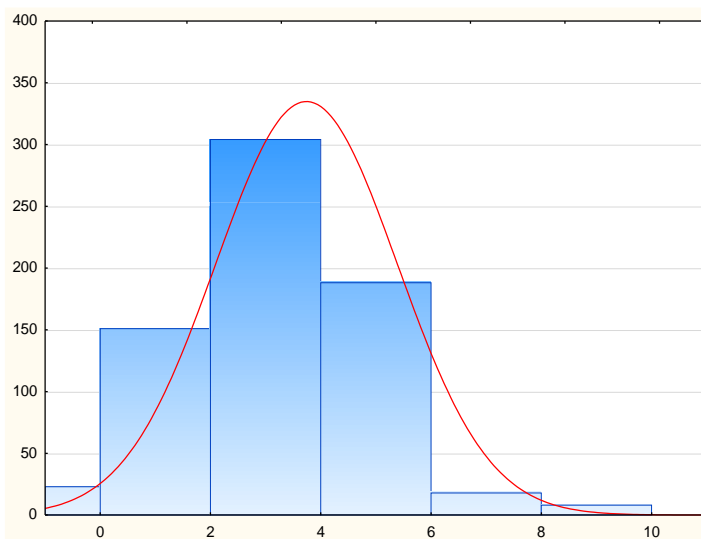


Рисунок 53 – Дисперсия балла Каприни в когорте пациентов перед ЭВЛО БПВ

Групповая стратификация рисков в соответствии с клиническими рекомендациями для общехирургической практики: 0-2 балла – низкий риск, 3-4 балла – умеренный риск, 5 и более баллов – высокий риск и в хирургии поверхностных вен: 0-6 баллов – низкий риск, 7-10 баллов – умеренный риск, 11 и более баллов – высокий риск [22].

Ультразвуковой мониторинг проводился в течение 1 недели после вмешательства. В соответствии с классификацией Kabnick L.S. et al., 2005 г. [275]

частота II-IV классов термоиндуцированного тромбоз при ЭВЛО БПВ составила более 6% (таблица 51).

Таблица 51 – Частота и класс (Kabnick L.S. et al., 2005) термоиндуцированного тромбоз при ЭВЛО БПВ в раннем послеоперационном периоде (n=692)

Класс ТИТ	абс.	%
без ЕНІТ	116	16,76
ЕНІТ I	534	77,17
ЕНІТ II	39	5,64
ЕНІТ III	2	0,29
ЕНІТ IV	1	0,14

Проведен корреляционный анализ 16 независимых клинических факторов, потенциально способных оказать влияние на риски наступления ЕНІТ II, III и IV классов, так как только данный вариант термоиндуцированного тромбоза следует рассматривать как нежелательный. С учетом результатов анализа эффективности ЭВЛО приустьевых зон все события, когда эндовазальная термическая облитерация и тромботическая окклюзия не распространялась за пределы БПВ, т.е. в соответствии с классификацией Kabnick L.S. et al., 2005 г. [275]. С этой позиции и проведена оценка рисков развития ТИТ у данной когорты пациентов после ЭВЛО БПВ.

Отмечена средняя по силе корреляционная связь с фактом личного анамнеза ВТЭО, а также использование специальной шкалы стратификации рисков ВТЭО в хирургии поверхностных вен, предложенной группой российских авторов [372]. В то же время групповая стратификация рисков тромботических событий, применяемая в общехирургической практике, равно как индивидуальный подход к оценкам вероятности ВТЭО при том же положительном тренде показали слабую по силе связь событий (таблица 52).

Неожиданной в данном анализе стала связь ТИТ с левой стороной вмешательства. Обстоятельства выявленной корреляционной связи требуют уточнения в последующих исследованиях.

Таблица 52 – Гамма-статистика (корреляционный анализ) клинических факторов и их влияния на риски развития венозного термоиндуцированного тромбоза после ЭВЛО БПВ в раннем послеоперационном периоде

Критерий	n	Gamma	Z	p-value
Балл Каприни	692	0,15231	1,98112	0,047578
Риск общехирургический	692	0,34973	3,82891	0,000129
Риск флебологический	692	0,64114	5,03341	0,000000
Наличие отека нижних конечностей	692	0,08194	0,72631	0,467651
Прием контрацептивов	692	0,21143	0,60769	0,543396
Личный анамнез ВТЭО	692	0,66419	5,67501	0,000000
Семейный анамнез ВТЭО	692	-1,00000	-0,99364	0,320397
Объем операционной травмы	692	-0,05402	-0,49868	0,618005
Сторона вмешательства (слева)	692	0,30093	2,96338	0,003043
Пол	691	-0,16247	-1,57825	0,114509
Возраст	692	0,04148	0,57608	0,564563
Возрастная группа по ВОЗ	692	0,15479	1,75441	0,079360
ИМТ	687	-0,00550	-0,07700	0,938625
Избыточный вес и ожирение по ВОЗ	687	0,02265	0,25411	0,799411
Класс CEAP	692	-0,13069	-1,36390	0,172599

На данном этапе можно выдвинуть гипотезу о влиянии анатомических особенностей в венозной системе нижней конечности слева. В целом из-за потенциально небольшой вероятности ТИТ при ЭВЛО только за счет увеличения мощности выборки можно добиться более значимых данных для оценки влияния клинических факторов на вероятность ТИТ при термоблиторациях сафенных вен. При этом уже на основании анализа данной статистики видно, что обстоятельства, связанные с ИМТ, объемом вмешательства, возрастом, приемом контрацептивов у женщин, наличием отека, семейный анамнез ВТЭО не имеют сколько-нибудь значимой корреляционной связи с экстензией тромботических масс из сафенных вен в глубокие.

Установленные в ходе анализа клинические предпосылки для ТИТ не относятся к управляемым событиям и могут служить только основанием для применения мер профилактики термоиндуцированного тромбоза. В отличие от этого большинство технических параметров ЭВЛО являются управляемыми факторами и могут быть скорректированы в ходе ЭВЛО БПВ для обеспечения более безопасного профиля вмешательства. Использование однокольцевых

световодов, ручная тракция световода оказались более эффективными как для достижения цели "лазерной кроссэктомии", так и предупреждения развития ТИТ (таблица 53).

Таблица 53 – Гамма-статистика (корреляционный анализ) сонографических и технических параметров ЭВЛО БПВ и их влияния на риски развития венозного термоиндуцированного тромбоза в раннем послеоперационном периоде

Критерий	n	Gamma	Z	p-value
Двухкольцевой световод	691	0,429832	4,50767	0,000007
Ручная тракция световода	692	-0,548728	-6,32188	0,000000
Диаметр средний	692	0,160255	2,12139	0,033889
Диаметр варикозной эктазии	692	0,106134	1,40817	0,159080
Диаметр средний более 10 мм	692	0,199182	1,99305	0,046256
Мощность	692	0,123052	1,63672	0,101689
LEED	692	0,11230	1,55856	0,119102
LEED более 100 Дж/см	692	1,00000	1,41141	0,158124
EFE	692	0,00373	0,05211	0,958444
EFE более 40 Дж/см ²	692	1,00000	1,58149	0,113765
Расстояние от световода до соустья >5 мм	692	0,335988	3,09936	0,001939
Термооблитерация v.epigastrica	692	-0,271847	-2,00944	0,044490
Термооблитерация ПДПВ	692	-1,00000	-3,39177	0,000694

Техника прецизионно близкого расположения рабочей части световода к соустью, коагуляция основных приустьевых притоков, включая v.epigastrica – с точки зрения рисков ЕИТ в исследовании демонстрируют более безопасный профиль ЭВЛО.

Рассчитанная по оригинальной методике ($LEED=200 \text{ Дж} \cdot \text{диаметр вены в см}$) величина линейной плотности энергии продемонстрировала надежный и безопасный профиль обработки приустьевого сегмента большой подкожной вены. В краткосрочном периоде при объеме выборки 692 случаев высокая эффективность по достижению эффекта "лазерной кроссэктомии" составила 90,9%, с учетом приустьевых притоков в 83,1% случаев, ЕИТ II и большего классов (Kabnick L.S. et al., 2005) – 6,07%, ни одного случая ТЭЛА не зарегистрировано. В конечной точке наблюдения более 1 г. от события ЭВЛО (n=205) высокая эффективность

фототермолиза приустьевого сегмента БПВ достигнута в 89,3% случаев, один и более приустьевых притоков сохранили функциональность в 35,6% наблюдений.

Таким образом, для обеспечения безопасного профиля ЭВЛО БПВ необходимо применение специального режима ЭВЛО в терминальном отделе БПВ. Ручная тракция световода, прецизионная работа в области устья БПВ, симультанная термическая обработка приустьевых притоков позволяют минимизировать вероятность развития ТИТ II-IV классов при ЭВЛО.

5.6. Обоснование критериев эффективной и безопасной коагуляции различных сегментов сафенных вен

Гиперпигментацию определяли как усиление оттенка окраски кожного покрова от светло- до темнокоричневого в проекции склерозированных сосудов. Выраженность гиперпигментации определял врач по шкале, где: 0 – отсутствие гиперпигментации; 1 – легкая гиперпигментация; 2 – умеренная гиперпигментация; 3 – выраженная гиперпигментация [163]. Оценивали участок наиболее интенсивной гиперпигментации (рисунок 54).

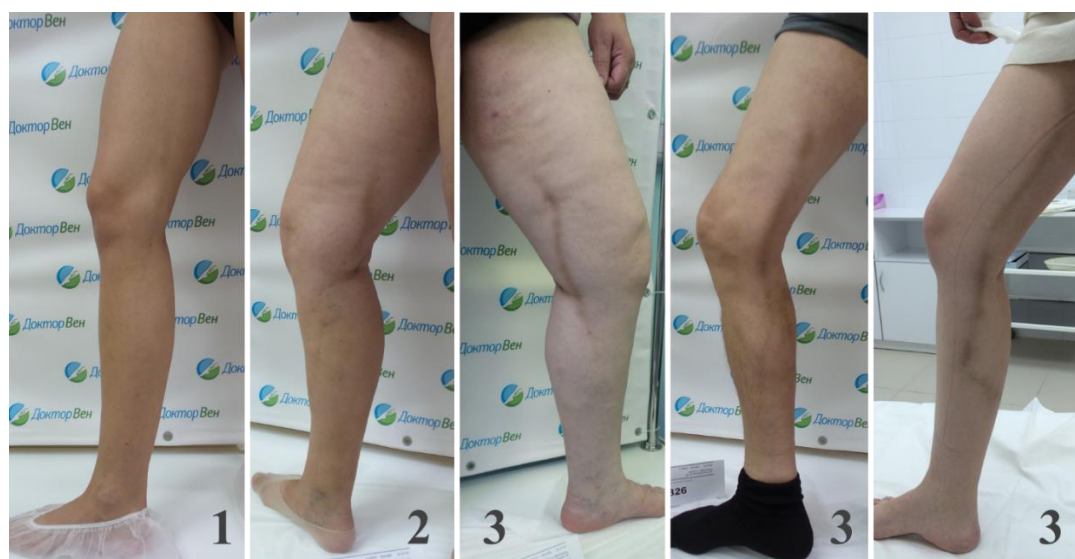


Рисунок 54 – Фото гиперпигментации кожного покрова после ЭВЛО эпифасциальных притоков: 1 – легкая, 2 – умеренная, 3 – выраженная

На первоначальном этапе унифицированного подхода к ЭВЛО облитерацию эпифасциальных притоков выполняли без каких-либо отличий от других сегментов вен. На данном этапе в период 2012-2018 гг. выполнено 103 облитерации эпифасциальных притоков без применения каких-либо специальных техник.

На втором этапе в период 2019-2021 гг. предприняты улучшения методики термооблитерации эпифасциальных вен (n=288):

– "плотная ползучая футлярная" тумесцентная анестезия под ультразвуковым контролем (рисунок 55), преследующая цель максимального прижатия стенки вены к рабочей части световода;



Рисунок 55 – Ультразвуковое изображение тумесцентной анестезии с нагнетанием раствора в фасциальный футляр сафенной вены

– усиленная термическая обработка вены за счет увеличения экспозиции лазерного воздействия;

– ультразвуковой контроль качества коагуляции во время выполнения процедуры ЭВЛО (рисунок 56);

– дополнительная локальная компрессия конечности в области эпифасциальных притоков сроком до 3 недель (рисунок 57).

В обеих группах применялся лазер 1470 нм, радиальная эмиссия (однокольцевой или двухкольцевой световод) и автоматическая тракция световода.

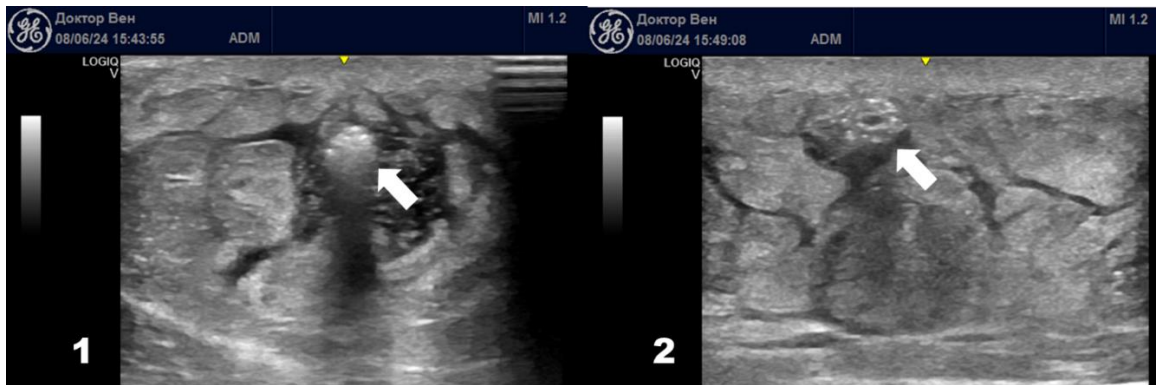


Рисунок 56 – Ультразвуковое изображение сонографического сигнала при ЭВЛО эпифасциальных притоков: 1 – облако vaporизации в момент фототермолиза, 2 – двухконтурный гиперэхогенный сигнал от венозной стенки через 5 минут после термического воздействия



Рисунок 57 – Фото установки пилота – дополнительной локальной компрессии вдоль эпифасциального притока на бедре

Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту и структуре ВБНК в соответствии с клиническими классами СЕАР. В сравниваемых группах различия по клиническим характеристикам оказались статистически не значимыми ($p > 0,05$) (таблица 54).

Таблица 54 – Клиническая характеристика групп исследования

Группы	n	Возраст Me (Q1-Q3), лет	Мужской пол, %	Класс CEAP				
				C2, %	C3, %	C4, %	C5, %	C6, %
1: 2012-2018 гг.	103	40 (29-51)	33	63	20	15	1	1
2: 2019-2021 гг.	288	44 (34-53)	31	58	18	23	1	0

При сравнительном анализе выраженности гиперпигментации выявлена клинически значимая разница. Использование комплекса технических приемов во второй группе продемонстрировало тренд на снижение рисков возникновения такого события, как линейная гиперпигментация кожи над эпифасциальным притоком на бедре (таблица 55).

Таблица 55 – Частота гиперпигментации кожного покрова после ЭВЛО эпифасциальных притоков на бедре

Гиперпигментация	1 группа (n=103)		2 группа (n=288)	
	абс.	%	абс.	%
отсутствие	59	57	219	76
легкая и умеренная	26	25	50	17
выраженная	18	18	19	7

На следующем этапе во второй группе наблюдения (n=288) проведен корреляционный анализ влияния клинических факторов, сонографических и технических параметров ЭВЛО эпифасциальных притоков на риски развития гиперпигментации на бедре в периоде наблюдения до 3 мес.

Полученные результаты говорят о прямой корреляционной связи таких параметров, как средний диаметр вены ($\gamma=0,333441$), мощность ЭВЛО ($\gamma=0,338609$), использование двухкольцевого световода ($\gamma=0,289556$) и выраженность гиперпигментации ($p<0,001$). Обратную корреляционную связь с выраженностью гиперпигментации ($p<0,001$) показали такие технические

характеристики процедуры ЭВЛО, как LEED более 100 Дж/см ($\gamma=-0,588484$), скорость тракции световода ($\gamma=-0,358697$) и EFE ($\gamma=-0,298207$) (таблица 56).

Таблица 56 – Гамма-статистика (корреляционный анализ) клинических факторов, сонографических и технических параметров ЭВЛО эпифасциальных притоков и их влияние на риски развития гиперпигментации на бедре в периоде наблюдения до 3 мес. (n=288)

Критерий	Gamma	Z	p-value
Сторона вмешательства (слева)	0,229013	2,59220	0,009536
Пол	-0,162924	-1,80525	0,071036
Возраст	0,145210	2,26210	0,023691
Возрастная группа по ВОЗ	0,155236	1,93107	0,053475
ИМТ	-0,072909	-1,13961	0,254451
Избыточный вес и ожирение по ВОЗ	-0,052889	-0,65587	0,511911
Двухкольцевой световод	0,289556	3,31491	0,000917
Диаметр средний	0,333441	4,61811	0,000004
Диаметр варикозной эктазии	0,105860	1,43694	0,150735
Мощность	0,338609	4,76084	0,000002
Скорость	-0,358697	-4,72657	0,000002
LEED	-0,408107	-6,26589	0,000000
LEED более 100 Дж/см	-0,588484	-7,39730	0,000000
EFE	-0,298207	-4,56641	0,000005
EFE более 40 Дж/см ²	-0,252979	-2,85534	0,004299

Таким образом, использование комплекса технических приемов в виде "плотной ползучей футлярной" тумесцентной анестезии под ультразвуковым контролем, увеличение плотности лазерного воздействия прежде всего за счет удлинения экспозиции воздействия на стенку вены, ультразвукового контроля качества коагуляции во время выполнения процедуры ЭВЛО, предпочтительного использования однокольцевых радиальных световодов, дополнительной локальной компрессии эпифасциальных притоков сроком до 3 недель позволяют уменьшить вероятность возникновения эффекта линейной гиперпигментации по ходу эпифасциального притока.

5.7. Рецидив варикозной болезни нижних конечностей: сравнение и оценка эффективности разных стратегий хирургического лечения

Ретроспективно проанализированы результаты лечения пациентов с ВБНК в разные периоды в зависимости от применяемых организационных и технических подходов к радикальному лечению ВБНК.

На первом этапе проведен ретроспективный анализ результатов лечения 829 пациентов (846 нижних конечностей), оперированных в хирургическом отделении стационара в период 2003-2008 гг. Возраст пациентов составил от 19 до 76 лет (мода 43 лет; Q1-Q3: 35 – 54). Мужчин было 298/829 (36%). С учетом международной классификации CEAP пациенты до проведения первичного лечения распределились следующим образом: C2-61%, C3-23%, C4-14%, C5-1%, C6-0,2%; Eр-100%; As: GSV-100%; Pr-100%. Структура выполненных операций в данной группе пациентов представлена в таблице 57. Период наблюдения составил от 1 г. до 5 лет [141].

Таблица 57 – Структура выполненных операций на этапе первичного лечения

Этап комбинированной операции	Частота применяемой методики	
	абс.	%
Кроссэктомия сафено-фemorального соустья	846	100%
Короткий стриппинг БПВ	749	89%
Длинный стриппинг БПВ	97	11%
Эпифасциальная диссекция перфорантных вен	31	4%
Минифлебэктомия притоков	773	91%
Флебэктомия притоков по Нарату	73	9%

Из общего числа наблюдений 846 нижних конечностей после первичного лечения у 124 (14,6%) пациентов развился рецидив ВБНК. Анализ данных, полученных при обследовании больных с ВБНК, оперированных в период 2003-2005 гг. показал, что применение ультразвукового исследования в ходе выполнения предоперационной маркировки вен влияет на вероятность развития рецидива заболевания (таблица 58).

Таблица 58 – Ультразвуковая навигация при предоперационной разметке и рецидив ВБНК в период 2003-2005 гг.

	Рецидив	Без рецидива	Всего
Разметка без УЗИ	39	89	128
Разметка с УЗИ	11	98	109
Всего	50	187	237

Группы были сопоставимы по полу, возрасту и степени венозной недостаточности по классификации CEAP до начала лечения. Отказ от применения ультразвуковой навигации в ходе предоперационной разметки вен увеличивает риск рецидива ВБНК в 3 раза (таблица 59).

Таблица 59 – Относительный риск и отношение шансов рецидива ВБНК при отказе от использования УЗИ при предоперационной разметке вен

	ОР (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Разметка без УЗИ (Да/Нет)	3,02 (1,63-5,6)	3,9 (1,88-8,09)

В дальнейшем ультразвуковая разметка вен на этапе предоперационной подготовки и наблюдение за пациентом с применением УЗИ нашли более широкое применение, что с 2006 г. отразилось на качестве хирургического лечения и позволило, в частности, снизить риск рецидива ВБНК с 21,1% до 10,9% к 2008 г. (рисунок 58). Закрепление навыков ультразвукового исследования вен нижних конечностей у хирургов-флебологов позволило улучшить выживаемость результатов хирургического лечения ВБНК.

На втором этапе проведен ретроспективный сравнительный анализ структурных отличий рецидива при разных вариантах первичного хирургического лечения ВБНК. В рамках амбулаторного наблюдения за пациентами с ВБНК за период 2015-2021 гг. проведено 2789 операций, в том числе с использованием технологии ЭВЛО – 2617. У 314 пациентов (4,97%) хирургическое лечение выполнялось по поводу рецидива ВБНК (С2г).

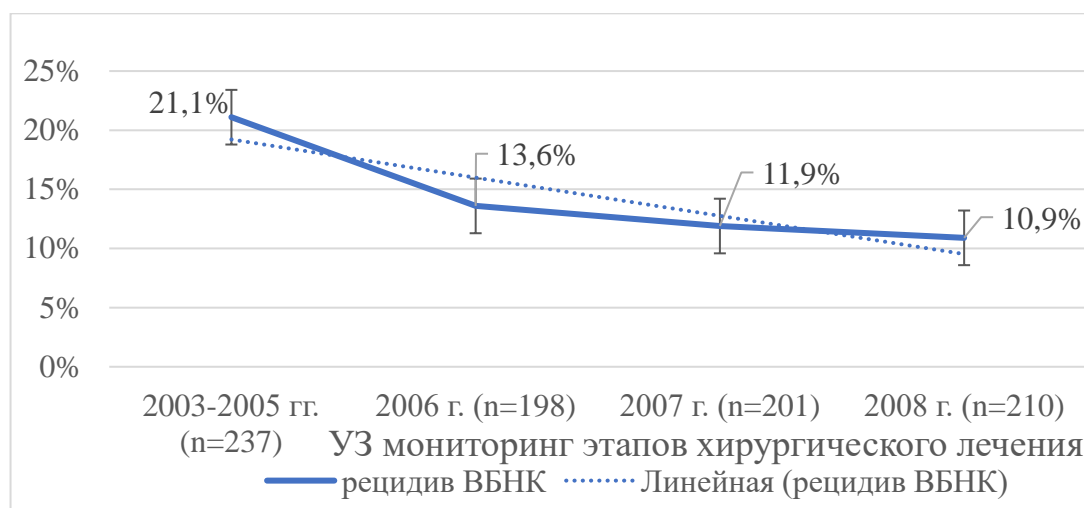


Рисунок 58 – Динамика частоты рецидива после флебэктомии в бассейне БПВ по годам

В исследование вошло 135 случаев рецидива ВБНК у пациентов после разных вариантов хирургических вмешательств. Критериями включения стали случаи радикального хирургического лечения ВБНК на одной из конечностей, наличие подробной медицинской документации пациентов, в том числе истории болезни, данных физикального осмотра, результатов ультразвукового исследования, а также протоколов проведенных оперативных вмешательств и сведений о послеоперационном наблюдении. Снятие информации проводилось в период от 5 до 32 лет после лечения. Ретроспективно удалось стратифицировать пациентов на 2 подгруппы.

Первая подгруппа (после РФЭ) – 54 случая, в которых ранее выполнялись флебэктомии по классической методике, включающей кроссэктомии, стриппинг сафенной вены и минифлебэктомию. Возраст пациентов – от 31 до 70 лет, Ме = 51, Q1-Q3 = 47-57. Женщин было 73,6%. ИМТ: Ме = 28,2 кг/см², Q1-Q3 = 26,88-32,27. Вторая подгруппа (после ЭВЛО) – 81 случай после хирургического лечения с применением эндовазальной лазерной облитерации сафенной вены и минифлебэктомии притоков. Возраст от 28 до 74 лет, Ме = 49, Q1-Q3 = 41-59. Пациентов женского пола – 65,8%. ИМТ: Ме = 27,7 кг/см², Q1-Q3 = 23,99-32,87. По основным клинико-anamнестическим признакам группы были сопоставимыми ($p > 0,05$). Клинические и данные ультразвукового исследования вен нижних

конечностей структурированы по классификации REVAS (Recurrent Varicose Veins After Surgery) [332]. Расчет доверительного интервала для разницы между двумя пропорциями произведен с применением критерия Ньюкомба-Уилсона без коррекции непрерывности [297] (таблица 60).

Таблица 60 – Структура рецидива варикозной болезни вен нижних конечностей по классификации REVAS при разных способах хирургического лечения (n=135) [141]

Классификатор		после РФЭ n=54		после ЭВЛО n=81		значение p
		абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)	
T – локализация рецидивных варикозных вен (может быть несколько областей)						
G	Паховая область	11	20,37 (11,77-32,90)	8	9,88 (5,09-18,30)	0,128093
T	Бедро	34	62,65 (49,63-74,58)	63	77,33 (67,58-85,46)	0,078837
P	Подколенная ямка	11	20,37 (11,77- 32,90)	14	17,28 (10,58-26,95)	0,657961
I	Голень, включая лодыжку и стопу	40	74,07 (61,07- 83,88)	52	64,20 (53,33-73,78)	0,261288
O	Другая локализация	2	3,70 (1,02-12,54)	0	0,00 (0,00-4,53)	0,158209
S – источник(и) рефлюкса (может быть несколько источников)						
0	Рефлюкса нет	2	3,70 (1,02-12,54)	5	6,17 (2,67-13,65)	0,701895
1	Вены малого таза и брюшной полости	3	5,56 (1,91-15,11)	4	4,94 (1,94-12,02)	1,000000
2	Сафено-фemorальное соустье	9	16,67 (35,27- 56,48)	37	45,68 (35,27-56,48)	0,000456
3	Перфорант(ы) бедра	4	7,41 (2,92-17,55)	10	12,35 (6,85-21,26)	0,404216
4	Сафено-попliteальное соустье	22	40,74 (28,68-54,03)	7	8,64 (4,25-16,78)	0,000013
5	Перфорант(ы) подколенной ямки	3	5,56 (1,91-15,11)	1	1,23 (0,22-6,67)	0,301456
6	Икроножная вена(ы)	4	7,41 (2,92- 17,55)	4	4,94 (1,94-12,02)	0,713074
7	Перфорант(ы) голени	13	24,7 (14,64-36,95)	7	8,64 (4,25-16,78)	0,024054
R – рефлюкс (может быть выбран только один вариант)						
Клинически значимый – имеется клиника ХВН (R+)		48	88,89 (77,81-94,81)	64	79,01 (68,93-86,46)	0,164621
Клинически не значимый – отсутствие клиники ХВН (R-)		6	11,11 (5,19-22,19)	17	20,99 (13,54-31,07)	0,164621
N – причина формирования рефлюкса (может быть выбран один вариант). N классифицирует источник рефлюкса по принципу, был он или нет в зоне предыдущей операции, и описывает причину рецидива						

Продолжение Таблицы 60

NSs – причина рефлюкса в зоне предыдущей операции					
Технические ошибки	5	9,26 (4,02-19,91)	27	33,33 (24,03-44,15)	0,001650
в т.ч. реканализация	0	0,00 (0,00-6,67)	2	2,47 (0,68-8,56)	0,516418
Тактические ошибки	12	22,22 (13,20-34,94)	8	9,88 (5,09-18,30)	0,081337
Неоваскуляризация	20	37,04 (25,42-50,37)	7	8,64 (4,25-16,78)	0,000114
Причина не ясна	23	42,59 (30,33-55,84)	17	20,99 (13,54-31,07)	0,011824
Несколько причин	12	22,22 (13,20-34,94)	11	13,58 (7,76-22,70)	0,243522
NDs – причина рефлюкса в зоне, где ранее операции не было (только один вариант)					
Персистирующий (известный во время предыдущей операции)	10	18,52 (10,38-30,84)	9	11,11 (5,96-19,79)	0,312334
Новый (отсутствующий во время предыдущей операции)	21	38,89 (27,04-52,21)	14	17,28 (10,58-26,95)	0,008566
Неизвестный (нет информации о его наличии или отсутствии во время предыдущей операции)	24	44,44 (32,00-57,62)	35	43,21 (32,97-54,06)	1,000000
Поражение стволов подкожных вен (может быть несколько значений)					
АК – большая подкожная вена выше коленного сустава	17	31,48 (20,68-44,74)	11	13,58 (7,76-22,70)	0,016728
БК – большая подкожная вена ниже коленного сустава	9	16,67 (35,27-56,48)	5	6,17 (2,67-13,65)	0,080975
SSV – малая подкожная вена	29	53,70 (40,61-66,31)	7	8,64 (4,25-16,78)	0,000001
0 – ни одна/другая	24	44,44 (32,00-57,62)	29	35,80 (26,22-46,67)	0,369571
в т.ч. ПДПВ	11	20,37 (11,77-32,90)	33	40,74 (30,70-51,62)	0,015245
Возможные провоцирующие факторы (может быть несколько)					
GF Общие причины (может быть несколько)					
Наследственность	46	85,19 (73,40-92,30)	71	87,65 (78,74-93,15)	0,797153
Ожирение	17	31,48 (20,68-44,74)	24	29,63 (20,79-40-31)	0,850082
Гормональная контрацепция или лечение эстрогенами	5	9,26 (4,02-19,910)	9	11,11 (5,96-19,79)	0,782124
Беременность после предыдущей операции	12	22,22 (13,20-34,94)	15	18,52 (11,56-28,33)	0,662811
Гипокинезия, длительное пребывание в положении стоя или сидя	27	50,00 (37,11-62,89)	32	39,51 (29,57-50,39)	0,288210

Сопоставление подгрупп исследования по степени влияния провоцирующих рецидив факторов не показало статистически значимых различий ($p>0,3$). Не выявлено разницы в локализации рецидивных варикозных вен ($p>0,07$).

Оценка рецидива с позиции источника рефлюкса выявила статистически значимые закономерности. Сафено-фemorальное соустье – наиболее частый источник рефлюкса при возврате ВБНК после ЭВЛО в 45,68% случаев (95% ДИ: 35,27-56,48) против 16,67% (95% ДИ: 35,27-56,48) после классической кроссэктомии и стриппинга ($p < 0,001$).

После классической флебэктомии наиболее частой причиной рецидива стала несостоятельность сафено-поплитеального соустья, выявляемая в 40,74% случаев (95% ДИ: 28,68–54,03), а также несостоятельность малой подкожной вены – в 53,70% случаев (95% ДИ: 40,61–66,31). В отличие от этого после применения ЭВЛО аналогичные причины рецидива встречаются существенно реже – лишь в 8,64% случаев (95% ДИ: 4,25–16,78; $p < 0,001$).

Выявленные различия можно объяснить изменением условий и качества предоперационной диагностики при использовании современных эндовазальных технологий. ЭВЛО предусматривает более активное применение УЗИ не только на этапе диагностики, но и для интраоперационного и послеоперационного контроля. Ранее при классическом подходе к лечению ВБНК УЗИ использовалось с меньшей кратностью. УЗИ в руках хирурга-флеболога способствует снижению риска тактических ошибок из-за недооценки значимости патологического процесса в бассейне МПВ при планировании хирургического лечения, что в конечном итоге уменьшает вероятность рецидива заболевания [99, 142, 145, 146, 148].

Доля рецидивов после ЭВЛО, обусловленных техническими причинами, составила 33,33% случаев (95% ДИ: 24,03–44,15). Для сравнения, после применения РФЭ частота подобных рецидивов значительно ниже и составила – 9,26% (95% ДИ: 4,02–19,91). Статистический анализ полученных данных выявил достоверную разницу между двумя методами ($p = 0,0017$), что указывает на существенное преимущество РФЭ в контексте минимизации риска технически обусловленного рецидива. Технические аспекты процедуры, такие как недостаточная энергия лазерного воздействия, неправильное позиционирование световода или неполная облитерация пораженного венозного сегмента, могут

приводить к сохранению просвета вены и, как следствие, к рецидиву варикозной трансформации.

Анализ данных в целом позволяет отнести к техническим ошибкам при ЭВЛО несостоятельность СФС (см. выше) и рефлюкс по ПДПВ. Последнее в 40,74% случаев (95% ДИ: 30,70-51,62) стало фактором клинического рецидива и поводом повторного хирургического вмешательства. Все это может указывать на сохраняющийся риск незакрытия СФС при ЭВЛО БПВ. В то время, как классическая РФЭ, включающая механическую кроссэктомия СФС, в этом аспекте дает более надежный результат. ПДПВ после РФЭ становится причиной рецидива реже, в 20,37% случаев (95% ДИ: 11,77-32,90; $p=0,015$) (рисунок 59).

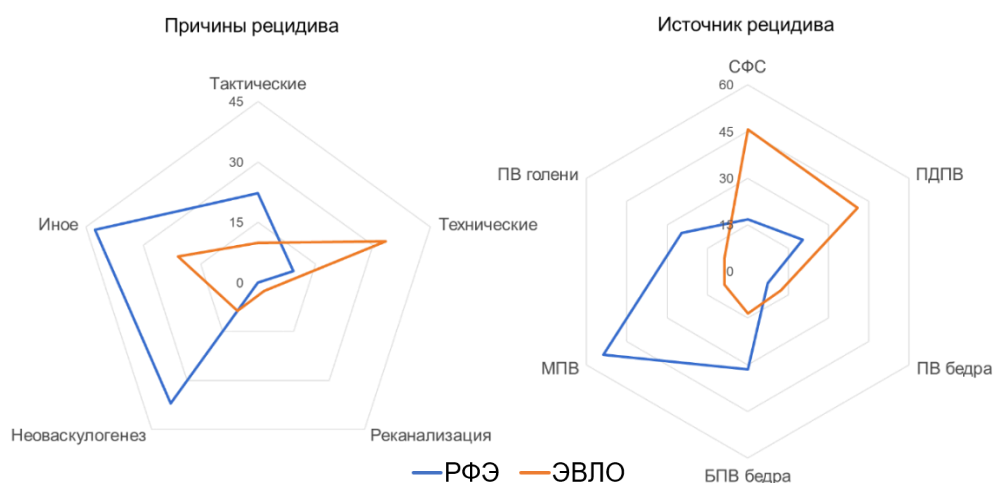


Рисунок 59 – Структура рецидива ВБНК: БПВ – большая подкожная вена, МПВ – малая подкожная вена, ПВ – перфорантная вена, ПДПВ – передняя добавочная подкожная вена бедра

Одновременно следует отметить, что в отношении ЭВЛО МПВ аналогичных проблем в ходе исследования не установлено. Частота рецидива в бассейне МПВ после ЭВЛО значительно меньше по сравнению с результатами лечения ВБНК после РФЭ (см. выше).

Снижение частоты неоваскулогенеза при применении ЭВЛО косвенно подтверждает тезис о малой инвазивности термической абляции по сравнению с классическими кроссэктомией и стриппингом.

5.8. Резюме

Рецидив ВБНК является одной из ключевых проблем современной флебологии. Ретроспективный анализ результатов лечения 829 пациентов с ВБНК, оперированных в период 2003-2008 гг., показал, что применение ультразвукового исследования в ходе предоперационной разметки вен снижает риск рецидива в 3 раза (ОР 3,02, 95% ДИ 1,63-5,6). Частота рецидива ВБНК за этот период снизилась с 21,1% до 10,9% к 2008 г.

Сравнительный анализ структуры рецидива ВБНК после различных методов хирургического лечения (n=135) выявил существенные различия. Так, после эндовазальной лазерной облитерации сафено-фemorальное соустье являлось источником рефлюкса в 45,7% случаев, в то время как после классической флебэктомии – лишь в 16,7% (p<0,001).

Напротив, несостоятельность сафено-поплитеального соустья и малой подкожной вены чаще встречалась после классической флебэктомии (40,7% и 53,7% соответственно), в отличие от ЭВЛО (8,6% p<0,001). Доля технически обусловленных рецидивов после ЭВЛО была выше (33,3%), чем после флебэктомии (9,3%, p=0,002).

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Стационарозамещающие технологии в лечении ВБНК представляют собой альтернативу традиционному стационарному лечению и позволяют проводить хирургические вмешательства в амбулаторных условиях. Важна всесторонняя оценка нового подхода в сравнении с классическим операционным пособием.

Проведено проспективное исследование. Для анализа взята когорта пациентов, наблюдение за которыми составило 1 г. Из анализа данных исключены случаи, выпавшие из-под наблюдения за указанный период времени. Выделено две группы больных в зависимости от применяемой стратегии лечения. Всем пациентам выполнялось хирургическое лечение в бассейне БПВ в сочетании с минифлебэктомией.

1 группа – 105 пациентов, которым выполнено хирургическое лечение с использованием кроссэктомии и стриппинга под спинномозговой анестезией в период 2005-2014 гг. в условиях стационара. 2 группа – 117 пациентов, которым в 2015-2021 гг. в амбулаторных условиях выполнялась ЭВЛО БПВ под местной анестезией.

Подсчет тяжести ВБНК по шкале VCSS (Venous Clinical Severity Score) и сопоставление групп по данному признаку статистически значимых различий не показал. При мониторинге тяжести ХВН наблюдалась существенная положительная динамика и также без значимых различий к 1 г. наблюдения в обеих группах (таблица 61).

Целевые значения данного показателя указывают в целом на сопоставимость того клинического эффекта, который оказывают оба подхода к радикальному лечению ВБНК в среднесрочной перспективе.

Таблица 61 – Описательные статистики и результаты U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок по шкале VCSS до и после различных стратегий хирургического лечения

Показатель	До операции		После операции	
	Группа 1 n=105	Группа 2 n=117	Группа 1 n=105	Группа 2 n=117
Мода	4	4	2	2
Размах	2-21	2-19	0-7	0-6
(Q1-Q3)	2-6	2-5	1-4	1-3
p	0,473		0,625	

Однако для более широкой оценки предлагаемого подхода к организации хирургической помощи больным с варикозной болезнью нижних конечностей в современных условиях важен анализ динамики не только клинических признаков, но и основных параметров качества жизни пациента. Для решения данной задачи выбрано 2 инструмента: опросник SF-36 и CIVIC20.

Вначале перед лечением в обеих группах данные о физическом и психическом компонентах здоровья по опроснику SF-36 были сопоставимы (Ph $p=0,9797$; Mh $p=0,592$).

Результаты описательной статистики и t-теста для зависимых переменных физического здоровья (Ph) до и после хирургического лечения при разных стратегиях (таблица 62) свидетельствуют об улучшении физического здоровья у пациентов к году наблюдения. При этом в группе пациентов с амбулаторным вариантом лечения, применением ЭВЛЮ под местной анестезией динамика такого улучшения оказалась хоть и не намного, но более сильной ($p<0,001$).

Таблица 62 – Описательные статистики и результаты t-теста для зависимых переменных физического компонента здоровья (Ph) пациентов до и после различных стратегий хирургического лечения

Параметр	Группа	n	M	Ст. откл.	разница M	разница Ст.откл.	t	p
Ph до	1		49,17	2,52				
Ph после	1	105	51,64	2,02	-2,48	3,21	-7,7	<0,001
Ph до	2		49,18	2,4				
Ph после	2	117	55,44	2,3	-6,26	3,38	-18,52	<0,001

Аналогичный тренд прослеживается для зависимых переменных психического компонента здоровья (Ph) до и после хирургического лечения (таблица 63). Применение стационарозамещающей стратегии лечения ВБНК оказывает большее влияние на повышение психического здоровья ($p < 0,001$). Это может быть связано с уменьшением проявлений тревожности и переживаний, общим улучшением комплаенса к радикальным методам лечения, а также повышением порога фобий, связанных с возможным рецидивом заболевания.

Таблица 63 – Описательные статистики и результаты t-теста для зависимых переменных психического компонента здоровья (Mh) пациентов до и после различных стратегий хирургического лечения

Параметр	Группа	n	Среднее	Ст. откл.	разница Средней	разница Ст.откл.	t	p
Mh до	1		47,21	2,35				
Mh после	1	105	48,12	2,52	-0,913	3,27	-2,79	0,006
Mh до	2		47,03	2,35				
Mh после	2	117	50,05	3,12	-3,02	3,91	-7,71	<0,001

Таким образом, результаты оценки профиля здоровья с использованием опросника SF-36 показывают, что независимо от способа хирургического лечения ВБНК к году наблюдения статистически значимо улучшается как физическое, так и психическое здоровье пациентов. Внедрение нового подхода хирургического лечения в амбулаторных условиях позволяет еще больше усилить этот тренд.

Сравнительный анализ классического операционного подхода и технологии использования ЭВЛО в амбулаторных условиях на основе такого индикатора, как обобщенный индекс CIVIQ20 аналогичным образом показал существенную динамику качества жизни пациентов после радикального лечения ВБНК с $75,45 \pm 4,98$ до $88,22 \pm 4,2$ в первой группе и с $76,43 \pm 5,6$ до $90,85 \pm 8,18$ в среднесрочном периоде с небольшим падением целевых показателей в раннем послеоперационном периоде на 3-7 сутки до $58,64 \pm 8,52$ и $62,49 \pm 5,9$ соответственно (таблица 64).

Таблица 64 – Описательные статистики и результаты t-теста обобщенного индекса для CIVIQ20 для исследуемых групп больных в разные сроки наблюдения

Период наблюдения	Группа 1, n=105			Группа 2, n=117			p
	Среднее	Ст. ошибка	Ст. откл.	Среднее	Ст. ошибка	Ст. откл.	
0	75,45	0,29	2,99	76,43	0,28	2,8	0,515
3-7 сутки	58,64	0,36	4,26	62,49	0,24	2,95	<0,001
2-3 мес.	80,97	0,13	2,35	82,49	0,3	3,03	<0,001
12 мес.	88,22	0,21	2,1	90,85	0,41	4,09	<0,001

Применение стационарозаменяющих технологий способствует значительному улучшению качества жизни пациентов на всех ключевых этапах наблюдения. Новые технологии демонстрируют статистически значимые различия по обобщенному индексу CIVIQ20 в сравнении с классическими хирургическими вмешательствами при варикозной болезни нижних конечностей. Помимо этого, дисперсия балла CIVIQ20 в раннем послеоперационном периоде при ЭВЛО оказалась меньшей (ст. откл. 2,95 против 4,26), что может указывать на большую предсказуемость течения послеоперационного восстановительного периода при данном хирургическом пособии (рисунок 60).

Результаты исследования показали, что независимо от способа хирургического лечения, к году наблюдения статистически значимо улучшались как физическое, так и психическое здоровье пациентов, по данным опросника SF-36.

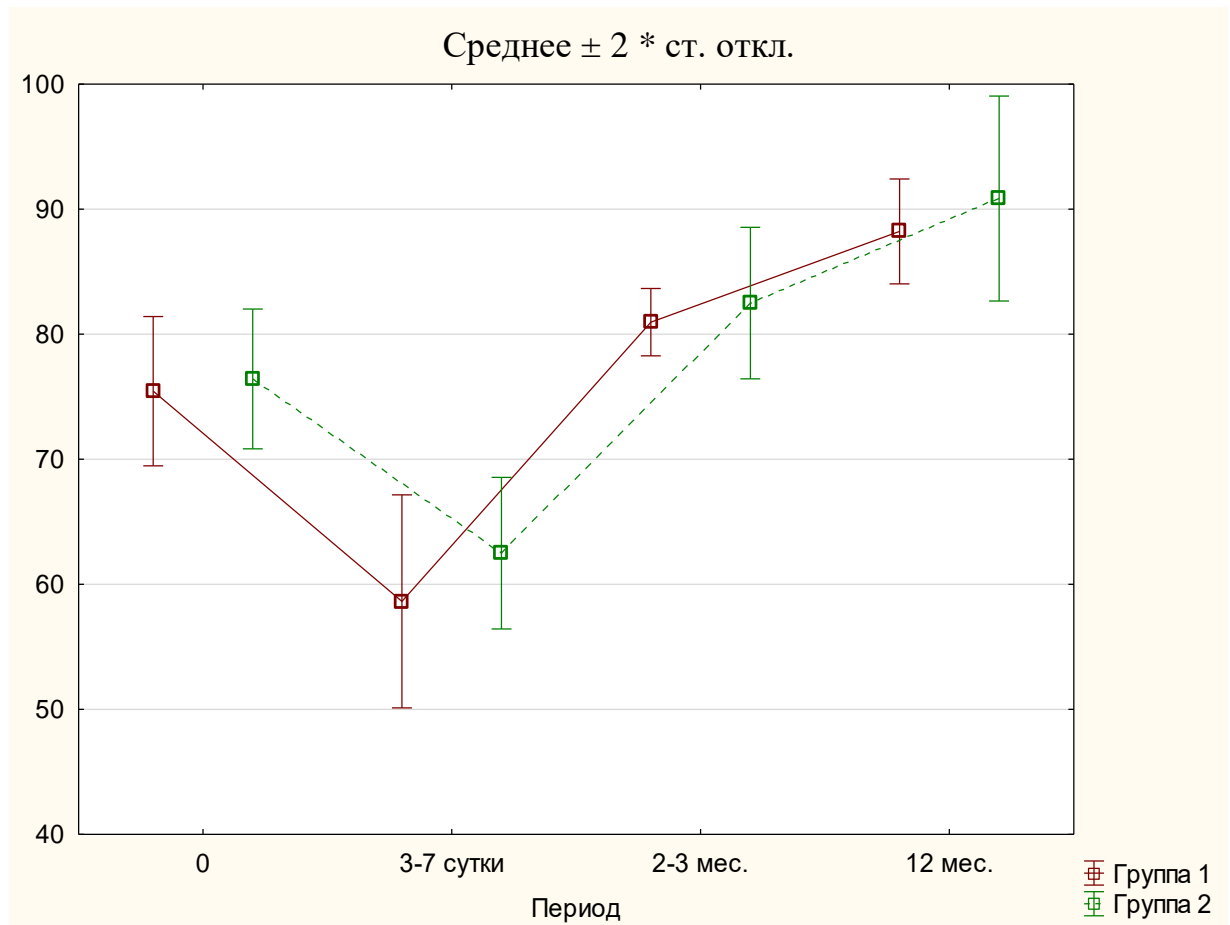


Рисунок 60 – Динамика обобщенного индекса для CIVIQ20 в зависимости от выбранной стратегии хирургического лечения ВБНК: группа 1 – классическое операционное пособие; группа 2 – ЭВЛО в амбулаторных условиях

При этом применение стационарозаменяющей стратегии с ЭВЛО продемонстрировало более выраженное положительное влияние на повышение психического здоровья пациентов. Кроме того, использование амбулаторного подхода с ЭВЛО способствовало значительному улучшению качества жизни пациентов на всех ключевых этапах наблюдения, по данным опросника CIVIQ20, в сравнении с классическими хирургическими вмешательствами. Таким образом, внедрение стационарозаменяющих технологий и ЭВЛО в лечении ВБНК позволяет достичь лучших результатов в отношении качества жизни пациентов.

ГЛАВА 7. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ КОНКРЕТНОГО РЕГИОНА

Проведен сравнительный клинико-экономический анализ в двух группах:

1. Классическое хирургическое пособие при ВБНК у пациентов, проходящих стационарное лечение;
2. ЭВЛО в качестве альтернативного подхода к хирургическому лечению ВБНК в амбулаторных условиях.

Проведен анализ методом "минимизации затрат" с оценкой структуры расходов и стоимости различных методов хирургического лечения, обладающих эквивалентной эффективностью и безопасностью, но осуществленных в различных условиях [48].

Расчеты стоимости лечения включали в себя всесторонний анализ затрат, связанных с оперативным вмешательством, анестезиологическим обеспечением, медикаментозным сопровождением, пребыванием пациента в медицинской организации, в том числе оплатой труда медицинского персонала и амортизацией медицинского оборудования. К данным прямым затратам были также добавлены расходы, связанные с временной нетрудоспособностью индивидуума: выплата страхового обеспечения по обязательному социальному страхованию и потери внутреннего валового продукта (ВВП) Российской Федерации [124].

Расчет итоговой суммы складывался из стоимости медицинской услуги, социальных выплат и издержек по ВВП.

Расчеты суммарной стоимости медицинских услуг в каждой из групп представлены в таблицах 65 и 66. В первой группе медицинская помощь оказывалась в условиях стационара круглосуточного наблюдения. Среднее количество койко-дней составило $5,5 \pm 1,3$. Стоимость услуг рассчитана в соответствии с расчетами стоимости платных медицинских услуг.

Таблица 65 – Средняя стоимость услуг при классическом хирургическом пособии

Наименование услуги	Код услуги по классификатору	Частота	Стоимость, руб.	Сумма, руб.
Лечение в отделении сосудистой хирургии (1 койко-день)	B01.043.005	5,5	3 400	18 700
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	B01.003.001	1	1 350	1 350
Спинальная анестезия (1 час)	B01.003.004.007	1	3 825	3 825
Кроссэктомия	A16.12.006.001	1	10 991	10 991
Удаление поверхностных вен нижней конечности	A16.12.006.001	1	23 964	23 964
Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала первой категории сложности	A08.30.046.001	1	1 180	1 180
Итого:				60 010

Стоимость услуг при первой модели организации хирургической помощи составила 60010 рублей. При использовании амбулаторного режима общая стоимость законченного случая – 41422 рублей.

Таблица 66 – Средняя стоимость услуг при хирургическом пособии в амбулаторных условиях [48]

Наименование услуги	Код по классификатору	Частота	Стоимость, руб.	Сумма, руб.
Эндовазальная лазерная коагуляция вен нижних конечностей	A22.12.003.001	1	40 372	40 372
Прием (осмотр, консультация) врача – сердечно-сосудистого хирурга (врача-хирурга) повторный	B01.043.001	1	1 050	1 050
Итого:				41 422

Для расчета прямых затрат, связанных с потерей ВВП, была применена следующая формула [48]:

$$C(\text{ВВП}) = N(\text{дн.}) \times П(\text{ВВП}),$$

где $C(\text{ВВП})$ – величина прямых затрат вследствие потерь ВВП; $N(\text{дн.})$ – количество дней болезни; $П(\text{ВВП})$ – величина ВВП на одного человека в день.

По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, ВВП России на душу населения за 2023 г. составил 1176687,4 рубля, что в пересчете на 1 день – 3223,80 рублей [48].

Учитывая, что среднее количество дней нетрудоспособности в первой группе составило $12,7 \pm 3,6$ дней, то прямые затраты, связанные с потерей ВВП, были 40942,26 рублей [48]:

$$C_1(\text{ВВП}) = 12,7 \times 3223,80 = 40942,26$$

При амбулаторном лечении реализуется концепция хирургии одного дня (хирургия выходного дня). При таком подходе временная нетрудоспособность как правило при лечении не возникала. С учетом условий труда выдача больничного листа среди трудоспособного населения потребовалась в 23,1% случаев в среднем $6,8 \pm 2,1$ дня (Мо 6, Q1-Q3: 4-9). Во второй группе прямые затраты, связанные с потерей ВВП, составили 5 063,95 рублей:

$$C_2(\text{ВВП}) = 6,8 \times 0,231 \times 3223,80 = 5063,95$$

Средняя заработная плата в Ярославской области на 2023 г. составила 54119 рублей.

Расчет "стоимости" одного дня временной нетрудоспособности производится по формуле:

$$\text{СДН(ВН)} = \text{ЗП} (\text{БЛ} + \text{ЕСН} + \text{ПН}) / 22 + \text{ВРП} / 350,$$

где СДН(ВН) – "стоимость" дня временной нетрудоспособности; ЗП – средняя заработная плата; БЛ – больничный лист, %; ЕСН – единый социальный налог, %; ПН – подоходный налог, %; ВРП – валовой региональный продукт на душу населения в год.

$$\text{СДН(ВН)} = 1967,96 + 3361,96 = 5\,329,92 \text{ рублей в день.}$$

С учетом вышеизложенного можно рассчитать "стоимость" временной нетрудоспособности при выполнении хирургического пособия в обеих группах по формуле:

$$C(\text{ВН}) = \text{СДН(ВН)} \times n,$$

где C(ВН) – "стоимость" временной нетрудоспособности в группе; n – количество дней временной нетрудоспособности в группе.

$$C_1(\text{ВН}) = 5329,92 \times 12,7 = 67689,98 \text{ рублей,}$$

$$C_2(\text{ВН}) = 5329,92 \times 6,8 \times 0,231 = 8372,24 \text{ рублей.}$$

Общая сумма всех затрат в каждой группе рассчитана по формуле [124]:

$$C = C(\text{ВВП}) + C(\text{ВН}) + C(\text{МУ}),$$

где C – общая "стоимость" метода; $C(\text{ВВП})$ – "стоимость" вследствие потерь ВВП; $C(\text{ВН})$ – "стоимость" вследствие потерь временной нетрудоспособности; $C(\text{МУ})$ – "стоимость" медицинской услуги.

Общая сумма затрат при оказании классического хирургического пособия в условиях стационара круглосуточного пребывания составила 168642,24 рублей:

$$C_1 = 40942,26 + 67689,98 + 60010 = 168642,24$$

Общая сумма затрат при хирургическом лечении с использованием стационарозамещающих технологий составила 54858,19 рублей:

$$C_2 = 5063,95 + 8372,24 + 41422 = 54858,19$$

Произведен расчет разницы затрат на хирургическое лечение ВБНК в разных условиях по формуле:

$$\Delta C = C_1 - C_2.$$

$$\Delta C = 168642,24 - 54858,19 = 113784,05$$

Разница затрат составила 113784,05 рублей или 67,5%, что позволяет говорить о предпочтении использования стационарозамещающих технологий при организации хирургической помощи больным с ВБНК. Важно отметить, что минимизация стоимости связана со значительным снижением затрат, вызванных наступлением временной нетрудоспособности. Во второй группе этот фактор стал решающим в общей сумме расходов.

Важным этапом клинико-экономического анализа стал расчет соотношения "затраты и эффективность" – СЕА (англ. Cost Effectiveness Analysis) по формуле:

$$\text{СЕА} = C / \text{Ef},$$

где СЕА – соотношение "затраты / эффективность"; C – стоимость лечения, рубль, Ef – эффективность лечения, %.

Эффективность хирургического лечения ВБНК была оценена на основе показателя успешности вмешательства, определяемого как обратная величина

частоты рецидива заболевания. В первой исследуемой группе данный показатель составил 86,4% при наблюдении в течение 1 г., тогда как во второй группе он достиг 89,1% [124].

$$CEA_1 = 168642,24 / 86,4 = 1\,951,88$$

$$CEA_2 = 54858,19 / 89,1 = 615,69$$

Расчет соотношения "затраты/эффективность" (CEA) продемонстрировал, что при использовании амбулаторного подхода с применением ЭВЛО стоимость достижения единицы эффективности (успешности лечения) ниже на 68,4% по сравнению с классическим хирургическим лечением в условиях стационара. Это свидетельствует о более высокой экономической эффективности стационарозамещающих технологий.

Результаты сравнительного клинико-экономического анализа двух подходов к хирургическому лечению ВБНК демонстрируют клинико-экономическое преимущество использования стационарозамещающих технологий.

Расчеты показали, что затраты на хирургическое лечение ВБНК при использовании ЭВЛО в амбулаторных условиях составили 54858,19 рублей, в то время как при классическом стационарном подходе – 168642,24 рублей. Таким образом, разница в затратах достигла 67,5% в пользу применения амбулаторной модели оказания помощи, стоимость достижения единицы эффективности при данном подходе оказалась ниже на 68,5%. Ключевым фактором снижения затрат стало значительное сокращение страховых случаев и продолжительности временной нетрудоспособностью у пациентов при амбулаторном лечении.

Кроме этого, сопутствующим эффектом от внедрения стационарозамещающих технологий при оказании хирургической помощи больным с ВБНК может стать оптимизация действующей системы здравоохранения, сокращение нагрузки на стационарный сектор и высвобождение коечного фонда для других групп пациентов, нуждающихся в круглосуточном наблюдении в условиях стационара.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Варикозная болезнь нижних конечностей представляет собой наиболее распространенное сосудистое заболевание, характеризующееся патологическим расширением вен нижних конечностей и нарушением венозного оттока [252]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ВБНК поражает примерно каждого шестого мужчину и каждую пятую женщину в популяции [111, 131, 190, 241, 242, 246, 248, 335, 339, 363].

В российских эпидемиологических исследованиях о распространенности варикозной болезни в популяции среди взрослого населения говорится в среднем в пределах 12% – 26% [56, 160, 316]. Ежегодный прирост случаев ВБНК, по некоторым данным, составляет от 1,1% до 2% [86, 269, 326].

ВБНК представляет собой значимую медицинскую и социальную проблему, которая требует комплексного подхода как с клинической, так и с организационной точки зрения. С одной стороны, ВБНК характеризуется потенциально серьезными осложнениями, включая прогрессирующее ухудшение состояния пациента, что может привести к инвалидизации, в том числе у лиц трудоспособного возраста. Это обуславливает необходимость разработки эффективных стратегий диагностики и лечения, направленных на максимальный охват медицинской помощью населения с данной патологией. [138, 157].

Применяемые до настоящего времени подходы с использованием стационарозамещающих технологий в хирургии не имели масштабного характера, они обеспечивали лишь частичные объемы такой помощи и в целом не могли повлиять на специфику, структуру и качество медицинской помощи в действующей системе здравоохранения [33, 161]. Исследования в данном аспекте показали, что перевод лечения на амбулаторный режим позволяет экономить средства в 2-4 раза [46, 55, 169]. Флебология демонстрирует более радикальные тенденции в этом вопросе: отказ от формулы дневного стационара и полноценное комплексное решение проблем с ВБНК в амбулаторных условиях [57]. Этот сдвиг

в стратегии требует глубокого пересмотра существующих представлений о патогенезе заболевания, диагностических критериях и алгоритмах ведения пациентов с ВБНК.

Появление в последние годы новых, малоинвазивных технологий лечения ВБНК, возрастающий запрос на эстетическую флебологию, реализация принципов хирургии одного дня и других пациент-ориентированных подходов к радикальному лечению могут повышать доверие пациентов к данным методам и, как следствие, также увеличивать нагрузку на национальную систему здравоохранения [103].

Несмотря на многочисленные эпидемиологические исследования, их результаты характеризуются высокой степенью гетерогенности в оценках распространенности ВБНК в различных социальных, этнических и профессиональных группах. Это создает существенные ограничения для экстраполяции полученных данных на население конкретных территорий.

Патогенез ВБНК представляет собой сложный многофакторный процесс, включающий молекулярно-генетические, клеточные и гемодинамические механизмы. Современные представления указывают на ключевую роль нарушений венозной гемодинамики, в частности, развития патологического венозного рефлюкса, в инициации и прогрессировании заболевания [22, 179, 213, 233, 303, 306, 332, 362]. Вместе с тем, остается дискуссионным вопрос о первичности дисфункции венозных клапанов или вторичности этих изменений по отношению к ремоделированию венозной стенки [267, 322, 337, 380].

Современные малоинвазивные хирургические технологии, такие как эндовазальная лазерная и радиочастотная абляция, демонстрируют высокую эффективность и безопасность [223, 237, 262, 364]. Вместе с тем, остается актуальным вопрос об оптимизации параметров энергетического воздействия, а также о взаимосвязи технических характеристик вмешательств и вероятности рецидива ВБНК в отдаленном периоде [223, 349].

Проведенный на первом этапе работы метаанализ данных государственной статистической отчетности по лечению ВБНК в государственных медицинских

организациях Ярославской области за 2011-2021 гг. при неизменности численности взрослого населения выявил устойчивую тенденцию к снижению эпидемиологических показателей заболеваемости и распространенности [127]. Суммарный популяционный вес выборки за все периоды исследования составил 11 406 181 человек, в том числе больных с ВБНК 100 247. Так, в г. Ярославле кумулятивная инцидентность ВБНК снизилась с 4,06‰ в 2011 г. до 0,6‰ в 2021 г., а превалентность – с 14,7‰ до 7,55‰ соответственно. Из анализа данных превалентности ВБНК на конец каждого из периодов за последние 10 лет в пяти исследуемых муниципальных образованиях Ярославской области наряду со снижением исследуемого эффекта установлена также статистическая неоднородность выборок как по территориям, так и в динамике по каждому году [85, 103].

Вместе с тем, результаты метаанализа данных негосударственных медицинских организаций Ярославской области продемонстрировали противоположную тенденцию – рост регистрируемых случаев ВБНК за 2011-2019 гг. в 3,4 раза. Данный факт может также свидетельствовать в пользу гипотезы о недостаточной эффективности существующей системы диагностики и раннего выявления ВБНК среди взрослого населения в государственном секторе здравоохранения региона.

На втором этапе проведен клинико-эпидемиологический анализ 28 факторов риска развития ВБНК с оценкой показателей атрибутивных и популяционных рисков, а также добавочные доли популяционного риска [86].

Ведущими факторами риска с высокими показателями добавочной доли популяционного риска стали: беременность и первые роды среди женского пола ($AR=0,84$; $ARp=0,63$; $AF(AE)\%=77,6$; $AFp\%=72,1$); мужской пол ($AR=0,79$; $AF(AE)\%=75,34$; $ARp=0,62$; $AFp\%=70,36$); мужчины с ростом выше медианы 175,4 см ($AR=0,77$; $ARp=0,38$; $AF(AE)\%=60,99$; $AFp\%=43,8$); женский пол ($AR=0,66$; $ARp=0,36$; $AF(AE)\%=55,91$; $AFp\%=40,57$); наследственность ($AR=0,44$; $ARp=0,3$; $AF(AE)\%=43,18$; $AFp\%=34,3$); работа стоя более 5 часов в день ($AR=1,49$; $ARp=0,25$; $AF(AE)\%=70,42$; $AFp\%=28,23$); работа сидя более 5 часов в день

(AR=0,89; ARp=0,22; AF(AE)%=57,56% AFp%=24,52). В целом это те риски, которые глобально могут оказывать влияние на рост заболеваемости ВБНК в современном обществе [86].

В дальнейшем после выделения 25 факторов наиболее значимых с позиции их влияния на популяционные риски на третьем этапе проведен анализ выделенных факторов с точки зрения оценки относительного риска и отношения шансов. В этом аспекте наибольшее влияние на реализацию заболевания оказывают события в группах неуправляемых и частично управляемых факторов риска, такие как принадлежность к мужскому полу (RR=4,06 [95% ДИ: 3,64-4,53]), беременность и первые роды у женщин (RR=4,47 [95% ДИ: 3,99-5,0]).

В группе управляемых факторов риска сразу 4 из 8 событий стали существенными в реализации ВБНК – работа стоя более 5 часов в день RR=3,38 [95% ДИ: 3,24-3,53]; прием эстроген-гестагенов более 1 г. RR=2,74 [95% ДИ: 2,43-3,08]; тяжелый труд RR=2,34 [95% ДИ: 2,22-2,47]; работа сидя более 5 часов в день 2,36 [95% ДИ: 2,26-2,46].

В то же время, такие факторы, как ожирение (RR=1,16 [95% ДИ: 1,11-1,22]) и избыточная масса тела (RR=1,06 [95% ДИ: 1,01-1,12]), в отличие от ранее опубликованных данных, не продемонстрировали значимой связи с развитием ВБНК.

Фактор наследственности, неспецифическая дисплазия соединительной ткани в нашем исследовании продемонстрировали на фоне остальных событий более скромные результаты влияния на реализацию болезни: OR=1,77 [95% ДИ: 1,68- 1,86] и OR=1,75 [95% ДИ: 1,68-1,83] соответственно.

В целом полученные результаты подтвердили многофакторную природу ВБНК и указали на необходимость комплексного подхода к первичной и вторичной профилактике заболевания.

Проведенный клинико-эпидемиологический анализ позволил выявить ключевые факторы риска развития ВБНК, а также определить приоритетные целевые события для оценки качества разработанной скрининговой модели. К ним относятся: 1) выявление ВБНК на ранней стадии; 2) идентификация пациентов,

нуждающихся в радикальном хирургическом лечении; 3) прогнозирование риска рецидива заболевания после оперативного вмешательства.

Предложенная в рамках четвертого этапа исследования оригинальная скрининговая модель основана на простом анкетировании пациентов и характеризуется высокой доступностью для широкого контингента респондентов. Применение статистических методов многомерного моделирования позволило определить оптимальный набор независимых предикторов, включающих социально-демографические характеристики, клинические симптомы и факторы риска ВБНК.

Расчет основных операционных характеристик диагностического теста продемонстрировал его приемлемую эффективность по детекции заболевания, идентификации пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении, а также прогнозированию вероятности рецидива после проведенной операции.

Предложенная модель скрининга показала приемлемую дискриминационную способность по детекции заболевания. Из 100 больных у 59 определялся положительный результат скринингового теста на ВБНК, и одновременно из 100 не больных у 85 он показал отсутствие болезни. Одновременно специфичность и предсказательная ценность отрицательного результата скрининговой модели среди основных рабочих характеристик ДМТ продемонстрировали более существенный вес и составили соответственно 85,71% [95% ДИ: 63,1-99,6] и 99,5% [95% ДИ: 99,3-99,7].

Предсказательная способность скрининга на предикторы неблагоприятных исходов болезни также получила высокую оценку по итогам анализа основных его рабочих характеристик: в отношении прогноза прогрессирования ХВН чувствительность и специфичность составили соответственно 63,54% [95% ДИ: 58,4-88,4] и 87,44% [95% ДИ: 67,3-99,7]; рецидива заболевания – 77,38% [95% ДИ: 55,6-92,2] и 95,56% [95% ДИ: 74,2-99,8].

Применение стратификационного подхода при построении независимых прогностических моделей для мужчин и женщин привело к значимому улучшению

показателей чувствительности, специфичности и площади под ROC-кривой: 77,78% и 78,63% соответственно.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что предложенная скрининговая модель может быть рекомендована к практическому применению в системе здравоохранения. Данная медицинская диагностическая технология соответствует всем критериям Вильсона-Джаннера (Wilson-Jungner), характеризуется высокой эффективностью, безопасностью и минимальными затратами на реализацию. Внедрение скрининга ВБНК позволит повысить выявляемость заболевания на ранних стадиях, своевременно направлять пациентов на хирургическое лечение, а также прогнозировать риски рецидива после проведенной операции.

На пятом этапе для оптимизации маршрутизации пациентов и проведения своевременного стационарозамещающего лечения была разработана концепция трехэтапной диагностики ВБНК, включающая в себя этап ранней, расширенной и углубленной диагностики [11]. Диагностика проводилась специалистами в г. Ярославле.

Проведен расчет прогностической значимости различных диагностических тестов ВБНК для клинических классов заболевания по классификации САЕР С4-С6. Исследованы классификаторы на основе анамнестических данных, площади и локализации варикозного расширения вен на конечности и ультразвуковых признаков заболевания. В качестве статистического инструмента использован ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic).

Критерии включения: пациенты в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом ВБНК классом С2-С6, согласившихся на хирургическое лечение и проходящих хирургическое лечение в бассейне БПВ с использованием в качестве основного метода интервенции ЭВЛО.

Критерии исключения: пациенты, не планирующие хирургическое лечение; пациенты с ПТБ; пациенты в возрасте до 18 лет; пациенты с ВТЭО; пациенты с рецидивом ВБНК; пациенты без рефлюкса по основному стволу БПВ.

В рамках этапа ранней диагностики проведен анализ и оценка основных симптомов варикозной болезни нижних конечностей, анамнеза и данных клинического исследования внешних проявлений заболевания (местного статуса).

Проведен анализ выраженности веноспецифической симптоматики у 925 пациентов с установленным диагнозом варикозной болезни в 2015-2021 гг., в том числе в 148 случаях с двусторонним поражением. Женщин среди обследованных было 693 (75 %), мужчин – 232 (25%). Возраст пациентов составил от 22 до 78 лет (медиана 43 лет; Q1-Q3: 35 – 54). В соответствии с классификацией хронических заболеваний вен СЕАР пациенты имели клинические симптомы: С2 – 58%, С3 – 15%, С4 – 25%, С5 – 1,5%, С6 – 0,5% [86, 104, 126].

Во-первых, установлено, что оценка выраженности веноспецифической симптоматики имеет существенное значение в диагностике ВБНК, поскольку субъективные проявления заболевания часто являются основным поводом для обращения пациентов за медицинской помощью. Проведенный анализ показал, что более половины пациентов (58%) имели С2 класс заболевания по классификации СЕАР, при этом 18% полностью отрицали наличие какой-либо веноспецифической симптоматики. Выявлено, что сила каждого из симптомов (боль, тяжесть, ощущение отечности, зуд, судороги (крампи) в среднем не достигала 3 баллов по цифровой рейтинговой шкале, однако наиболее значимыми для пациентов были ощущение тяжести, отечности в нижних конечностях. Данные результаты свидетельствуют о необходимости комплексной оценки клинической картины ВБНК для выбора оптимальной тактики ведения пациентов.

Во-вторых, проведенный ROC-анализ не выявил высокой прогностической ценности таких факторов, как пол, индекс массы тела, возраст и длительность заболевания в отношении риска развития трофических нарушений при ВБНК (классы С4-С6 по СЕАР). Площадь под ROC-кривой для данных признаков не превышала 0,667, что указывает на их ограниченную информативность в прогнозировании неблагоприятного течения заболевания. Полученные данные подчеркивают необходимость поиска более эффективных предикторов

прогрессирования ВБНК, что позволит своевременно выявлять пациентов с высоким риском развития осложнений.

Оценку распространенности варикозного расширения вен производили с использованием предложенной Р. Pittaluga и соавт. (2005) специальной балльной системой NZT (number of zones needed to treat).

Всего в исследование включено 417 пациентов (485 нижних конечностей). Женщин среди обследованных было 290 (70 %), мужчин – 127 (30%). Возраст пациентов составил от 19 до 82 лет (медиана 44 лет; Q1-Q3: 36 – 57). В соответствии с классификацией хронических заболеваний вен CEAP пациенты имели клинические симптомы: C2 – 54%, C3 – 16%, C4 – 28%, C5 – 1%, C6 – 1% [126, 86, 104].

Применение объективного метода количественной оценки распространенности варикозного расширения подкожных вен (система счета NZT) продемонстрировало высокую предсказательную способность в отношении развития трофических изменений.

Ключевым предиктором неблагоприятного течения ВБНК явилось распространение варикозной трансформации на дистальные отделы нижней конечности, в частности, на нижнюю треть голени. Данный критерий характеризовался наибольшей площадью под ROC-кривой ($AUC=0,837$), что свидетельствует о его высокой диагностической значимости.

На этапе расширенной диагностики проанализированы гемодинамические отклонения, описываемые сонографические параметры при ультразвуковом исследовании в аспекте их значимости для постановки диагноза ВБНК и их влияние на выраженность симптомов ХВН.

Анализ данных ультразвукового ангиосканирования показал, что средние значения диаметра большой подкожной вены и протяженности ее несостоятельной части были статистически значимо выше в группе пациентов с сочетанным вертикальным и горизонтальным рефлюксами по сравнению с группой, где определялся только вертикальный рефлюкс ($p<0,05$). В среднем протяженность несостоятельной части большой подкожной вены (БПВ) составила $68,6\pm 23\%$ от

общей длины ее ствола. Несостоятельность клапанов БПВ на всем протяжении выявлена в 27% случаев. При этом протяженность вертикального рефлюкса оказалась больше тогда, когда несостоятельность клапанов выявлялась в более дистально расположенных перфорантных венах [69, 104].

Полученные данные позволяют сделать вывод, что ведущую роль в патогенезе ВБНК играет вертикальный рефлюкс, в то время как горизонтальный рефлюкс по перфорантным венам, как правило, является вторичным по отношению к магистральному рефлюксу и отражает компенсаторные механизмы, направленные на дренирование избыточного венозного возврата из расширенных подкожных вен.

ROC-анализ результатов ультразвукового исследования вен нижних конечностей у 417 пациентов с ВБНК (485 нижних конечностей) показал, что наиболее значимым ультразвуковым критерием, ассоциированным с развитием тяжелых трофических нарушений, является протяженность рефлюкса по большой подкожной вене (БПВ) от уровня остиального клапана до дистальной точки (AUC=0,668). При этом упрощенная оценка наличия рефлюкса по БПВ до и ниже уровня коленного сустава снижает прогностическую ценность модели (AUC=0,598).

Другие ультразвуковые параметры, такие как диаметр БПВ в приустьевой зоне и на бедре, а также наличие рефлюкса по малой подкожной вене и перфорантным венам не продемонстрировали значимой прогностической значимости в отношении развития тяжелых трофических изменений (AUC<0,6).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что только комплексная оценка клинических и ультразвуковых маркеров позволяет с достаточной степенью точности прогнозировать течение ВБНК и риск развития тяжелых трофических нарушений. Данный подход может быть использован для персонализированного подхода к ведению пациентов с ВБНК, в том числе при планировании хирургического лечения.

На шестом этапе проведено исследование роли 6 генов-кандидатов и 8 полиморфных генетических локусов у пациентов с разными вариантами течения

ВБНК. Общая выборка составила 191 пациент, которые были поделены 3 группы: 1) пациенты с тяжелой стадией заболевания: на момент хирургического лечения у этих пациентов была диагностирована 4-6 стадия хронической венозной недостаточности по классификации CEAP (n=68); 2) пациенты с прогрессированием или рецидивом ВБНК, несмотря на проведенное хирургическое лечение (n=47); 3) пациенты со случаями венозных тромбоэмболических осложнений по данным истории заболевания (n=21) [129].

Выбраны следующие гены-кандидаты: *IL6* (rs1800795); *TNF* (rs1800629); *PAI1* (rs1799768); *VEGFA* (rs2010963 и rs699947); *HFE* (rs1800562 и rs1799945); *MTHFR* (rs1801133).

По результатам проведенного анализа ассоциаций ряда однонуклеотидных полиморфизмов в генах-кандидатах: *IL6*, *TNF*, *PAI1*, *VEGFA*, *HFE*, *MTHFR* выявлены генетические обусловленные связи с различными клиническими сценариями течения ВБНК, включая риски прогрессирования до тяжелых форм хронической венозной недостаточности (CEAP 4-6), развития тромботических осложнений, а также выживаемость результатов хирургического лечения.

Обнаружена ассоциация полиморфизмов rs2010963 и rs699947 в гене *VEGFA* с повышенным риском развития тяжелых трофических нарушений при ВБНК. При генотипе C/C rs2010963 в 10,17 раз больше шансов прогрессирования заболевания до 4-6 стадии ХВН по классификации CEAP по сравнению с носителями генотипов G/G-G/C (95% ДИ: 1,99-51,97, p=0,0015).

При учете дополнительной переменной – ожирения (ИМТ 30 кг/м² и более) в модели линейной регрессии генотип G/C показал высокую вероятность развития тяжелых форм ХВН (ОШ=4,87; 95% ДИ: 1,38-17,17; p=0,037) по сравнению с другими генотипами.

Носители генотипов C/A и C/C полиморфизма rs699947 (*VEGFA*) имели в 2,52 (95% ДИ: 1,06-5,97) и 5,64 (95% ДИ: 2,09-15,16) раз больше шансов развития тяжелых трофических нарушений соответственно, по сравнению с генотипом A/A (p=0,0015).

Установлено, что носительство аллеля G полиморфизма rs1800795 (регион гена *IL6*) ассоциировано с повышенным риском венозных тромбоэмболических осложнений при ВБНК (ОШ=3,74; 95% ДИ: 1,06-13,25; p=0,027). Шансы возникновения события ВТЭО при ВБНК для гетерозиготного генотипа C/G по сравнению с гомозиготным G/G увеличивались под влиянием ковариат: пожилой возраст (60-74 лет) ОШ=15,48 (95% ДИ: 1,31-183,46; p=0,041) и рост ниже средних значений в популяции (ОШ=10,73; 95% ДИ: 1,86-61,98; p=0,017).

Констатирован протективный потенциал аллеля 5G полиморфизма rs1799768 (*PAII*) и аллеля T полиморфизма rs1801133 (*MTHFR*) в отношении риска развития венозных тромбоэмболических осложнений при ВБНК (ОШ=0,11; 95% ДИ: 0,03-0,39; p<0,0001 и ОШ=0,27; 95% ДИ: 0,09-0,83; p=0,015 соответственно).

По результатам сравнения частот аллелей и генотипов между группами пациентов, разделенных по критерию выживаемости результатов хирургического лечения в среднесрочной перспективе (до 5 лет) на границе статистической значимости, выявлены различия для полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA*. В основной группе чаще встречался генотип C/C (13% против 3% в контрольной, значение p=0,05), что более соответствует рецессивной модели наследования.

Важно отметить, что SNP анализ установил значимость в реализации разных клинических сценариев течения ВБНК различных комбинаций генов и их полиморфизмов. Это подчеркивает сложность и многомерность патогенетических механизмов развития и прогрессирования болезни. С клинической точки зрения дает основания для более широкого использования генетических маркеров и предикторов в персонифицированном подходе к диагностике, профилактике и лечению варикозной болезни нижних конечностей.

Проведен масштабный анализ сонографических характеристик и энергетических параметров ЭВЛО при проведении лазерных операций у 787 пациентов на 951 нижней конечности.

Ключевым фактором, определяющим эффективность ЭВЛО, является количество энергии, прикладываемой к венозной стенке. Традиционно в клинической практике используется показатель линейной плотности энергии

(LEED), однако данный параметр не учитывает вариабельность диаметра сосуда, что снижает его информативность. Проведен рутинный расчет удельной плотности энергии (EFE) с учетом диаметра сегментов обрабатываемых вен при выполнении ЭВЛО аппаратом с длиной волны 1470 нм и радиальной эмиссией энергии.

Анализ полученных данных продемонстрировал широкий диапазон значений LEED (13,3-390 Дж/см) и EFE (8,38-100 Дж/см²) в различных сегментах поверхностных вен. При этом максимальные значения энергетических параметров приходились на приустьевые отделы большой и малой подкожных вен, что обусловлено необходимостью достижения эффективной коагуляции в данных анатомических зонах. Напротив, в дистальных отделах голени (нижняя треть голени) энергетические параметры были минимальными, что связано с потенциальными рисками развития неврологических осложнений при чрезмерном энергетическом воздействии.

Развивая идею дифференцированного лазерного воздействия на различные сегменты подкожных вен, проведен анализ эффективности облитерации БПВ при ЭВЛО. Минимальный период наблюдения после хирургического лечения составил 1 г. Установлены основные энергетические и технические параметры ЭВЛО, предложены оптимальные режимы фототермолиза приустьевой зоны БПВ, эпифасциальных притоков и дистальных вен на голени.

Анализ результатов лечения 1076 пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей в период с 2006 по 2015 гг. продемонстрировал, что по мере совершенствования технологии ЭВЛО увеличивалась доля успешных операций с достижением эффекта "лазерной кроссэктомии" – от 38% в 2006-2011 гг. до 81% в 2012-2015 гг. Данные изменения были обусловлены модернизацией лазерного оборудования и использованием радиальных световодов.

Проспективное обсервационное исследование 692 случаев ЭВЛО большой подкожной вены (БПВ) в период 2015-2021 гг. позволило разработать оригинальный метод оценки эффективности обработки приустьевого сегмента, основанный на расчете объемных параметров культи. Предложенная дискретная

рейтинговая шкала результативности "лазерной кроссэктомии" включает три уровня: низкая (0-50%), умеренная (50-90%) и высокая (90-100%) эффективность.

Корреляционный анализ выявил, что в краткосрочном периоде наблюдения (до 30 дней) на эффективность ЭВЛО в приустьевой зоне БПВ оказывали влияние следующие факторы: положительная связь: ручная тракция световода ($\gamma=0,495564$, $p<0,001$) и использование высоких значений удельной плотности энергии ($EFE>40$ Дж/см², $\gamma=0,416040$, $p=0,013$); отрицательная связь: применение двухкольцевых световодов ($\gamma=-0,364897$, $p<0,001$), большие диаметры вены (>10 мм, $\gamma=-0,382052$, $p<0,001$), наличие крупных приустьевых притоков ($\gamma=-0,442572$, $p<0,001$); избыточный вес и ожирение ($\gamma=-0,237425$, $p<0,001$).

В среднесрочном периоде наблюдения (более 1 г.) на эффективность ЭВЛО оказывали влияние: положительная связь: ручная тракция световода ($\gamma=0,543145$, $p<0,001$); использование высоких значений линейной плотности энергии ($LEED>100$ Дж/см, $\gamma=0,570997$, $p=0,018$); отрицательная связь: применение двухкольцевых световодов ($\gamma=-0,558100$, $p<0,001$); наличие крупных приустьевых притоков ($\gamma=-0,442474$, $p=0,001$); избыточный вес и ожирение ($\gamma=-0,346805$, $p<0,001$).

Таким образом, для достижения высокой эффективности ЭВЛО в приустьевом сегменте сафенных вен необходимо обеспечить: 1) адекватную передачу энергии в зону сафенофemorального соустья с использованием ручной тракции световода и высоких значений линейной плотности энергии; 2) тщательную визуализацию и обработку всех приустьевых притоков; 3) учет индивидуальных особенностей пациента, в частности избыточной массы тела.

Анализ данных 692 пациентов, перенесших ЭВЛО БПВ с использованием диодного лазера 1470 нм и радиальной эмиссией энергии, выявил частоту ТИТ II-IV классов по классификации Kabnick L.S. et al. (2005) на уровне 6,07%. Данный показатель сопоставим с результатами ранее проведенных крупных систематических обзоров и метаанализов, где средневзвешенная частота ТИТ II-IV классов составила 1,27% (95% ДИ, 0,74%-1,93%) [353].

В ходе проведенного корреляционного γ -анализа установлено, что ключевыми факторами риска развития ТИТ II-IV классов являются: наличие в анамнезе венозных тромбоземболических осложнений ($\gamma=0,66419$, $p<0,001$), использование двухкольцевого световода ($\gamma=0,429832$, $p<0,001$), автоматическая тракция световода ($\gamma=0,548728$, $p<0,001$) и расстояние от световода до соустья >5 мм ($\gamma=0,335988$, $p=0,002$). Напротив, такие параметры, как диаметр вены, мощность и плотность лазерного излучения не показали статистически значимой корреляции с риском ТИТ.

Применение однокольцевых световодов и ручной тракции световода при ЭВЛО БПВ позволяет снизить вероятность развития ТИТ II-IV классов. Данные технические приемы обеспечивают более контролируемую и безопасную коагуляцию приустьевоего сегмента БПВ, что подтверждается высокой эффективностью достижения эффекта "лазерной кроссэктомии" при минимальном риске ТИТ.

Проведен сравнительный анализ частоты и структуры рецидивов ВБНК у 135 пациентов после различных методов хирургического лечения: радикальной флебэктомии (РФЭ, 54 случая) и эндовенозной лазерной облитерации с минифлебэктомией (ЭВЛО, 81 случай). Для оценки использована классификация REVAS [332].

Характер рецидивов существенно зависел от метода вмешательства. После ЭВЛО в 33,3% случаев рецидив был связан с техническими ошибками, тогда как после РФЭ – лишь в 9,3% ($p=0,0017$). Неоваскулогенез чаще выявлялся после классической операции – 37,0% против 8,6% при ЭВЛО ($p<0,001$), что обусловлено меньшей травматизацией при лазерной коагуляции.

Наиболее частым источником рецидива после ЭВЛО было сафено-фemorальное соустье (45,7% против 16,7% после РФЭ, $p<0,001$), а после РФЭ – сафено-поплитеальное соустье и малая подкожная вена (40,7%). Передняя добавочная большая подкожная вена чаще вовлекалась после ЭВЛО – 40,7% против 20,4% при РФЭ ($p=0,015$).

Высокая частота рецидивов через СФС после ЭВЛО связана с отсутствием открытой кроссэктомии и возможной реканализацией. В случае РФЭ подобный механизм исключается, однако ограниченное применение УЗИ ранее могло приводить к недоучету пораженных сегментов, включая МПВ.

Полученные данные позволяют уточнить показания и подходы к выбору метода лечения для снижения частоты рецидивов ВБНК.

На восьмом этапе проведен сравнительный анализ качества жизни пациентов после различных стратегий хирургического лечения ВБНК, в том числе по результатам ЭВЛО.

Анализ динамики клинических проявлений ВБНК по шкале VCSS (Venous Clinical Severity Score) выявил сопоставимую положительную динамику в обеих исследуемых группах. К 12 месяцам наблюдения медиана показателя VCSS снизилась с 4 до 2 баллов как в группе пациентов, перенесших классическую кроссэктомию и стриппинг в условиях стационара, так и в когорте больных, которым было выполнено эндовазальное лазерное облитерация большой подкожной вены в амбулаторных условиях ($p > 0,05$). Данные результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности сравниваемых хирургических стратегий в отношении купирования клинических симптомов ВБНК в среднесрочной перспективе.

Вместе с тем, применение стационарозамещающих технологий с использованием ЭВЛО продемонстрировало более выраженное положительное влияние на качество жизни пациентов. По данным опросника SF-36, к 12 месяцам наблюдения в группе ЭВЛО отмечено статистически значимое улучшение как физического (с $49,18 \pm 2,4$ до $55,44 \pm 2,3$, $p < 0,001$), так и психического (с $47,03 \pm 2,35$ до $50,05 \pm 3,12$, $p < 0,001$) компонентов здоровья по сравнению с пациентами, перенесшими традиционные хирургические вмешательства в условиях стационара ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция выявлена при анализе динамики обобщенного индекса опросника CIVIQ20: к 12 месяцам наблюдения значение показателя в группе ЭВЛО составило $90,85 \pm 4,09$, что статистически значимо превышало результат пациентов, оперированных в стационаре ($88,22 \pm 2,1$, $p < 0,001$). При этом

в раннем послеоперационном периоде (3-7 сутки) дисперсия балла CIVIQ20 в группе ЭВЛО была меньше, что может свидетельствовать о более предсказуемом течении восстановительного периода.

Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют, что внедрение стационарозамещающих технологий с применением ЭВЛО в лечении ВБНК позволили достигнуть клинических результатов, сопоставимых с традиционными хирургическими методами. Кроме того, данный подход способствовал более значительному улучшению качества жизни.

На девятом этапе проведен сравнительный клинико-экономический анализ классического в условиях стационара и стационарозамещающего подхода в организации помощи населению в возрасте 18 лет и старше с варикозной болезнью нижних конечностей.

Установлено, что стоимость лечения при применении ЭВЛО в амбулаторных условиях составила 54858,19 рублей, в то время как при стационарном лечении – 168642,24 рублей. Ключевым фактором снижения затрат стало значительное сокращение страховых случаев нетрудоспособности и продолжительности временной нетрудоспособности у пациентов при амбулаторном лечении.

Расчет соотношения "затраты/эффективность" (СЕА) продемонстрировал, что при использовании амбулаторного подхода с применением ЭВЛО стоимость достижения единицы эффективности (успешности лечения) ниже на 68,5% по сравнению с классическим хирургическим лечением в условиях стационара. Это свидетельствует о более высокой экономической эффективности стационарозамещающих технологий.

ВЫВОДЫ

1. Ключевыми компонентами единой стратегии оказания медицинской помощи пациентам с варикозной болезнью нижних конечностей являются эпидемиологический мониторинг, персонализированный диагностический каскад и усовершенствованное амбулаторное хирургическое лечение с оптимизацией технологии эндовенозной лазерной облитерации.

2. Средняя распространенность варикозной болезни нижних конечностей среди взрослого населения Ярославской области за период с 2011 по 2021 годы составила 0,917%, при этом наивысший показатель был зафиксирован в 2011 году и составил 1,06%. Согласно официальной статистике по г. Ярославлю, за указанный десятилетний период уровень заболеваемости снизился с 4,06‰ в 2011 году до 0,6‰ в 2021 году. Общие показатели распространенности и заболеваемости варикозной болезни нижних конечностей на исследуемых территориях оказались ниже среднероссийских данных, представленных в научной литературе.

3. Наибольший вклад в формирование атрибутивной фракции и прирост популяционного риска развития варикозной болезни нижних конечностей был обусловлен беременностью и первыми родами у женщин ($AF(AE)\%=77,6$; $ARp\%=63,1$), а также ростом выше медианного значения 175,4 см у мужчин ($AF(AE)\%=61$; $ARp\%=38,3$). Остальные выявленные факторы риска, включая повторные беременности ($ARp\%=9,2$), применение женских половых гормонов ($ARp\%=3,4$), ожирение ($ARp\%=2,9$) и избыточную массу тела ($ARp\%=2,3$), демонстрировали относительно слабое влияние на уровень заболеваемости в популяции.

4. Значительное влияние на развитие варикозной болезни нижних конечностей оказывают неуправляемые и частично управляемые факторы риска, при этом их относительные риски (RR) составляют 2 и 2,2 соответственно, что превышает показатель для потенциально корректируемых факторов ($RR=1,9$). Среди управляемых факторов наибольшее увеличение вероятности (OR)

возникновения заболевания выявлено при воздействии статических нагрузок: работа стоя повышает риск в 3,4 раза, тяжелый физический труд или работа в сидячем положении – в 2,4 раза

5. Сформулирована оригинальная концепция комплексной скрининговой модели для выявления управляемых факторов риска и диагностического алгоритма, включающего в себя этап ранней, расширенной и углубленной диагностики варикозной болезни нижних конечностей. Модель скрининга показала высокую дискриминационную эффективность по выявлению лиц с симптомами и факторами риска варикозной болезни, в прогнозировании комплаенса к хирургическому лечению и вероятности рецидивирования болезни. AUC модели в группах мужчин и женщин 0,855 и 0,834 при статистической мощности 77,78% и 78,63% и уровне статистической значимости модели $p < 0,001$.

6. Предсказательная способность модели на основе катamnестических данных при варикозной болезни оказалась слабой. AUC для данных о поле, ИМТ, возрасте и сроке заболевания не выходила за пределы интервала 0,5-0,6. Прогностическая модель клинических маркеров неблагоприятных исходов варикозной болезни нижних конечностей на основе анализа ROC-кривых для системы оценки распространенности варикозного расширения вен по балльной NZT показала очень хорошую прогностическую значимость (AUC=0,857). Диагностическая эффективность сонографических характеристик только в оценках рефлюкса по БПВ достигла среднего качества (AUC=0,668). Диаметр сафенных вен, сонографические параметры перфорантных вен в прогностическом плане не обладали сколько-нибудь значимым весом (AUC<0,6).

7. Установлена ассоциация полиморфизмов rs2010963 и rs699947 гена *VEGFA* с повышенным риском развития тяжелых трофических нарушений при ВБНК. Носители генотипа C/C rs2010963 имеют в 10,17 раз больше шансов на прогрессирование заболевания до 4-6 стадии ХВН СЕАР по сравнению с носителями генотипов G/G-G/C. Для генотипов C/A полиморфизма rs699947 ОШ=2,52, C/C ОШ=5,64 по сравнению с генотипом A/A ($p=0,0015$).

8. Ряд управляемых факторов и параметров эндовазальной лазерной облитерации приустьевой зоны большой подкожной вены: LEED>100 Дж/см; EFE>40 Дж/см; длительность лазерной экспозиции; короткое расстояние до бедренной вены; симультанная коагуляция приустьевых притоков позволяют повысить эффективность хирургического лечения варикозной болезни нижних конечностей и снизить риски рецидива из-за технических причин.

9. Наиболее частой причиной рецидива после классической радикальной флебэктомии стали несостоятельность СПС и МПВ в 40,74% случаев и 53,70% случаев соответственно. При ЭВЛО чаще рецидив возникал из-за технических ошибок в 33,33% случаев по причине несостоятельности СФС в 45,68% случаев рефлюкса по ПДПВ в 40,74% случаев. Ультразвуковой контроль за ключевыми этапами радикального лечения минимизирует риски рецидива из-за тактических ошибок и позволяет снизить риск рецидива ВБНК с 21,1% до 10,9%.

10. Переход с классической стационарной модели оказания хирургической помощи больным с варикозной болезнью нижних конечностей на стационарозамещающие технологии с использованием эндовазальной лазерной облитерации позволяет достичь лучших результатов в отношении качества жизни пациентов и получить экономию затрат на 67,5%, снизить стоимость достижения единицы эффективности (успешности лечения) на 68,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Регулярный мониторинг эпидемиологической ситуации по ВБНК на уровне региона, включая анализ данных государственных и негосударственных медицинских организаций позволит своевременно выявлять тенденции и корректировать стратегию оказания медицинской помощи.

2. Системы счета NZT как инструмент мониторинга объема патологической венозной емкости при наблюдении за больными с варикозной болезнью нижних конечностей может использоваться в качестве прогностического маркера для оценки вероятности неблагоприятных исходов при прогрессировании болезни

3. При ВБНК для оценки риска развития трофических нарушений можно применять генетическое тестирование на полиморфизмы rs2010963 и rs699947 гена *VEGFA*, для оценки рисков венозных тромбоэмболических осложнений – на полиморфизмы rs1800795 (*IL6*), rs1799768 (*PAII*) и rs1801133 (*MTHFR*).

4. Для повышения эффективности эндовазальной лазерной облитерации и профилактики рецидива заболевания рекомендуется в приустьевом сегменте большой подкожной вены использовать ручной режим тракции световода, применение высоких значений линейной ($LEED > 100$ Дж/см) и удельной плотности энергии ($EFE > 40$ Дж/см²) и симультанная коагуляция приустьевых притоков.

5. С целью снижения риска развития термоиндуцированного тромбоза при проведении эндовазальной лазерной облитерации большой подкожной вены необходимо использовать ручной прецизионный режим тракции световода с высокоинтенсивной по плотности энергии термической обработкой проксимального сегмента вены, максимально приближенного к соустью.

6. Для минимизации риска развития гиперпигментации кожи в области эпифасциальных притоков при эндовенозной лазерной облитерации рекомендуется использование "тугой футлярной" тумесцентной анестезии, усиленной термической обработки вены, применение дополнительной локальной компрессии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БПВ – большая подкожная вена

ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ДИ – доверительный интервал

ДМТ – диагностическая медицинская технология

ИД – импульсный (спектральный) доплер

ИМТ – индекс массы тела

МО – медицинская организация

МПВ – малая подкожная вена

НДСТ – неспецифическая дисплазия соединительной ткани

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

СЭ – случайный эффект

ТИТ – термоиндуцированный тромбоз

ФЭ – фиксированный эффект

ХЗВ – хронические заболевания вен

ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭДК – энергетическое доплеровское картирование

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ASVAL – Ambulatory Selective Varicose vein Ablation under Local Anesthesia – амбулаторное селективное устранение варикозных вен под местной анестезией

СЕАР – классификация хронических заболеваний вен (Clinical, Etiological, Anatomical, Pathophysiological)

EF – этиологическая доля

EFE (endovnous fluence equivalence) – удельная плотность энергии

LEED (linear endovascular energy density) – линейная плотность энергии

MAF частота минорного аллеля (англ. minor allele frequency)

NSV – несафенные вены

NZT – the number of zones to be treated

OR – отношения шансов (англ. odds ratio)

SNP – однонуклеотидная полиморфная замена (англ. single nucleotide polymorphism)

VCSS – Venous Clinical Severity Score – шкала оценки выраженности симптомов хронических заболеваний вен

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агапов, А.Б. Оценка качества жизни с помощью опросников у пациентов с заболеванием вен нижних конечностей / А.Б. Агапов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2015. – Т. 23. – № 3. – С. 126-133.
2. Александров, Ю. К. Проблема термоиндуцированного тромбоза при эндовазальном фототермолизе подкожных вен нижних конечностей / Ю.К. Александров, М.П. Потапов. – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24. – № 3. – С. 21-22.
3. Александров, Ю. К. Расчет энергетических параметров при эндовазальной лазерной облитерации по поводу варикозной болезни нижних конечностей / Ю.К. Александров, М.П. Потапов, Е.В. Ставер. – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24. – № 3. – С. 19-21.
4. Александров, Ю. К. Эндовазальная лазерная коагуляция в лечении варикозной болезни ног / Ю.К. Александров, М.П. Потапов, Е.В. Ставер. – Текст: непосредственный // Новости здравоохранения. – 2010. – № 1. – С. 46-47.
5. Амбулаторная флебохирургия – вектор эффективного развития помощи пациентам с варикозной болезнью? / Е.П. Бурлева, М.В. Эктова, О.А. Смирнов, М.В. Бровкин // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 27-33.
6. Анализ десятилетнего опыта использования эндовазальной лазерной облитерации в лечении варикозной болезни нижних конечностей / М.П. Потапов, Ю.К. Александров, А.Ф. Паращенко, А.Д. Дякив. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2016. – Т. 10. – № 2. – С. 36-37.
7. Анализ факторов, определяющих качество лазерной кроссэктомии / М.П. Потапов, Е.В. Ставер, Е.И. Соколова, А.Ф. Паращенко. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2021. – Т. 15. – № 2. – С. 31.

8. Беленцов, С.М. Первый опыт радиочастотной облитерации большой подкожной вены при варикозной болезни / С.М. Беленцов, Е.Е. Кунцева // Флебология. – 2009. – Т. 3, № 1. – С. 11-16.
9. Беленцов, С.М. Эхо-Фоам-склеротерапия как метод устранения патологических рефлюксов при варикозной болезни нижних конечностей: ближайшие и отдаленные результаты / С.М. Беленцов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 57-60.
10. Беляев, А.М. ROC-анализ и логистическая регрессия в MedCalc: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / А.М. Беляев, А.Е. Михнин, М.В. Рогачев. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023. – 36 с.
11. Бережанский, П. В. Эпидемиология, эволюция и контроль аллергического воспаления верхних дыхательных путей у детей : дис. ... доктора медицинских наук : 3.1.21. ; 3.2.7. / Бережанский Павел Вячеславович; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 310 с.
12. Бобко, С. И. Кожный зуд: современное состояние проблемы / С. И. Бобко, А. А. Цыкин // РМЖ. Дерматология. – 2016. – № 10. – С. 606-612.
13. Бокерия, Л. А. Оценка качества жизни пациентов после радикального хирургического лечения варикотромбофлебита с использованием опросника CIVIQ-2 / Л. А. Бокерия, С. И. Прядко, А. В. Сергеев // Анналы хирургии. – 2009. – № 4. – С. 11-14.
14. Бородулина, И.В. Мышечные крампи: вопросы патогенеза, дифференциальной диагностики и лечения / И.В. Бородулина, Н.А. Супонева // РМЖ. – 2015. – № 24. – С. 1463-1466.
15. Боташев, Р.Н. Варикозная болезнь вен нижних конечностей: современное состояние проблемы / Р.Н. Боташев // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2024. – Т. 19, № 1. – С. 106-109. – DOI: 10.25881/207282552024191106.

16. Букина, О.В. Анестезия в амбулаторной флебологии / О.В. Букина, А.А. Сеницын // Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия. – 2018. – № 1-2. – С. 52-56.
17. Букина, О.В. Снижение выраженности болевого синдрома при проведении тумесцентной анестезии: двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование / О.В. Букина, А.В. Баранов // Флебология. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 4-9.
18. Бурлева, Е.П. Стриппинг vs эндовазальные термоабляционные вмешательства при варикозной болезни: пятилетние клинико-гемодинамические результаты рандомизированного исследования / Е.П. Бурлева, С.А. Тюрин, А.В. Пешков // Хирург. – 2022. – № 9-10. – С. 28-40. – DOI: 10.33920/med-15-2205-04.
19. Варианты формирования вертикального рефлюкса по большой подкожной вене, основным ее притокам и анатомические особенности их строения / С.М. Беленцов, О.А. Алуханян, А.Ю. Фирстова [и др.] // Флебология. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 328-335. – DOI: 10.17116/flebo202014041328.
20. Варикозная болезнь вен нижних конечностей как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани / М.П. Потапов, П.П. Потапов, Е.В. Ставер, Л.С. Мазепина. – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22. – № 1. – С. 97-103.
21. Варикозная болезнь: на пороге открытия причины? / И.А. Золотухин, О.Я. Порембская, М.А. Сметанина [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 1. – С. 36-45. – DOI: 10.15690/vgramn1213.
22. Варикозное расширение вен / А. А. Камаев, В. Л. Булатов, П. Е. Вахратьян [и др.] // Флебология. – 2022. – Т. 16. – № 1. – С. 41-108. – DOI 10.17116/flebo20221601141.
23. Вахитов, М.Ш. Особенности использования эндовазальной лазерной коагуляции в комплексном лечении варикозной болезни / М.Ш. Вахитов, З.М. Улимбашева, О.В. Ковалева // Вестник хирургии. – 2009. – № 3.
24. Вахратьян, П.Е. Рецидивы варикозной болезни нижних конечностей. (клиника, диагностика, лечение): специальность 3.1.15 "Сердечно-сосудистая хирургия":

диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Вахратьян Павел Евгеньевич; ФГБНУ "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского". – Москва, 2022. – 198 с.

25. Веденский, А.Н. Варикозная болезнь / А.Н. Веденский. – Ленинград: Медицина, 1983.

26. Веносохраняющая и радикальная стратегии в хирургии варикозной болезни / Е.И. Селиверстов, Е.А. Захарова, Е.С. Ан [и др.] // Флебология. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 190-198.

27. Взгляды специалистов на рецидив и прогрессирование варикозной болезни / В.Ю. Богачев, О.А. Алуханян, Г.Н. Ванян [и др.] // Амбулаторная хирургия. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 17-24.

28. 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. – DOI: 10.23888/HMJ20219168-76.

29. Генетические факторы развития тромбоэмболии легочной артерии / Н.М. Крючкова, А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, В.Н. Максимов // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 10. – DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5173.

30. Гужков, О.Н. Оценка эффективности сочетанного применения эндовазальной лазерной коагуляции и эхосклеротерапии в комплексном лечении осложненных форм варикозной болезни / О.Н. Гужков // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 95-99.

31. Гужков, О.Н. Применение инновационных хирургических технологий в лечении варикозной болезни / О.Н. Гужков // Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия. – 2007. – № 4. – С. 71-72.

32. Гужков, О.Н. Эндовазальная лазерная коагуляция в комплексном лечении больных с варикозной болезнью вен нижних конечностей: специальность 14.00.27 "Хирургия": диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Гужков Олег Николаевич; ГОУ ВПО "Ярославская государственная медицинская

академия" Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Ярославль, 2009. – 315 с.

33. Дадашев, М.Т. Амбулаторная хирургия и стационарозамещающие технологии как элементы концепции развития хирургической помощи в стране / М.Т. Дадашев // Вестник Медицинского стоматологического института. – 2023. – № 4(67). – С. 35-36.

34. Дифференциально экспрессирующиеся гены при варикозной болезни нижних конечностей / М.А. Сметанина, Ф.А. Сипин, Е.И. Селиверстов [и др.] // Флебология. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 122-134. – DOI: 10.17116/flebo202014021122.

35. Доронин, И.В. Скрининг-диагностика заболеваний вен нижних конечностей при проведении диспансеризации детского населения / И.В. Доронин, С.В. Минаев, В.Ф. Доронин // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 102-104.

36. Драпкина, О.М. Здоровье: терминология, принципы и международный опыт / О.М. Драпкина, И.В. Самородская // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 1.

37. Ждановский, В.В. Амбулаторное лечение варикозной болезни: возможности и перспективы / В.В. Ждановский, В.В. Дарвин // Флебология. – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 62-65.

38. Заболеваемость всего населения России в 2014 году: статистические материалы / Г.А. Александрова, А.В. Поликарпов, Е.Н. Огрызко [и др.]. – Москва, 2017. – 142 с.

39. Завьялов, Д. В. Возможности ранней диагностики и лечения полипов и эпителиальных опухолей толстой кишки : специальность 14.01.00 "Клиническая медицина" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Завьялов Дмитрий Вячеславович. – Москва, 2022. – 44 с.

40. Закономерности формирования патологического рефлюкса при варикозной болезни / М.П. Потапов, Е.В. Ставер, Ю.Н. Патрунов, Н.В. Михайлов. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2010. – Т. 4. – № 2. – С. 66-67.

41. Значение малоинвазивных методов лечения в одномоментном устранении варикозной болезни в бассейне большой и малой подкожных вен нижних конечностей / О.А. Алуханян, Р.Э. Габидуллаев, А.О. Алуханян [и др.] // *Амбулаторная хирургия*. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 152-158. – DOI: 10.21518/1995-1477-2022-19-2-152-158.
42. Иванов, Е.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен / Е.В. Иванов, А.А. Карпенко // *Флебология*. – 2013. – Т. 7, № 2-2. – С. 1-47.
43. Изолированное удаление притоков несостоятельной большой подкожной вены приводит к восстановлению функции ее клапанов / И.А. Золотухин, Е.И. Селиверстов, Е.А. Захарова [и др.] // *Флебология*. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 8-18.
44. Каторкин, С. Е. Новая клиничко-патогенетическая концепция диагностики и хирургического лечения больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей : дис. ... доктора медицинских наук : 14.01.17 / Каторкин Сергей Евгеньевич; Самарский государственный медицинский университет. – Самара, 2018. – 306 с.
45. Кириенко, А.И. Компрессионная склеротерапия (практическое руководство для врачей) / А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев, И.А. Золотухин; под редакцией В.С. Савельева. – Москва: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004. – 40 с.
46. Клецкин, А.Э. Оценка информативности ультразвукового сканирования и контрастной флебографии при исследовании вен нижних конечностей в условиях функциональных нагрузок / А.Э. Клецкин, М.Н. Кудыкин, Н.А. Маклаков // *Флеболимфология*. – 2007. – № 31. – С. 7-9.
47. Клинические рекомендации. Варикозное расширение вен нижних конечностей / Ассоциация флебологов России. – Москва, 2024. – 178 с. – URL: <https://phlebounion.ru/recommendations/varikoznoye-rasshireniye-ven-nizhnikh-konechnostey-afr-4-2024-31>.
48. Колобанов, А. А. Хирургическая тактика при первичном гиперпаратиреозе : дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / Колобанов Андрей Александрович ;

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2019. – 138 с.

49. Комарова, Л. Н. Оптимизация диагностической и лечебной тактики при варикозной болезни нижних конечностей у работников железнодорожного транспорта : автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 3.1.9. / Комарова Лидия Николаевна; ФГБОУ ВО "Тюменский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Тюмень, 2022. – 196 с.

50. Константинова, Г.Д. Флебология / Г.Д. Константинова, Е.Г. Градусов, А.Р. Зубарев. – Москва: Видар, 2000. – 154 с.

51. Корнеенков, А. А. Вычисление и интерпретация показателей информативности диагностических медицинских технологий / А. А. Корнеенков, С. В. Рязанцев, Е. Э. Вяземская // Медицинский совет. – 2019. – № 20. – С. 45-51. – DOI 10.21518/2079-701X-2019-20-45-51.

52. Косик, Н. В. Анализ нормативно-правовой базы проведения дополнительной диспансеризации взрослого населения / Н. В. Косик, К. Г. Гуревич // Медицинское право. – 2009. – № 1. – С. 7-11.

53. Кулакова, А.Л. Критерии оценки эффективности эндовазальных методов лечения при варикозной болезни нижних конечностей: специальность 14.01.17 "Хирургия": диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: / Кулакова Анна Леонидовна; ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. – Москва, 2020. – 160 с.

54. Куликова, А.Н. Основные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения рецидива варикозной болезни нижних конечностей: догмы, гипотезы, мнения / А.Н. Куликова, Д.Р. Гафурова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3-2. – С. 419-424.

55. Магомадов, Р.Х. Стационарозамещающие технологии в лечении хирургических больных: специальность 14.00.27 "Хирургия": диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Магомадов Руслан Хаважиевич; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2008. – 193 с.

56. Мазайшвили, К.В. Распространенность хронических заболеваний вен нижних конечностей в Петропавловске-Камчатском / К.В. Мазайшвили, В.И. Чен // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2008. – № 4. – С. 52-54.
57. Маслянский, Б.А. Состояние флебологической службы в Республике Беларусь / Б.А. Маслянский, В.Б. Маслянский, М.А. Шубенок // Флебология. – 2022. – Т. 16, № 2-2. – С. 48. – DOI: 10.17116/flebo2022160225.
58. Методы устранения варикозного синдрома в комплексном лечении варикозной болезни нижних конечностей / А.Ю. Крылов, А.М. Шулутко, С.Е. Хмырова [и др.] // Флебология. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 336-344. – DOI: 10.17116/flebo202014041336.
59. Минаев, В.П. Эндовенозная лазерная коагуляция варикозно расширенных вен: эволюция продолжается / В.П. Минаев, В.Ю. Богачев, К.А. Капериз // Амбулаторная хирургия. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 174-184. – DOI: 10.21518/akh2023-002.
60. Молекулярно-генетические аспекты варикозной болезни: современные представления / К.А. Гаврилов, М.А. Сметанина, В.А. Короленя [и др.] // Флебология. – 2024. – Т. 18, № 1. – С. 48-53. – DOI: 10.17116/flebo20241801148.
61. Муравьев, А. В. Аспекты компрессионной терапии венозных язв / А.В. Муравьев, М.П. Потапов, Е.В. Ставер. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2010. – Т. 4. – № 2. – С. 123-124.
62. Наш опыт радиочастотной облитерации при лечении варикозной болезни нижних конечностей / А.С. Волков, М.Д. Дибиров, А.И. Шиманко [и др.] // Флебология. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 54-56.
63. Недостаточность перфорантных вен голени: критерии и частота выявления / И.А. Золотухин, В.Ю. Богачев, А.Н. Кузнецов [и др.] // Флебология. – 2008. – № 1. – С. 21-26.
64. Недостаточность перфорантных вен при варикозной болезни: патогенетическое значение и методы коррекции / А.Н. Ярич, А.Ю. Брюшков, А.В. Каралкин, И.А. Золотухин // Флебология. – 2010. – Т. 4, № 4. – С. 29-36.

65. Неспецифическая дисплазия соединительной ткани в развитии первичного варикозного расширения вен нижних конечностей / М.П. Потапов, П.П. Потапов, Е.В. Ставер, Л.С. Мазепина. – Текст: непосредственный // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18. – № 8. – С. 54-59.
66. О некоторых новых аспектах патогенеза венозных трофических язв / Б.В. Болдин, В.Ю. Богачев, П.Ю. Туркин [и др.] // Амбулаторная хирургия. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 102-109. – DOI: 10.21518/akh2023-039.
67. Оптимизация хирургической тактики лечения пациентов с рецидивами варикозной болезни нижних конечностей / В.Ф. Зубрицкий, А.И. Чернооков, М.Р. Кузнецов [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – Т. 7, № 4. – С. 225-231. – DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-4-225-231.
68. Опыт сочетанного применения эндовазальной лазерной облитерации и эхосклеротерапии в лечении варикозной болезни / В.Б. Стародубцев, М.Ю. Лукьяненко, А.А. Карпенко, П.В. Игнатенко // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 4-12.
69. Особенности патологического рефлюкса при варикозной болезни вен нижних конечностей в системе большой подкожной вены / М.П. Потапов, Е.В. Ставер, Ю.Н. Патрунов, Н.В. Михайлов. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2013. – Т. 7. – № 1. – С. 17-21.
70. Особенности флебогемодинамики при рецидиве варикозной болезни нижних конечностей / М.П. Потапов, Е.В. Ставер, А.Д. Дякив, А.Ф. Паращенко. – Текст: непосредственный // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 43-47.
71. Отдаленные результаты малоинвазивного лечения варикозной болезни вен нижних конечностей: опыт Центра им. В.А. Алмазова / К.А. Азатян, Ю.К. Белова, А.Г. Ванюркин [и др.] // Трансляционная медицина. – 2024. – Т. 11, № 2. – С. 138-147. – DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-138-147.
72. Отказ от диссекции перфорантных вен не влияет на результат флебэктомии у пациентов с варикозной болезнью / И.А. Золотухин, А.В. Каралкин, А.Н. Ярич [и др.] // Флебология. – 2012. – Т. 6, № 3. – С. 16-19.

73. Оценка биологического действия лазерного излучения с длиной волны 1470 нм на венозную стенку при моделировании лазерной термооблитерации вен *ex-vivo* / М.П. Потапов, А.Ф. Паращенко, А.Н. Гансбургский, Е.В. Ставер. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2012. – Т. 6. – № 2. – С. 76-77.
74. Оценка функции перфорантных вен голени при варикозной болезни с помощью методики радионуклидной флебографии / И.А. Золотухин, А.В. Каралкин, А.Н. Ярич [и др.] // Флебология. – 2011. – Т. 5, № 2. – С. 14-17.
75. Оценка эффективности и безопасности ЭВЛК при варикозной болезни ног / М.П. Потапов, Е.В. Ставер, Ю.Н. Патрунов, Ю.К. Александров. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2010. – Т. 4. – № 2. – С. 109-110.
76. Оценка эффективности использования минимально инвазивного способа лечения тяжелых форм хронической венозной недостаточности нижних конечностей / А.Г. Хитарьян, К.С. Велиев, С.А. Дегтяренко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24, № 6. – С. 134-138. – DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-134-138.
77. Паращенко, А. Ф. Выбор эффективного режима лазерной фотокоагуляции венозной стенки в эксперименте *ex-vivo* / А.Ф. Паращенко, М.П. Потапов, А.Н. Гансбургский. – Текст: электронный // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9 (часть 6). – С. 1094-1097: электронный журнал – URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32903>.
78. Паращенко, А. Ф. Сила повреждающего воздействия лазерного излучения длиной волны 1470 нм на венозную стенку в зависимости от степени карбонизации торца световода при моделировании фотокоагуляции *ex-vivo* / А.Ф. Паращенко, М.П. Потапов. – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19. – № 2. – С. 294-295.
79. Пелевин, А.В. Аспект персонализации в повышении эффективности эндовазальной лазерной облитерации сосудов нижних конечностей у женщин / А.В. Пелевин, О.Н. Гужков, Д.Л. Мушников // Московский хирургический журнал. – 2021. – № 1. – С. 65-76.

80. Пелевин, А.В. Возможности персонализированного подхода к амбулаторному лечению пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей / А.В. Пелевин, О.Н. Гужков // Верхневолжский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 32-38.
81. Пелевин, А.В. Оценка качества хирургической помощи пациентам с варикозной болезнью нижних конечностей / А.В. Пелевин, О.Н. Гужков // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2020. – Т. 25, № 3-4. – С. 40-44.
82. перевязка перфорантных вен голени не приводит к улучшению отдаленных результатов флебэктомии при варикозной болезни / Е.И. Селиверстов, А.С. Грищенко, Е.А. Захарова, И.А. Золотухин // Флебология. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 294-299. – DOI: 10.17116/flebo201913041294.
83. Петри, А. Наглядная медицинская статистика: учебное пособие / А. Петри, К. Сэбин; перевод с английского под редакцией В.П. Леонова. – 4-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 232 с.
84. Полиморфные варианты rs13155212 и rs7704267 (G/C) и риск развития варикозного расширения вен нижних конечностей в популяции этнических русских / А.С. Шадрина, М.А. Сметанина, К.С. Севостьянова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161, № 5. – С. 642-646.
85. Потапов, М. П. Анализ распространенности варикозной болезни нижних конечностей в одном из крупных регионов Центрального федерального округа Российской Федерации с использованием мультивариантного подхода / М. П. Потапов, И. Н. Староверов // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2023. – Т. 31, № 3. – С. 367-380. – DOI 10.17816/PAVLOVJ129204.
86. Потапов, М. П. Атрибутивные риски варикозной болезни у населения крупного региона Центрального федерального округа Российской Федерации / М. П. Потапов, Ю. К. Александров // Хирург. – 2023. – № 5-6. – С. 34-50. – DOI 10.33920/med-15-2303-04.
87. Потапов, М.П. Варикозная болезнь нижних конечностей: распространенность и заболеваемость среди взрослого населения крупного промышленного города / М.П.

Потапов, И.В. Иванова. – Текст: непосредственный // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2022. – Т. 27. – № 4. – С. 18-22. – DOI: 10.52246/1606-8157_2022_27_4_18.

88. Потапов, М.П. Венозные тромбоэмболические осложнения при хирургическом лечении первичного варикоза / М.П. Потапов, А.Ф. Паращенко, А.Д. Дякив. – Текст: непосредственный // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18. – № 2. – С. 137-139.

89. Потапов, М. П. Венозный термоиндуцированный тромбоз при эндовазальной лазерной облитерации основных стволов подкожных вен / М.П. Потапов, Е.В. Ставер, И.Е. Беляков. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2018. – Т. 12. – № 2. – С. 47.

90. Потапов, М. П. Влияние гормональных факторов на риски возникновения рецидива варикозной болезни вен нижних конечностей / М.П. Потапов, Е.В. Ставер, А.Ф. Паращенко. – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19. – № 2. – С. 316-317.

91. Потапов, М. П. Возможности эндовазальной лазерной облитерации в реализации гемодинамической программы хирургического лечения варикозной болезни нижних конечностей / М.П. Потапов. – Текст: непосредственный // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 134-138.

92. Потапов, М. П. Заболеваемость взрослого населения варикозной болезнью нижних конечностей на отдельных территориях Ярославской области / М. П. Потапов // Вестник новых медицинских технологий. – 2023. – Т. 30. – № 1. – С. 30-35. – DOI 10.24412/1609-2163-2023-1-30-35.

93. Потапов, М. П. Клинико-лабораторные критерии неспецифической дисплазии соединительной ткани как предикторы рецидива варикозной болезни нижних конечностей / М.П. Потапов, Е.В. Ставер. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2013. – Т. 7. – № 4. – С. 25-31.

94. Потапов, М. П. Клиническая шкала дисфункции соединительной ткани в прогнозировании рецидива варикозной болезни вен нижних конечностей / М.П.

Потапов, Е.В. Ставер, И.М. Матвеев. – Текст: непосредственный // Вестник ассоциации ангиологов, флебологов и сосудистых хирургов Нижегородской области. – 2014. – № 4. – С. 43.

95. Потапов, М. П. Оптимизация подходов к устранению горизонтального рефлюкса при варикозной болезни вен нижних конечностей / М.П. Потапов, Е.В. Ставер. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2012. – Т. 6. – № 2. – С. 75.

96. Потапов, М. П. Оценка биологического действия лазерного излучения с длиной волны 1470 нм на венозную стенку при моделировании лазерной термооблитерации вен *in vitro* / М.П. Потапов, А.Ф. Паращенко, Е.В. Ставер. – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21. – № 2. – С. 496-497.

97. Потапов, М. П. Профилактика венозных тромбозных осложнений при хирургическом лечении варикозной болезни нижних конечностей / М.П. Потапов, Ю.К. Александров, А.Д. Дякив. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2016. – Т. 10. – № 2. – С. 66-67.

98. Потапов, М.П. Пути повышения эффективности ЭВЛО: факторы стабильной окклюзии приустьевого сегмента большой подкожной вены / М.П. Потапов, О.Н. Гужков, Ю.К. Александров. – Текст: непосредственный // Московский хирургический журнал. – 2025. - № 1. – С. 87-98. – DOI: 10.17238/2072-3180-2025-1-87-98.

99. Потапов, М. П. Рецидив первичного варикоза вен нижних конечностей с позиций ультразвуковой диагностики / М.П. Потапов, Е.В. Ставер. – Текст: непосредственный // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2013. – Т. 3. – № 2. – С. 248-249.

100. Потапов, М. П. Способ оптимизации режима эндовенозной лазерной термооблитерации большой подкожной вены при варикозной болезни вен нижних конечностей / М.П. Потапов, Е.В. Ставер, А.Ф. Паращенко. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2012. – Т. 6. – № 2. – С. 91.

101. Потапов, М. П. Способ оптимизации режима эндовенозной лазерной термооблитерации большой подкожной вены при варикозной болезни вен нижних

конечностей / М.П. Потапов, А.Ф. Паращенко, Е.В. Ставер. – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21. – № 2. – С. 498-499.

102. Потапов, М. П. Сравнительный анализ способов эндовазальной лазерной облитерации в лечении варикозной болезни нижних конечностей / М.П. Потапов, Е.В. Ставер, А.Ф. Паращенко. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2014. – Т. 8. – № 2. – С. 47.

103. Потапов, М. П. Стационарозамещающие подходы к оказанию медицинской помощи и их влияние на динамику превалентности варикозной болезни нижних конечностей / М. П. Потапов // Амбулаторная хирургия. – 2023. – Т. 20. – № 2. – С. 264-272. – DOI 10.21518/akh2023-037.

104. Потапов, М. П. Ультразвуковая диагностика флебогемоди-намических нарушений в бассейне большой подкожной вены при варикозной болезни / М. П. Потапов, Ю. К. Александров // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – № 4. – С. 43-48.

105. Потапов, М. П. Ультразвуковая семиотика первичного варикоза вен нижних конечностей в патогенетическом аспекте / М.П. Потапов, Ю.Н. Патрунов. – Текст: непосредственный // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2013. – Т. 3. – № 2. – С. 247-248.

106. Потапов, М. П. Ультразвуковое сопровождение эндовазальной лазерной термической облитерации при варикозной болезни нижних конечностей / М.П. Потапов, Е.В. Ставер, А.Ф. Паращенко. – Текст: непосредственный // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2014. – Т. 3. – № 2. – С. 124-125.

107. Потапов, М. П. Эндовазальная лазерная облитерация в комплексном лечении рецидива варикозной болезни нижних конечностей / М.П. Потапов, Е.В. Ставер, А.Д. Дякив. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2016. – Т. 10. – № 2. – С. 46.

108. Потапов, М. П. Эндовазальная лазерная облитерация как самодостаточный метод в хирургии варикозной болезни нижних конечностей / М.П. Потапов, Е.В. Ставер. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2016. – Т. 10. – № 2. – С. 37.

109. Потапов, М. П. Эндовазальная лазерная термическая облитерация вен нижних конечностей с позиции управления рисками / М.П. Потапов. – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24. – № 3. – С. 387-389.
110. Применение предоперационной склеротерапии в комплексном лечении больных варикозной болезнью нижних конечностей / А.М. Шулутко, А.Ю. Крылов, Е.С. Наговицын, Э.Г. Османов // Медицинская помощь. – 2002. – № 3. – С. 17-20.
111. Проспективное обсервационное исследование СПЕКТР: регистр пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей / В.С. Савельев, А.И. Кириенко, И.А. Золотухин, Е.И. Селиверстов // Флебология. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 4-9.
112. Радиочастотная облитерация в комплексном хирургическом лечении больных с варикозной болезнью нижних конечностей / М.Д. Дибиров, А.И. Шиманко, Р.У. Гаджимурадов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 92-96.
113. Радиочастотная облитерация в комплексном хирургическом лечении больных с варикозной болезнью нижних конечностей / Е.В. Шайдаков, А.В. Петухов, Е.А. Илюхин, А.Г. Григорян // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 74-81.
114. Распространенность и факторы риска варикозной болезни в Ярославской области / М.П. Потапов, Ю.В. Новиков, И.Н. Староверов, П.П. Потапов. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2024. – Т. 18. – № 3. – С. 232-245. – DOI: 10.17116/flebo202418031232
115. Распространенность хронических заболеваний вен: результаты популяционного эпидемиологического исследования / И.А. Золотухин, Е.И. Селиверстов, Ю.А. Шевцов [и др.] // Флебология. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 119-125. – DOI: 10.17116/flebo2016103119-125.
116. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

117. Рецидивы варикозной болезни нижних конечностей: структура и тактические решения (стартовое исследование) / Е.П. Бурлева, А.В. Пешков, С.А. Тюрин [и др.] // Новости хирургии. – 2023. – Т. 31, № 5. – С. 374-382. – DOI: 10.18484/2305-0047.2023.5.374.
118. Роль неспецифической дисплазии соединительной ткани в развитии рецидива варикозной болезни вен нижних конечностей / М.П. Потапов, Е.В. Ставер, П.П. Потапов, Л.С. Мазепина. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1: электронный журнал – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8562>. – Дата публикации: 12.03.2013.
119. Роль цитокинов в патогенезе варикозной болезни / В.И. Головина, Е.И. Селиверстов, О.И. Ефремова, И.А. Золотухин // Флебология. – 2021. – Т. 15, № 2. – С. 117-126. – DOI: 10.17116/flebo202115021117.
120. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Р2.2.1766-03. 2.2. Гигиена труда. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки: утверждено Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 24 июня 2003 г. // КонсультантПлюс: справ.-правовая система. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_130907/ (дата обращения: 01.03.2024).
121. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен / Ю.М. Стойко, А.И. Кириенко, И.И. Затевахин [и др.] // Флебология. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 146-240.
122. Руководство по ультразвуковой флебологии / А.Ю. Васильев, Н.А. Постнова, М.Д. Дибиров, А.И. Шиманко. – Москва: МИА, 2007. – 80 с.
123. Рутинный учет параметров фототермолиза в практике флеболога / М.П. Потапов, Е.В. Ставер, И.Е. Беляков, Е.И. Соколова. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 47-48.
124. Савгачев, В. В. Обоснование выбора тактики лечения при повреждении пяточной кости на основе аналитических моделей риска развития осложнений :

- автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.15 / Савгачев Виталий Владимирович; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2018. – 129 с.
125. Сберегательный и радикальный принципы в хирургическом лечении варикозной болезни нижних конечностей / А.В. Гавриленко, П.Е. Вахрастьян, А.Ю. Котаев [и др.] // Флебология. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 300-305.
126. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022623228 Российская Федерация. База данных пациентов в возрасте 18 лет и старше с риском развития и установленным диагнозом варикозной болезни нижних конечностей (код МКБ-10 – 183.0,183.1,183.2,183.9), отражающая статистику амбулаторных наблюдений в ООО "ЯФЦ "Доктор Вен" г. Ярославля за период с 2015 по 2021 гг. / М.П. Потапов. – 2022623088, заявл. 17.11.2022; опубл. 05.12.2022, Бюл. № 12.
127. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023620932 Российская Федерация. База данных пациентов в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом варикозной болезни нижних конечностей (код МКБ-10 – 183.0, 183.1, 183.2, 183.9), отражающая статистику оказания медицинской помощи в пределах государственного стандарта на территории ярославской области в муниципальных образованиях г. Ярославля, г. Рыбинска, Ростовского, Переславского и Тутаевского районов за период с 2011 по 2021 гг. / М.П. Потапов. – 2023620664, заявл. 09.03.2023; опубл. 20.03.2023, Бюл. № 3.
128. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023621608 Российская Федерация. База данных основных параметров эндовазальной лазерной облитерации (ЭВЛО) и послеоперационного клинического и ультразвукового мониторинга пациентов с установленным диагнозом варикозной болезни нижних конечностей (код МКБ-10 – 183.0,183.1,183.2,183.9), отражающая результативность ЭВЛО в ООО "ЯФЦ "Доктор Вен" г. Ярославля за период с 2015 по 2021 гг. / М.П. Потапов. – 2023621315, заявл. 05.05.2023; опубл. 19.05.2023, Бюл. № 5.
129. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024625245 Российская Федерация. База данных однонуклеотидных полиморфизмов G-634C, C2578A гена VEGFA (rs2010963, rs699947), C282Y, His63Asp гена HFE (rs1800562,

rs1799945) и C677T гена MTHFR (rs1801133) у пациентов от 18 до 85 лет с варикозной болезнью нижних конечностей (код МКБ-10 – I83.0, I83.1, I83.2, I83.9) / М.П. Потапов. – 2024624584, заявл. 23.10.2024; опублик. 18.11.2024, Бюл. № 11.

130. Связь перфорантных и внутримышечных вен голени при варикозной болезни / А.Б. Санников, В.М. Емельяненко, С.А. Солохин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 27, № 2. – С. 73-81. – DOI: 10.33529/ANGIO2021204.

131. Селиверстов, Е.И. Эпидемиология, патогенез и веносохраняющая стратегия лечения варикозной болезни нижних конечностей: специальность 14.01.17 "Хирургия": диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук: / Селиверстов Евгений Игоревич; ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2021. – 277 с.

132. Серeda, А.П. Рекомендации по оформлению дизайна исследования / А.П. Серeda, М.А. Андрианова // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 165-184.

133. Случай тромбоза глубоких вен на 22 сутки после минифлебэктомии при сегментарном варикозе на фоне бессимптомно протекающего генетически обусловленного тромбофиллического состояния / М.П. Потапов, Е.В. Ставер, Ю.К. Александров, Ю.Н. Патрунов. – Текст: непосредственный // Редкие клинические наблюдения: сборник научных трудов / под ред. проф. В.Г. Аристархова. – Рязань, 2010. – С. 146-150.

134. Случайность, детерминизм и осложнения склеротерапии вен нижних конечностей / С.Е. Харитоновa, Ю.М. Стойко, А.В. Цыплящук [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 22-26.

135. Современная стратегия лечения больных с рецидивами варикозной болезни после эндовазальных вмешательств / А.И. Чернооков, В.Ш. Рамишвили, С.И. Долгов [и др.] // Медицинские новости Грузии. – 2021. – № 313(4). – С. 26-33.

136. Соколов, А.Л. Сравнительная характеристика лазерной и радиочастотной термооблитерации при варикозной болезни / А.Л. Соколов, С.В. Сапелкин // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 142-147.
137. Соколов, А.Л. Эндовазальная лазерная коагуляция в лечении варикозной болезни / А.Л. Соколов, К.В. Лядов, Ю.М. Стойко. – Москва: Медпрактика-М, 2007. – 220 с.
138. *Сосудистая хирургия: национальное руководство. Краткое издание* / под редакцией В.С. Савельева, А.И. Кириенко. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 464 с.
139. Сохранение или облитерация большой подкожной вены в хирургии варикозной болезни нижних конечностей: отдаленные результаты моноцентрового исследования / И.Н. Игнатович, Г.Г. Кондратенко, Н.М. Новикова [и др.] // *Флебология*. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 19-24. – DOI: 10.17116/flebo20201401119.
140. Сравнительный анализ результатов лечения эндовазальной лазерной коагуляцией магистральных подкожных вен при варикозной болезни / А.С. Бабажанов, А.С. Тоиров, С.А. Рузибаев [и др.] // *Достижения науки и образования*. – 2021. – № 3(75). – С. 76-80. – DOI: 10.24411/2413-2071-2021-10301.
141. Ставер, Е. В. Комплексный подход к хирургическому лечению рецидива варикозной болезни вен нижних конечностей : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / Ставер Евгений Васильевич; Ярославская государственная медицинская академия. – Ярославль, 2013. – 125 с.
142. Ставер, Е. В. Причины рецидива варикозной болезни вен нижних конечностей / Е.В. Ставер, М.П. Потапов. – Текст: электронный // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – № 1: электронный журнал – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5499>. – Дата публикации: 13.02.2012.
143. Ставер, Е. В. Совершенствование подходов в лечении хронических заболеваний вен / Е.В. Ставер, М.П. Потапов, А.В. Муравьев. – Текст: непосредственный // *Флебология*. – 2010. – Т. 4. – № 2. – С. 109.
144. Ставер, Е.В. Совершенствование подходов к хирургическому лечению варикозной болезни / Е.В. Ставер, М.П. Потапов. – Текст: непосредственный //

Сборник научных работ сотрудников ЯГМА, посвященный 65-летию ЯГМА "Актуальные вопросы медицинской науки". – Ярославль, 2009. – С. 210-211.

145. Ставер, Е. В. Ультразвуковая семиотика рецидива варикозной болезни вен нижних конечностей / Е.В. Ставер, М.П. Потапов, А.Ф. Паращенко. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2012. – Т. 6. – № 2. – С. 52-51.

146. Ставер, Е. В. Эпидемиология рецидива варикозной болезни вен нижних конечностей / Е.В. Ставер, М.П. Потапов. – Текст: непосредственный // Журнал научных статей "Здоровье и образование в XXI веке". – 2012. – Т. 14. – № 4. – С. 465-468.

147. Стойко, Ю.М. Эндовенозная лазерная облитерация / Ю.М. Стойко, К.В. Мазайшвили. – М.: Ленанд, 2020. – 208 с.

148. Сушков, С.А. Послеоперационный рецидив варикозной болезни нижних конечностей / С.А. Сушков // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 163-177.

149. Топографоанатомические особенности перфорантных вен голени / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин, И.Н. Шанаев [и др.] // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 18-26.

150. УЗИ в диагностике патологического рефлюкса при варикозной болезни ног / М.П. Потапов, Е.В. Ставер, Ю.Н. Патрунов, Н.В. Михайлов. – Текст: непосредственный // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2011. – Т. 5. – № 2. – С. 325.

151. Ультразвуковая анатомия вен нижних конечностей: с описанием диагностики заболеваний и хирургической тактики / К.В. Мазайшвили, Т.В. Хлевцова, С.С. Акимов, А.В. Цыплящук. – Москва : МЕДПРАКТИКА-М, 2016. – 72 с.

152. Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. Рекомендации экспертов Ассоциации флебологов России / Д.Е. Лишов, Л.В. Бойко, И.А. Золотухин [и др.] // Флебология. – 2021. – Т. 15, № 4. – С. 318-340.

153. Условия эффективной лазерной коагуляции приустьевых сегментов сафенных вен / М.П. Потапов, Е.В. Ставер, А.Ф. Паращенко, Е.И. Соколова. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2022. – Т. 16. – № 2. – С. 54.

154. Факторы риска аллергического ринита среди детей, проживающих в пяти различных областях Центрального федерального округа / П. В. Бережанский, А. Б. Малахов, Н. С. Татаурщикова [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2023. – № 1. – С. 55-61. – DOI 10.26442/26586630.2023.1.202141.
155. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин / Т.Ю. Смольнова, С.Н. Буянова, С.В. Савельев [и др.] // Клиническая медицина. – 2003. – № 8. – С. 42-47.
156. Филиппова, О.А. Неонатальные тромбозы: перинатальные и генетические факторы риска / О.А. Филиппова, И.В. Вахлова, Н.Н. Кузнецов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2023. – № 1. – С. 52-61.
157. Флебология: руководство для врачей / под редакцией В.С. Савельева. – Москва: Медицина, 2001.
158. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов / Т.В. Балахонова, А.И. Ершова, М.В. Ежов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 7. – С. 3333. – DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3333.
159. Хитарьян, А.Г. Эффективность малоинвазивных хирургических методик лечения пациентов с хронической венозной недостаточностью в стадии трофических расстройств: сравнительное исследование / А.Г. Хитарьян, К.С. Велиев // Амбулаторная хирургия. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 34-41.
160. Хронические заболевания вен нижних конечностей у работников промышленных предприятий Москвы (результаты эпидемиологического исследования) / А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев, С.Г. Гаврилов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1995. – Т. 10, № 1. – С. 77-86.
161. Центр амбулаторной хирургии – современные возможности / А.В. Яриков, Е. Румянцева, А.С. Мухин [и др.] // Бюллетень науки и практики. – 2024. – Т. 10, № 4. – С. 207-233.
162. Цуканов, Ю.Т. Рефлюкс по большой подкожной вене у пациенток с симптомами флебопатии и его медикаментозная коррекция / Ю.Т. Цуканов, А.Ю. Цуканов, А.И. Николайчук // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 22-26.

163. Частота и выраженность гиперпигментации после склеротерапии у пациентов с классом C1 снижаются при длительном использовании компрессионного трикотажа / А.К. Санбаев, О.И. Ефремова, Р.Г. Чаббаров [и др.] // Флебология. – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 34-40. – DOI: 10.17116/flebo20231701134.
164. Чуриков, Д.А. Ультразвуковая диагностика болезней вен / Д.А. Чуриков, А.И. Кириенко. – 2-е издание, исправленное и дополненное. – Москва: Литтерра, 2016. – 176 с.
165. Шадрина, А.С. Молекулярные механизмы развития варикозной болезни нижних конечностей / А.С. Шадрина, И.А. Золотухин, М.Л. Филипенко // Флебология. – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 71-75.
166. Шанаев, И.Н. Атипичные формы варикозной болезни вен нижних конечностей: особенности диагностики и оперативного лечения / И.Н. Шанаев, В.С. Корбут, Р.М. Хашумов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2023. – Т. 31, № 4. – С. 551-562.
167. Шанаев, И.Н. Современные представления о механизмах развития варикозной и посттромботической болезни / И.Н. Шанаев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27, № 1. – С. 105-125. – DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-1-105-125.
168. Шевченко, Ю.Л. Лазерная хирургия варикозной болезни / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, К.В. Мазайшвили. – М.: Боргес, 2010. – 198 с.
169. Шихметов, А.Н. Клинические и методологические аспекты применения стационароразмещающих технологий у больных хирургического профиля в условиях поликлиники: специальность 14.01.17 "Хирургия": диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Шихметов Александр Низамеддинович; ФГБУ "НМХЦ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России. – Москва, 2019. – 228 с.
170. Экспрессия генов АСТА1, PLXNA4 и SEMA3A в группах пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей с разной протяженностью патологического рефлюкса в большой подкожной вене / В.А. Короленя, К.А.

- Гаврилов, К.С. Севостянова [и др.] // Флебология. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 270-278. – DOI: 10.17116/flebo202216041270.
171. Эндовазальная лазерная коагуляция в лечении варикозной болезни / Е.В. Ставер, М.П. Потапов, Ю.Н. Патрунов, Ю.К. Александров. – Текст: непосредственный // Сборник научных работ сотрудников ЯГМА, посвященный 65-летию ЯГМА "Актуальные вопросы медицинской науки". – Ярославль, 2009. – С. 217-218.
172. Эндовазальная лазерная облитерация большой подкожной вены при варикозной болезни / В.Ю. Богачев, А.И. Кириенко, И.А. Золотухин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 93-100.
173. Эпидемиология хронических заболеваний вен / Е.И. Селиверстов, И.П. Авакьянц, А.С. Никишков, И.А. Золотухин // Флебология. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 35-42. – DOI: 10.17116/flebo201610135-42.
174. Эффективность специализированной флебологической помощи в России: результаты проспективного обсервационного исследования СПЕКТР / А.И. Кириенко, И.А. Золотухин, С.М. Юмин [и др.] // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 4-11.
175. Яблоков, Е.Г. Хроническая венозная недостаточность / Е.Г. Яблоков, А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев. – Москва: Берег, 1999.
176. Янина, А.М. Компрессионное лечение варикозной болезни / А.М. Янина, С.Г. Гаврилов // Флебология. – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 17-25.
177. 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation // Nature. – 2015. – Vol. 526, № 7571. – P. 68-74. – DOI: 10.1038/nature15393.
178. A network meta-analysis on the efficacy and safety of thermal and nonthermal endovenous ablation treatments / V. Bontinis, A. Bontinis, A. Koutsoumpelis [et al.] // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2023. – Vol. 11, № 4. – P. 854-865.e5. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2023.03.011.
179. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis / J.N. Feder, A. Gnirke, W. Thomas [et al.] // Nature Genetics. – 1996. – Vol. 13, № 4. – P. 399-408. – DOI: 10.1038/ng0896-399.

180. A prospective multicenter randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, using a 1470 nm diode laser in combination with a Tulip-Tip™ fiber versus radiofrequency (ClosureFAST™ VNUS®), in the treatment of primary varicose veins / A.C. Kempeneers, B. Bechter-Hugl, S. Thomis [et al.] // *International Angiology*. – 2022. – Vol. 41, № 4. – P. 322-331. – DOI: 10.23736/S0392-9590.22.04747-2.
181. A randomized trial comparing treatments for varicose veins / J. Brittenden, S.C. Cotton, A. Elders [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 371, № 13. – P. 1218-1227. – DOI: 10.1056/NEJMoa1400781.
182. A systematic review and meta-analysis of thrombotic events following endovenous thermal ablation of the great saphenous vein / D.A. Healy, S. Kimura, D. Power [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2018. – Vol. 56, № 3. – P. 410-424. – DOI: 10.1016/j.ejvs.2018.05.008.
183. Abenhaim, L. The management of chronic venous disorders of the leg: An evidence-based report of an international Task Force / L. Abenhaim, D. Clement, L. Norgren // *Phlebology*. – 1999. – Vol. 14, Suppl. 1. – P. 1-126.
184. ABO blood group and vascular disease: an update / F. Dentali, A.P. Sironi, W. Ageno [et al.] // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2014. – Vol. 40, № 1. – P. 49-59. – DOI: 10.1055/s-0033-1363460.
185. Abou-ElWafa, H.S. Lower limb varicose veins among nurses: a single center cross-sectional study in Mansoura, Egypt / H.S. Abou-ElWafa, A.A.M. El-Metwaly, A.H. El-Gilany // *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*. – 2020. – Vol. 24, № 3. – P. 172-177.
186. Abramson, J.H. The epidemiology of varicose veins: a survey in western Jerusalem / J.H. Abramson, C. Hopp, L.M. Epstein // *Journal of Epidemiology and Community Health*. – 1981. – Vol. 35. – P. 213-217. – DOI: 10.1136/jech.35.3.213.
187. Allele rs2010963 C of the VEGFA gene is associated with the decreased risk of primary varicose veins in ethnic Russians / A.S. Shadrina, M.A. Smetanina, E.A. Sokolova [et al.] // *Phlebology*. – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 27-35.

188. Ambulatory venous pressure measurements: new parameters derived from a mathematic hemodynamic model / Y. Hosoi, A. Zukowski, S.K. Kakkos [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2002. – Vol. 36, № 1. – P. 137-142.
189. American College of Phlebology Guidelines – Treatment of refluxing accessory saphenous veins / K. Gibson, N. Khilnani, M. Schul [et al.] // *Phlebology*. – 2017. – Vol. 32, № 7. – P. 448-452.
190. An epidemiological survey of venous disease among general practitioner attendees in different geographical regions on the globe: the final results of the Vein Consult Program / M.E. Vuylsteke, R. Colman, S. Thomis [et al.] // *Angiology*. – 2018. – Vol. 69, № 9. – P. 779-785. – DOI: 10.1177/0003319718759834.
191. Analysis of vascular endothelial growth factor gene expression in the tissues of patients with chronic venous insufficiency / A. Flórez, J. De Haro, S. Bleda [et al.] // *Phlebology*. – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 32-37. – DOI: 10.1258/phleb.2011.011102.
192. Anatomical transformations of the great saphenous vein and its tributaries in patients with varicose disease based on the data of ultrasound duplex scanning / A. Chernookov, V. Ramishvili, S. Kandyba [et al.] // *Georgian Medical News*. – 2021. – № 320. – P. 13-17.
193. Ascribing leg symptoms to chronic venous disorders: the construction of a diagnostic score / P.H. Carpentier, C. Poulain, R. Fabry [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2007. – Vol. 46, № 5. – P. 991-996. – DOI: 10.1016/j.jvs.2007.06.044.
194. Association between IL6 gene polymorphism and the risk of chronic obstructive pulmonary disease in the north Indian population / N. Kirtipal, H. Thakur, R.C. Sobti [et al.] // *Molecular Biology Research Communications*. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 41-43. – DOI: 10.22099/mbrc.2019.34594.1431.
195. Association of polymorphisms near the FOXC2 gene with the risk of varicose veins in ethnic Russians / A.S. Shadrina, M.A. Smetanina, E.A. Sokolova [et al.] // *Phlebology*. – 2016. – Vol. 31, № 9. – P. 640-648.
196. Atasoy, M.M. The endovenous ASVAL method: principles and preliminary results / M.M. Atasoy, L. Oğuzkurt // *Diagnostic and Interventional Radiology*. – 2016. – Vol. 22, № 1. – P. 59-64.

197. 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.
198. Austin, R.C. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease / R.C. Austin, S.R. Lentz, G.H. Werstuck // *Cell Death and Differentiation*. – 2004. – Vol. 11, Suppl. 1. – P. S56-S64. – DOI: 10.1038/sj.cdd.4401451.
199. Bates, D.O. Regulation of vascular permeability by vascular endothelial growth factors / D.O. Bates, S.J. Harper // *Vascular Pharmacology*. – 2002. – Vol. 39, № 4-5. – P. 225-237.
200. Bergan, J. Molecular mechanisms in chronic venous insufficiency / J. Bergan // *Annals of Vascular Surgery*. – 2007. – Vol. 21, № 3. – P. 260-266.
201. Bergan, J.J. Pathogenesis of primary chronic venous disease: insights from animal models of venous hypertension / J.J. Bergan, L. Pascarella, G.W. Schmid-Schönbein // *Journal of Vascular Surgery*. – 2008. – Vol. 47, № 1. – P. 183-192.
202. Biomolecular mechanisms in varicose veins development / O.A. Segiet, M. Brzozowa-Zasada, A. Piecuch [et al.] // *Annals of Vascular Surgery*. – 2015. – Vol. 29, № 2. – P. 377-384. – DOI: 10.1016/j.avsg.2014.10.009.
203. Body mass index and primary chronic venous disease—a cross-sectional study / H.D. Vlajinac, J.M. Marinkovic, M.Z. Maksimovic [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2013. – Vol. 45, № 3. – P. 293-298. – DOI: 10.1016/j.ejvs.2012.12.011.
204. Boisseau, M.R. Roles of mechanical blood forces in vascular diseases: a clinical overview / M.R. Boisseau // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2005. – Vol. 33, № 3. – P. 201-207.
205. Bone, C. Endovenous laser ablation of the great saphenous vein: a preliminary report / C. Bone // *Journal of Vascular Surgery*. – 1999. – Vol. 29, № 6. – P. 1029-1033.
206. Boulnois, J.L. Photophysical processes in recent medical laser developments / J.L. Boulnois // *Lasers in Medical Science*. – 1986. – Vol. 1. – P. 47-66.

207. Braithwaite, S.A. Clinical utility of the Covidien ClosureFast™ Endovenous Radiofrequency Ablation Catheter / S.A. Braithwaite, B.D. Braithwaite // *Medical Devices: Evidence and Research*. – 2014. – Vol. 7. – P. 179-185. – DOI: 10.2147/MDER.S48141.
208. Caprini, J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care / J.A. Caprini // *Disease-a-Month*. – 2005. – Vol. 51, № 2-3. – P. 70-78. – DOI: 10.1016/j.disamonth.2005.02.003.
209. Cass, S.P. Ultrasound-Guided Nerve Hydrodissection: What is it? A Review of the Literature / S.P. Cass // *Current Sports Medicine Reports*. – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 20-22. – DOI: 10.1249/JSR.0000000000000226.
210. Cellular and molecular basis of venous insufficiency / E.S. Pocock, T. Alsaigh, R. Mazor [et al.] // *Vascular Cell*. – 2014. – Vol. 6, № 1.
211. Chen, C.L. Varicose veins in hairdressers and associated risk factors: a cross-sectional study / C.L. Chen, H.R. Guo // *BMC Public Health*. – 2014. – Vol. 14. – P. 885. – DOI: 10.1186/1471-2458-14-885.
212. CHIVA method for the treatment of chronic venous insufficiency / S. Bellmunt-Montoya, J.M. Escribano, P.E. Pantoja Bustillos [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2021. – Issue 9. – Art. № CD009648. – DOI: 10.1002/14651858.CD009648.pub4.
213. Chronic venous disease / J.J. Bergan, G.W. Schmid-Schönbein, P.D. Coleridge Smith [et al.] // *Minerva Cardioangiologica*. – 2007. – Vol. 55, № 4. – P. 459-476.
214. Chronic venous disease in an ethnically diverse population: the San Diego Population Study / M.H. Criqui, M. Jamosmos, A. Fronek [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. – 2003. – Vol. 158, № 5. – P. 448-456. – DOI: 10.1093/aje/kwg166.
215. Chronic venous disorders of the leg: epidemiology, outcomes, diagnosis and management. Summary of an evidence-based report of the VEINES task force / X. Kurz, S.R. Kahn, L. Abenhaim [et al.] // *International Angiology*. – 1999. – Vol. 18. – P. 83-102.
216. Chronic venous insufficiency: clinical and duplex correlations. The Edinburgh Vein Study of venous disorders in the general population / C.V. Ruckley, C.J. Evans, P.L.

Allan [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2002. – Vol. 36, № 3. – P. 520-525. – DOI: 10.1067/mva.2002.126547.

217. Classification of proximal endovenous closure levels and treatment algorithm / P.F. Lawrence, A. Chandra, M. Wu [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2010. – Vol. 52, № 2. – P. 388-393. – DOI: 10.1016/j.jvs.2010.02.263.

218. Comparison of collagen subtype I and III presence in varicose and non-varicose vein walls / Z. Haviarova, P. Janega, S. Durdik [et al.] // *Bratislava Medical Journal*. – 2008. – Vol. 109, № 3. – P. 102-105.

219. Comparison of endovenous ablation techniques, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. Extended 5-year follow-up of a RCT / M. Lawaetz, J. Serup, B. Lawaetz [et al.] // *International Angiology*. – 2017. – Vol. 36, № 3. – P. 281-288. – DOI: 10.23736/S0392-9590.17.03827-5.

220. Correa Posada, M.O. Factors associated with chronic venous disease: study in 1,136 patients treated for varicose veins of the lower limbs in a specialized clinic / M.O. Correa Posada, L.M. Contreras Correa, J.F. García Vélez // *J Vasc Bras*. – 2022. – Vol. 21. – P. e20220051. – DOI: 10.1590/1677-5449.202200513.

221. Corrigendum to 'Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines' [*European Journal of Vascular & Endovascular Surgery* 49/6 (2015) 678-737] / Writing Committee, C. Wittens, A.H. Davies [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2020. – Vol. 59, № 3. – P. 495. – DOI: 10.1016/j.ejvs.2019.11.027.

222. Cost analysis and implications of routine deep venous thrombosis duplex ultrasound scanning after endovenous ablation / L. Suarez, E. Tangney, T.F. O'Donnell, M.D. Iafrati // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 126-133. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2016.07.001.

223. Cowpland, C.A. Factors affecting optimal linear endovenous energy density for endovenous laser ablation in incompetent lower limb truncal veins – A review of the clinical evidence / C.A. Cowpland, A.L. Cleese, M.S. Whiteley // *Phlebology*. – 2017. – Vol. 32, № 5. – P. 299-306. – DOI: 10.1177/0268355516648067.

224. Development and implementation of a rapid, accurate, and cost-effective protocol for national stroke prevention screening / G.S. Lavenson, R.L. Pantera, R.M. Garza [et al.] // *American Journal of Surgery*. – 2004. – Vol. 188. – P. 638-643. – DOI: 10.1016/j.amjsurg.2004.08.055.
225. Do blood constituents in varicose veins differ from the systemic blood constituents? / P. Poredos, A. Spirkoska, T. Rucigaj [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2015. – Vol. 50, № 2. – P. 250-256. – DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.04.031.
226. Dolgikh, S. Unsupervised Clustering in Epidemiological Factor Analysis / S. Dolgikh // *The Open Bioinformatics Journal*. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 63-72.
227. Down-regulation of lysyl oxydase-like in aging and venous insufficiency / G. Pascual, C. Mendieta, R.P. Mecham [et al.] // *Histology and Histopathology*. – 2008. – Vol. 23, № 2. – P. 179-186.
228. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs – UIP consensus document Part I: Basic principles / P. Coleridge-Smith, N. Labropoulos, H. Partsch [et al.] // *Revista Portuguesa de Cirurgia Cardiotorácica e Vascular*. – 2007. – Vol. 14, № 1. – P. 53-60.
229. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs – UIP consensus document. Part II. Anatomy / A. Cavezzi, N. Labropoulos, H. Partsch [et al.] // *Vasa*. – 2007. – Vol. 36, № 1. – P. 62-71. – DOI: 10.1024/0301-1526.36.1.62.
230. Duplex ultrasound investigation of the veins of the lower limbs after treatment for varicose veins – UIP consensus document / M.G. De Maeseneer, O. Pichot, A. Cavezzi [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2011. – Vol. 42, № 1. – P. 89-102. – DOI: 10.1016/j.ejvs.2011.03.013.
231. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs / M.G. De Maeseneer, S.K. Kakkos, T. Aherne [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2022. – Vol. 63, № 2. – P. 184-267.

232. Editor's Choice – Five Year Results of Great Saphenous Vein Treatment: A Meta-analysis / S.A.S. Hamann, J. Giang, M.G.R. DeMaeseneer [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2017. – Vol. 54, № 6. – P. 760-770. – DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.08.034.
233. Efficacy of class 1 elastic compression stockings in the early stages of chronic venous disease / J.P. Benigni, S. Sadoun, F.A. Allaert [et al.] // *International Angiology*. – 2003. – Vol. 22. – P. 383-392.
234. Endoglin and Other Angiogenesis Markers in Recurrent Varicose Veins / F.S.L. Sánchez, J.A.C. Martínez, L. Méndez-García [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2022. – Vol. 12, № 4. – Article № 528. – DOI: 10.3390/jpm12040528.
235. Endothelial activation and induction of monocyte adhesion by nontransferrin-bound iron present in human sera / A.E. Kartikasari, N.A. Georgiou, F.L. Visseren [et al.] // *FASEB Journal*. – 2006. – Vol. 20, № 2. – P. 353-355. – DOI: 10.1096/fj.05-4700fje.
236. Endovenous ablation for the treatment of chronic venous insufficiency and venous ulcerations / C.J. Marrocco, M.D. Atkins, W.T. Bohannon [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 2010. – Vol. 34, № 10. – P. 2299-2304. – DOI: 10.1007/s00268-010-0659-1.
237. Endovenous laser ablation (EVLA) for vein insufficiency: two-year results of a multicenter experience with 1940-nm laser diode and a novel optical fiber / L. Palombi, M. Morelli, D. Bruzzese [et al.] // *Lasers in Medical Science*. – 2024. – Vol. 39, № 1. – P. 61. – DOI: 10.1007/s10103-024-04000-7.
238. Endovenous laser ablation of varicose veins with the 1470-nm diode laser / T. Schwarz, E. von Hodenberg, C. Furtwängler [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2010. – Vol. 51, № 6. – P. 1474-1478. – DOI: 10.1016/j.jvs.2010.01.027.
239. Endovenous Radiofrequency Ablation Versus Laser Ablation in Patients with Lower Extremity Varicose Veins: A Meta-analysis / W. Jiang, Y. Liang, Z. Long [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2024. – Published online February 3. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2024.101842.
240. Epidemiological, lifestyle, and occupational factors associated with lower limb varicose veins: a case-control study / S. Elamrawy, I. Darwish, S. Moustafa [et al.] //

Journal of the Egyptian Public Health Association. – 2021. – Vol. 96, № 1. – Article № 19. – DOI: 10.1186/s42506-021-00075-0.

241. Epidemiological study on chronic venous disease in Belgium and Luxembourg: prevalence, risk factors, and symptomatology / M.E. Vuylsteke, S. Thomis, G. Guillaume [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2015. – Vol.49, №4. – P.432–439. – DOI:10.1016/j.ejvs.2014.12.031.

242. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program / E. Rabe, J.J. Guex, A. Puskas [et al.] // *International Angiology*. – 2012. – Vol. 31, № 2. – P. 105-115.

243. Epidemiology of restless legs symptoms in adults / B. Phillips, T. Young, L. Finn [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2000. – Vol. 160, № 14. – P. 2137-2141. – DOI: 10.1001/archinte.160.14.2137.

244. European College of Phlebology guideline for truncal ablation / K.A. Bozkurt, M. Lawaetz, G. Danielsson [et al.] // *Phlebology*. – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 73-83.

245. Experiences of living with varicose veins: A systematic review of qualitative research / E. Lumley, P. Phillips, A. Aber [et al.] // *Journal of Clinical Nursing*. – 2019. – Vol. 28, № 7-8. – P. 1085-1099. – DOI: 10.1111/jocn.14720.

246. Fifteen year results of radiofrequency ablation, using VNUS Closure, for the abolition of truncal venous reflux in patients with varicose veins / M.S. Whiteley, I. Shiangoli, S.J. Dos Santos [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2017. – Vol. 54, № 3. – P. 357-362. – DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.06.001.

247. FoCUS cardiac ultrasound: the European Association of Cardiovascular Imaging viewpoint / A.N. Neskovic, T. Edvardsen, M. Galderisi [et al.] // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2014. – Vol. 15, № 9. – P. 956-960. – DOI: 10.1093/ehjci/jeu081.

248. Fowkes, F.G.R. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency / F.G.R. Fowkes, C.J. Evans, A.J. Lee // *Angiology*. – 2001. – Vol. 52, Suppl. 1. – P. 5-15. – DOI: 10.1177/0003319701052001S02.

249. Franchini, M. ABO blood group and thrombotic vascular disease / M. Franchini, P.M. Mannucci // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 112, № 6. – P. 1103-1109. – DOI: 10.1160/TH14-05-0457.
250. Functional polymorphism rs1024611 in the MCP1 gene is associated with the risk of varicose veins of lower extremities / A.S. Shadrina, M.A. Smetanina, K.S. Sevost'ianova [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 561-566.
251. Genome-wide association analysis and replication in 810,625 individuals with varicose veins / W.U. Ahmed, S. Kleeman, M. Ng [et al.] // *Nature Communications*. – 2022. – Vol. 13, № 1. – Article № 3065.
252. Global Epidemiology of Chronic Venous Disease: A Systematic Review With Pooled Prevalence Analysis / S. Salim, M. Machin, B.O. Patterson [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2021. – Vol. 274, № 6. – P. 971-976. – DOI: 10.1097/SLA.0000000000004631.
253. Global Expression Profiling Identifies a Novel Hyaluronan Synthases 2 Gene in the Pathogenesis of Lower Extremity Varicose Veins / C.S. Hsieh, C.T. Tsai, Y.H. Chen [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2018. – Vol. 7, № 12. – P. 537. – DOI: 10.3390/jcm7120537.
254. Guidelines for clinical studies with compression devices in patients with venous disorders of the lower limb / E. Rabe, H. Partsch, M. Jünger [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2008. – Vol. 35, № 4. – P. 494-500. – DOI: 10.1016/j.ejvs.2007.08.006.
255. Guidelines of the First International Consensus Conference on Endovenous Thermal Ablation for Varicose Vein Disease—ETAV Consensus Meeting 2012 / M.D. Pavlović, S. Schuller-Petrović, O. Pichot [et al.] // *Phlebology*. – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 257-273. – DOI: 10.1177/0268355514524568.
256. Handbook of U.S. Labor Statistics 2007: Employment, Earnings, Prices, Productivity, and Other Labor Data. – Lanham: Bernan Press, 2007. – 499 p.

257. Handbook of Venous and Lymphatic Disorders: Guidelines of the American Venous Forum / edited by P. Gloviczki, M.C. Dalsing, B. Eklöf [et al.]. – 4th edition. – Boca Raton : CRC Press, 2017. – 838 p.
258. Hemochromatosis C282Y gene mutation increases the risk of venous leg ulceration / P. Zamboni, S. Tognazzo, M. Izzo [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2005. – Vol. 42, № 2. – P. 309-314. – DOI: 10.1016/j.jvs.2005.04.003.
259. Hemodynamic shear stress and endothelial dysfunction in hemodialysis access / M.K. Fitts, D.B. Pike, K. Anderson [et al.] // The Open Urology & Nephrology Journal. – 2014. – Vol. 7, № 1. – P. 33-44.
260. HFE p.C282Y gene variant is associated with varicose veins in Russian population / E.A. Sokolova, A.S. Shadrina, K.S. Sevost'ianova [et al.] // Clinical and Experimental Medicine. – 2016. – Vol. 16, № 3. – P. 463-468.
261. Hirai, M. Effect of elastic compression stocking in patients with varicose veins and healthy controls measured by strain gauge plethysmography / M. Hirai, H. Iwata, N. Hayakawa // Skin Research and Technology. – 2002. – Vol. 8. – P. 236-239.
262. Hirokawa, M. Comparison of Bare-Tip and Radial Fiber in Endovenous Laser Ablation with 1470 nm Diode Laser / M. Hirokawa, N. Kurihara // Annals of Vascular Diseases. – 2014. – Vol. 7, № 3. – P. 239-245. – DOI: 10.3400/avd.oa.14-00081.
263. Homocysteine activates vascular smooth muscle cells by DNA demethylation of platelet-derived growth factor in endothelial cells / D. Zhang, Y. Chen, X. Xie [et al.] // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2012. – Vol. 53, № 4. – P. 487-496. – DOI: 10.1016/j.yjmcc.2012.07.010.
264. Howlader, M.H. Relationship of plasma vascular endothelial growth factor to CEAP clinical stage and symptoms in patients with chronic venous disease / M.H. Howlader, P.D. Coleridge Smith // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2004. – Vol. 27, № 1. – P. 89-93. – DOI: 10.1016/j.ejvs.2003.10.002.
265. Huang, Y. Relationships between duplex findings and quality of life in long-term follow-up of patients treated for chronic venous disease / Y. Huang, P. Gloviczki // Phlebology. – 2016. – Vol. 31, Suppl. 1. – P. 88-98.

266. Hypoxia-inducible factor pathway and diseases of the vascular wall / C.S. Lim, S. Kiriakidis, A. Sandison [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2013. – Vol. 58, № 1. – P. 219-230. – DOI: 10.1016/j.jvs.2013.02.240.
267. Ibrahim, S.A. Chronic venous insufficiency: mechanisms and management / S.A. Ibrahim, D.R. MacPherson, S.Z. Goldhaber // *American Heart Journal*. – 1996. – Vol. 132, № 4. – P. 856-860.
268. In vitro differences between smooth muscle cells derived from varicose veins and normal veins / Y. Xiao, Z. Huang, H. Yin [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2009. – Vol. 50, № 5. – P. 1149-1154.
269. Incidence of chronic venous disease in the Edinburgh Vein Study / L. Robertson, A.J. Lee, C.J. Evans [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 59-67. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2012.05.006.
270. Individualized Venous Thromboembolism Risk Stratification Using the 2005 Caprini Score to Identify the Benefits and Harms of Chemoprophylaxis in Surgical Patients: A Meta-analysis / C.J. Pannucci, L. Swistun, J.K. MacDonald [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2017. – Vol. 265, № 6. – P. 1094-1103. – DOI: 10.1097/SLA.0000000000002126.
271. Inhibition of angiogenesis in lipodermatosclerosis: implication for venous ulcer formation / Y. Herouy, S. Kreis, T. Mueller [et al.] // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2009. – Vol. 24, № 5. – P. 645-651. – DOI: 10.3892/ijmm_00000275.
272. Interventions for great saphenous vein incompetence / J. Whing, S. Nandhra, C. Nesbitt [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2021. – Vol. 8. – Article № CD005624. – DOI: 10.1002/14651858.CD005624.pub4.
273. 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 Morphologica*. – 2007. – Vol. 66, № 3. – P. 185-189.
274. Jones, R.T. Perioperative duplex ultrasound following endothermal ablation of the saphenous vein: is it worthless? / R.T. Jones, L.S. Kabnick // *Journal of Invasive Cardiology*. – 2014. – Vol. 26, № 10. – P. 548-550.

275. Kabnick, L.S. Endovenous heat-induced thrombus (EHIT) at the superficial-deep venous junction: a new post-treatment clinical entity, classification, and potential treatment strategies / L.S. Kabnick // *Vascular*. – 2006. – Vol. 14. – P. 31-32.
276. Kašpar, S. Complications and pitfalls of endovenous laser therapy for varicose veins of lower extremities / S. Kašpar, D. Kašpar // *Rozhledy v Chirurgii*. – 2022. – Vol. 101, № 8. – P. 369-374. – DOI: 10.33699/PIS.2022.101.8.369-374.
277. Katzberg, H.D. Neurogenic muscle cramps / H.D. Katzberg // *Journal of Neurology*. – 2015. – Vol. 262, № 8. – P. 1814-1821. – DOI: 10.1007/s00415-015-7659-x.
278. Klein-Weigel, P. Die Rolle der Perforans-Dissektion im Behandlungskonzept venöser Ulzera—Mythos und Evidenz / P. Klein-Weigel, H. Biedermann, G. Fraedrich // *Vasa*. – 2002. – Vol. 31, № 4. – P. 225-229. – DOI: 10.1024/0301-1526.31.4.225.
279. 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. – DOI: 10.1258/phleb.2011.011030.
280. Kurihara, N. Postoperative Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Endovenous Laser and Radiofrequency Ablation of the Saphenous Vein / N. Kurihara, M. Hirokawa, T. Yamamoto // *Annals of Vascular Diseases*. – 2016. – Vol. 9, № 4. – P. 259-266. – DOI: 10.3400/avd.oa.16-00087.
281. Launois, R. Construction and validation of a quality of life questionnaire in Chronic Lower Limb Venous Insufficiency (CIVIQ) / R. Launois, J. Reboul-Marty, B. Henry // *Quality of Life Research*. – 1996. – Vol. 5. – P. 539-554.
282. Liew, S.C. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases / S.C. Liew, E.D. Gupta // *European Journal of Medical Genetics*. – 2015. – Vol. 58, № 1. – P. 1-10. – DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.
283. Lim, C.S. Pathogenesis of primary varicose veins / C.S. Lim, A.H. Davies // *British Journal of Surgery*. – 2009. – Vol. 96, № 11. – P. 1231-1242.

284. Malgor, R.D. Morbidity and mortality after thermal venous ablations / R.D. Malgor, A.P. Gasparis, N. Labropoulos // *International Angiology*. – 2016. – Vol. 35, № 1. – P. 57-61.
285. Management of chronic venous disease. Clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) / C. Wittens, A.H. Davies, N. Bækgaard [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2015. – Vol. 49, № 6. – P. 678-737.
286. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I / A. Nicolaides, S. Kakkos, N. Bækgaard [et al.] // *International Angiology*. – 2018. – Vol. 37, № 3. – P. 181-254. – DOI: 10.23736/S0392-9590.18.03999-8.
287. Maurins, U. Practical aspects of endovenous laser ablation of varicose veins / U. Maurins. – Riga, 2014.
288. Mazayshvili, K. Early complications of endovenous laser ablation / K. Mazayshvili, S. Akimov // *International Angiology*. – 2019. – Vol. 38, № 2. – P. 96-101. – DOI: 10.23736/S0392-9590.19.04097-5.
289. Midterm results of the surgical treatment of varices by phlebectomy with conservation of a refluxing saphenous vein / P. Pittaluga, S. Chastanet, B. Rea [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2009. – Vol. 50, № 1. – P. 107-118. – DOI: 10.1016/j.jvs.2008.12.067.
290. Molecular Determinants of Chronic Venous Disease: A Comprehensive Review / D. Costa, M. Andreucci, N. Ielapi [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 3. – P. 1928. – DOI: 10.3390/ijms2403192.
291. Monocyte chemoattractant protein-1 induces proliferation and interleukin-6 production in human smooth muscle cells by differential activation of nuclear factor-kappaB and activator protein-1 / C. Viedt, J. Vogel, T. Athanasiou [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2002. – Vol. 22, № 6. – P. 914-920. – DOI: 10.1161/01.atv.0000019009.73586.7f.
292. Monocyte chemoattractant protein 1 plasma concentration in blood from varicose veins decreases under venoactive drug treatment / I. Zolotukhin, O. Golovanova, O.

- Efremova [et al.] // *International Angiology*. – 2022. – Vol. 41. – P. 457-463. – DOI: 10.23736/S0392-9590.22.04940-9.
293. Morbio, A.P. Correlation between the intensity of venous reflux in the saphenofemoral junction and morphological changes of the great saphenous vein by duplex scanning in patients with primary varicosis / A.P. Morbio, M.L. Sobreira, H.A. Rollo // *International Angiology*. – 2010. – Vol. 29, № 4. – P. 323-330.
294. More successful results with less energy in endovenous laser ablation treatment: long-term comparison of bare-tip fiber 980 nm laser and radial-tip fiber 1470 nm laser application / Ü. Arslan, E. Çalık, M. Tort [et al.] // *Annals of Vascular Surgery*. – 2017. – Vol. 45. – P. 166-172.
295. Morrison, N. Comparison of side effects using air and carbon dioxide foam for endovenous chemical ablation / N. Morrison // *Journal of Vascular Surgery*. – 2008. – Vol. 47. – P. 830-836.
296. Nada, M. Endovenous laser therapy versus radiofrequency ablation of the long saphenous vein; analysis of the early postoperative complications / M. Nada, M. Albadraoui, M. Zaki // *The Medical Journal of Cairo University*. – 2022.
297. Newcombe, R.G. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods / R.G. Newcombe // *Statistics in Medicine*. – 1998. – Vol. 17, № 8. – P. 873-890.
298. Nicolaides, A.N. Chronic venous disease and the leukocyte-endothelium interaction: from symptoms to ulceration / A.N. Nicolaides // *Angiology*. – 2005. – Vol. 56, Suppl. 1. – P. S11-S19.
299. Onida, S. CHIVA, ASVAL and related techniques—concepts and evidence / S. Onida, A.H. Davies // *Phlebology*. – 2015. – Vol. 30, Suppl. 2. – P. 42-45. – DOI: 10.1177/0268355515591439.
300. Onida, S. Predicted burden of venous disease / S. Onida, A.H. Davies // *Phlebology*. – 2016. – Vol. 31, Suppl. 1. – P. 74-79. – DOI: 10.1177/0268355516628359.
301. Oxidative stress and prolidase enzyme activity in the pathogenesis of primary varicose veins / İ. Akar, İ. İnce, C. Aslan [et al.] // *Vascular*. – 2018. – Vol. 26, № 3. – P. 315-321.

302. Palfreyman, S.J. A systematic review of compression hosiery for uncomplicated varicose veins / S.J. Palfreyman, J.A. Michaels // *Phlebology*. – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 13-33.
303. Pascarella, L. Microcirculation and venous ulcers: a review / L. Pascarella, G.W.S. Schönbein, J.J. Bergan // *Annals of Vascular Surgery*. – 2005. – Vol. 19, № 6. – P. 921-927.
304. Pathogenesis and etiology of recurrent varicose veins / M. Brake, C.S. Lim, A.C. Shepherd [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2013. – Vol. 57, № 3. – P. 860-868. – DOI: 10.1016/j.jvs.2012.10.102.
305. Pathogenesis of varicose veins—lessons from biomechanics / L. Pfisterer, G. König, M. Hecker [et al.] // *Vasa*. – 2014. – Vol. 43, № 2. – P. 88-99. – DOI: 10.1024/0301-1526/a000335.
306. Perrin, M. Pharmacological Treatment of Primary Chronic Venous Disease: Rationale, Results and Unanswered Questions / M. Perrin, A.A. Ramelet // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2011. – Vol. 41, № 1. – P. 117-125.
307. Phlebotonics for venous insufficiency / M.J. Martinez-Zapata, R.W. Vernooij, D. Simancas-Racines [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2020. – Issue 11. – Article № CD003229. – DOI: 10.1002/14651858.CD003229.pub4.
308. Pittaluga, P. P18-Méthode ASVAL (ablation sélective des varices sous anesthésie locale): principes et résultats préliminaires / P. Pittaluga, B. Rea, R. Barbe // *Journal des Maladies Vasculaires*. – 2005. – Vol. 30, № 4. – P. 44.
309. Pittaluga, P. Persistent incompetent truncal veins should not be treated immediately / P. Pittaluga, S. Chastanet // *Phlebology*. – 2015. – Vol. 30, № 1 Suppl. – P. 98-106. – DOI: 10.1177/0268355515569141.
310. Point-of-care ultrasound in internal medicine: a position paper by the Ultrasound Working Group of the European Federation of Internal Medicine / J. Torres-Macho, T. Aro, I. Bruckner [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 73. – P. 67-71. – DOI: 10.1016/j.ejim.2019.11.016.

311. Polymorphisms in inflammation-related genes and the risk of primary varicose veins in ethnic Russians / A. Shadrina, E. Voronina, M. Smetanina [et al.] // *Immunologic Research*. – 2018. – Vol. 66, № 1. – P. 141-150. – DOI: 10.1007/s12026-017-8981-4.
312. Polymorphisms in the MTHFR and MTR genes and the risk of varicose veins in ethnical Russians / A. Shadrina, K. Sevost'ianova, A. Shevela [et al.] // *Biomarkers*. – 2016. – Vol. 21, № 7. – P. 619-624.
313. Polymorphisms of genes involved in inflammation and blood vessel development influence the risk of varicose veins / A. Shadrina, Y. Tsepilov, M. Smetanina [et al.] // *Clinical Genetics*. – 2018. – Vol. 94, № 2. – P. 191-199. – DOI: 10.1111/cge.13362.
314. Potential risk factors for varicose veins with superficial venous reflux / N.S. Kapısız, T.U. Kulaođlu, T. Fen [et al.] // *International Journal of Vascular Medicine*. – 2014. – Article ID 531689. – DOI: 10.1155/2014/531689.
315. Prevalence and incidence of venous leg ulcers – A systematic review and meta-analysis / S. Probst, C. Saini, G. Gschwind [et al.] // *International Wound Journal*. – 2023. – Vol. 20, № 9. – P. 3906-3921. – DOI: 10.1111/iwj.14272.
316. Prevalence and risk factors for chronic venous disease in the general Russian population / I.A. Zolotukhin, E.I. Seliverstov, Y.N. Shevtsov [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2017. – Vol. 54, № 6. – P. 752-758.
317. Prevalence and risk factors of varicose veins in lower extremities: Mini-Finland health survey / T. Sisto, A. Reunanen, J. Laurikka [et al.] // *European Journal of Surgery*. – 1995. – Vol. 161, № 6. – P. 405-414.
318. Prevalence of varicose veins among nurses in different departments in Jazan public hospitals, Saudi Arabia: a cross-sectional study / S.A. Ali, W.K. Najmi, F.M. Hakami [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 4. – Article № e24462.
319. 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 [et al.] // *Journal of Epidemiology and Community Health*. – 1999. – Vol. 53. – P. 149-153. – DOI: 10.1136/jech.53.3.149.
320. 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 [et al.]

// Journal of Vascular Surgery. – 2004. – Vol. 40, № 4. – P. 650-659. – DOI: 10.1016/j.jvs.2004.07.025.

321. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / M.K. Gould, D.A. Garcia, S.M. Wren [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 141, № 2 Suppl. – P. e227S-e277S. – DOI: 10.1378/chest.11-2297.

322. Primary varicose veins: the saphenofemoral junction, distribution of varicosities and patterns of incompetence / D.G. Cooper, C.C. Hillman, D.C. Johnson [et al.] // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2003. – Vol. 25, № 1. – P. 53-59.

323. Prospective comparative cohort study evaluating incompetent great saphenous vein closure using radiofrequency-powered segmental ablation or 1470-nm endovenous laser ablation with radial-tip fibers (Varico 2 study) / J.A. Lawson, S.A. Gauw, C.J. van Vlijmen [et al.] // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2018. – Vol. 6, № 1. – P. 31-40. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2017.06.016.

324. Prospective comparative study of different endovenous thermal ablation systems for treatment of great saphenous vein reflux / C. Karathanos, K. Spanos, K. Batzalexis [et al.] // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 660-668. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2020.10.008.

325. 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. – DOI: 10.1258/phleb.2012.012s19.

326. Rabe, E. Epidemiologie der chronischen Venenkrankheiten / E. Rabe, G. Berboth, F. Pannier // Wiener Medizinische Wochenschrift. – 2016. – Vol. 166, № 9-10. – P. 260-263. – DOI: 10.1007/s10354-016-0465-y.

327. Raffles, A. Screening: evidence and practice / A. Raffles, A. Mackie, J.A. Muir Gray. – 2nd edition. – Oxford: Oxford University Press, 2019.

328. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation and stripping of the great saphenous vein with clinical and duplex outcome after 5 years / L.H. Rasmussen,

- M. Lawaetz, L. Bjoern [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2013. – Vol. 58, № 2. – P. 421-426. – DOI: 10.1016/j.jvs.2012.12.048.
329. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins / L.H. Rasmussen, M. Lawaetz, L. Bjoern [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2011. – Vol. 98, № 8. – P. 1079-1087. – DOI: 10.1002/bjs.7555.
330. Randomized clinical trial of endovenous laser ablation versus steam ablation (LAST trial) for great saphenous varicose veins / R.R. Van den Bos, W.S. Malskat, M.G. De Maeseneer [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2014. – Vol. 101, № 9. – P. 1077-1083. – DOI: 10.1002/bjs.9580.
331. Recurrence of varicose veins after endovenous ablation of the great saphenous vein in randomized trials / T.F. O'Donnell, E.M. Balk, M. Dermody [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 97-105. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2014.11.004.
332. Recurrent varices after surgery (REVAS), a consensus document / M.R. Perrin, J.J. Guex, C.V. Ruckley [et al.] // *Cardiovascular Surgery*. – 2000. – Vol. 8, № 4. – P. 233-245.
333. Reduced growth of dermal fibroblasts from chronic venous ulcers can be stimulated with growth factors / A.C. Stanley, H.Y. Park, T.J. Phillips [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 1997. – Vol. 26, № 6. – P. 994-1001.
334. Relationships between symptoms and venous disease: The San Diego population study / R.D. Langer, E. Ho, J.O. Denenberg [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2005. – Vol. 165, № 12. – P. 1420-1424. – DOI: 10.1001/archinte.165.12.1420.
335. Response to IL-6 trans- and IL-6 classic signalling is determined by the ratio of the IL-6 receptor α to gp130 expression: fusing experimental insights and dynamic modelling / H. Reeh, N. Rudolph, U. Billing [et al.] // *Cell Communication and Signaling*. – 2019. – Vol. 17, № 1. – Article № 46. – DOI: 10.1186/s12964-019-0356-0.
336. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement / B. Eklof, R.B. Rutherford, J.J. Bergan [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2004. – Vol. 40, № 6. – P. 1248-1252. – DOI: 10.1016/j.jvs.2004.09.027.

337. Risk factors for chronic venous insufficiency: a dual case-control study / T.E. Scott, W.W. LaMorte, D.R. Gorin [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 1995. – Vol. 22, № 5. – P. 622-628. – DOI: 10.1016/s0741-5214(95)70050-1.
338. Robertson, L. Epidemiology of chronic venous disease / L. Robertson, C. Evans, F.G. Fowkes // *Phlebology*. – 2008. – Vol. 23, № 3. – P. 103-111. – DOI: 10.1258/phleb.2007.007061.
339. Rogers, M.S. Common polymorphisms in angiogenesis / M.S. Rogers, R.J. D'Amato // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. – 2012. – Vol. 2, № 11. – P. a006510. – DOI: 10.1101/cshperspect.a006510.
340. Role of saphenous vein wall in the pathogenesis of primary varicose veins / M.A. Elsharawy, M.M. Naim, E.M. Abdelmaguid [et al.] // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 6, № 2. – P. 219-224.
341. Safety and efficacy of mild compression (18-25 mmHg) therapy in patients with diabetes and lower extremity edema / S.C. Wu, R.T. Crews, B. Najafi [et al.] // *Journal of Diabetes Science and Technology*. – 2012. – Vol. 6, № 3. – P. 641-647.
342. Same site recurrence is more frequent after endovenous laser ablation compared with high ligation and stripping of the great saphenous vein: 5 year results of a randomized clinical trial (RELACS Study) / K. Rass, N. Frings, P. Glowacki [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2015. – Vol. 50, № 5. – P. 648-656. – DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.07.020.
343. Screening programmes: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm / WHO Regional Office for Europe. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2020. – Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
344. Selective loss of extracellular matrix proteins is linked to biophysical properties of varicose veins assessed by ultrasonography / C. Jeanneret, T. Baldi, S. Hailemariam [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2007. – Vol. 94, № 4. – P. 449-456.
345. Serum concentration of procoagulant, endothelial and oxidative stress markers in early primary varicose veins / A. Yasim, M. Kilinc, M. Aral [et al.] // *Phlebology*. – 2008. – Vol. 23, № 1. – P. 15-20. – DOI: 10.1258/phleb.2007.007014.

346. SF-36 health survey: manual and interpretation guide / J.E. Ware, K.K. Snow, M. Kosinski [et al.]. – Boston: The Health Institute, New England Medical Center, 1993.
347. Simka, M. Hypothetical molecular mechanisms by which local iron overload facilitates the development of venous leg ulcers and multiple sclerosis lesions / M. Simka, Z. Rybak // *Medical Hypotheses*. – 2008. – Vol. 71, № 2. – P. 293-297. – DOI: 10.1016/j.mehy.2008.02.009.
348. Smooth muscle cell hypertrophy in varicose veins is associated with expression of estrogen receptor- β / M.W.M. Knaapen, P. Somers, H. Bortier [et al.] // *Journal of Vascular Research*. – 2005. – Vol. 42, № 1. – P. 8-12.
349. Srivatsa S.S. The relative roles of power, linear endovenous energy density, and pullback velocity in determining short-term success after endovenous laser ablation of the truncal saphenous veins / S.S. Srivatsa, S. Chung, V. Sidhu // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 90-97. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2018.07.018.
350. Study of association of varicose veins and inflammation by inflammatory markers / S.K. Tiwary, A. Kumar, S.P. Mishra [et al.] // *Phlebology*. – 2020. – Vol. 35, № 9. – P. 679-685. – DOI: 10.1177/0268355520932410.
351. Stvrtinova, V. Prevalence of varicose veins of the lower limbs in the women working at a department store / V. Stvrtinova, J. Kolesar, G. Wimmer // *International Angiology*. – 1991. – Vol. 10. – P. 2-5.
352. Sushkou S.A. Expression of the proinflammatory marker CD34 in varicose leg veins / S.A. Sushkou, I.V. Samsonava, M.M. Galishevich // *Phlebologie*. – 2015. – Vol. 44, № 1. – P. 19-23.
353. Systematic review on the incidence and management of endovenous heat-induced thrombosis following endovenous thermal ablation of the great saphenous vein / D.A. Healy, M. Twyford, T. Moloney [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2021. – Vol. 9, № 5. – P. 1312-1320.e10. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2021.02.006.

354. Teter, K.A. Endovenous laser ablation: a comprehensive review / K.A. Teter, L.S. Kabnick, M. Sadek // *Phlebology*. – 2020. – Vol. 35, № 9. – P. 656-662. – DOI: 10.1177/0268355520937619.
355. TGF- β 1 in vascular wall pathology: Unraveling chronic venous insufficiency pathophysiology / P. Serralheiro, A. Soares, C.M.C. Almeida [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – Vol. 18, № 12. – Article № 2534.
356. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards / F. Lurie, M. Passman, M. Meisner [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2020. – Vol. 8, № 3. – P. 342-352. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.12.075.
357. The 2022 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society Clinical Practice Guidelines for the Management of Varicose Veins of the Lower Extremities. Part I. Duplex Scanning and Treatment of Superficial Truncal Reflux: Endorsed by the Society for Vascular Medicine and the International Union of Phlebology / P. Gloviczki, P.F. Lawrence, S.M. Wasan [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2023. – Vol. 11, № 2. – P. 231-261.e6. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2022.09.004.
358. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society Clinical Practice Guidelines for the Management of Varicose Veins of the Lower Extremities. Part II: Endorsed by the Society of Interventional Radiology and the Society for Vascular Medicine / P. Gloviczki, P.F. Lawrence, S.M. Wasan [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2024. – Vol. 12, № 1. – P. 101670. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2023.08.011.
359. The aetiology and influence of age and gender on the development of advanced chronic venous insufficiency in the population of patients of semi-urban county outpatient vascular clinic in Poland / L. Dzieciuchowicz, Z. Krasiński, K. Motowidło [et al.] // *Phlebology*. – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 56-61.
360. 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, A.J. Comerota, M.C. Dalsing [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2011. – Vol. 53, № 5 Suppl. – P. 2S-48S. – DOI: 10.1016/j.jvs.2011.01.079.
361. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials / J.P. Higgins, D.G. Altman, P.C. Gøtzsche [et al.] // *BMJ*. – 2011. – Vol. 343. – P. d5928. – DOI: 10.1136/bmj.d5928.
362. The effect of pressure-induced mechanical stretch on vascular wall differential gene expression / M.A. Anwar, J. Shalhoub, C.S. Lim [et al.] // *Journal of Vascular Research*. – 2012. – Vol. 49, № 6. – P. 463-478.
363. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins / J.L. Beebe-Dimmer, J.R. Pfeifer, J.S. Engle, D. Schottenfeld // *Annals of Epidemiology*. – 2005. – Vol. 15, № 3. – P. 175-184. – DOI: 10.1016/j.annepidem.2004.05.015.
364. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study / F.N. Brand, A.L. Dannenberg, R.D. Abbott [et al.] // *American Journal of Preventive Medicine*. – 1988. – Vol. 4, № 2. – P. 96-101.
365. The genetic constituent of varicose vein pathogenesis as a key for future treatment option development / M.A. Smetanina, A.I. Shevela, K.A. Gavrilov, M.L. Filipenko // *Vessel Plus*. – 2021. – Vol. 5. – Article 19. – DOI: 10.20517/2574-1209.2021.17.
366. The inflammatory reaction during chronic venous disease of lower limbs / D. Ojdana, K. Safiejko, A. Lipska [et al.] // *Folia Histochemica et Cytobiologica*. – 2009. – Vol. 47, № 2. – P. 185-189.
367. The overlapping of local iron overload and HFE mutation in venous leg ulcer pathogenesis / P. Zamboni, M. Izzo, S. Tognazzo [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2006. – Vol. 40, № 10. – P. 1869-1873. – DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.01.026.
368. The prevalence of hyperhomocysteinemia, methylene tetrahydrofolate reductase C677T mutation, and vitamin B12 and folate deficiency in patients with chronic venous insufficiency / R.C. Sam, P.J. Burns, S.D. Hobbs [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2003. – Vol. 38, № 5. – P. 904-908. – DOI: 10.1016/s0741-5214(03)00923-6.

369. The role of endoplasmic reticulum stress in endothelial dysfunction induced by homocysteine thiolactone / S.C. Wu, X. Gao, S. Yang [et al.] // *Fundamental & Clinical Pharmacology*. – 2015. – Vol. 29, № 3. – P. 252-259. – DOI: 10.1111/fcp.12101.
370. The role of vitamin B12 in fasting hyperhomocysteinemia and its interaction with the homozygous C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene. A case-control study of patients with early-onset thrombotic events / A. D'Angelo, A. Coppola, P. Madonna [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2000. – Vol. 83, № 4. – P. 563-570.
371. The sural nerve: sonographic anatomy, variability and relation to the small saphenous vein in the setting of endovenous thermal ablation / O. Rodriguez-Acevedo, K. Elstner, A. Zea [et al.] // *Phlebology*. – 2017. – Vol. 32, № 1. – P. 49-54. – DOI: 10.1177/0268355516639570.
372. The trends in venous thromboembolism occurrence and prevention after minimally invasive varicose vein surgery / K. Lobastov, M. Shaldina, A. Matveeva [et al.] // *Phlebology*. – 2023. – Published online November 20. – DOI: 10.1177/02683555231217364.
373. Thermal damage of the inner vein wall during endovenous laser treatment: key role of energy absorption by intravascular blood / T.M. Proebstle, M. Sandhofer, A. Kargl [et al.] // *Dermatologic Surgery*. – 2002. – Vol. 28, № 7. – P. 596-600.
374. Thermography of lower limbs varicose veins: mathematical modeling / L.V. Zhorina, E.V. Uspenskaya, D.A. Kholodilin [et al.] // *Proceedings of the 2023 IEEE Ural-Siberian Conference on Computational Technologies in Cognitive Science, Genomics and Biomedicine (CSGB)*. – IEEE, 2023. – P. 79-84.
375. Updated terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document / B. Eklof, M. Perrin, K. Delis [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2009. – Vol. 49, № 2. – P. 498-501. – DOI: 10.1016/j.jvs.2008.09.014.
376. Varicose veins of the lower limbs and venous capacitance in postmenopausal women: relationship with obesity / A. Iannuzzi, S. Panico, A.V. Ciardullo [et al.] //

Journal of Vascular Surgery. – 2002. – Vol. 36, № 5. – P. 965-968. – DOI: 10.1067/mva.2002.128315.

377. Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor-kappa B activation in endothelial cells / I. Kim, S.O. Moon, S.H. Kim [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2001. – Vol. 276, № 10. – P. 7614-7620.

378. Venous symptoms: the SYM Vein Consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum / M. Perrin, B. Eklof, A. van Rij [et al.] // International Angiology. – 2016. – Vol. 35, № 4. – P. 374-398.

379. Venous thromboembolism complications after endovenous laser ablation for varicose veins and role of duplex ultrasound scan / H. Nemoto, M. Mo, T. Ito [et al.] // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2019. – Vol. 7, № 6. – P. 817-823. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.06.014.

380. Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins / G.H. Clarke, S.N. Vasdekis, J.T. Hobbs [et al.] // Surgery. – 1992. – Vol. 111, № 4. – P. 402-408.

381. Wali, M.A. Smooth muscle changes in varicose veins: an ultrastructural study / M.A. Wali, R.A. Eid // Journal of Smooth Muscle Research. – 2001. – Vol. 37, № 5-6. – P. 123-135. – DOI: 10.1540/jsmr.37.123.

382. Ware, J.E. SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual / J.E. Ware, M. Kosinski, S.D. Keller. – Boston: The Health Institute, New England Medical Center, 1994.

383. Weighted gene co-expression network analysis for RNA-sequencing data of the varicose veins transcriptome / J. Zhang, Q. Nie, C. Si [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2019. – Vol. 10. – P. 278. – DOI: 10.3389/fphys.2019.00278.

384. Widmer, L.K. Peripheral venous disorders. Prevalence and socio-medical importance. Observations in 4529 apparently healthy persons: Basle III study / L.K. Widmer. – Bern: Hans Huber, 1978. – P. 1-90.

385. Wilson, J.M.G. Principles and practice of screening for disease / J.M.G. Wilson, G. Jungner. – Geneva: World Health Organization, 1968.

386. Winterborn, R.J. Causes of varicose vein recurrence: late results of a randomized controlled trial of stripping the long saphenous vein / R.J. Winterborn, C. Foy, J.J. Earnshaw // *Journal of Vascular Surgery*. – 2004. – Vol. 40, № 4. – P. 634-639.
387. Yeh, P. Restless legs syndrome: a comprehensive overview on its epidemiology, risk factors, and treatment / P. Yeh, A.S. Walters, J.W. Tsuang // *Sleep and Breathing*. – 2012. – Vol. 16, № 4. – P. 987-1007. – DOI: 10.1007/s11325-011-0606-x.