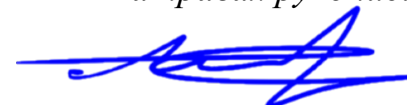


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Аракелян Амаля Гагиковна

**Ультразвуковая облитерация вен на животной модели
(экспериментальное исследование)**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Гавриленко Александр Васильевич

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Причины возникновения варикозной болезни вен нижних конечностей.....	12
1.2 Современное видение проблемы варикозной болезни вен нижних конечностей.....	14
1.3 Обзор современных существующих методов лечения варикозной болезни вен нижних конечностей.....	15
1.3.1 Методы химической облитерации	15
1.3.1.1 Склеротерапия	15
1.3.1.2 Цианакрилатная клеевая облитерация.....	16
1.3.2 Методы тепловой облитерации.....	17
1.3.2.1 Эндовазальная лазерная облитерация	17
1.3.2.2 Радиочастотная облитерация.....	18
1.3.2.3 Эндовазальная паровая облитерация	19
1.3.2.4 Эндовазальная микроволновая облитерация	19
1.3.3 Комбинированные методы	20
1.4 Сравнительный анализ эндовазальных методов лечения варикозной болезни вен нижних конечностей	20
1.5 Преимущества низкочастотного ультразвука в лечении варикозной болезни вен нижних конечностей	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	30
2.1 Общая структура эксперимента	30
2.2 Аппарат ультразвуковой внутрисосудистой системы и его технические параметры.....	31
2.3 Физико-химические характеристики ультразвукового воздействия на венозную стенку (механический, химический, тепловой)	32
2.4 Экспериментальная часть <i>in vivo</i>	33
2.4.1 Набор животных для исследования	33

2.4.2 Процедура выполнения ультразвуковой облитерации вен	34
2.4.3 Оценка энергетических параметров ультразвуковой облитерации.....	36
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
3.1 Термическое воздействие низкочастотного ультразвука	43
3.2 Механическое воздействие низкочастотного ультразвука.....	44
3.3 Химическое воздействие низкочастотного ультразвука	44
3.4 Метод ультразвукового склерозирования вен нижних конечностей	45
3.4.1 Экспериментальное исследование ультразвуковой склерооблитерации большой подкожной вены нижних конечностей человека.....	46
3.5 Структура венозной стенки после различных режимов воздействия	49
3.6 Оценка структурных изменений венозной стенки в результате экспериментального исследования ультразвукового склерозирования большой подкожной вены.....	54
3.7 Оценка изменений сосудистой стенки в результате ультразвуковой облитерации на животной модели	57
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	61
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	65
ВЫВОДЫ	69
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	70
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	71
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	72

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК) – распространенное заболевание сосудистой системы: по статистическим данным, ею страдает половина взрослого населения [7]. Данное заболевание также распространено среди людей трудоспособного возраста. Прогрессирование и декомпенсация хронической венозной недостаточности (ХВН) способствуют ухудшению качества жизни [8]. Принимая во внимание распространенность хронических заболеваний вен (ХЗВ) и ухудшение качества жизни пациентов, выбор наиболее эффективного метода лечения продолжает оставаться достаточно актуальным и по сей день [45]. Это объясняется высокой распространенностью заболевания и его перманентным течением. Экономические потери, связанные с этим, делают ВБВНК актуальной с точки зрения социально-экономических аспектов [85].

Долгое время «золотым стандартом» в лечении ВБВНК оставалась открытая операция. Однако данный метод связан с продолжительным периодом реабилитации, косметическими дефектами и рядом осложнений, а также необходимостью использования спинальной анестезии, что послужило причиной разработки и внедрения эндовазальных методов лечения [87]. Более 20 лет в хирургическую практику внедрены термические и химические эндовазальные методы лечения, которые можно проводить под местной анестезией в амбулаторных условиях. Исследования показали, что данные методы не требуют больших экономических затрат [141]. Эндовазальные методы лечения ВБВНК высокоэффективны, безопасны, эквивалентны или превосходят классический метод лечения [44]. После проведенного лечения у пациентов отмечается нивелирование симптомов ХВН и заметно улучшается качество жизни [1].

В настоящее время передовые малоинвазивные методы лечения, заменяющие традиционные хирургические операции, достаточно радикальны и превосходят в эстетическом восприятии конечного результата [78].

Использование малоинвазивных методов лечения ВБВНК положительно влияет на качество жизни пациентов как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периодах [136]. Эндовазальные методы лечения ВБВНК имеют ряд преимуществ и недостатков и не являются универсальными. Нет однозначно лучшего метода лечения, необходим поиск новых методов хирургического лечения и персонализированный подход для каждого пациента [33].

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на наличие множества эндовазальных методов лечения варикозной болезни вен нижних конечностей и большого количества публикаций по вопросам лечения, многие аспекты и по сей день остаются дискуссионными [44]. Однако большинство малоинвазивных методов лечения высокоэффективны и рентабельны [97], что обуславливает необходимость изучения этой проблемы и внедрения новых современных методов лечения, в том числе и с применением низкочастотного ультразвука. В Российской Федерации применение низкочастотного ультразвука стартовало в конце XX века с рекомендаций по использованию ультразвукового метода для удаления атеросклеротических бляшек [40]. На сегодняшний день малоинвазивные методы лечения с использованием ультразвука широко применяются в клинической практике для лечения хирургических заболеваний [65, 183].

Применение ультразвуковой облитерации в качестве нового подхода в лечении варикозной болезни вен нижних конечностей позволит объединить преимущества механической, термической и химической облитерации, что обеспечит комплексное воздействие на венозную стенку.

На данный момент ведутся научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы (НИОКР) в рамках гражданско-правового договора № 882-ЭА-23-НИР на выполнение научно-исследовательской работы «Разработка технологических решений для ультразвуковой абляции варикозно-расширенных

вен нижних конечностей» для нужд ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». Объектами научно-исследовательской работы (НИР) являются технологические решения для ультразвуковой облитерации варикозно расширенных вен нижних конечностей. Разрабатываемый аппарат в прогнозируемом будущем будет предназначен для внутрисосудистого лечения (облитерации) варикозно расширенных подкожных вен нижних конечностей при помощи ультразвукового воздействия. Показанием к применению аппарата является варикозная болезнь в бассейне большой и малой подкожных вен.

Цель и задачи исследования

Разработать новый способ хирургической облитерации вен с использованием низкочастотного ультразвука на животной модели.

Задачи исследования:

1. Изучить физико-химические характеристики ультразвукового воздействия на венозную стенку (механическое, химическое, термическое).
2. Определить структурные изменения венозной стенки в результате применения ультразвукового склерозирования больших подкожных вен, изъятых после выполнения комбинированной флебэктомии.
3. Определить возможность облитерации вен путем воздействия низкочастотным ультразвуком на животной модели.
4. Определить перспективность ультразвукового воздействия как способа облитерации вен.

Научная новизна

Разработанная ультразвуковая внутрисосудистая система для облитерации вен совмещает в себе несколько механизмов воздействия: термический, механический и химический.

Установлено, что физико-химические характеристики ультразвуковой облитерации аккумулируют воздействие на венозную стенку посредством совмещения механизмов термической, механической и химической облитерации.

Опробован метод ультразвуковой облитерации, обусловленный повреждением всех слоев венозной стенки, что подтверждено морфологическими изменениями в результатах гистологического исследования. Выявлена и установлена по результатам экспериментального исследования на животной модели возможность ультразвуковой облитерации вен.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты данного исследования подтверждают возможности прогнозируемого применения низкочастотной ультразвуковой облитерации в качестве альтернативного и нового метода лечения варикозной болезни вен нижних конечностей, позволяющего выполнять одновременное механическое, термическое и химическое воздействие на венозную стенку. На основе проведенного исследования определены технологические параметры для ультразвуковой облитерации вен на животной модели. Показано, что использование низкочастотного ультразвука эффективно и безопасно, что подтверждено результатами гистологических исследований.

Разработанный протокол ультразвуковой облитерации и полученные данные экспериментального исследования на животной модели позволят в дальнейшем перейти к клиническим исследованиям после получения этического и научного одобрения планирования и проведения исследований с участием человека.

Методология и методы исследования

В данной диссертационной работе используются методы эмпирического наблюдения и статистического анализа. Данная работа выполнена как экспериментальное исследование.

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты использования эндовазальных методов лечения варикозной болезни вен нижних конечностей сопоставимы в ближайшем и отдаленном периодах. Однако имеющиеся осложнения, рецидивы и высокая себестоимость некоторых эндовазальных методов лечения диктуют необходимость разработки альтернативного метода лечения.

2. Предложенный метод ультразвуковой облитерации позволяет совместить в себе три механизма воздействия: термический, механический и химический.

3. При длительном наблюдении метод низкочастотного ультразвукового воздействия приводит к облитерации вен на животной модели.

4. По совокупности данных: физико-химические характеристики ультразвукового воздействия, полученные в ходе экспериментального исследования, могут являться новым оптимальным методом лечения варикозной болезни вен нижних конечностей в прогнозируемом будущем и рекомендуются для прохождения клинических исследований на человеке.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют пунктам паспорту научной специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия: пункт 1 – этиология заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем; пункт 2 – патогенез заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем; пункт 3 – эпидемиология заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем; пункт 7 – хирургическое, включая эндоваскулярное, лечение заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем.

Степень достоверности и апробация результатов

Представленные результаты, научные положения, выводы и рекомендации получены при экспериментальном исследовании, выполненном на базе вивария ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова. Применяемые методы соответствуют поставленным задачам, а изложенные положения, выводы и рекомендации обоснованы. Результаты проведенного исследования использованы в учебной работе на кафедре Госпитальной хирургии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Степень достоверности полученных данных подтверждается дизайном исследования и оценкой эффективности при помощи гистологического и статистического анализа.

Апробация состоялась 11 апреля 2025 г. на заседании кафедры госпитальной хирургии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова.

Основные положения и результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях:

1. «Перспективы использования низкочастотного ультразвука совместно с химическими методами облитерации подкожных вен нижних конечностей». Саврасов Г.В., Гавриленко А.В., Борде А.С., Аракелян А.Г., Иванова А.Г. XXXV Международная конференция «Внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию» (21–23 июня 2019 г., Санкт-Петербург).
2. «Результаты после ультразвуковой облитерации варикозно расширенных вен». Гавриленко А.В., Саврасов Г.В., Аракелян А.Г., Борде А.С., Вахратьян П.Е. XXXVI Международная конференция «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии» (17–19 сентября 2021 г., Казань).
3. «Оценка морфологических изменений венозной стенки в результате облитерации с применением низкочастотного внутрисосудистого

ультразвука в животной модели». Гавриленко А.В., Вахратьян П.Е., Аракелян А.Г., Борде А.С., Иванова Е.И., Щукин С.И., Самородов А.В., Саврасов Г.В. XXIX Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов (26–29 ноября 2023 г., Москва).

4. «Действие низкочастотного эндоваскулярного ультразвука на венозную стенку». Гавриленко А.В., Вахратьян П.Е., Аракелян А.Г., Борде А.С., Иванова Е.И., Щукин С.И., Самородов А.В., Саврасов Г.В. XV научно-практическая конференция Ассоциации флебологов России «Актуальные вопросы флебологии» (23–24 мая 2024 г., Санкт-Петербург).

Личный вклад автора

Автор самостоятельно выполнял ультразвуковую облитерацию на животной модели. Автор освоил методы, использованные в работе, осуществил обработку и анализ полученных данных, им были сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Результаты исследования нашли отражение в научных публикациях и были представлены в докладах на научно-практических конференциях.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, PubMed), 1 иная публикация.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 96 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения результатов исследования), заключения, выводов и

практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 18 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 197 библиографических источников, в том числе 62 отечественные и 135 иностранных публикаций.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Причины возникновения варикозной болезни вен нижних конечностей

Варикозное расширение вен нижних конечностей – это распространенное полиэтиологическое заболевание, патологические изменения при котором обусловлены наличием рефлюкса, провоцирующего венозную недостаточность [173].

Важным фактором в патофизиологии варикозного расширения (ВР) является слабость венозной стенки. По мнению Jin Y и соавт., в патогенезе возникновения ВБВНК превалирующую роль играет генетический аспект. Внеклеточный матрикс, состоящий из коллагена, эластина, протеогликанов, клеточных компонентов и гликопротеинов, при деградации нарушает гомеостаз венозной системы, тем самым возникает ВР. Генетические вариации COL1A2 (коллаген α -2 типа I) могут стимулировать возникновение хронической венозной недостаточности посредством регуляции опосредованной мРНК-382 [80]. Индуцирование активации эндотелиальных клеток приводит к высвобождению медиаторов воспаления и факторов роста с последующей инфильтрацией венозной стенки и повреждением компонентов внеклеточного матрикса. Факторы роста усиливают пролиферацию гладкомышечных клеток, их миграцию и последующую дифференцировку в синтетический фенотип, что приводит к формированию неоинтимы [145].

В патогенезе ВР важную роль играет аномальное соотношение коллагена и эластина, а также утрата стандартной коллагеново-эластической решетки. При данной патологии наблюдается интенсивный коллагеноз и деформация эластических волокон [190]. Кроме того, доказано, что к ремоделированию сосудистой стенки приводит эндотелиальная дисфункция и травматизация ее лейкоцитами [38].

В своем исследовании Miguel G. пишет о том, что ген FOXC2 кодирует фактор транскрипции, который регулирует развитие лимфатической и венозной системы [180]. Мутации в гене FOXC2 специфичны и связаны с ангиогенезом, что

доказано клиническими исследованиями [148]. Raffaele Serra провел исследование с точным определением фенотипа каждого члена семьи со взятием образца крови для извлечения ДНК с последующей оценкой генеалогических древ. Было выявлено, что у всех пациентов с аутосомно-доминантным способом наследования с неполной пенетрантностью имеются субъективные симптомы ХВН; ВР было связано с маркером D16S520 на хромосоме 16q24, что объясняет связь с FOXC2 [64]. В исследовании Paolo Zamboni et al. выявил специфичность гена C282Y (аллеля rs1800562 A) в прогнозировании развития трофической язвы (98%, ДИ 95%, 92,8–99,7) [121]. Гаврилов К.А. и соавт. провели обзор исследований, связанных с молекулярным патогенезом варикозной болезни вен нижних конечностей за последние 5 лет, в котором была описана неоспоримая связь генетических маркеров заболевания, таких как MCP-1, MMPs/TIMPs, COL1A1, VEGF, DPYSL2, COL1A2, COL3A1, HSP90, ILK, MGP, PIEZO1, POU2F, TGF- β 1, VEGFA, VEGFR, FGF1, VSTM2L, FGFR, BAT1, ER- β , FPN1, IL-1, MTHFR, TNF- α [24].

Еще одним фактором, предрасполагающим к возникновению варикозного расширения, является ожирение, которое способствует развитию симптомов хронических заболеваний вен. Хирургическое лечение ВБВНК неэффективно при наличии морбидного ожирения [56].

Исследования показали, что распространенность варикозной болезни у женского пола выше, чем у мужского [111]. Кроме того, установлена связь между ВБВНК и беременностью, которая является одной из причин развития хронической венозной недостаточности. Матка, увеличиваясь, препятствует венозному оттоку, также воздействие гормонов, синтезируемых плацентой, негативно влияет на сосудистую стенку [57].

1.2 Современное видение проблемы варикозной болезни вен нижних конечностей

Варикозная болезнь вен нижних конечностей – это перманентное состояние, характеризующееся прогрессирующим и усилением субъективных симптомов ХВН. Проявления ВБВНК наблюдаются у 60% населения разных стран мира [60]. Согласно данным ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ, в 2022 году общая и первичная заболеваемость варикозной болезнью вен нижних конечностей увеличилась на 0,7% и 1,7% соответственно. Общая заболеваемость составила 778,9 случаев на 100 тысяч населения, а первичная – 140,9 случаев на 100 тысяч населения. В 2022 году количество проведенных операций возросло на 15,5% по сравнению с 2021 годом [41].

Первостепенной весомой проблемой является медико-социальный аспект, вызванный снижением качества жизни у пациентов трудоспособного возраста с развитием хронической венозной недостаточности и возможным рецидивом [172].

ВБВНК часто приводит к серьезным осложнениям, таким как трофические нарушения, тромбофлебит поверхностных вен, тромбоз глубоких вен и ТЭЛА; лечение необходимо для предотвращения этих осложнений [2, 28, 29, 36, 186]. Выбор метода вмешательства и определение тяжести заболевания основаны на клинических проявлениях и результатах неинвазивных диагностических процедур [8]. Хирургическое лечение рекомендуется пациентам с ХЗВ С2 по СЕАР, наличием проявлений ХВН и субъективных симптомов ВБВНК [8].

После проведенного хирургического лечения пациенты отмечают улучшение качества жизни, уменьшение субъективных симптомов ХЗВ и улучшение внешнего вида нижних конечностей [1, 20, 114].

Учитывая достижения современной медицины и успешность лечения ВБВНК, данная патология продолжает оставаться одной из самых распространенных. Не существует единого мнения об этиологии и патогенезе заболевания [6]. Несмотря на проведенное радикальное лечение, большой проблемой остается рецидив и прогрессирующее заболевание [9, 88].

1.3 Обзор современных существующих методов лечения варикозной болезни вен нижних конечностей

1.3.1 Методы химической облитерации

1.3.1.1 Склеротерапия

Склеротерапия – это процедура, при которой в просвет вены вводится веносклерозирующее средство, приводящее к химическому ожогу с последующей облитерацией просвета вены [4, 14, 132]. Наиболее распространенными склерозирующими препаратами при лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей являются полидоканол, гипертонический солевой раствор, тетрадецилсульфат натрия и глицерин [169].

Данные препараты способствуют повреждению эндотелия [4]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований и когортных исследований по изучению эффективности пенной склеротерапии под ультразвуковым контролем для лечения варикозного расширения вен нижних конечностей показал успех данной манипуляции, который составил 78% [74]. Склеротерапия – малоинвазивный, эффективный и экономически выгодный метод лечения ВБВНК, который сопряжен с рядом осложнений [170]. Немецкое общество врачей-флебологов выделило ряд грозных осложнений при выполнении склеротерапии: анафилактический шок, обширный некроз тканей, некроз кожи и медикаментозная эмболизация кожных покровов, нарушение зрения, головная боль, мигрень, инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоз глубоких вен и эмболия легких, тромбофлебит поверхностных вен, повреждение двигательных нервов, гиперпигментация и телеангиэктатическое матирование [171]. Частота реканализаций при данной процедуре может достигать 59,4%. Пациентам требуется повторная склерооблитерация либо хирургическое лечение [50].

1.3.1.2 Цианакрилатная клеевая облитерация

Цианакрилатная клеевая облитерация (ЦКО) – нетермический нетумесцентный метод лечения ВБВНК [61]. Процедура ЦКО заключается в окклюзии просвета варикозно расширенной вены цианакрилатным клеем (биоклеем) [26]. На данный момент имеется значительный объем клинических данных и опубликованных результатов масштабных исследований о применении ЦКО [51, 91, 115].

Двумя наиболее используемыми системами являются VenaSeal Closure System (VSCS) (Medtronic Plc) и VenaBlock Venous Closure System (Invamed, Ankara, Turkey) [112]. Выполнение цианакрилатной эмболизации сопряжено с рядом нежелательных явлений: флебитическая реакция кожи, тромбофлебитом притоков, гранулам мягких тканей, миграцией клея и, как следствие, тромбозом глубоких вен [62]. Патогистологический анализ подкожных вен через 5,5 лет показал облитерацию просвета коллагенизированной зрелой волокнистой тканью и остатками полимера, инкапсулированного многоядерными гигантскими клетками, что характерно для присутствия инородного тела; также были выявлены очаги гранулематозного воспаления [79]. Самым распространенным осложнением является флебитическая реакция кожи, которая возникает из-за замедленной реакции гиперчувствительности IV типа, однако описаны и потенциально фатальные случаи септицемии [154]. Javier J. описал тромбофлебит, вызванный микроорганизмом *Acinetobacter pittii* после цианакрилатной эмболизации с использованием устройства VenaSeal у пациента с сахарным диабетом, в связи с чем понадобилась резекция вены и длительная антибиотикотерапия. После чего у пациента развилась травматическая нейропатия голени [76]. Также возможно редкое осложнение, не характерное для нетермальных эндовазальных методов, – EGIT-клей-индуцированный тромбоз глубоких вен [159].

1.3.2 Методы тепловой облитерации

1.3.2.1 Эндовазальная лазерная облитерация

Метод основан на введении оптического световода в просвет вены с последующим извлечением световода при подаче по нему энергии лазерного излучения. Лазерное излучение обеспечивает эндовазальную коагуляцию, уменьшение диаметра вены за счет сокращения коллагена венозной стенки при нагреве и дозированное термическое повреждение стенки вены, запускающее процесс фиброзной трансформации, ведущей к облитерации вены [34]. Вся процедура ЭВЛО осуществляется под УЗАС-контролем в реальном времени [177].

В настоящее время для лечения варикозной болезни вен нижних конечностей применяется лазерное излучение с различными длинами волн [23]. В клинической практике успешно применяется лазер с длиной волны 1940 нм, однако значимой разницы, свидетельствующей о лучшей эффективности, не выявлено [194]. Сравнительная оценка лазеров с длинами волн 1940 нм и 1470 нм существенных различий не выявила [37]. В ретроспективном исследовании была проведена лазерная облитерация с использованием длин волн 1940 и 1560 нм, и полученные результаты оказались сопоставимы [48].

Энергетические режимы, применяемые при выполнении эндовазальной лазерной облитерации в настоящее время, имеют противоречивые данные о параметрах линейной плотности энергии лазерного излучения [68].

Также используются два различных режима излучения: импульсный и непрерывный. Эндовазальная лазерная облитерация с использованием непрерывного режима может приводить к перфорации венозной стенки в отличие от импульсного режима [89].

Различия между световодами с торцевым и радиальным излучением касаются также реабилитационного периода. После процедуры, выполненной радиальным световодом, уменьшается болевой синдром. Важным моментом в использовании одноразовых радиальных световодов является более равномерное

распределение лазерной энергии на венозную стенку с повреждением всех ее слоев и уменьшением распространения термического воздействия на паравазальные ткани [10, 107, 135, 150].

По данным авторов, отмечаются следующие осложнения после ЭВЛО: выраженный болевой синдром, венозные тромбозы, венозные тромбозы (ВТЭО), гематома, артериовенозная фистула, фрагментация световода в вене, ожог кожи, аллергическая реакция на анестетик, парестезия, абсцесс/флегмона, гиперпигментация [43, 55].

Систематический обзор и сетевой метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ) показал, что при ЭВЛО более высокие показатели анатомических неудач и рецидивов рефлюкса (относительный риск 1,87; 95% ДИ: 1,14–3,07) [129].

1.3.2.2 Радиочастотная облитерация

Радиочастотная облитерация (РЧО) – малоинвазивный метод лечения варикозной болезни вен нижних конечностей, при котором используется высокочастотный переменный ток для термического повреждения вены [102]. Непосредственно с помощью ультразвуковой навигации в вену вводится катетер, который располагается на 2 см ниже сафено-фemorального соустья с последующей подачей тока, приводящего к разрушению эндотелия и денатурации коллагеновых волокон при температуре 120 °С. Обрабатываются венозные сегменты длиной 7 см в 20-секундных циклах. РЧО выполняется под местной тумесцентной анестезией [162, 196].

Для РЧО в основном используются катетеры ClosureFAST, позволяющие проводить сегментарную облитерацию. Недавно был разработан новый биполярный электрод-катетер VENISTAR (VS; STARmed Co., Ltd.), который выполняет облитерацию по механизму, отличному от ClosureFAST. Облитерация вены происходит с помощью тепла, выделяемого при трении в результате ионных

колебаний с применением внутренней системы охлаждения [109]. Jeeyoung Min в проспективном исследовании доказал эффективность катетера VENISTAR [162].

По данным авторов, отмечаются следующие осложнения после РЧО: гематома, ожоги, экхимозы, пигментация, дизестезия, парестезия, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, а также рецидив [90, 110].

1.3.2.3 Эндовазальная паровая облитерация

Еще одним методом термической облитерации является эндовазальная паровая облитерация (ЭВПО). В основе процедуры ЭВПО лежит подача тепловой энергии в виде импульсов пара в просвет варикозно расширенной вены. Из микролитров стерильной воды под высоким давлением (более 200 бар) образуется пар, температура которого равна 120 °С, который вводится в вену через наконечник катетера. Существует мало исследований, посвященных паровой облитерации; технология не получила распространения, как другие термические методы лечения варикозной болезни вен нижних конечностей [166]. Гистологическое исследование обработанных вен показало типичные изменения венозной стенки, разрушение эндотелиального слоя, термоиндуцированный тромбоз и изменения коллагеновых волокон в tunica intima, аналогичные РЧО [160]. При ЭВПО возможны осложнения: гиперпигментация, боль, гематома/экхимозы, парестезия, флебит [166].

1.3.2.4 Эндовазальная микроволновая облитерация

Эндовазальная микроволновая облитерация (ЭМО) – термический малоинвазивный метод лечения варикозной болезни вен нижних конечностей, при котором используется микроволновой катетер [179]. После введения катетера возникает вибрация на высокой частоте под действием микроволнового поля с последующей продукцией тепла [101].

В проспективном одноцентровом когортном исследовании изучалась безопасность и эффективность эндовазальной микроволновой облитерации. ЭМО

является безопасным и эффективным методом лечения варикозного расширения вен нижних конечностей с высокой частотой облитерации вен и небольшим количеством осложнений, что улучшает качество жизни пациентов после операции [168]. Однако ЭМО – относительно новый метод лечения ВБВНК, эффективность и безопасность которого мало изучена [101].

1.3.3 Комбинированные методы

Процедура эндовенозной механохимической облитерации (ЭМХО) состоит из двух одновременно выполняющихся частей: травмирующих движений кончика проволочного катетера (механический компонент) и инъекций склерозирующего вещества во время вращения катетера (химический компонент). Механический компонент отвечает за разрушение эндотелиального слоя *tunica intima*, что приводит к лучшей импрегнации склерозирующего агента [20].

К механохимической облитерации относятся методики *Flebogrif* и *ClariVein*, рекомендованные для устранения вертикального рефлюкса [18].

В одноцентровом проспективном когортном исследовании за 8 лет наблюдения частота анатомического успеха составила 60,5% [138]. Marianne E. Witte в своем длительном периоде наблюдения (5 лет) описывает снижение анатомического успеха после механохимической облитерации [139].

1.4 Сравнительный анализ эндовазальных методов лечения варикозной болезни вен нижних конечностей

За последние несколько десятилетий среди интервенционных методов лечения ВБВНК значительно возросла доля процедур с использованием методов эндовазальной облитерации [31, 117]. Несмотря на множество доступных методов лечения, рецидив развивается у 15,0% – 70,0% пациентов [59]. Учитывая механизм воздействия, данные методы предложено делить на термические, механохимические и химические [33].

Большинство исследований указывает на отсутствие существенных различий между комбинированной флебэктомией, эндовазальной лазерной облитерацией и радиочастотной облитерацией в частоте рецидивов и результатах лечения [1, 21, 49, 75, 94, 97].

Наиболее предпочтительными, эффективными и часто применяемыми методами для устранения вертикального и горизонтального рефлюкса остаются термические методы лечения ВБВНК [15, 23, 71, 105, 175, 181, 193].

Эндовазальные термические методы выполняются под местной тумесцентной анестезией в амбулаторных условиях и представляют собой безопасный и экономически выгодный метод лечения [141]. Они являются первой линией выбора при лечении вертикального венозного рефлюкса по данным Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронических заболеваний вен [39].

Однако, несмотря на положительные качества термальных методов лечения ВБВНК, для данных методов характерно возникновение такого грозного осложнения, как термоиндуцированный тромбоз. Частота развития которого представлена в Таблице 1 [84, 113, 131, 134, 157, 165, 176, 189, 195].

Таблица 1 – Частота развития термоиндуцированного тромбоза при эндовазальных термических методах лечения

Количество пациентов	Дизайн исследования	Метод лечения	Термоиндуцированный тромбоз, %
547	Ретроспективное когортное исследование	РЧО	2,38%
91	Ретроспективное исследование	ЭВЛО	1,1%
135	Ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование	ЭВЛО	1,6%
4719	Ретроспективное исследование	ЭВЛО	1,51%
3090	Ретроспективное когортное исследование	ЭВЛО	2,2%

Продолжение Таблицы 1

125	Одноцентровое проспективное когортное исследование	РЧО	25,6%
97	Ретроспективное нерандомизированное	РЧО	10,3%
30	Проспективное рандомизированное исследование	ЭМО*	0%
24	Одноцентровое ретроспективное исследование	ЭМО*	0%
Примечание: *необходимы дополнительные исследования и клинические наблюдения [81].			

Относительно недавно в клиническую практику внедрены нетермальные нетумесцентные методы лечения ВБВНК. В своем исследовании Raghu Kolluri провел метаанализ, сравнив комбинированную флебэктомию, РЧО, ЭВЛО, механохимическую облитерацию, ЦКО и склеротерапию. Система VenaSeal заняла первое место по уменьшению послеоперационной боли по сравнению с исходным уровнем и показала наименьший процент побочных эффектов. Вероятность возникновения побочных эффектов была в 3,3 раза выше в группе склеротерапии, в 2,7 раза выше в группе ЭВЛО, в 1,6 раза выше при хирургическом вмешательстве, в 1,1 раза выше при РЧО по сравнению с группой VenaSeal [153]. Тем не менее современные научные исследования основаны на небольших группах пациентов, что затрудняет объективную оценку эффективности ЦКО в клинической практике [11]. Vangelis Bontinis и соавт. провели метаанализ, в который было включено 14 исследований и 4177 пациентов со средним периодом наблюдения 25,7 месяцев. Успех цианакрилатной облитерации был эквивалентен термическим методам лечения ВБВНК. Однако при большом диаметре поверхностных вен цианакрилатная облитерация и механохимическая облитерация уступают эндовазальной лазерной/радиочастотной облитерации [66]. Метаанализ 10 сравнительных исследований показал эффективность ЭМХО, которая была сопоставима с термальными методами лечения в течение первого месяца наблюдения. У пациентов, перенесших ЭМХО, болевой синдром был менее

выражен. Также реже встречались тромбозы глубоких вен, парестезии, тромбофлебиты и гематомы, но чаще отмечалась пигментация в отличие от термальных методов лечения ВБВНК. Однако спустя 12 месяцев лечения ЭМХО уступает термальным методам по количеству успешных облитераций [58].

Для нетермального нетумесцентного метода лечения характерно такое осложнение, как клей-индуцированный тромбоз EGIT, частота развития которого представлена в Таблице 2 [51, 127, 151, 197].

Таблица 2 – Частота развития клей-индуцированного тромбоза при цианакрилатной облитерации вен

Количество пациентов	Дизайн исследования	Метод лечения	Клей-индуцированный тромбоз, %
191	Ретроспективное исследование	ЦКО	5,8%
87	Ретроспективное исследование	ЦКО	2,3%
115	Проспективное наблюдательное исследование	ЦКО	2%
2374	Ретроспективное исследование	ЦКО	3,1%

Еще одним методом химической облитерации вен является склеротерапия. Анализ 35 статей рандомизированных клинических исследований подтвердил эффективность и успех данной манипуляции, однако опубликованные метаанализы эндовазальной лазерной/радиочастотной облитерации превосходят эти показатели [74].

Комбинированный метод лечения – механохимическая облитерация – по данным долгосрочного наблюдения показал высокую частоту рецидивов по сравнению с эндовазальной лазерной облитерацией [86].

Учитывая разнообразие существующих методов, ниже описана частота рецидивов после эндовазальных методов лечения варикозной болезни вен нижних конечностей, представленная в Таблице 3 [51, 82, 93, 116, 118, 137].

Таблица 3 – Оценка частоты рецидивов после эндовазальных методов лечения варикозной болезни вен нижних конечностей

Дизайн исследования	Количество пациентов	Метод лечения	Частота рецидивов, %	Период наблюдения
Ретроспективное исследование	112	РЧО	46,8	5 лет
Ретроспективное когортное исследование	68	ЭВЛО	33,8	12 лет
Проспективное исследование	115	ЦКО	6	2 года
Проспективное одноцентровое исследование	30	ЭМО	3,3	6 мес
Ретроспективное когортное исследование	94	Склеротерапия	30,9	5 лет
Ретроспективное исследование	60	ЭМХО	7,5	1,5 года

Примечание: ЭВПО широко не применяется [59].

Сопоставив результаты современных эндовазальных методов лечения ВБВНК, была сформирована по данным ряда исследований Таблица 4, свидетельствующая о наиболее частых осложнениях [13, 35, 51, 52, 61, 67, 74, 82, 83, 92, 95, 99, 100, 102, 114, 125, 163, 179, 182].

Таблица 4 – Наиболее частые осложнения по данным различных авторов

Осложнения эндовазальных методов лечения ВБВНК (в %)								
Метод	Парестезия	Гематома	Ожог кожи/некроз кожи	Пигментация	ВТЭО	Абсцесс/флегмона / гранулема/инфильтрация	Отек	Эритема
ЭВЛО	3,7	6	0,07	3,7	1,8	0,07	15	33
РЧО	2	2	2	15	1	7	1	-

Продолжение Таблицы 4

ЦКО	3,4	1,6	-	11,8	1,3	0,7	2,6	-
Склеротерапия	-	-	5,5	44	28	-	0,5	-
ЭМХО	-	2,0	-	18,2	4,5	-	-	-
ЭВПО	0,9	-	-	4,6	8,5	-	-	-
ЭМО	9,8	-	6,54	32,31	2,3	20	-	-

Несмотря на редкость возникновения ВТЭО, а также успешное лечение с помощью антикоагулянтной терапии, существует ряд сообщений о случаях ТЭЛА, которые возникали после эндовазальных методов лечения ВБВНК (Таблица 5) [63, 70, 133, 156, 188].

Таблица 5 – Случаи возникновения ТЭЛА после эндовазальных методов лечения ВБВНК

Дизайн исследования	Количество операций	Метод лечения	Частота ТЭЛА, абсолютное число
Отчет японского комитета по аблации варикозных вен	43 203	ЭВЛО	3
Описание клинического случая	-	ЭВЛО	1
Описание клинического случая	-	РЧО	1
Анализ базы данных FDA (США), TGA (Австралия), MHRA (Великобритания)	-	ЦКО	45
Описание клинического случая	-	Склеротерапия	1

Метаанализ, проведенный Boonying Siribumrungwong и соавт., включающий в себя 72 исследования, доказал, что НТНМ являются менее эффективными по сравнению с методами термооблитерации [129].

Noman Shahzad и соавт. провели систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, в котором оценивали технический успех, осложнения и качество жизни после термической и нетермической эндовазальной облитерации при лечении хронической венозной недостаточности. Для сбора данных использовались электронные

библиографические ресурсы (Google Scholar, Pubmed, Cochrane Database, Scopus, Web of Science и Embase). Основным показателем результата была частота окклюзии вен через четыре недели и от одного до двух лет после процедуры. Вторичными показателями стали боль во время операции, повреждение нервов, тромбоз, вызванный эндотермическим нагревом, и качество жизни пациентов. В результате восемь рандомизированных контролируемых исследований соответствовали критериям отбора, в которых участвовали 1956 пациентов: 1042 из них прошли термическую облитерацию, а 915 были пролечены с помощью нетермической облитерации. Не было выявлено статистически значимых различий в частоте окклюзии в указанный период наблюдения. Относительный риск через четыре недели и от одного до двух лет составил 0,99 (95% ДИ: 0,96–1,02) и 0,95 (95% ДИ: 0,88–1,01) соответственно. Применение НТНТ оказалось более комфортным для пациентов, также риск повреждения нервов был меньше. Также не было обнаружено статистически значимых различий в развитии тромбоза, вызванного эндотермическим нагревом (ЕННТ). После процедур в обеих группах наблюдалось улучшение качества жизни; различий между термической и нетермической облитерацией не выявлено. Оценка достоверности результатов с использованием методологии GRADE показала высокое качество для частоты окклюзии через четыре недели и от одного до двух лет, умеренное качество для повреждения нерва и боли после операции и низкое качество для ЕННТ. На основании данного исследования были сделаны выводы: частота окклюзии вен после термической и нетермической эндовазальной облитерации оказалась сопоставимой. В раннем послеоперационном периоде нетермическая облитерация продемонстрировала преимущества в виде меньшей боли и снижения риска повреждения нерва. Улучшение качества жизни после обеих процедур было аналогичным [73].

Проанализированы результаты различных эндовазальных методов лечения ВБВНК, и описан технический успех в Таблице 6 [49, 69, 115, 181, 192].

Таблица 6 – Технический успех эндовазальных методов лечения

Дизайн исследования	Количество пациентов	Метод лечения	Технический успех вмешательства, %	Период наблюдения
Рандомизированное контролируемое исследование	75	ЭВЛО	91	12 мес.
Рандомизированное контролируемое исследование	50	ЭМХО	82	36 мес.
Ретроспективное сравнительное многоцентровое исследование	74	РЧО	93	12 мес.
Рандомизированное исследование	47	ЦКО	91,4	60 мес.
Ретроспективное исследование	142	ЭМО	97	12 мес.
Метаанализ	128	Склеротерапия	32,8	60 мес.

Учитывая показатели аналитического обзора эндовазальных методов лечения ВБВНК, была составлена таблица, характеризующая достоинства и недостатки (Таблица 7) [19, 30, 49, 51, 54, 59, 61, 74, 96, 103, 106, 108, 120, 126, 138, 146, 152, 153, 163, 164, 169, 171, 174, 179, 185, 187].

Таблица 7 – Достоинства и недостатки эндовазальных методов лечения

Метод	Наличие анестезии	Малоинвазивность метода	Наличие осложнений	Наличие множественности РКИ	Реканализация	Послеоперационное ношение компрессионного белья	Наличие болевого синдрома	Дороговизна метода/использование дорогих расходных материалов
РЧО	+	+	+	+	+	+	+	+
ЭВЛО	+	+	+	+	+	+	+	-
ЦКО	-	+	+	+	+	-	+	+
Склеротерапия	-	+	+	+	+	+	+	-
ЭМХО	-	+	+	+	+	+	+	-
ЭВПО	+	+	+	-	+	+	+	+
ЭМО	+	+	+	-	+	+	+	-

Учитывая результаты малоинвазивных эндовазальных методов лечения ВБВНК, можно выделить общие неблагоприятные аспекты:

- Одним из наиболее существенных недостатков данных методов является возможная реканализация и рецидив заболевания.
- Наличие осложнений различного характера.

1.5 Преимущества низкочастотного ультразвука в лечении варикозной болезни вен нижних конечностей

В 2003 г. Г.В. Саврасовым была предложена ультразвуковая система для воздействия на венозную систему [32]. Ультразвуковая облитерация – это инновационный подход к лечению ВБНК, разработки которого ведутся по сей день. Благодаря своим преимуществам, она будет выгодна как для пациентов, так и для врачей в прогнозируемом будущем, обеспечивая более безопасную и эффективную альтернативу существующим малоинвазивным эндовазальным методам лечения варикозного расширения вен нижних конечностей.

Сравнивая доступные эндовазальные методы лечения ВБНК, можно определить потенциальные преимущества низкочастотной ультразвуковой облитерации [5, 10, 27, 31, 33, 115, 158, 167]:

- повышение безопасности операции за счет предотвращения тепловых повреждений паравазальной ткани и перфорации стенки сосуда, характерных для методов ЭВЛО и РЧО, что достигается работой ультразвукового инструмента в более низком диапазоне температур;
- комбинированное аддитивное воздействие на вену с помощью химического, термического и механического механизма воздействия, что способствует более эффективной облитерации;
- возможность стерилизации и многократного использования инструмента ультразвуковой системы является важным фактором при выборе медицинского оборудования. Стерилизация инструмента позволяет экономить ресурсы и снижать затраты на закупку новых инструментов.

После вышеизложенного аналитического обзора современных исследований было установлено, что существующие эндовазальные методы обладают как преимуществами, так и недостатками. Анализ показал, что в настоящее время не существует универсального метода лечения.

К сожалению, ни один из методов лечения ВБВНК не обеспечивает защиту от возникновения рецидива и осложнений. Вышеупомянутый материал подтверждает необходимость дальнейшей разработки нового метода лечения ВБВНК и персонифицированного подхода для каждого пациента.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая структура эксперимента

Был разработан план экспериментального исследования для достижения заданных целей и решения поставленных задач (Рисунок 1).

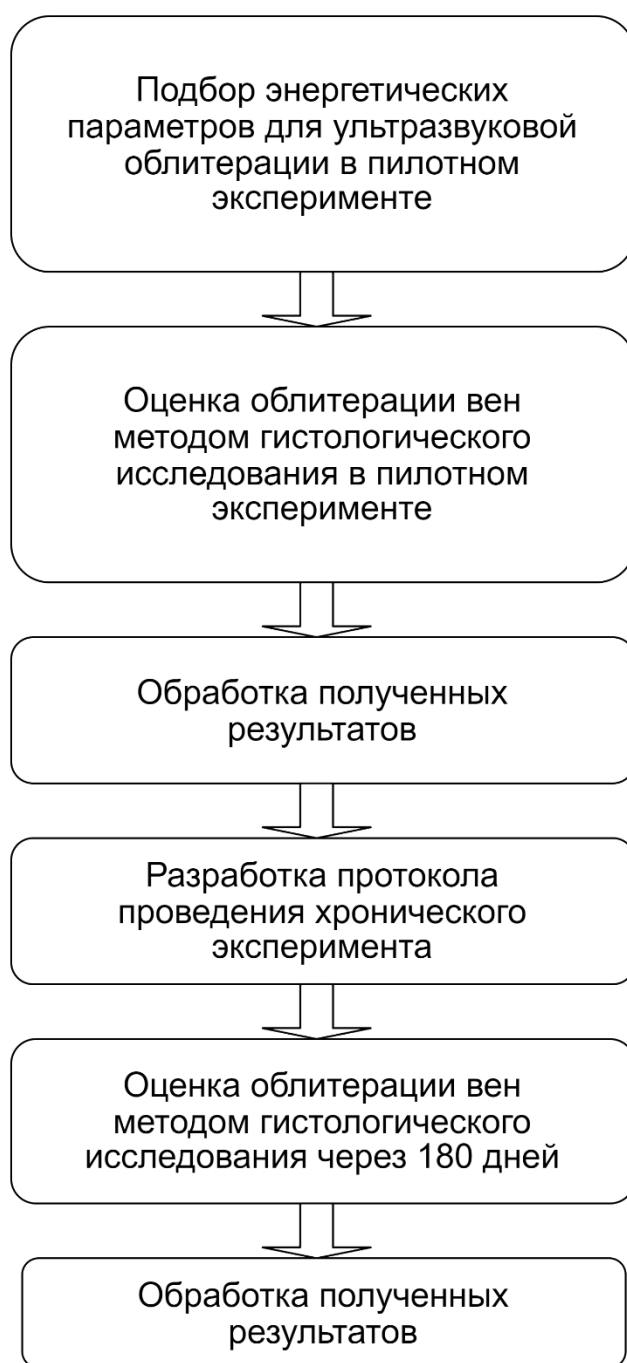


Рисунок 1 – Дизайн экспериментального исследования на животной модели

Основным составляющим работы являлась разработанная на кафедре «Биомедицинские технические системы» МГТУ им. Н.Э. Баумана (г. Москва, Россия) под руководством д.т.н., профессора Саврасова Г.В. ультразвуковая сосудистая система.

Основной этап эксперимента, а именно проведение низкочастотной ультразвуковой облитерации, проводился на базе вивария ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) под патронажем ветеринарного врача.

Второй этап эксперимента: окраска препаратов и анализ гистологической картины после эндовазальной низкочастотной ультразвуковой облитерации осуществлялись на базе патоморфологического отделения Государственного научного центра Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

2.2 Аппарат ультразвуковой внутрисосудистой системы и его технические параметры

Низкочастотная ультразвуковая облитерация выполнялась на аппарате ультразвуковом хирургическом кавитационном АСТИТОН-А (ООО «ФОТЕК», г. Екатеринбург, Россия) (Рисунок 2) с рабочей частью в форме «иглы», изготовленной в МГТУ им. Н.Э. Баумана (г. Москва, Россия) (Рисунок 3, Таблица 8) [31].



Рисунок 2 – Аппарат ультразвуковой внутрисосудистой системы: блок управления ультразвукового хирургического аппарата АСТИТОН-А



Рисунок 3 – Аппарат ультразвуковой внутрисосудистой системы: ультразвуковой акустический узел в сборе с инструментом для эндовазального доступа

Таблица 8 – Технические характеристики ультразвуковой внутрисосудистой системы [31]

<p>Ультразвуковой генератор с электроакустическим преобразователем</p>	<p>Блок управления АСТИТОН-А аппарата ультразвукового хирургического кавитационного «ФОТЕК» (ООО «ФОТЕК», г. Екатеринбург, Россия), РУ № РЗН 2020/9643 от 14.02.2020 г.</p>
<p>Ультразвуковой Инструмент</p> <ul style="list-style-type: none"> • Геометрические параметры • Материал • Рабочая частота • Ультразвуковая мощность 	<p>Эндовенозный инструмент-игла (МГТУ им. Н.Э. Баумана, г. Москва, Россия)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Длина – 52 мм Диаметр – 0,8 мм (21G) • Медицинская нержавеющая сталь марки 304 <ul style="list-style-type: none"> • 23 кГц • 1,9 Вт

2.3 Физико-химические характеристики ультразвукового воздействия на венозную стенку (механический, химический, тепловой)

Облитерация вены происходит вследствие воздействия трехкомпонентного механизма:

1. Механического, который включает в себя повреждение эндотелия за счет воздействия инструмента с колеблющимся окончанием.
2. Термического: за счет высокой температуры рабочего окончания в форме тела вращения ультразвуковой внутрисосудистой системы.
3. Также воздействие ультразвуковой внутрисосудистой системы на венозную стенку может быть проведено, включая в себя химический

способ воздействия: с наличием интерстициального слоя веносклерозирующих средств.

Данный метод интегрирует в себе современные малоинвазивные эндовазальные методы лечения варикозной болезни вен нижних конечностей.

2.4 Экспериментальная часть *in vivo*

2.4.1 Набор животных для исследования

Работа была выполнена на 20 лабораторных кроликах породы советская шиншилла со средней массой тела до 5,4 кг на момент низкочастотной ультразвуковой облитерации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (№03-23) ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); соблюдены нормативные регламенты по уходу, содержанию и обращению с лабораторными животными [12].

Лабораторные животные содержались в металлических клетках в контролируемых условиях: естественное освещение, температура окружающего воздуха составляла 22–24 °С, относительная влажность 55% – 60%. Животным предоставлялось положенное питание и свободный доступ к воде. Все лабораторные животные находились на карантине сроком не менее 20 дней в соответствии с действующими требованиями в виварии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). В день эксперимента прием пищи был исключен, разрешалось только питье. Также проводился мониторинг внешнего вида испытуемых, особенностей их поведенческих реакций; ежедневно проводился контроль веса и общего состояния.

Животным выполнялась операция в объеме низкочастотной ультразвуковой облитерации вен. В раннем послеоперационном периоде для профилактики тромбоза животным подкожно выполняли инъекции клексана из расчета 1 мг/кг – однократно после операции в пилотном эксперименте и в течение последующих 3 дней в хроническом эксперименте.

После завершения наблюдения выполняли повторную операцию по забору исследуемого материала для макроскопического и микроскопического анализа.

Животных выводили из эксперимента сразу после забора исследуемого материала, не дожидаясь их пробуждения от наркоза, путем чрезмерного введения наркотической смеси в объеме двукратной дозы.

2.4.2 Процедура выполнения ультразвуковой облитерации вен

В остром пилотном эксперименте была выполнена ультразвуковая облитерация центральных вен ушка (ЦВУ) и бедренных вен у 9 кроликов с использованием трех разных мощностей для определения наиболее подходящей. Ультразвуковая облитерация проводилась под общим наркозом. Введение в наркоз проводили с помощью внутримышечной инъекции комбинации препаратов: золетила (Virbac Sante Animale, Карро, Франция) и дексмететомидина (Orion Pharma, Эспоо, Финляндия) из расчета: 1 мг/кг веса золетила и 10 мкг/кг дексмететомидина. Далее, после стадии анальгезии и стадии наступления хирургического наркоза, животное фиксировалось на операционном столе в положении лежа на боку. Волосяной покров с ушных поверхностей кролика удалили при помощи электробритвы [12].

После трехкратной обработки операционного поля антисептическим раствором (Betadine 10%) и измерения длины ушных вен осуществлялся эндовазальный доступ методом пункции ультразвуковым инструментом-иглой (Рисунок 4) с непосредственным осуществлением ультразвуковой облитерации при извлечении самого инструмента приблизительно со скоростью 5–6 мм/с [12].

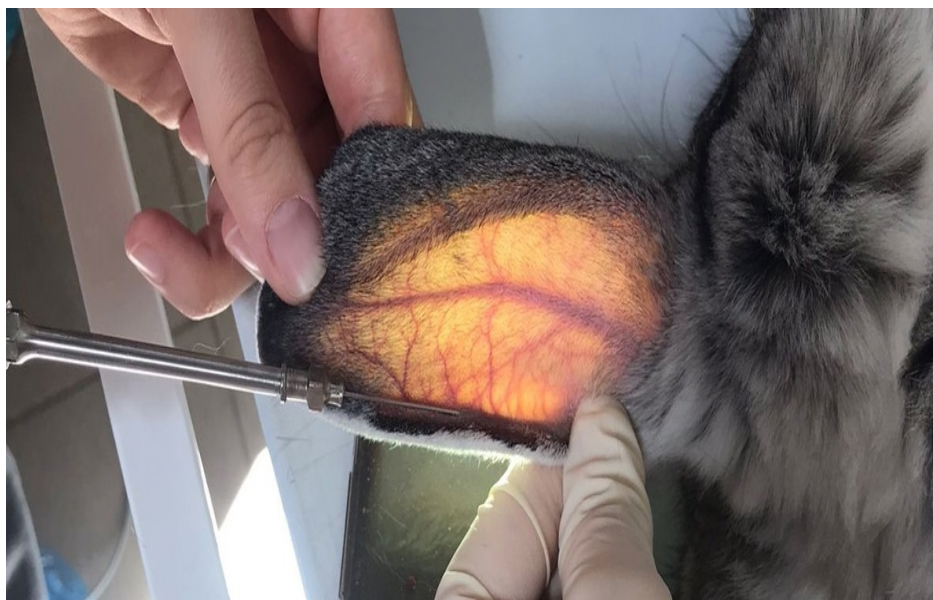


Рисунок 4 – Пункция ультразвуковым инструментом – иглой

После завершения манипуляции проводился забор исследуемого материала для макроскопического и микроскопического анализа. Извлечение обработанных вен происходило спустя 30–45 минут после процедуры. Перед извлечением вен животных усыпляли с помощью летальной дозы пропофола (B. Braun Melsungen AG, Германия). Для гистологического исследования материал фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине в течение 24 часов, далее осуществляли проводку материала в гистопроцессоре и заливали в парафин. При помощи микротомы были изготовлены срезы толщиной 2–3 мкм, которые затем были окрашены гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Микроскопия препаратов проводилась при увеличениях $\times 50$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$ на световом микроскопе Leica DM5000B (Leica Microsystems, Германия). Препараты были отсканированы на гистологическом сканере Hamamatsu NanoZoomer S20 (Hamamatsu Photonics, Япония) для получения WSI на увеличении $\times 400$. Просмотр и анализ полученных изображений проводили, используя специализированное программное обеспечение QuPath 0.5.1 (<https://qupath.github.io>) [12].

При выполнении хронического эксперимента эндовазальный доступ выполнялся аналогичным образом, как в остром эксперименте, методом пункции ультразвуковым инструментом-иглой на всю доступную длину ЦВУ. Далее

проводилась непосредственно сама ультразвуковая облитерация ЦВУ кролика с последующим извлечением прибора, которое составило приблизительно 5–6 мм/с. Время НЧУЗ-облитерации фиксировалось при помощи встроенного таймера. Послеоперационных осложнений выявлено не было. Поверхность ушей проверялась на наличие экхимозов, раневой инфекции и обесцвечивания [12].

После завершения хронического эксперимента проводился забор обработанных вен через 180 дней для макроскопического и микроскопического анализа, аналогичный острому эксперименту. Патологогистологическое исследование материала было проведено по описанной выше методике. Ни одно животное не было исключено из экспериментального исследования [12].

2.4.3 Оценка энергетических параметров ультразвуковой облитерации

Для выбора мощности низкочастотной ультразвуковой облитерации в остром эксперименте было выбрано три мощности ультразвукового воздействия.

Амплитуда продольных колебаний ультразвукового инструмента определялась оптическим методом с помощью микроскопа Bresser Advance ICD (Bresser GmbH, Rhede, Германия) и цифровой камеры Levenhuk M1400 PLUS (Levenhuk, Tampa, FL, США).

Ультразвуковая мощность измерялась по нагреву 40-мл объема дистиллированной воды в стеклянной пробирке. Температура регистрировалась в течение 30-секундных интервалов работы ультразвукового инструмента, помещенного в пробирку с водой, с помощью термопары типа К (погрешность измерения температуры $\pm 0,1$ °C). Сбор данных был выполнен с использованием преобразователя сигнала термопары MAX31855EVKIT. Затем эффективная ультразвуковая мощность, переданная в жидкую среду [12], рассчитывалась по формуле:

$$P_{us} = Cm \frac{dT}{dt}, \quad (1)$$

где P_{us} – эффективная ультразвуковая мощность, переданная в жидкую среду (Вт), C – удельная теплоемкость воды (4181 Дж/кг К), m – масса водного раствора (0,04 кг), dT/dt – производная роста температуры (К/с).

При выполнении пилотного эксперимента использовано 9 кроликов (36 вен), которые были разделены на 3 группы (Таблицы 9–10).

Таблица 9 – Уровни мощности ультразвукового воздействия в остром эксперименте [12]

Уровень мощности	Амплитуда колебаний на торце ультразвукового инструмента, мкм	Рассеиваемая мощность, Вт
Низкий (1 группа)	40	1,6
Средний (2 группа)	42	1,9
Высокий (3 группа)	48	4,3

Таблица 10 – Результат НЧУЗ облитерации в остром эксперименте

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Количество животных (вен)	3 (12)	3(12)	3 (12)
Полная облитерация вен	1	12	12
Частичная облитерация вен	11	0	0
Повреждение паравазальной ткани	0	0	12

Сравнение по степени облитерации и поражению вен проводилось непараметрическим критерием Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis H test) (Таблица 11).

Таблица 11 – Частичная облитерация между группами разной мощности

Группы сравнения	p
1 - 2	(p<0,05)
1 - 3	(p<0,05)
2 - 3	(p=1)

Различия уровня признака в сравниваемых группах 1 и 2 и группах 1 и 3 статистически значимы ($p < 0,05$). Различий между группами 2 и 3 нет ($p = 1$). Они показали отсутствие частичной облитерации (Таблица 12).

Таблица 12 – Полная облитерация между группами разной мощности

Группы сравнения	p
1 - 2	($p < 0,05$)
1 - 3	($p < 0,05$)
2 - 3	($p = 1$)

Различия уровня признака в сравниваемых группах 1 и 2 и группах 1 и 3 статистически значимы ($p < 0,05$). Различий между группами 2 и 3 нет ($p = 1$).

Полная облитерация происходит при средней и высокой мощности (Таблица 13).

Таблица 13 – Повреждение паравазальной ткани

Группы сравнения	p
1 - 2	($p = 1$)
1 - 3	($p < 0,05$)
2 - 3	($p < 0,05$)

Различия уровня признака в сравниваемых группах 1 и 3 и группах 2 и 3 статистически значимы ($p < 0,05$). Различий между группами 1 и 2 нет ($p = 1$).

Повреждения паравазальной ткани происходят только в группе 3, т. е. при использовании высокой мощности.

При низком уровне мощности возможно механическое разрушение эндотелиального слоя при амплитуде колебаний рабочей поверхности ультразвукового инструмента не менее 40 мкм. А высокий уровень мощности является пределом ультразвукового генератора [155].

Ниже приведены описания гистологической картины макро- и микропрепаратов полной и частичной облитерации, а также повреждения

паравазальной ткани по одному образцу. Учитывая схожие изменения, отдельное описание всех 36 вен в тексте диссертационной работы не проводилось.

В результате полученных данных пилотного эксперимента был выбран средний уровень мощности, при котором произошла полная облитерация вены (Рисунок 5). При низком уровне мощности была выявлена частичная облитерация просвета вены термоиндуцированным тромбом, а при выполнении низкочастотной облитерации при высоком уровне мощности были явления паравазальных повреждений [12].

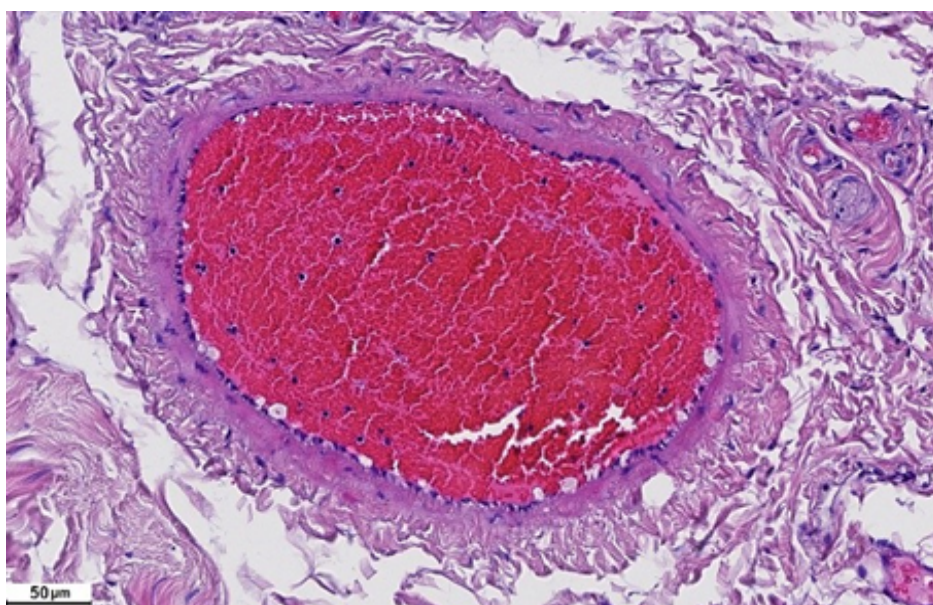


Рисунок 5 – Полная облитерация бедренной вены кролика. Окраска гематоксилин-эозин

На микрофотографии виден венозный сосуд, просвет которого полностью закрыт тромботическими массами, состоящими из агглютинированных эритроцитов, единичных фибриновых нитей и отдельных иммунных клеток, таких как лейкоциты. В *tunica intima* наблюдаются последствия механического воздействия в виде разрушения эндотелиального слоя сосуда на некоторых участках. Стенки вен несколько утолщены из-за склеротических изменений, что свидетельствует о проведенном тепловом воздействии.

Макроскопическое описание

Фрагмент левой бедренной вены длиной 2,5 см и диаметром от 0,4 до 0,8 см. Наружная оболочка серого цвета, гладкая. Стенка сосуда утолщена до 0,4 см, беловатого цвета и плотной консистенции с темным содержимым внутри.

При применении низкого уровня мощности произошла частичная облитерация ЦВУ кролика (Рисунок 6).

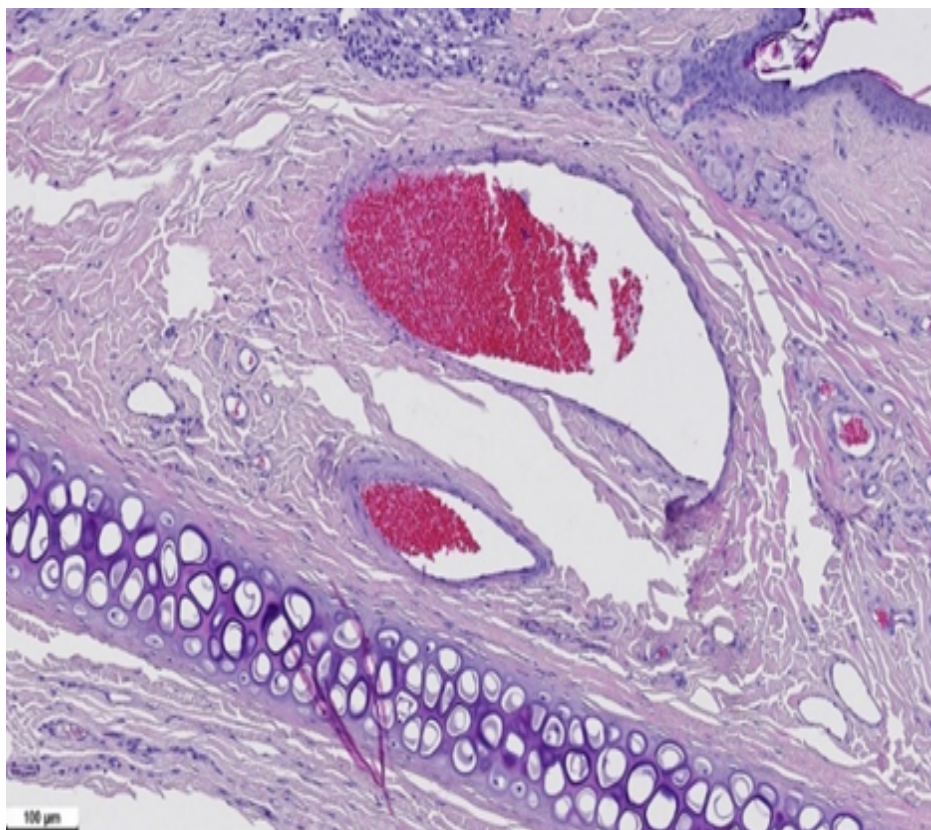


Рисунок 6 – Частичная облитерация ЦВУ кролика. Окраска гематоксилин-эозин

На микрофотографии визуализируется венозный сосуд, в котором просвет частично облитерирован тромбом. Тромботические массы образованы агглютированными эритроцитами, фибриновыми нитями и отдельными лейкоцитами. Все слои сосудистой стенки незначительно утолщены, что связано с развитием слабых склеротических изменений на фоне теплового воздействия. В tunica intima наблюдается повреждение отдельных клеток эндотелия, что свидетельствует о механическом воздействии.

Макроскопическое описание

Два фрагмента правого уха размерами $3,2 \times 0,9$ см и $3,5 \times 1,2$ см, толщиной 0,2–0,3 см. Внешняя сторона покрыта шерстью. В поперечных срезах присутствует сосуд диаметром более 1 мм, заполненный частично темным содержимым.

При применении высокого уровня мощности произошли паравазальные повреждения бедренной вены (Рисунок 7).

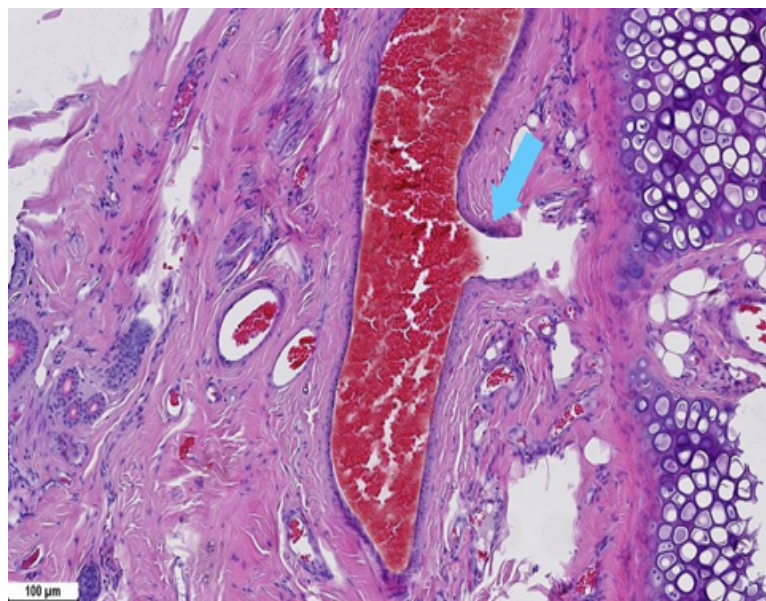


Рисунок 7 – Паравазальные повреждения ЦВУ кролика. Окраска гематоксилин-эозин

На микрофотографии виден венозный сосуд, просвет которого облитерирован тромботическими массами, состоящими из агглютированных эритроцитов и фибриновых нитей. В tunica intima наблюдаются последствия механического воздействия в виде разрушения эндотелиального слоя сосуда на некоторых участках. Сосудистая стенка значительно истончена и имеет признаки дистрофии. В одном из участков стенки виден дефект (обозначен стрелкой) соединительной ткани, в котором наблюдаются дистрофические изменения: коллагеновые волокна рыхлые и дезорганизованные, некоторые из них подверглись гиалинозу. Хрящевая пластинка также демонстрирует признаки дистрофии и местами замещена соединительной тканью со склеротическими изменениями. Мелкие сосуды вокруг пораженной области гиперемированы.

Макроскопическое описание

Фрагмент венозного сосуда длиной 3,5 см и диаметром около 0,5 см. Наружная оболочка сероватого цвета, гладкая, но с отдельными шероховатыми участками. Стенка сосуда имеет толщину до 0,2 см, мягкая на ощупь; просвет сосуда заполнен темным содержимым.

Учитывая полученные данные в остром эксперименте, был разработан план хронического экспериментального исследования с оценкой гистологической картины для достижения заданных целей и поставленных задач.

Оценка энергетических параметров рассчитывалась по формуле [98]:

$$LEED = \frac{P_{us} \times t}{l}, \quad (2)$$

где $LEED$ – линейная плотность энергии (Дж/см), P_{us} – ультразвуковая мощность (1,9 Вт), t – общее время воздействия (с), l – длина обработанного сегмента вены (см). Усредненная ЛПЭ составила $7,6 \pm 1,1$ (CI = 95%) при ультразвуковой облитерации медиальной ветви ЦВУ [12].

Важным аспектом исследования нового метода ультразвуковой облитерации является обеспечение объективной оценки энергетических параметров. С учетом выбранной животной модели необходимо учитывать толщину венозной стенки ЦВУ кролика ($0,12 \pm 0,01$ мм [128]), которая в 10 раз меньше толщины подкожных вен человека при варикозном расширении ($1,40 \pm 0,48$ мм [47]). Это требует пропорционального уменьшения поглощаемой в процессе ультразвуковой облитерации энергии. Для ЭВЛО средний уровень ЛПЭ находится в диапазоне от 65 до 85 Дж/см, а высокий уровень – свыше 95 Дж/см [98]. При выборе животной модели исследования необходимо учитывать эти рекомендации и особенности.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Термическое воздействие низкочастотного ультразвука

Важнейшим параметром, непосредственно влияющим на эффективность тепловой облитерации варикозно расширенных вен, является температура, до которой нагревается сосудистая стенка в процессе воздействия. Температура +70 °С приводит к необратимой денатурации коллагена, эластина и клеточных белков сосудистой стенки и носит название «точки термической усадки» [119]. Таким образом, температура, достаточная для того, чтобы вызвать облитерацию вен, должна быть выше, чем точка термической усадки. С другой стороны, длительный контакт между рабочей поверхностью инструмента и венозной стенкой приводит к чрезвычайно высоким внутрисосудистым температурам, что может привести к перфорации венозной стенки, не вызывающей значительного сокращения коллагена и приводящей к ожогам паравазальной ткани [191].

Основным фактором термического разрушения является нагрев венозной стенки вследствие теплопередачи от рабочего окончания и поглощения ультразвуковой энергии. Он приводит к уменьшению диаметра вены за счет сокращения коллагена и дозированному тепловому повреждению, запускающему процесс фиброзной трансформации. Основа фиброзной трансформации венозной стенки вследствие теплового воздействия обуславливается следующими структурными изменениями [46]:

- а) разволокнение мышечных волокон, растяжение миоцитов и фрагментация эластических волокон в медии венозной стенки;
- б) отек медии с очагами некробиоза;
- в) сжатие и утолщение коллагеновых фибрилл.

При этом степень перечисленных структурных изменений зависит от равномерности термического повреждения вены [16].

3.2 Механическое воздействие низкочастотного ультразвука

Повреждение венозной стенки вследствие механического воздействия обусловлено кавитацией, силой трения, виброударным эффектом, который возникает в результате контакта рабочего конца инструмента и вены [40]. Исходом воздействия низкочастотного ультразвука явилось полное слущивание эндотелиальных клеток и оголение субэндотелиального слоя венозной стенки и индуцирование вазоспазма [33]. Таким образом, к структурным изменениям венозной стенки, вызванным механическим воздействием, можно отнести: необратимое повреждение клеток эндотелия в интима венозной стенки и оголение субэндотелиального слоя. Оголение субэндотелиального слоя перед проведением склеротерапии может усилить степень поражения венозной стенки после введения склерозанта и привести к лучшей облитерации, снизив вероятность реканализации [143].

Основным параметром, влияющим на эффективность разрушения, является амплитуда колебаний на торце ультразвукового инструмента; резонансная частота и амплитуда составили 42 мкм в экспериментальном исследовании на животной модели.

3.3 Химическое воздействие низкочастотного ультразвука

Основным фактором химического разрушения венозной стенки является импрегнация раствора склерозанта, что приводит к повреждению эндотелиального слоя с последующей фиброзной трансформацией [184]. Благодаря фонофоретическому эффекту, воздействие низкочастотного ультразвука позволяет контролировать импрегнацию склерозирующих препаратов; эффект зависит от частоты и интенсивности ультразвука [147]. Кроме того, НЧУЗ преобразует жидкий раствор препарата в форму пены без применения специальных устройств.

На молекулярном уровне происходят процессы, запускающие структурные изменения, способствующие повреждению клеток эндотелия в интиме венозной стенки [104].

Во время воздействия на венозную стенку при ультразвуковом склерозировании необходимо учесть тот факт, что колебания ультразвукового хирургического инструмента даже при малых амплитудах вызывают увеличение проницаемости клеточных мембран тканей, соприкасающихся с инструментом. Под влиянием ультразвукового хирургического инструмента возрастет и скорость диффузии различных веществ, вводимых в мягкие ткани [17].

3.4 Метод ультразвукового склерозирования вен нижних конечностей

Одним из перспективных малоинвазивных методов лечения ВБНК может быть ультразвуковое склерозирование. Метод основан на разрушении интимы инструментом с рабочим окончанием в форме тела вращения, колеблющимся с ультразвуковой частотой. Воздействие на стенку вены происходит за счет импрегнации склерозанта, а также механического и теплового разрушения внутреннего слоя вены. Преимущество ультразвукового метода заключается в том, что изменение венозной стенки происходит за счет комплексного воздействия, включающего в себя три типа механизмов [53]:

1) Механический – деформирование венозной стенки под действием рабочего окончания УЗХИ (ультразвукового хирургического инструмента), колеблющегося с ультразвуковой частотой.

2) Химический – импрегнация склерозанта под действием колебаний рабочего окончания УЗХИ.

3) Термический:

а) нагревание поверхности рабочего окончания УЗХИ за счет свойств материала, обладающего высоким акустическим сопротивлением;

б) нагревание поверхности рабочего окончания УЗХИ за счет контактного трения между рабочим окончанием и венозной стенкой;

в) поглощение венозной стенкой энергии ультразвуковых колебаний рабочего окончания УЗХИ.

На сегодняшний день методика ультразвукового склерозирования успешно применяется в лечении геморроидальных узлов [42].

Ультразвуковое воздействие на tunica intima обеспечивает уменьшение травматизации окружающих тканей и кровопотерь при введении инструмента, а также повышение эффективности воздействия склерозирующего препарата. Под действием колебаний рабочего окончания УЗХИ обеспечивается адресная доставка склерозирующего вещества со снижением расхода препарата по сравнению с традиционной склеротерапией [32].

Для осуществления малоинвазивных операций данным методом необходима возможность использования инструмента при чрескожном доступе. Воздействующий инструмент должен обладать рядом параметров: достаточной длиной и малым диаметром.

3.4.1 Экспериментальное исследование ультразвуковой склерооблитерации большой подкожной вены нижних конечностей человека

Отработка методики ультразвукового склерозирования вен проводилась на образцах, изъятых после проведения комбинированной флебэктомии в бассейне большой подкожной вены (БПВ).

Возраст пациентов, участвующих в заборе, составлял 38–67 лет. Образцы сегментов БПВ были помещены в раствор NaCl при температуре 21 °С и хранились впоследствии при температуре 0–4 °С. Сама процедура ультразвукового склерозирования проводилась в среднем через 4,5 часа после забора БПВ, что не оказывало влияния на акустические свойства НЧУЗ и его воздействие на стенку сосуда [77].

Ультразвуковое склерозирование большой подкожной вены проводилось при температуре 23 ± 2 °С (Рисунки 8–9).

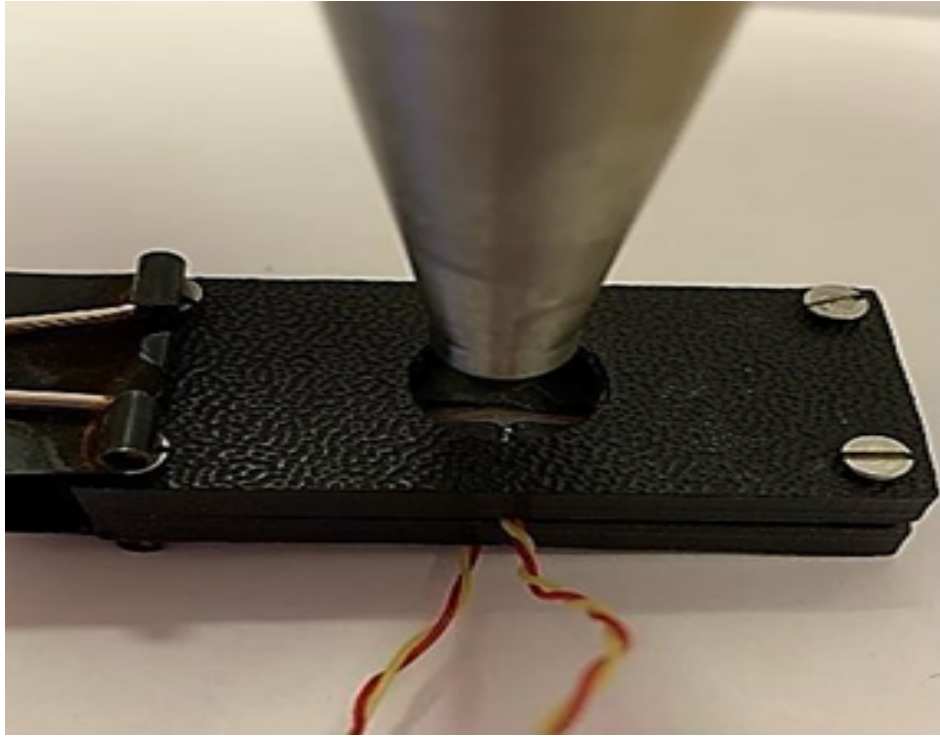


Рисунок 8 – Метод выполнения ультразвуковой облитерации в контактном режиме без применения склерозирующего препарата

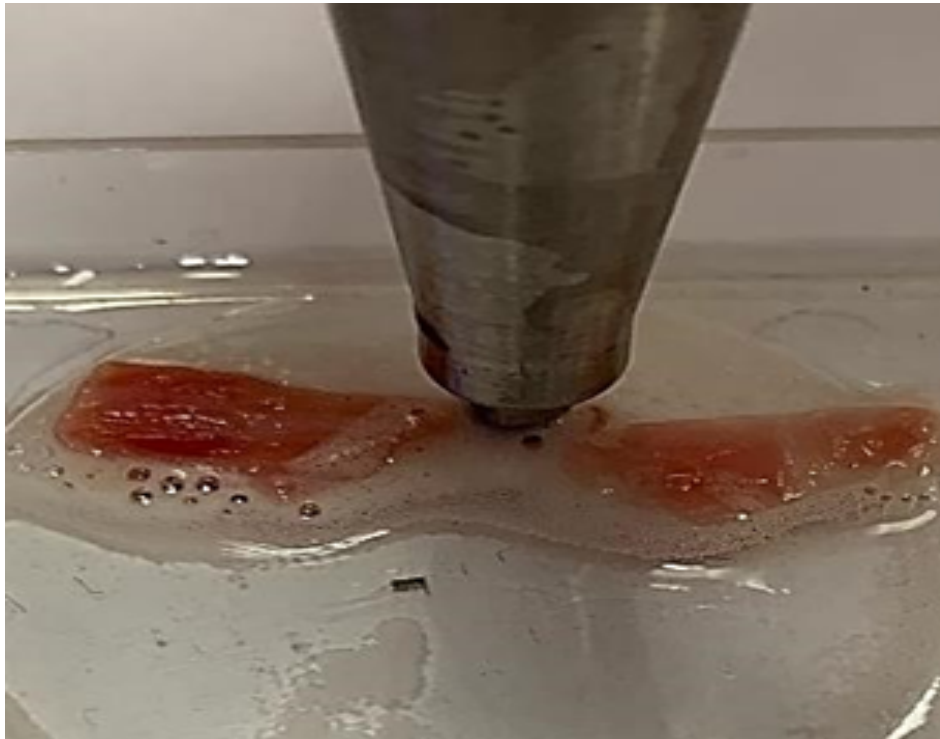


Рисунок 9 – Метод выполнения ультразвуковой облитерации в режиме с наличием склерозирующего препарата

Для проведения эксперимента было выделено четыре группы с различными режимами воздействия на образцы венозной стенки и контрольная группа. Таким образом было сформировано 5 групп:

- 1) контрольная группа;
- 2) обработка склерозирующим препаратом в течение 30 секунд;
- 3) ультразвуковая (контактная) обработка в течение 60 секунд;
- 4) ультразвуковая обработка совместно со склерозирующим препаратом в течение 30 секунд;
- 5) ультразвуковая обработка совместно со склерозирующим препаратом в течение 60 секунд.

Была проведена серия экспериментов на 110 образцах венозной стенки в соответствии с отработанной методикой. Для обработки образцов групп 2, 4 и 5 использовался вспенивающийся склерозирующий препарат марки Фибро-Вейн 3% (действующее вещество – натрия тетрадецил сульфат). Параметры режимов воздействия приведены в Таблице 14 [33].

Таблица 14 – Деление образцов БПВ на группы в соответствии с параметрами воздействия [33]

Параметры воздействия			Кол-во образцов
Наличие ультразвука	Объем склерозирующего препарата, мл	Время воздействия, сек.	
нет	-	-	22
нет	0,3	30	22
да	-	60	22
да	0,3	30	22
да	0,3	60	22

Гистологическое исследование образцов венозной стенки после ультразвукового склерозирования проводилось в патологоанатомическом отделении РНЦХ им. Б. В. Петровского.

3.5 Структура венозной стенки после различных режимов воздействия

Гистологические срезы образцов венозной стенки после различных режимов воздействия.

При исследовании контрольного образца общая структура строения венозного сосуда сохранна. *Tunica intima* обычного строения; в *tunica media* незначительная гипертрофия гладких миоцитов, единичные из них замещены соединительной тканью, однако общий вид среднего слоя стенки сосуда неизменен. *Tunica adventitia* без особенностей (Рисунок 10).

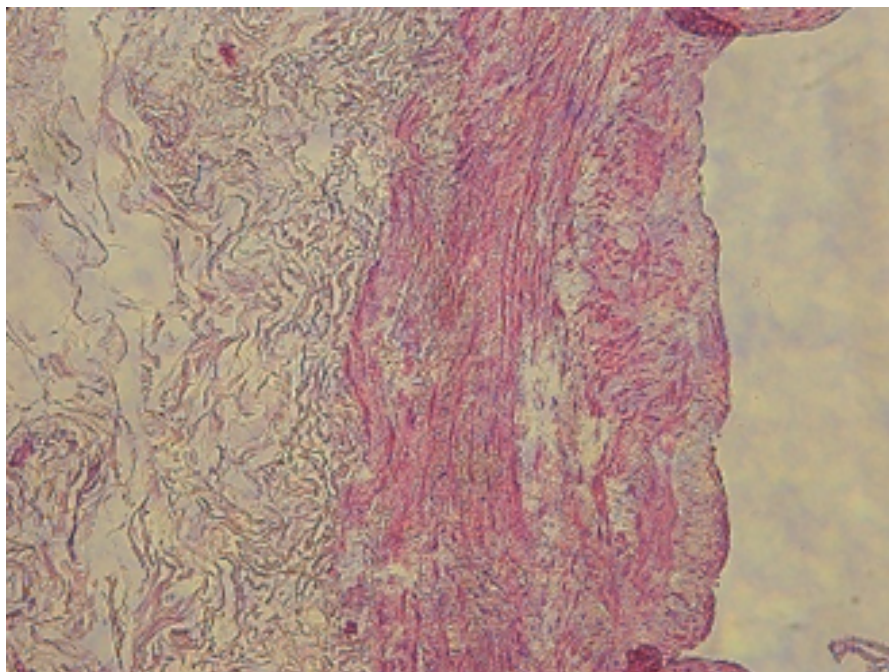


Рисунок 10 – Образец №1 (контрольный). Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x100

При исследовании образца №2, обработанного склерозирующим препаратом при воздействии в течение 30 секунд, отмечались следующие изменения: эндотелий на поверхности *tunica intima* местами отсутствует, местами в состоянии коагуляционного некроза. На единичных участках, лишенных эндотелиальных клеток, наблюдается адгезия эритроцитов на поверхности *tunica intima*, расположенных в один слой. В гладкомышечном слое *tunica media* отмечаются отек и плазматическое пропитывание эластических волокон. В *tunica media* местами

наблюдается замещение склерозированной соединительной тканью гладких миоцитов, а также их очаговая фрагментация. Tunica adventitia, vasa vasorum не изменены (Рисунок 11).

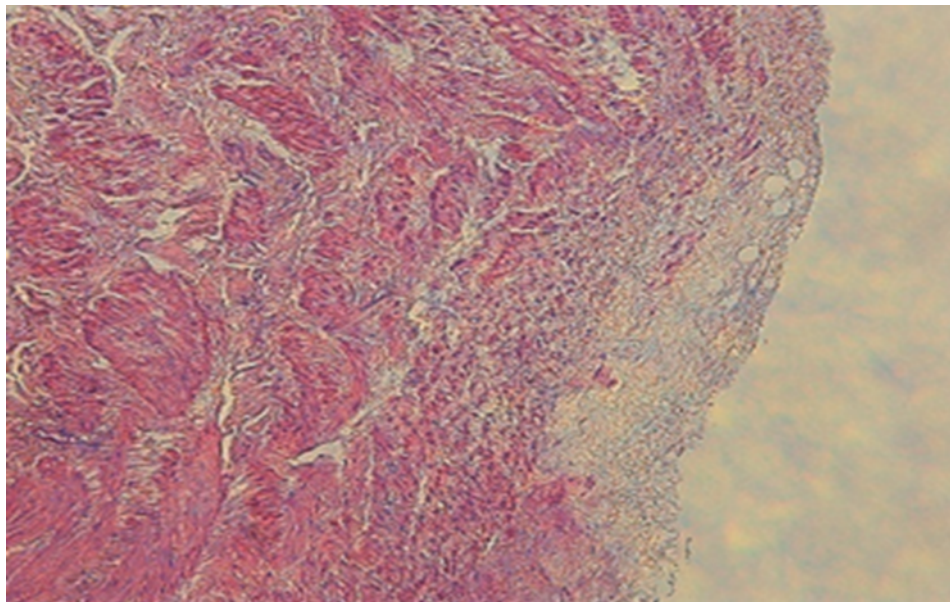


Рисунок 11 – Образец №2 (склерозирующий препарат, 30 сек). Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x100

При изучении образца №3 с контактной обработкой ультразвуком в течение 60 секунд в tunica intima наблюдалось полное отсутствие эндотелиоцитов; местами к оболочке, лишенной эндотелиальных клеток, прилежали адгезированные эритроциты. В субэндотелиальном слое – умеренно выраженные некротические и дистрофические изменения. В tunica media – слабые склеротические изменения, гипертрофия отдельных гладкомышечных клеток. Tunica adventitia, vasa vasorum без особенностей (Рисунок 12).

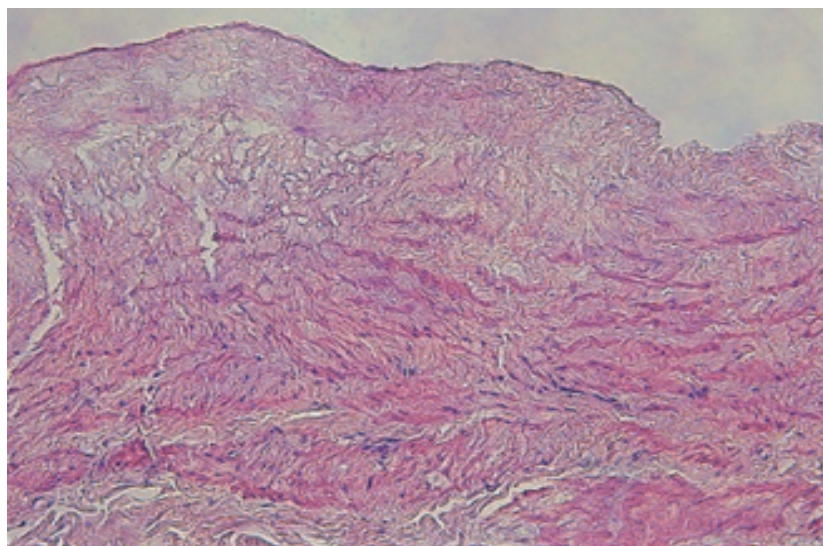


Рисунок 12 – Образец №3 (контактная обработка УЗ 60 сек). Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x200

При исследовании образца №4, обработанного склерозирующим препаратом при воздействии в течение 30 секунд контактнм ультразвуком, отмечались следующие изменения: эндотелиальные клетки на всей поверхности *tunica intima* отсутствовали. В местах их отсутствия к оболочке прилежали эритроциты в состоянии адгезии, располагающиеся в один слой. В субэндотелиальном слое *tunica intima* наблюдался отек между гладкими эластическими волокнами. В *tunica media* местами наблюдается замещение склерозированной соединительной тканью гладких миоцитов, а также их очаговая фрагментация. *Tunica adventitia* и *vasa vasorum* с умеренными склеротическими изменениями (Рисунок 13).

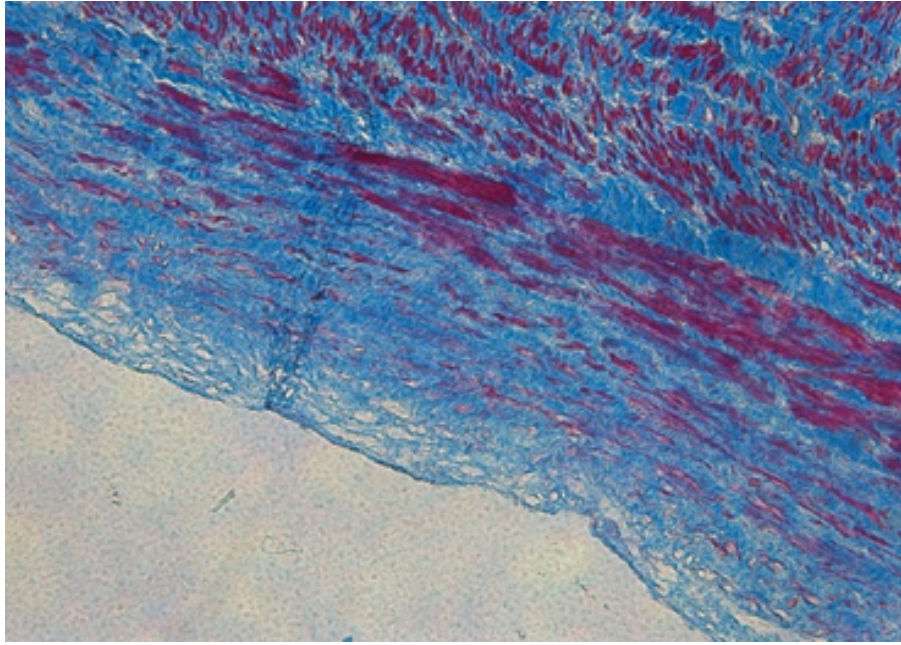


Рисунок 13 – Образец №4 (обработка УЗ со склерозирующим препаратом 30 сек).
Окраска по Крейбергу, увеличение x200

При исследовании образца №5, обработанного УЗ-воздействием и склеротическим препаратом в течение 60 секунд, в tunica intima отмечалось полное отсутствие эндотелиоцитов с изъявлениями оболочки, а также с адгезированными и коагулированными эритроцитами в просвете сосуда, располагающимися в один слой. В субэндотелиальном слое наблюдались выраженные некротические и дистрофические изменения. В краях зоны некроза наблюдается отек, дистрофические и некробиотические изменения клеточных и волокнистых структур. В tunica media – частичное замещение склерозированной соединительной тканью гладких миоцитов, а также отек отдельных клеток и их фрагментация. Tunica adventitia с умеренными склеротическими изменениями. Vasa vasorum утолщены за счет склероза (Рисунки 14–15).

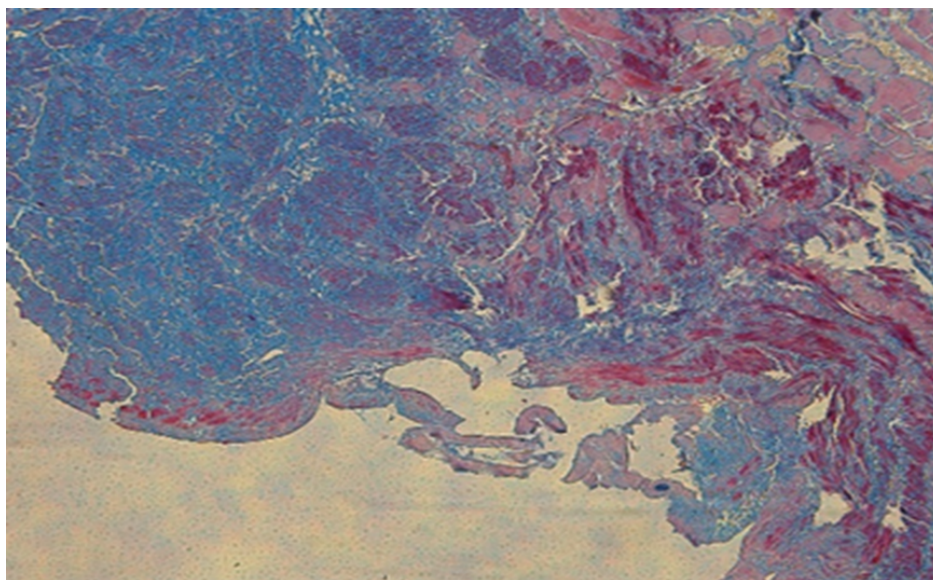


Рисунок 14 – Образец №5 (обработка УЗ со склерозирующим препаратом 60 сек).
Окраска по Крейбергу, увеличение x100

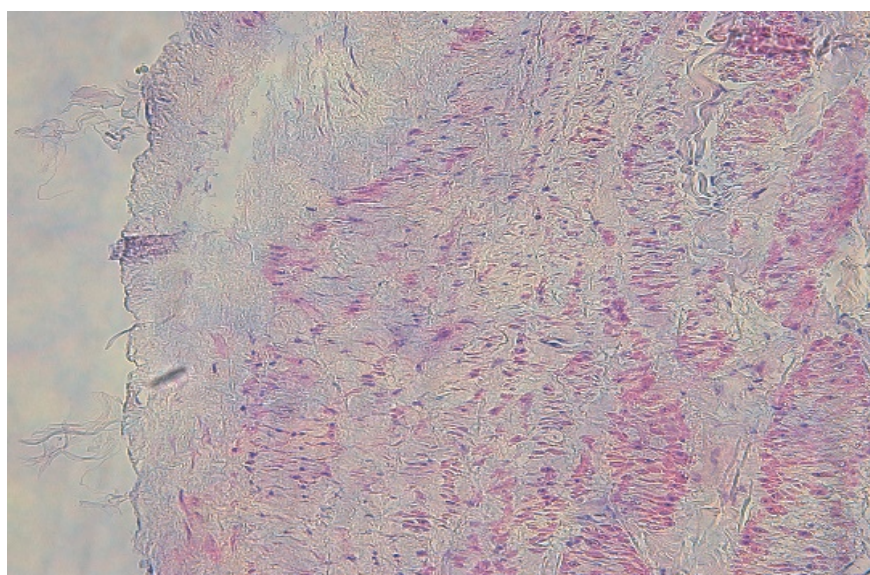


Рисунок 15 – Образец №6 (обработка УЗ со склерозирующим препаратом 60 сек.
Окраска – гематоксилин-эозин, увеличение x200

В ходе гистологического исследования были сопоставлены результаты структурных изменений венозной стенки после НЧУЗ-склерозирования сегментов БПВ с методами, которые активно применяются в клинической практике, такими как ЭВЛО и РЧО [16, 149].

3.6 Оценка структурных изменений венозной стенки в результате экспериментального исследования ультразвукового склерозирования большой подкожной вены

Сравнение глубины повреждения венозной стенки 2 и 4 групп проводилось с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни U (Mann-Whitney U test) – значение ($p < 0,05$).

Сравнение проводилось с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis Test). Сравнение изменений в группах 2, 3, 4 и 5 (Таблицы 15–18).

Таблица 15 – Сравнение изменений в группах 3, 4 и 5 в субэндотелиальном слое

Группы	p
3-4	($p < 0,05$)
3-5	($p = 1$)
4-5	($p < 0,05$)

Таблица 16 – Сравнение изменений в группах 3, 4 и 5 в циркулярном среднем гладкомышечном слое и продольном внутреннем гладкомышечном слое

Группы	p
3-4	($p < 0,05$)
3-5	($p < 0,05$)
4-5	($p = 1$)

Таблица 17 – Сравнение равномерности повреждений в группах 3, 4 и 5

Группы	p
3-4	($p < 0,05$)
3-5	($p < 0,05$)
4-5	($p = 1$)

Таблица 18 – Сравнение результатов структурных изменений в венозной стенке после ультразвукового склерозирования, ЭВЛО и РЧО

№ образца	Режим воздействия	Эндотелий ¹	Субэндотелиальный слой ²	Циркулярный и средний гладкомышечный слой ³	Продольный внутренний гладкомышечный слой ³	Равномерность повреждения ⁴
1	Склерозант, 30 сек	++	+	+	+	0
2 [16]	ЭВЛО, Н-лазер, 60 Дж/см, световод с торцевым излучением	++	+++	++	++	0
3 [16]	ЭВЛО, W-лазер, 60 Дж/см, световод с торцевым излучением	++	+++	++	++	0
4 [16]	ЭВЛО, Н-лазер, 60 Дж/см, световод с радиальным излучением	+	+	0	0	0
5 [16]	ЭВЛО, W-лазер, 60 Дж/см, световод с радиальным излучением	+	0	0	0	0
6 [149]	РЧО, 1 цикл	++++	+++	++	++	0
7 [149]	РЧО, 2 цикла	++++	+++	++	++	0
8 [149]	РЧО, 3 цикла	++++	+++	++	++	+
9	Контактная обработка УЗ, 60 сек	++++	+++	+	+	0
10	Обработка УЗ со склерозантом 30 сек	++++	+	++	++	+
11	Обработка УЗ со склерозантом 60 сек	++++	+++	++	++	+

Примечания:

- 1) «Эндотелий: «++++» отсутствует, «+++» тотальный коагуляционный некроз; «++» очаговый коагуляционный некроз 40% – 50% окружности сосуда; «+» очаговый коагуляционный некроз 10% – 30% окружности сосуда; «0» изменений нет.
- 2) Субэндотелиальный слой: «+++» некроз; «++» очаговая фрагментация и лизис эластических структур; «+» отек и плазматическое пропитывание эластических структур; «0» изменений не найдено.
- 3) Циркулярный и продольный гладкомышечные слои: «++» очаговая фрагментация и лизис гладкомышечных волокон; «+» отек и дистрофические изменения; «0» изменений не найдено.
- 4) Равномерность повреждения: структурные изменения равномерны «+»; структурные изменения неравномерны «0» [16, с. 74].

В ходе сравнительного гистологического анализа венозной стенки выявлены различия в импрегнации препарата между веной, обработанной только

склерозирующим препаратом, и веной, подвергнутой ультразвуковой облитерации с введением склерозирующего препарата (Рисунок 16).

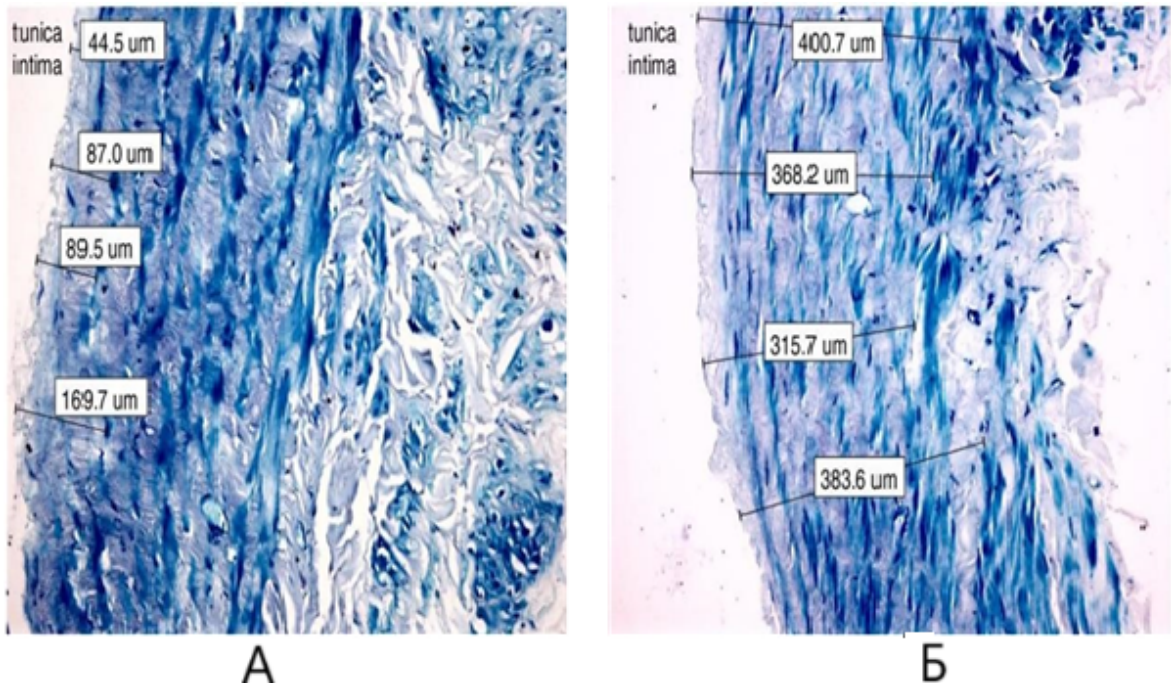


Рисунок 16 – Гистологические срезы образцов БПВ после воздействия только раствором склерозирующего препарата в течение 30 с (А) и совместного воздействия ультразвука с частотой 26 кГц и склерозирующего препарата в течение 30 с (Б)

Для каждого типа обработки (склерооблитерация и ультразвуковая облитерация в режиме с наличием промежуточной среды) проводилась оценка субэндотелиальной вакуолизации по окружности интимы в программе Matlab в 4 зонах для каждого гистологического среза [33].

В связи с различиями в толщине венозной стенки образцов для удобства сопоставления результатов также оценивалась относительная глубина (степень повреждения) стенки БПВ – Ω :

$$\Omega = \frac{\Delta h}{h} \times 100\%, \quad (3)$$

где Δh , мкм – глубина импрегнации, h , мкм – толщина венозной стенки.

Параметры глубины повреждения стенки БПВ после склерооблитерации и ультразвуковой облитерации представлены в Таблице 19 (CI = 95%) [33].

Таблица 19 – Параметры глубины повреждения стенки БПВ после склерооблитерации и ультразвуковой облитерации

Параметр	Параметры воздействия	
	Склерозант 0,3 мл (30 с)	Ультразвук 26 кГц + склерозант 0,3 мл (30с)
Медианное значение глубины поражения, мкм	86,0	383,6
Степень альтерации, Ω, %	17,2	76,7

Выявлено, что при комбинированном термическом, механическом и химическом воздействии в процессе НЧУЗ-облитерации степень повреждения венозной стенки может достигать 76,7%, в то время как при использовании только склерозирующего препарата она составляет 17,2%. Также глубина импрегнации склерозирующего препарата под воздействием НЧУЗ была значительно больше и составила 383,6%, а при обработке только раствором склерозирующего препарата – 86% ($p < 0,05$).

3.7 Оценка изменений сосудистой стенки в результате ультразвуковой облитерации на животной модели

В ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» в отделении патоморфологии проводилось гистологическое исследование изъятых материалов после хронического эксперимента на 180-й день наблюдения.

Было исследовано 22 образца центральной вены ушка кролика после хронического эксперимента. Анализ показал сохранность структуры сосуда. Ни в одном случае не было обнаружено макроскопических признаков перфорации вены, гематом, экхимозов и присоединения инфекции, как это бывает при эндовазальной лазерной облитерации [191]. На 180-й день наблюдения полная облитерация была в 21 вене (Рисунок 17 а, б), в 1 – наблюдалась частичная реканализация (Рисунок 18).

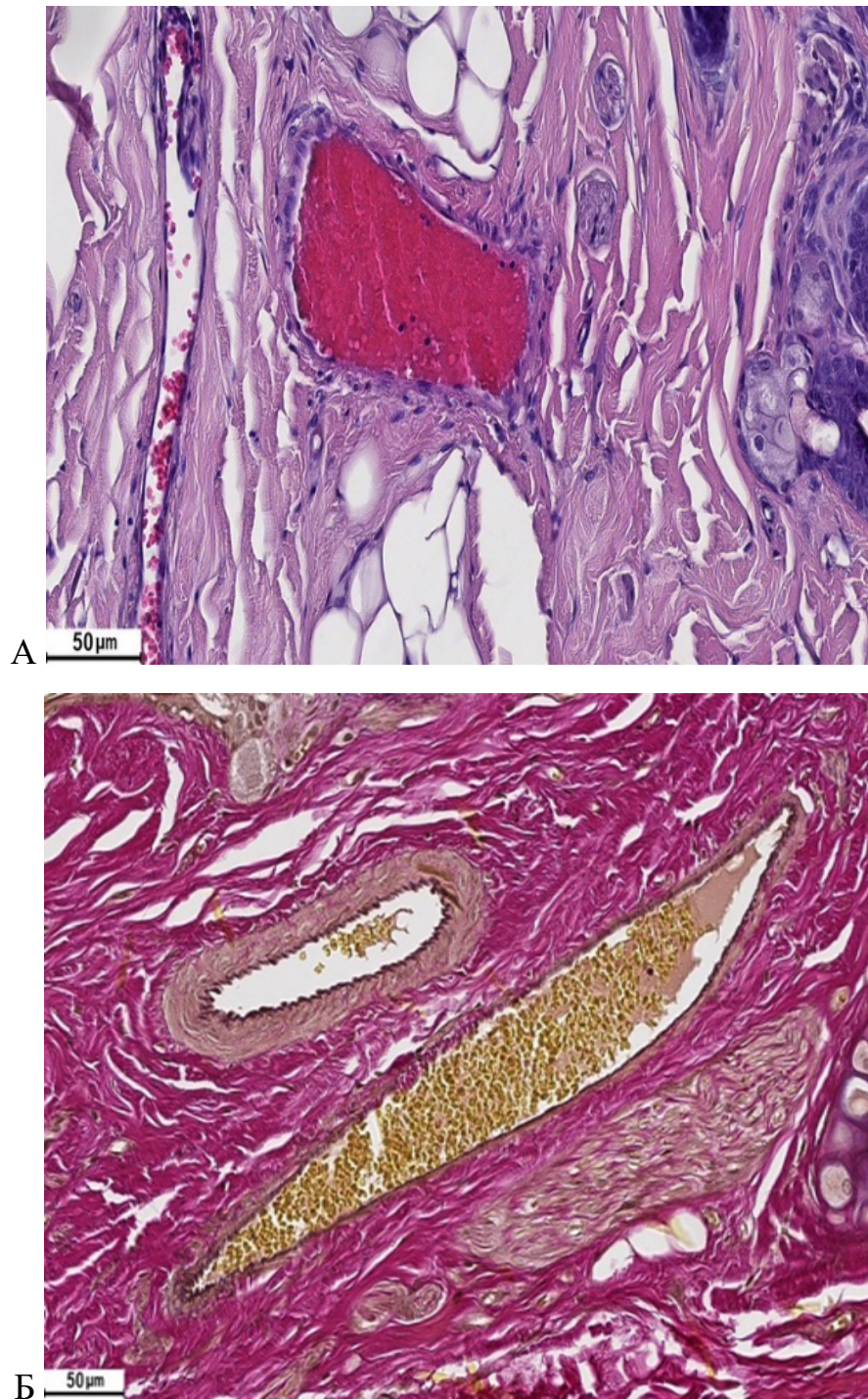


Рисунок 17 – Полная облитерация ЦВУ кролика на 180-й день наблюдения.
Окраска гематоксилин-эозин (А) и пикрофуксином по Ван Гизону (Б)

На микрофотографиях видны венозные сосуды с тромбами смешанного типа, полностью облитерирующими их просвет. Тромботические массы содержат слипшиеся эритроциты, фибриновые сгустки и отдельные воспалительные клетки (лимфоциты). В *tunica intima* выявлено разрушение эндотелиального слоя, что свидетельствует о проведенном механическом воздействии на сосуд. Венозная

стенка утолщена за счет склеротических изменений, фиброзное уплотнение просвета tunica media и tunica adventitia, а также частичное замещение гладкомышечных клеток соединительной тканью в tunica media, что является признаком проведенной термической облитерации.

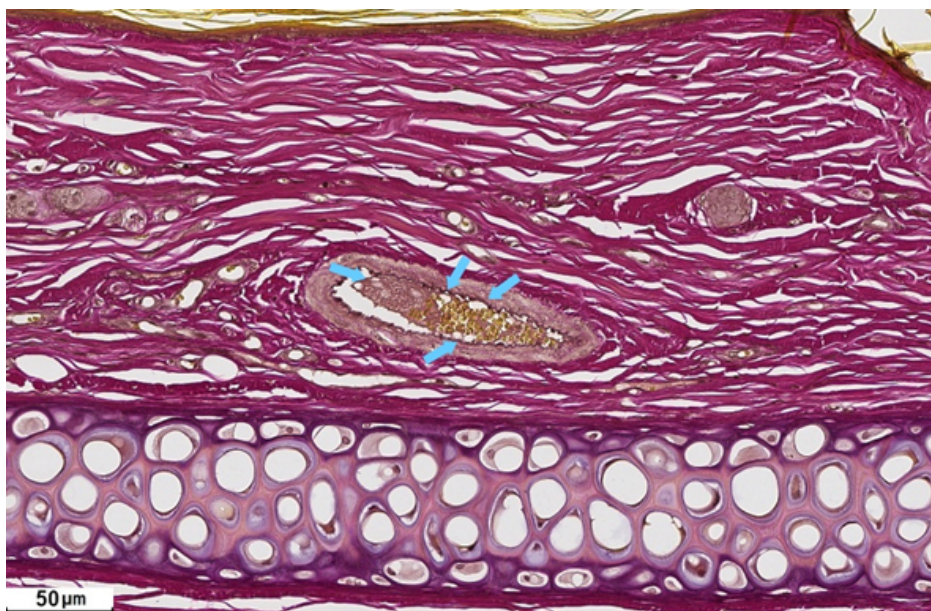


Рисунок 18 – Частичная реканализация ЦВУ кролика на 180-й день наблюдения. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону

На микрофотографии виден венозный сосуд с частично реканализованным тромбом, каналы которого отмечены стрелками. В tunica intima наблюдается деструкция эндотелия, что является признаком механического воздействия на сосуд изнутри. Тромботические массы состоят из слипшихся эритроцитов, фибриновых нитей и отдельных лейкоцитов. Стенки сосудов утолщены, со склеротическими изменениями, развившимися в ответ на тепловое воздействие. Важно отметить, что ни одно животное не было исключено из анализа, что обеспечило полноту данных. Учитывая схожие изменения, отдельное описание всех вен в тексте диссертационной работы не проводилось.

Оценка гистологической картины венозной стенки после низкочастотной ультразвуковой облитерации вен на животной модели с применением разных мощностей в пилотном остром эксперименте позволила выбрать наиболее подходящую мощность для выполнения хронического эксперимента. Проведенное

исследование показало, что спустя 6 месяцев после НЧУЗ-облитерации ЦВУ кролика частота окклюзии составила 95,4% за счет частичной реканализации одной вены – 4,6%.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Важной задачей, поставленной перед нашим исследованием, было определение физико-химических характеристик низкочастотного ультразвука, а также эффективности воздействия на венозную стенку в животной модели в острой и хронической фазе эксперимента. Согласно результатам исследования, на 180-й день после НЧУЗ-воздействия наблюдалось разрушение эндотелиоцитов в *tunica intima*; в *tunica media* отмечается замещение гладких миоцитов соединительной тканью на некоторых участках. Это указывает на эффективность ультразвуковой облитерации и открывает новые горизонты в лечении варикозного расширения вен нижних конечностей. Частота окклюзии спустя 180 дней после низкочастотной ультразвуковой облитерации составила 95,4% за счет частичной реканализации одной вены – 4,6%. Высокие показатели облитерации просвета вены через 180 дней обусловлены аддитивным термомеханическим методом воздействия НЧУЗ-облитерации.

Экспериментально было доказано, что ультразвуковое воздействие приводит к разрушению эндотелиального слоя венозной стенки, аналогично механохимической облитерации с помощью системы Flebogrif [122, 123, 124, 140, 143, 144].

К тому же фиброзное уплотнение просвета *tunica media* и *tunica adventitia* свидетельствуют о термическом повреждении. Экспериментальные исследования методов термической облитерации на животных моделях (ЭВЛО, РЧО, паровая облитерация) показывают, что структурные изменения вен, возникающие после низкочастотной ультразвуковой облитерации, аналогичны тем, которые наблюдаются после выполнения РЧО [160, 191]. Стенки вены были повреждены равномерно с формированием фиброза.

Важно отметить, что механизмы термического воздействия на стенки вен являются ключевыми при выборе метода облитерации для лечения варикозного расширения вен [23, 105, 193].

На основе данных исследований можно сделать вывод о преимуществах и недостатках различных методов тепловой облитерации в зависимости от конкретных клинических ситуаций.

Таким образом, понимание влияния термического повреждения на структуру вен позволит улучшить результаты лечения и выбрать оптимальный подход к проведению процедур облитерации с учетом индивидуальных особенностей пациента. Необходимо учитывать, что в хроническом эксперименте не было зафиксировано нарушений целостности венозной стенки, характерной для ЭВЛО [3, 129, 191]. Ультразвуковое воздействие приводит к облитерации вены за счет комбинированного термомеханического воздействия на сосудистую стенку.

В ходе эксперимента было установлено, что диаметр обрабатываемой ушной вены при хроническом эксперименте не превышал 2 мм, в то время как толщина инструмента составляла 0,8 мм. Это позволяет сделать вывод о том, что в процессе проведения исследования создавались условия, при которых было наличие промежутка между инструментом и стенкой вены. Таким образом, механизм действия включал в себя механическое повреждение эндотелия за счет ультразвуковой кавитации, а также термическое воздействие через контактную среду и поглощение энергии ультразвука стенкой вены.

Экспериментальное исследование, проведенное для изучения механизмов воздействия низкочастотного ультразвука, имеет ряд ограничений. Одним из них является выбор вены для проведения хронического эксперимента – медиальная ветвь центральной вены ушка кролика. Этот выбор был обусловлен сложностью доступа к подкожным венам нижних конечностей кролика, диаметр этих вен меньше 0,8 мм [31]. В данном контексте, для более точного моделирования физиологических условий, следует рассмотреть возможность исследований на более крупных животных, например, на козлах [129, 140] и овцах [160]. Такие животные обладают большим диаметром вен, что позволит получить более релевантные данные.

Кроме того, после проведенного гистологического исследования образцов венозной стенки БПВ, подвергшихся низкочастотной ультразвуковой облитерации

с введением веносклерозирующего препарата, было доказано наличие структурных изменений, отличных от склеротерапии без применения НЧУЗ. Анализ гистологических срезов показал, что альтерация стенки БПВ была в 4,5 раза выше при совместном воздействии НЧУЗ и склерозирующего препарата, чем при обработке только склерозирующим препаратом. Таким образом, доказано, что при воздействии НЧУЗ и склерозирующего препарата в исследованных комбинациях происходит полное разрушение эндотелия, а при только химическом воздействии препаратом натрия тетрадецил сульфат – лишь частичное повреждение эндотелиального слоя ($p < 0,05$).

Критериями безопасности и эффективности низкочастотной ультразвуковой облитерации вен в отдаленном послеоперационном периоде (6 месяцев) служили 100% выживаемость животных без ухудшения качества жизни.

Предложенный метод низкочастотной ультразвуковой облитерации обладает преимуществами перед существующими современными эндовазальными методами лечения за счет комбинированного действия. В ходе проведения экспериментальных исследований была доказана эффективность деструктивного воздействия низкочастотного ультразвука на венозную стенку. Возможно, именно этот метод окажется более эффективным и безопасным в лечении варикозной болезни вен нижних конечностей. Открытия в этой области могут значительно повлиять на развитие современной медицины и стать ключевым шагом к более эффективному лечению сосудистых заболеваний. Проведенное диссертационное экспериментальное исследование показало возможность прогнозируемого улучшения лечения варикозной болезни вен нижних конечностей путем применения низкочастотной ультразвуковой облитерации.

На данный момент ведется разработка ультразвукового инструмента для облитерации поверхностных вен нижних конечностей. Выполнены научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы (НИОКР) в рамках гражданско-правового договора № 882-ЭА-23-НИР на выполнение научно-исследовательской работы «Разработка технологических решений для ультразвуковой абляции варикозно расширенных вен нижних конечностей» для

нужд ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». По результатам проведенных исследований и выполненных работ был изготовлен макет аппарата для ультразвуковой облитерации подкожных вен нижних конечностей с ультразвуковым инструментом-иглой для эндовазального доступа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Варикозная болезнь вен нижних конечностей – распространенная сосудистая патология, которой страдают пациенты всех возрастов [7, 8].

На данный момент существует большое количество различных методов и модификаций лечения варикозной болезни вен нижних конечностей. Также разработаны и внедрены во врачебную практику клинические рекомендации [8]. Авторы единогласно отмечают преимущества хирургического лечения при наличии класса С2 и выше по классификации CEAP. Целью хирургического лечения является устранение вертикального и/или горизонтального рефлюкса в бассейне большой и малой подкожных вен [39].

В последние несколько десятилетий наблюдается значительный рост применения эндовазальной облитерации среди интервенционных методов лечения варикозной болезни вен нижних конечностей. Однако данные исследований достаточно противоречивы.

В работе проанализированы существующие современные эндовазальные методы лечения варикозной болезни вен нижних конечностей. После проведенного аналитического обзора современных исследований было выявлено, что существующие эндовазальные методы имеют как преимущества, так и недостатки. Основными недостатками интервенционных методов являются возможная реканализация, рецидив заболевания, а также наличие осложнений различного характера. Таким образом, поиск новых методов лечения остается актуальным.

Материал диссертационной работы основан на изучении облитерации вен 20 кроликов и 110 образцов большой подкожной вены человека, изъятых после выполнения комбинированной флебэктомии.

Данная работа выполнена как экспериментальное исследование. Впервые описан метод низкочастотной ультразвуковой облитерации в хроническом эксперименте на животной модели.

Целью данной работы было применение нового способа хирургической облитерации вен с использованием низкочастотного ультразвука на животной модели.

В диссертационной работе описаны три механизма воздействия на венозную стенку с помощью низкочастотного ультразвука. Термический механизм воздействия, ключевым фактором которого является повышение температуры венозной стенки, обусловленное теплопередачей от рабочего окончания инструмента и поглощением ультразвуковой энергии. Механическое воздействие обусловлено кавитацией, силой трения и виброударным эффектом, который возникает в результате контакта рабочего окончания инструмента и венозной стенки. Химический метод, ключевым фактором воздействия которого является импрегнация флебосклерозирующего раствора, которая приводит к повреждению эндотелиального слоя и последующей фиброзной трансформации. Низкочастотное ультразвуковое воздействие преобразует жидкий раствор склерозирующего препарата в пенный раствор без необходимости использования специальных устройств.

Сравнивая существующие эндовазальные методы лечения варикозной болезни вен нижних конечностей, можно выделить потенциальные преимущества низкочастотной ультразвуковой облитерации: увеличение безопасности процедуры за счет предотвращения термических повреждений окружающих тканей и перфорации венозной стенки, что часто наблюдается при использовании методов ЭВЛО и РЧО. Это достигается благодаря работе ультразвукового инструмента в более низком температурном диапазоне. Комбинированное аддитивное воздействие на вену с использованием химических, термических и механических методов, что способствует более эффективной облитерации. Возможность стерилизации и многократного использования ультразвукового инструмента является важным аспектом при выборе медицинского оборудования. Стерилизация позволяет экономить ресурсы и снизить затраты на приобретение новых инструментов.

Первым этапом будут описаны результаты выполнения низкочастотной ультразвуковой облитерации в пилотном эксперименте на животной модели.

При выполнении пилотного эксперимента НЧУЗ-облитерация проведена 9 кроликам, которые были разделены на три группы. Суммарно было облитерировано 36 вен, по 12 вен в каждой группе с использованием низкой, средней и высокой мощности. Локализация воздействия: бедренная вена и центральная вена ушка кролика билатерально. Были получены и проанализированы результаты. При оценке полной облитерации и отсутствия паравазальных повреждений явное и достоверное преимущество было во второй группе с применением рассеивающей мощности 1,9 Вт ($p < 0,05$). Установлено, что в первой группе с применением рассеивающей мощности в 1,6 Вт была частичная облитерация просвета вены термоиндуцированным тромбом в 11 случаях из 12. А при выполнении низкочастотной облитерации на высоком уровне рассеивающей мощности 4,3 Вт были явления паравазальных повреждений ($p < 0,05$).

С учетом полученных данных в пилотном эксперименте был составлен план для выполнения хронического эксперимента с применением рассеивающей мощности в 1,9 Вт.

При выполнении хронического эксперимента низкочастотная ультразвуковая облитерация выполнена 11 кроликам. Суммарно облитерировано 22 вены. Локализацией воздействия была центральная вена ушка кролика билатерально. Спустя 6 месяцев после НЧУЗ-облитерации ЦВУ кролика частота окклюзии составила 95,4% за счет частичной реканализации одной вены – 4,6%. Таким образом доказано, что воздействие низкочастотным ультразвуком приводит к успешной облитерации вен.

Кроме этого, в диссертационной работе описана методика ультразвукового склерозирования больших подкожных вен, изъятых после выполнения комбинированной флебэктомии, с использованием флебосклерозирующего препарата.

Было сформировано 5 групп: контрольная группа (1 группа), обработка склерозирующим препаратом в течение 30 секунд (2 группа), ультразвуковая

(контактная) обработка в течение 60 секунд (3 группа), ультразвуковая обработка совместно со склерозирующим препаратом в течение 30 секунд (4 группа), ультразвуковая обработка совместно со склерозирующим препаратом в течение 60 секунд (5 группа) [33].

При анализе глубины повреждения венозной стенки 2 и 4 групп статистически и гистологически доказано, что в 4 группе она была выше ($p < 0,05$). Также в ходе сравнительного гистологического анализа венозной стенки выявлены различия в импрегнации препарата. При использовании комбинированного воздействия НЧУЗ-облитерации глубина проникновения флебосклерозирующего препарата значительно выше и составляет 383,6%, в то время как при использовании только флебосклерозирующего препарата она составила 86% ($p < 0,05$).

Наше экспериментальное исследование показало, что низкочастотная ультразвуковая облитерация совмещает в себе все существующие механизмы воздействия на венозную стенку. Данный метод не имеет аналогов, совмещающих термическое, химическое и механическое воздействие, приводящие к облитерации вены, что свидетельствует о возможном потенциальном преимуществе.

Полученные результаты могут быть основой для проведения клинических испытаний на человеке в прогнозируемом будущем после получения одобрения локальным этическим комитетом.

ВЫВОДЫ

1. Изучены физико-химические характеристики ультразвукового воздействия на венозную стенку, которые свидетельствуют об эффективности аддитивного механического, химического и термического механизма воздействия.

2. Определены структурные изменения венозной стенки после выполнения ультразвукового склерозирования больших подкожных вен, подтвержденные гистологическим анализом. Степень деструкции больших подкожных вен была достоверно выше в 4 и 5 группах ($p < 0,05$), где было воздействие НЧУЗ и флебосклерозирующим препаратом в течение 30 и 60 секунд, по сравнению со 2 группой, при которой воздействие было только при помощи флебосклерозирующего препарата в течение 30 секунд.

3. На животной модели определена возможность облитерации вен путем воздействия низкочастотным ультразвуком. При длительном наблюдении частота полной облитерации составила 95,4% за счет частичной реканализации одной вены – 4,6% спустя 6 месяцев.

4. Ультразвуковое воздействие как направление для способа облитерации вен является перспективным методом, поскольку низкочастотная ультразвуковая облитерация обладает преимуществами перед существующими эндовазальными методами лечения за счет комбинированного действия. В ходе проведения экспериментальных исследований была описана и доказана эффективность воздействия низкочастотного ультразвука на вену как средство ее деструкции ($p < 0,05$), что доказывает ее перспективность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Возможно внедрение в клиническую практику метода ультразвуковой облитерации для лечения варикозной болезни вен нижних конечностей, который не имеет аналогов и совмещает механический, химический и термический методы воздействия.
2. Рекомендуется провести клинические испытания нового эндовазального метода в лечении варикозной болезни вен нижних конечностей.
3. Рекомендуется учитывать физико-химические характеристики ультразвукового воздействия на венозную стенку в результате выполнения низкочастотной ультразвуковой облитерации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БО – биообъект

БПВ – большая подкожная вена

ВБНК – варикозная болезнь вен нижних конечностей

ВР – варикозное расширение

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

КЖ – контактная жидкость

НТНТ – нетермические нетумесцентные методы

НЧУЗ – низкочастотная ультразвуковая облитерация

РО – рабочее окончание

РЧО – радиочастотная облитерация

ТАЭ – телеангиэктазии

УЗХА – ультразвуковой хирургический аппарат

УЗГ – ультразвуковой генератор

УЗКС – ультразвуковая колебательная система

ХВН – хроническая венозная недостаточность

ХЗВ – хроническое заболевание вен

ЦВУ – центральная вена ушка

ЦКО – цианакрилатная облитерация

ЭВЛО – эндовазальная лазерная облитерация

ЭВПО – эндовазальная паровая облитерация

ЭМО – эндовазальная микроволновая облитерация

ЭМХО – эндовазальная механохимическая облитерация

EGIT – клей-индуцированный тромбоз (клей-индуцированный тромбоз (КИТ), endovenous glue-induced thrombosis, EGIT) – частичная или полная окклюзия глубокой вены или пролабирование в глубокую вену клеевых масс при клеевой облитерации поверхностной вены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ ближайших результатов хирургического лечения варикозной болезни методом эндовазальной лазерной облитерации и короткого стриппинга / А.В. Гавриленко, М.В. Ананьева, П.Е. Вахрастьян [и др.] // Лазерная медицина. – 2021. – Т. 25, № 2. – С. 55–62. – doi: 10.37895/2071-8004-2021-25-2-55-62.
2. Анализ результатов хирургического лечения тромбофлебита поверхностных вен как осложнения варикозного расширения вен нижних конечностей / Р.Н. Комаров, Ю.Э. Восканян, Р.А. Чемурзиев [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021. – Т. 16, № 3. – С. 238–241. – doi: 10.14300/mnnc.2021.16056.
3. Ближайшие результаты сравнительного исследования модифицированного и стандартного световода для эндовенозной лазерной облитерации в эксперименте / Р.М. Агаларов, К.В. Мазайшвили, С.М. Маркин [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 35–38.
4. Богачев, В.Ю. Склеротерапия. Шаг за шагом. Телангиэктазии / В.Ю. Богачев // Амбулаторная хирургия. – 2019. – № 1–2. – С. 52–58. – doi: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-52-58.
5. Борде, А.С. Экспериментальное исследование нагрева вены в процессе эндовенозной ультразвуковой облитерации *in vitro* / А.С. Борде, Н.В. Беликов, Д.Ю. Соколова // Политехнический молодежный журнал. – 2021. – № 9. – С. 1–12.
6. Боташев, Р.Н. Варикозное расширение вен нижних конечностей: современное состояние проблемы / Р.Н. Боташев // Вестник Национального медико-хирургического центра имени Пирогова. – 2024. – Т. 19, № 1. – С. 106–109. – doi: 10.25881/20728255_2023_19_1_106.
7. Варикозная болезнь: на пороге открытия причины? / И.А. Золотухин, О.Я. Порембская, М.А. Сметанина [и др.] // Вестник РАМН. – 2020. – Т. 75, № 1. – С. 36–45. – doi: 10.15690/vramn1213.

8. Варикозное расширение вен. Клинические рекомендации / А.А. Камаев, В.Л. Булатов, П.Е. Вахратьян [и др.] // Флебология. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 41–108. – doi: 10.17116/flebo20221601141.
9. 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. – doi: 10.21518/akh2024-015.
10. Влияние мощности и типа световода на структурное повреждение вен после эндовазальной лазерной облитерации длиной волны 191 нм / А.Н. Беляев, П.А. Рябочкина, С.В. Костин [и др.] // Флебология. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 154–161. – doi: 10.17116/flebo202115031154.
11. Возможные осложнения, обусловленные применением цианоакрилатного клея у пациентов с варикозной болезнью / Б.В. Болдин, В.Ю. Богачев, С.В. Родионов [и др.] // Амбулаторная хирургия. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 48–54. – doi: 10.21518/akh2024-002.
12. Выбор мощности низкочастотной ультразвуковой облитерации венозной стенки / А.В. Гавриленко, П.Е. Вахратьян, А.Г. Аракелян [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 89–92. – doi: 10.33029/2308-1198-2024-12-4-00-00.
13. Гавриленко, А.В. Эндовазальные методы лечения варикозной болезни нижних конечностей. Обзор литературы / А.В. Гавриленко, П.Е. Вахратьян, А.Г. Аракелян // Лазерная медицина. – 2022. – Т. 26, № 2. – С. 31–36. – doi: 10.37895/2071-8004-2022-26-2-31-36.
14. Дунаевская, С.С. Топическая терапия при комплексном лечении хронической венозной недостаточности / С.С. Дунаевская // Амбулаторная хирургия. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 55–60. – doi: 10.21518/1995-1477-2021-18-2-55-60.
15. Зубков, Д.С. Эндовазальная лазерная облитерация вен нижних конечностей. Нашли время и место / Д.С. Зубков // Амбулаторная хирургия. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 10–16. – doi: 10.21518/akh2024-017.
16. Илюхин, Е.А. Обоснование режимов применения эндоваскулярных методов в хирургическом лечении варикозной болезни: диссертация ... кандидата

медицинских наук: 14.01.17 / Илюхин Евгений Аркадьевич; [Место защиты: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова]. – Санкт-Петербург, 2014. – 123 с.

17. Квашнина, М.С. Исследование обратного чрескожного транспорта водного раствора глюкозы под действием низкочастотного ультразвука / М.С. Квашнина // Молодежный научно-технический вестник. – 2013. – № 11. – С. 52-52.

18. Клинические рекомендации по склеротерапии и их реализация в реальной практике / С.М. Маркин, В.Ю. Богачев, С.В. Гришин [и др.] // Амбулаторная хирургия. – 2020. – № 3–4. – С. 27–35. – doi: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-27-35.

19. Краткосрочная компрессионная терапия при хронических заболеваниях вен без трофических нарушений: возможности медицинского компрессионного трикотажа / О.П. Манджикян, С.В. Чубченко, Д.А. Федоров [и др.] // Амбулаторная хирургия. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 40–46. – doi: 10.21518/1995-1477-2021-18-1-40-46.

20. Кургинян, Х.М. Ранние результаты применения системы механохимической облитерации варикозных вен для лечения варикозной болезни / Х.М. Кургинян, В.В. Раскин, С.М. Маркин // Амбулаторная хирургия. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 32–36. – doi: 10.21518/1995-1477-2021-18-2-32-36.

21. Маркин, С.М. Отличительные особенности эндовенозной лазерной и радиочастотной облитерации вен по результатам опроса практикующих флебологов / С.М. Маркин, А.Г. Агарков, К.В. Мазайшвили // Вестник СурГУ. Медицина. – 2021. – Т. 50, № 4. – С. 55–63. – doi: 10.34822/2304-9448-2021-4-55-6.

22. 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.

23. 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.

24. 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.
25. Николаев, Г.А. Ультразвуковая технология в хирургии / Г.А. Николаев, В.И. Лошилов. – М. : Медицина, 1980. – 272 с.
26. Облитерация вен цианакрилатным клеем как один из методов ликвидации стволового рефлюкса у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей / А.К. Санбаев, А.А. Мирошниченко, Р.Г. Чаббаров [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2022. – № 2. – С. 9–19. – doi: 10.17238/2072-3180-2022-2-9-19.
27. Оптимизация эндовенозной лазерной облитерации на аппарате с длиной волны 1910 нм на основе изучения повреждения вен и паравенозных структур / А.Н. Беляев, П.А. Рябочкина, С.В. Костин [и др.] // Флебология. – 2024. – Т. 18, № 3. – С. 214–221. – doi: 10.17116/flebo202418031214.
28. Опыт внедрения стационарозамещающего хирургического лечения варикозной болезни в поликлиники Санкт-Петербурга / В.В. Давыденко, А.Н. Галилеева, О.П. Иванова [и др.] // Амбулаторная хирургия. – 2020. – № 3–4. – С. 124–129. – doi: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-124-129.
29. Опыт лечения трофических язв нижних конечностей при сочетании варикозной болезни и ревматоидного артрита / К.А. Гаврилов, В.А. Маркина, К.С. Севастьянова [и др.] // Амбулаторная хирургия. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 217–222. – doi: 10.21518/akh2023-020.
30. Опыт применения механохимической склерооблитерации в лечении рецидива варикозной болезни вен нижних конечностей / А.Д. Гаибов, О. Неъматзода, Ш.М. Буриева, Е.Л. Калмыков // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2020. – Т. 28, № 1. – С. 57–66. – doi: 10.23888/PAVLOVJ202028157-66.
31. Оценка морфологических изменений венозной стенки в результате облитерации с применением низкочастотного внутрисосудистого ультразвука в

- животной модели / А.В. Гавриленко, П.Е. Вахратьян, А.Г. Аракелян [и др.] // *Амбулаторная хирургия*. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 160–169.
32. Патент RU 2214193 С2 Российская Федерация, МПК А61N 1/36. Способ, система и инструмент для ультразвукового воздействия на кровеносный сосуд или кавернозное тело / Саврасов Г.В., Соловьев О.Л. ; заявители и патентообладатели: Саврасов Г. В., Соловьев О. Л. – № 2001119003/14 ; заявл. 06.07.2001 ; опублик. 20.10.2003, Бюл. № 29.
33. Перспективы и особенности технологии ультразвуковой облитерации подкожных вен нижних конечностей / Г.В. Саврасов, А.В. Гавриленко, А.С. Борде [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 59–65.
34. Применение лазерного излучения с длиной волны 0,94-0,98 МКМ в лечении заболеваний периферических вен : медицинская технология : разрешение на применение № 2009/133 от 08.06.2009 г. / авт.: А.Л. Соколов, К.В. Лядов, Е.О. Белянина [и др.] ; Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации, ФГУ "Лечебно-реабилитационный центр". – М.: И.В. Балабанов, 2009 (Чебоксары : ИПК Чувашия). – 32 с.
35. Применение эндоваскулярной лазерной коагуляции при рецидиве варикозной болезни нижних конечностей / А.И. Чернооков, С.И. Кандыба, Е.С. Сильчук [и др.] // *Лазерная медицина*. – 2022. – Т. 26, № 2. – С. 8–14. – doi: 10.37895/2071-8004-2022-26-2-8-14.
36. Профилактика венозного тромбоемболизма в отделениях реанимации: обзор / Л.В. Попова, Т.Б. Кондратьева, М.З. Каневская [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 106–125. – doi: 10.15360/1813-9779-2020-3-106-125.
37. Раскин, В.В. Сравнение результатов тотальной эндовенозной лазерной облитерации с использованием лазеров с длинами волны 1470 нм и 1940 нм: ретроспективное исследование / В.В. Раскин // *Флебология*. – 2024. – Т. 18, № 3. – С. 185–190. – doi: 10.17116/flebo202418031185.
38. Роль эндотелиальной дисфункции и воспаления при хроническом заболевании вен нижних конечностей: обзор литературы / Ю. Р. Климакова, А. С.

- Пшенников, В. О. Поваров, А. А. Камаев // Наука молодых *Eruditio Juvenium*. – 2023. – Т. 11, № 2. – С. 241–256. – doi: 10.23888/HMJ2023112241-256.
39. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // *Флебология*. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 146–240.
40. Саврасов, Г.В. Исследование процесса и разработка технологии и оборудования для иссечения атеросклеротически измененных слоев артерий: диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук: 05.04.05 / Саврасов Геннадий Викторович; [Место защиты: МГТУ имени Н. Э. Баумана]. – Москва, 1977. – 191 с.
41. Сердечно-сосудистая хирургия-2022. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л.А. Бокерия, Е.Б. Милиевская, В.В. Прянишников, И.А. Юрлов. – М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России, 2023.
42. Склерозирующее лечение геморроидальных узлов с ультразвуковым воздействием : учебное пособие / А.О. Соловьев, В.Р. Тарасенко, О.А. Пономарева, А.А. Колмаков ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2021. – 62 с.
43. Случайности, опасности, врачебные ошибки и осложнения при эндовенозной лазерной облитерации у пациентов с варикозной болезнью / К.В. Мазайшвили, С.С. Акимов, Т.В. Хлевтова [и др.] // *Флебология*. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 37–46. – doi: 10.17116/flebo201711137-46.
44. Современные методы консервативного и хирургического лечения пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей / К.П. Черных, К.Г. Кубачев, А.Ю. Семенов [и др.] // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2019. – Т. 12, № 3. – С. 235–240. – doi: 10.17116/kardio201912031235.
45. Современные хирургические методы лечения пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей / А.К. Санбаев, Р.Г. Чаббаров, А.Г. Пятницкий [и др.] // *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 66–76. – doi: 10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.9.

46. Соколов, А.Л. Эндовенозная лазерная коагуляция в лечении варикозной болезни / А.Л. Соколов, К.В. Лядов, Ю.М. Стойко. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2007. – 223 с.
47. Сравнение механических параметров большой подкожной вены при различных условиях тестирования / Г.В. Саврасов, А.В. Гавриленко, А.С. Борде [и др.] // Уральский симпозиум по биомедицинской инженерии, радиоэлектронике и информационным технологиям USBEREIT. – Екатеринбург, 2019. – С. 44–47.
48. Сравнение результатов лазерной облитерации аппаратами с длиной волн 1940 и 1560 нм / А.И. Шиманко, М.Д. Дибиров, А.Ю. Семенов [и др.] // Флебология. – 2024. – Т. 18, № 2. – С. 8. – doi: 10.17116/flebo20241802182.
49. Сравнение результатов применения эндовазальной лазерной и радиочастотной облитерации ствола большой подкожной вены в комплексном лечении больных с варикозной болезнью нижних конечностей / А.С. Волков, М.Д. Дибиров, А.И. Шиманко [и др.] // Флебология. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 91–98. – doi: 10.17116/flebo20201402191.
50. Сравнительный анализ применения эндовенозной лазерной коагуляции и радиочастотных облитераций вен у пациентов, ранее перенесших склерооблитерацию / А.И. Чернооков, М.Р. Кузнецов, С.И. Кандыба [и др.] // Амбулаторная хирургия. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 170–178. – doi: 10.21518/akh2023-021.
51. Среднесрочные результаты цианоакрилатной эмболизации магистральных подкожных вен / Е.Л. Мурзина, К.В. Лобастов, А.Б. Барганджия [и др.] // Флебология. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 311–321. – doi: 10.17116/flebo202014041311.
52. Структура и особенности осложнений эндовенозной лазерной облитерации / К.В. Мазайшвили, С.С. Акимов, В.Д. Семкин [и др.] // Флебология. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 212–217. – doi: 10.17116/flebo2017114212-217.
53. Ультразвуковая ангиохирургия / А.В. Покровский, Г.В. Саврасов, Ю.В. Новиков, В.А. Красавин. – Кострома: ДиАр, 2004. – 320 с.

54. Ходос, В.А. Побочные действия и осложнения микропенной стволочной склерооблитерации при варикозной болезни, меры по предупреждению и устранению / В.А. Ходос // Новости хирургии. – 2017. – № 25. – С. 38–43.
55. Хорев, Н.Г. Когда классическое вмешательство может оказаться предпочтительнее термооблитерации? / Н.Г. Хорев, А.В. Беллер, В.И. Котов // Флебология. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 175–180. – doi: 10.17116/flebo202216021175.
56. Хронические заболевания вен у лиц с избыточной массой тела и морбидным ожирением / А.Г. Хитарьян, С.С. Бурцев, А.А. Орехов [и др.] // Флебология. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 17–22. – doi: 10.17116/flebo20221601117.
57. Хрыщанович, В.Я. Медицинская профилактика и лечение беременных с варикозной болезнью / В.Я. Хрыщанович, Н.Я. Скобелева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 4. – С. 27–34. – doi: 10.17116/rosakush20212104127
58. Хрыщанович, В.Я. Систематический обзор и метаанализ результатов применения стволочной механохимической и термальной облитерации у пациентов с варикозной болезнью / В.Я. Хрыщанович, Н.Г. Шестак, Н.Я. Скобелева // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 6. – С. 116–126. – doi: 10.17116/hirurgia2022061116.
59. Царев, О.А. Современные методы лечения больных варикозной болезнью нижних конечностей – история, мифы и реальность / О.А. Царев, А.А. Сенин, Т.В. Розенкова // Амбулаторная хирургия. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 22–31. – doi: 10.21518/akh2024-031.
60. Чубирко, Ю.М. Сочетанное применение пероральных и топических форм флеботоников после эндовазальной лазерной коагуляции / Ю.М. Чубирко, И.О. Касьянов // Амбулаторная хирургия. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 42–47. – doi: 10.21518/akh2024-010.
61. Ширинбек, О. Цианоакрилатная клеевая облитерация в европейских и американских клинических рекомендациях 2022 года / О. Ширинбек // Амбулаторная хирургия. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 38–43. – doi: 10.21518/akh2022-006.

62. Ширинбек, О. Цианоакрилатная клеевая облитерация варикозных вен в реальной клинической практике: двухлетние результаты лечения / О. Ширинбек, Г.В. Мнацаканян, С.Н. Одинокова // *Амбулаторная хирургия*. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 132–139. – doi: 10.21518/1995-1477-2022-19-1-132-139.
63. 899 serious adverse events including 13 deaths, 7 strokes, 211 thromboembolic events, and 482 immune reactions: The untold story of cyanoacrylate adhesive closure / K. Parsi, L. Zhang, M.S. Whiteley [et al.] // *Phlebology*. – 2024. – Vol. 39, № 2. – P. 80–95.
64. A genetic study of chronic venous insufficiency / R. Serra, G. Buffone, A. de Franciscis [et al.] // *Ann Vasc Surg*. – 2012. – Vol. 26, № 5. – P. 636–642. – doi: 10.1016/j.avsg.2011.11.036.
65. A narrative review on the application of high-intensity focused ultrasound for the treatment of occlusive and thrombotic arterial disease / A. Brahmandam, S.M. Chan, A. Dardik [et al.] // *JVS Vasc. Sci*. – 2022. – Vol. 3. – P. 292–305. – doi: 10.1016/j.jvssci.2022.08.001.
66. A network meta-analysis on the efficacy and safety of thermal and non-thermal endovenous ablation treatments / V. Bontinis, A. Bontinis, A. Koutsoumpelis [et al.] // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. – 2023. – Vol. 114. – P. 854–865.e5. – doi: 10.1016/j.jvsv.2023.03.011.
67. 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 (Closure FAST™ VNUS®), in the treatment of primary varicose veins / A.C. Kempeneers, B. Bechter-Hugl, S. Thomis [et al.] // *Int. Angiol*. – 2022. – Vol. 41, № 4. – P. 322–331. – doi: 10.23736/S0392-9590.22.04747-2.
68. A randomized clinical trial to assess the impact of laser power with constant linear endovenous energy density on outcomes of endovenous laser ablation SLEDGE trial / D.A. Borsuk, A.A. Fokin, K.V. Lobastov [et al.] // *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat Disord*. – 2023. – Vol. 115. – P. 946–953. – doi: 10.1016/j.jvsv.2023.03.020.
69. A Randomized Controlled Trial of Endovenous Laser Ablation Versus Mechanochemical Ablation With ClariVein in the Management of Superficial Venous

- Incompetence (LAMA Trial) / M.H. Mohamed, C. Leung, T. Wallace [et al.] // *Ann Surg.* – 2021. – Vol. 273, № 6. – P. 188–195. – doi: 10.1097/SLA.0000000000003749.
70. A rare complication of sclerotherapy: pulmonary embolism / V. Oktay, C.E. Yildiz, O. Abaci [et al.] // *Yeditepe Medical Journal.* – 2012. – Vol. 6, № 22. – P. 506–508.
71. A retrospective cohort study comparing two treatments for active venous leg ulcers / X. Liu, G. Zheng, B. Ye [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99(8). – P. e19317. – doi: 10.1097/MD.00000000000019317.
72. A systematic review and meta-analysis of mechanochemical endovenous ablation using Flebogrif for varicose veins / T. Alozai, E. Huizing, M. Schreve [et al.] // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* – 2022. – Vol. 10, № 1. – P. 248–257.e2. – doi: 10.1016/j.jvsv.2021.05.010.
73. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials Comparing Thermal Versus Non-Thermal Endovenous Ablation in Superficial Venous Incompetence / N. Shahzad, M. Elsherif, I. Obaidat, R. Brar // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2023. – Vol. 66, № 5. – P. 687–695. – doi: 10.1016/j.ejvs.2023.06.002.
74. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies to study the efficacy of ultrasound-guided foam sclerotherapy for varicose vein treatment / M. Karimian, Y. Mohammadi, S. Tardeh [et al.] // *Indian Journal of Surgery.* – 2024. – Vol. 86, № 1. – P. 11–22. – DOI:10.1007/s12262-023-03788-y.
75. A systematic review supporting the Society for Vascular Surgery, the American Venous Forum, and the American Vein and Lymphatic Society guidelines on the management of varicose veins / F. M. H. Farah, T. Nayfeh, M. Urtecho [et al.] // *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat Disord.* – 2022. – Vol. 105. – P. 1155–1171. – doi: 10.1016/j.jvsv.2021.08.011.
76. *Acinetobacter pittii* thrombophlebitis complicating cyanoacrylate closure procedure / J.J. Barranco-Trabi, K. Desai, D. Chen [et al.] // *J. Vasc. Surg. Cases Innov. Tech.* – 2024. – Vol. 10, № 6. – Article 101454. – doi: 10.1016/j.jvscit.2024.10145.
77. Acoustic speed and attenuation coefficient in sheep aorta measured at 5-9 MHz / K.H. Fraser, T.L. Poepping, A. McNeilly [et al.] // *Ultrasound Med Biol.* – 2006. – Vol. 32, № 6. – P. 971–980. – doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.02.1417.

78. Advancements in Varicose Vein Treatment: Anatomy, Pathophysiology, Minimally Invasive Techniques, Sclerotherapy, Patient Satisfaction, and Future Directions / F. Fayyaz, V. Vaghani, C. Ekhatior [et al.] // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, No. 1. – P. e51990. – doi: 10.7759/cureus.51990.
79. Almeida, J.I. Saphenous vein histopathology 5.5 years after cyanoacrylate closure / J.I. Almeida, S.P. Murray, M.E. Romero // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. – 2020. – Vol. 82. – P. 280–284. – doi: 10.1016/j.jvsv.2019.04.014.
80. Analysis of the association between an insertion/deletion polymorphism within the 3' untranslated region of COL1A2 and chronic venous insufficiency / Y. Jin, G. Xu, J. Huang [et al.] // *Ann Vasc Surg*. – 2013. – Vol. 27, № 7. – P. 959–963. – doi: 10.1016/j.avsg.2013.04.001.
81. Assessing postoperative wound infection rates in ultrasound-guided microwave ablation versus conventional surgery for varicose veins / J. Wu, W. Lu, G. Cheng [et al.] // *International Wound Journal*. – 2024. – Vol. 21, № 4. – P. e14584. – doi: 10.1111/iwj.14584.
82. Assessment of endovenous microwave catheter ablation in the treatment of primary lower limb varicose veins / A.E. Ismael, A.E. Hafez, M.H. Hassan [et al.] // *Int. J. Health Sci*. – 2022. – Vol. 6, № S6. – P. 4311–4319. – doi: 10.53730/ijhs.v6nS6.11602.
83. Baram, A. Non-randomized comparative study of three methods for great saphenous vein ablation associated with mini-phlebectomy; 48 months clinical and sonographic outcome / A. Baram, D.F. Rashid, B.H. Saqat // *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. – 2022. – Vol. 80. – Article 104036. – doi: 10.1016/j.amsu.2022.104036.
84. Bilateral Endothermal Heat-induced Thrombosis / P. Kibrik, S. Rizvi, J. Chait [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2022. – Vol. 10, № 2. – P. 571.
85. Blebea, J. Clinical outcomes, cost-effectiveness, and practice patterns of venous interventions / J. Blebea // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. – 2022. – Vol. 10, № 4. – P. 855. – doi: 10.1016/j.jvsv.2022.01.002.

86. Blebea, J. Mechanochemical ablation: disappointing long-term anatomic results and worsening symptoms / J. Blebea // *Phlebology*. – 2024. – Vol. 39, № 4. – P. 227–228. – doi: 10.1177/02683555231225612.
87. Böhler, K. Operative Therapie der Varikose [Surgery of varicose vein insufficiency] / K. Böhler // *Wien Med. Wochenschr.* – 2016. – Vol. 166, № 9–10. – P. 293–296. – doi: 10.1007/s10354-016-0486-6
88. Clinical Results 5 Years after Great Saphenous Vein Stripping / H. Kusagawa, Y. Ozu, K. Inoue [et al.] // *Ann. Vasc. Dis.* – 2021. – Vol. 14. – P. 112–117. – doi: 10.3400/avd.oa.21-00020.
89. Comparative study between ultrasound-guided foam sclerotherapy, radiofrequency ablation & endovenous laser ablation in treatment of great saphenous vein reflux / W.M. Elshemy, A.S. Ayman, M.A. Ahmed [et al.] // *Med. J. Cairo Univ.* – 2020. – Vol. 88. – P. 1943–1957. – doi: 10.21608/mjcu.2020.118552.
90. Comparing the Success Rate and Side Effects of Endovenous Laser Ablation and Radiofrequency Ablation to Treat Varicose Veins in the Lower Limbs: A Randomized Clinical Trial / T. Mohammadi Tofigh, H. Tahmasebi, J. Zebarjadi [et al.] // *J. Lasers Med. Sci.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. S43–S48. – doi: 10.34172/jlms.2020.S7.
91. Comparison of cyanoacrylate closure and radiofrequency ablation for the treatment of incompetent great saphenous veins: 36-Month outcomes of the VeClose randomized controlled trial / N. Morrison, R. Kolluri, M. Vasquez [et al.] // *Phlebology*. – 2019. – Vol. 34, № 6. – P. 380–390. – doi: 10.1177/0268355518810259.
92. Comparison of endovenous microwave ablation versus radiofrequency ablation for lower limb varicose veins / N. Zhao, H. Guo, Y. Zhang [et al.] // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* – 2024. – Vol. 12, № 1. – P. 101662. – doi: 10.1016/j.jvsv.2023.03.022.
93. Comparison of mechanochemical ablation versus ligation and stripping for the treatment of incompetent small saphenous vein / L. Apruzzi, V. Bilman, V. Ardita [et al.] // *Phlebology*. – 2022. – Vol. 37, № 1. – P. 48–54. – doi: 10.1177/02683555211045191.
94. Comparison of ultrasound results following endovenous laser ablation and radiofrequency ablation in the treatment of varicose veins / H. Ontas, T. Yavuz, A.N. Acar [et al.] // *Ann Ital Chir.* – 2019. – Vol. 90. – P. 457–462.

95. Complications of sclerotherapy with sclerosing foam in lower extremity varicose veins / H. Hemmati, M. Toloie, M. Esmaeili-Delshad [et al.] // *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 3456.
96. Compression Therapy in Venous Diseases: Current Forms of Compression Materials and Techniques / A. Berszakiewicz, A. Sieroń, Z. Krasiński [et al.] // *Postepy Dermatol Alergol*. – 2020. – Vol. 37, № 6. – P. 836–841. – doi: 10.5114z/ada.2019.86991.
97. Cost-effectiveness analysis of current varicose veins treatments / D. Epstein, R. Bootun, M. Diop [et al.] // *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat Disord*. – 2022. – Vol. 102. – P. 504–513. – doi: 10.1016/j.jvsv.2021.05.014.
98. 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. – P. 299–306. – doi: 10.1177/0268355516648067.
99. Cyanoacrylate closure for peripheral veins: Consensus document of the Australasian College of Phlebology / K. Parsi, S. Roberts, M. Kang [et al.] // *Phlebology*. – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 153–175. – doi: 10.1177/0268355519864755.
100. Early results of mechanochemical ablation by Flebogrif and radiofrequency ablation in treating primary varicose veins of lower limb / R. Azaque, S. M. K. Shazlee, S. Qamar [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 159. – Article e45874. – doi: 10.7759/cureus.45874.
101. Efficacy and safety of endovenous microwave ablation versus laser ablation for great saphenous vein varicosity: Study protocol for a multicentre, randomised controlled non-inferiority trial / Y. Li, W. Wu, Y. Li, J. Li // *BMJ Open*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. e059213. – doi: 10.1136/bmjopen-2021-059213.
102. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation and Trendelenburg for Varicose Vein Treatment in a Tertiary Care Hospital / R. Thulasikumar, M. Gogineni, M.P. Ravichandran [et al.] // *Indian J. Vasc. Endovasc. Surg*. – 2024. – Vol. 11. – P. 185–188. – doi: 10.4103/ijves.ijves_25_24.
103. Efficacy and safety of ultrasound guided foam sclerotherapy with sodium tetradecyl sulphate for residual and minor varicosities / B.S. Madhu, H.B. Shashi Kumar,

M. Naveen Kumar Reddy [et al.] // *Int Surg J.* – 2017. – Vol. 4, № 2. – P. 751. – doi: 10.18203/2349-2902.isj20170227.

104. Empty vein ablation (EVA) technique: an in-vivo animal model to assess the effects of sclerosing agent concentration and wall contact time on intima and media tunicae structure / M. Salerno, D. Bissacco, Y.W. Chi [et al.] // *Int Angiol.* – 2024. – Vol. 43, № 2. – P. 223–228. – doi: 10.23736/S0392-9590.24.05147-2.

105. Endovenous laser ablation for saphenous veins and tributaries – the LEST technique / A.C. Guimaraes, R.H. Moreira, P.C. Bogert [et al.] // *J. Vasc. Bras.* – 2024. – Vol. 23. – Article e20220146. – doi: 10.1590/1677-5449.202201462.

106. Endovenous Laser Ablation of Varicose Veins- A Comprehensive Review of a Minimally Invasive Treatment Approach / F. Duarte // *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research.* – 2023. – Vol. 51, № 5. – P. 43202–43211. – doi:10.26717/BJSTR.2023.51.008179.

107. Endovenous laser ablation: A comprehensive review / K.A. Teter, L.S. Kabnick, M. Sadek, [et al.] // *Phlebology.* – 2020. – Vol. 359. – P. 656–662. – doi: 10.1177/0268355520937619.

108. Endovenous Microwave Ablation Versus Radiofrequency Ablation for the Treatment of Lower Limb Varicose Veins / X. Yang, J. Li, X. Bai [et al.] // *Ann Vasc Surg.* – 2024. – Vol. 98. – P. 301–308. – doi: 10.1016/j.avsg.2023.06.024.

109. Endovenous radiofrequency ablation using a new bipolar electrode in a canine model: a new endovenous radiofrequency electrode / J.H. Hwang, S.W. Park, J. Min [et al.] // *Ann Surg Treat Res.* – 2023 Mar. – Vol. 104, № 3. – P. 164–169. – doi: 10.4174/ast.2023.104.3.164.

110. Endovenous radiofrequency ablation vs laser ablation in patients with lower extremity varicose veins: A meta-analysis / W. Jiang, Y. Liang, Z. Long [et al.] // *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat Disord.* – 2024. – Vol. 12, № 5. – Article 101842. – doi: 10.1016/j.jvsv.2024.101842.

111. Epidemiological study on chronic venous disease in Belgium and Luxembourg: prevalence, risk factors, and symptomatology / M.E. Tuylsteke, S. Thomis, G. Guillaume

[et al.] // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2015. – Vol. 49, № 4. – P. 432–439. – doi: 10.1016/j.ejvs.2014.12.031.

112. Exit site complications following cyanoacrylate glue endovenous ablation of incompetent truncal veins for chronic venous insufficiency / S.A. Sumarli, Q.W.S. Lee, H.Y. Yap [et al.] // J Vasc Surg Cases Innov Tech. – 2020. – Vol. 6, № 4. – P. 500–504. – doi: 10.1016/j.jvscit.2020.08.010.

113. Feasibility and safety of flush endovenous laser ablation of the great saphenous vein up to the saphenofemoral junction / L. Spinedi, H. Stricker, H.H. Keo [et al.] // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2020. – Vol. 8, № 6. – P. 1006–1013. – doi: 10.1016/j.jvsv.2020.04.016.

114. Feasibility and short-term complication rate of mechanochemical ablation for epifascial tributaries of incompetent great saphenous veins / Y.W. Kwon, S.W. Park, J.H. Hwang [et al.] // J. Vasc. Surg. Venous Lymphat Disord. – 2021. – Vol. 9, № 4. – P. 925–931. – doi: 10.1016/j.jvsv.2020.11.008.

115. Five-year extension study of patients from a randomized clinical trial (VeClose) comparing cyanoacrylate closure versus radiofrequency ablation for the treatment of incompetent great saphenous veins / N. Morrison, K. Gibson, M. Vasquez [et al.] // J. Vasc. Surg. Venous Lymphat Disord. – 2020. – Vol. 86, № 6. – P. 978–989. – doi: 10.1016/j.jvsv.2019.12.080.

116. Fluoroscopy-guided foam sclerotherapy for varicose veins in the legs: A retrospective cohort analysis with long-term follow-up / Y. Zhu, D. Wu, K. Song [et al.] // J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. – 2023. – Vol. 11, № 4. – P. 688–691. – doi: 10.1016/j.jvsv.2023.02.005.

117. Gloviczki, P. The 2022 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part I. Duplex scanning and treatment of superficial truncal reflux: Endorsed by the Society for Vascular Medicine and the International Union of Phlebology / P. Gloviczki // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2023. – Vol. 112. – P. 231–261. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2022.09.004.

118. Gojayeв, F. A 5-year Evaluation of the Recurrence Rate Following Conventional Surgery and Ablation for Venous Insufficiency Revealed That Although Ablation Methods Were Employed, Conventional Surgery Was Not Abandoned / F. Gojayeв, F. Yiğit, A. Polat // *Koşuyolu Heart J.* – 2024. – Vol. 27, № 2. – P. 82–88. – doi:10.51645/khj.2024.448.
119. Gorisch, W. Thermal collagen shrinkage promotes laser-induced vessel occlusion / W. Gorisch, K.P. Boergen, A. Götz // *Optoelectronics in Medicine: Proceedings of the 5th International Congress Laser 81.* – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1979. – P. 26–29.
120. Hartmann, K. Endovenous minimally invasive procedures for treatment of varicose veins: The gentle and effective alternative to high ligation and stripping operations / K. Hartmann // *Hautarzt.* – 2020. – Vol. 71, № 1. – P. 12–19.
121. Hemochromatosis C282Y gene mutation increases the risk of venous leg ulceration / P. Zamboni, S. Tognazzo, M. Izzo [et al.] // *J Vasc Surg.* – 2005. – Vol. 42. – P. 309–314. – doi: 10.1016/j.jvs.2005.04.003.
122. Histologic findings after mechanochemical ablation in a caprine model with use of ClariVein / M.G. Tal, S.J. Dos Santos, J.P. Marano [et al.] // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 81–85. – doi: 10.1016/j.jvsv.2014.07.002.
123. Histological observations one year after mechanochemical endovenous ablation of the great saphenous vein / R.R.J.P. van Eekeren, J.L. Hillebrands, K. van der Sloot [et al.] // *J Endovasc Ther.* – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 429–433. – doi: 10.1583/13-4588MR.1.
124. Histology of saphenous veins after treatment with the ClariVein® device—an ex-vivo experiment / M. Kendler, M. Averbeck, J.C. Simon, M. Ziemer // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2013. – Vol. 11, № 4. – P. 348–352. – doi: 10.1111/ddg.12022.
125. Ibrahim, R. Ultrasound-guided foam sclerotherapy versus four-layer compression only for treatment of chronic venous ulcers / R. Ibrahim // *The Egyptian J. Radiol. Nuclear Med.* – 2024. – Vol. 55. – P. 113. – doi: 10.1186/s43055-024-01280-5.
126. Incidence and Risk Factors for Deep Vein Thrombosis after Radiofrequency and Laser Ablation of the Lower Extremity Veins / N.K. Itoga, K.A. Rothenberg, C.

Deslarzes-Dubuis [et al.] // *Ann Vasc Surg.* – 2020. – Vol. 62, № 1. – P. 45–50.e2. – doi: 10.1016/j.avsg.2019.04.008.

127. Incidence, classification, and risk factors of endovenous glue-induced thrombosis after cyanoacrylate closure of the incompetent saphenous vein / S. Cho, K. Gibson, S.H. Lee [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.* – 2020. – Vol. 8, № 6. – P. 991–998. – doi: 10.1016/j.jvsv.2020.04.008.

128. Innervation pattern and neurogenic response of rabbit veins / J.A. Bevan, D.W. Hosmer, B. Ljung [et al.] // *J. Vasc. Res.* – 1974. – Vol. 113. – P. 172–182. – doi: 10.1159/000158010.

129. Interventions for great saphenous vein reflux: network meta-analysis of randomized clinical trials / B. Siribumrungwong, C. Wilasrusmee, S. Orrapin [et al.] // *Br J Surg.* – 2021. – Vol. 108, № 3. – P. 244–255. – doi: 10.1093/bjs/znaa101.

130. Intraluminal fibre-tip centring can improve endovenous laser ablation: A histological study / M. Vuylsteke, J. Van Dorpe, J. Roelens [et al.] // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2010. – Vol. 40, № 1. – P. 110–116

131. Ismael, A. Asseendovenous microwave catheter ablation in the treatment of primary lower limb varicose veins / A. Ismael, A. Hafez, M. Hassan // *International Journal of Health Sciences.* – 2022. – Vol. 6, № S6. – P. 4311–4319. – doi: 10.53730/ijhs.v6nS6.11602.

132. Issa, A. Ultrasound-guided foam sclerotherapy versus four-layer compression only for treatment of chronic venous ulcers / A. Issa, M. Elsanadeky // *Egyptian J. Radiol. Nuclear Med.* – 2024. – Vol. 55. – P. 113. – doi: 10.1186/s43055-024-01280-5.

133. Karahan, M. A successful surgical treatment of pulmonary thromboembolism after endovenous radiofrequency ablation with extracorporeal membrane oxygenation bridging / M. Karahan // *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2020. – Vol. 28, № 2. – P. 369–371. – doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2020.17565.

134. Kitagawa, A. The proximity of the superficial epigastric vein to the saphenofemoral junction is associated with endovenous heat-induced thrombosis after radiofrequency ablation for varicose veins / A. Kitagawa, Y. Yamada, T. Nagao // *Journal of Vascular*

Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 669–675. – doi: 10.1016/j.jvsv.2020.09.018.

135. Laser ablation on vascular diseases: mechanisms and influencing factors / C. Zhang, W. Lyu, P. Qiu, [et al.] // *Lasers Med Sci.* – 2023. – Vol. 39, № 1. – P. 18. – doi: 10.1007/s10103-023-03964-2.

136. Liakhovskiy, V.I. Complications and evaluation of quality of life in patients after less-invasive treatment of varicose veins of the lower extremities / V.I. Liakhovskiy, A.V. Sydorenko, R.M. Riabushko // *Wiadomości Lekarskie.* – 2022. – Vol. 75, № 6. – P. 1540–1543. – doi: 10.36740/WLek202206120.

137. Long-Term Clinical and Imaging Findings in Patients with Lower Extremity Varicose Veins Treated with Endovenous Laser Treatment: A Follow-Up Study of up to 12 Years / H. Ghanaati, A.H. Jalali, M. Shakiba [et al.] // *Int. J. Vasc. Med.* – 2024. – Vol. 2024. – Article 6829868. – doi: 10.1155/2024/6829868.

138. Long-term outcomes of mechanochemical ablation using the Clarivein device for the treatment of great saphenous vein incompetence / S. Oud, T. Alozai, Y.L. Lam [et al.] // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* – 2024. – P. 101967. – doi: 10.1016/j.jvsv.2024.101967.

139. Long-term results and predictors of failure after mechanochemical endovenous ablation in the treatment of primary great saphenous vein incompetence / M.E. Witte, S. Holewijn, D. van der Veen [et al.] // *Phlebology.* – 2024. – Vol. 39, № 1. – P. 9–19. – doi: 10.1177/02683555231202181.

140. Macroscopic and Histologic Analysis of Vessel Wall Reaction After Mechanochemical Endovenous Ablation Using the ClariVein OC Device in an Animal Model / D. Boersma, S.T.W. van Haelst, R.R.J.P. van Eekeren [et al.] // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2017. – Vol. 53, № 2. – P. 290–298.

141. Management of Lower Extremity Pain from Chronic Venous Insufficiency: A Comprehensive Review / V. Orhurhu, R. Chu, K. Xi [et al.] // *Cardiol Ther.* – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 111–140. – doi: 10.1007/s40119-021-00213-x.

142. Matei, S.-C. Measuring the Quality of Life in Patients with Chronic Venous Disease before and Short Term after Surgical Treatment – A Comparison between

Different Open Surgical Procedures / S.-C. Matei, C.-S. Dumitru, D. Radu // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 23. – P. 7171. – doi: 10.3390/jcm11237171.

143. Mechanical Characteristics of the Flebogrif System-The New System of Mechano-Chemical Endovenous Ablation / P. Terlecki, M. Boryga, P. Kołodziej [et al.] // *Materials Basel*. – 2022. – Vol. 15, № 7. – P. 2599. – doi: 10.3390/ma15072599.

144. Mechanochemical ablation causes endothelial and medial damage to the vein wall resulting in deeper penetration of sclerosant compared with sclerotherapy alone in extrafascial great saphenous vein using an ex vivo model / M.S. Whiteley, S.S.J. Dos, C.T. Lee, J.-M.M. L. // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. – 2017. – Vol. 5, № 3. – P. 370–377. – doi: 10.1016/j.jvsv.2016.12.009.

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

146. Microwave versus endovenous laser in great saphenous vein ablation: a randomized controlled clinical study / T.E. Abd-Allah, M.S.M. Abdelbary, M.G. Zekri [et al.] // *The Egyptian Journal of Surgery*. – 2024. – Vol. 43, № 2. – P. 421–431. – doi: 10.4103/ejs.ejs_300_2.

147. Mitragotri, S. Transdermal drug delivery using low-frequency sonophoresis / S. Mitragotri, D. Blankschtein, R. Langer // *Pharm Res*. – 1996. – Vol. 13, № 3. – P. 411–420. – doi: 10.1023/a:1016096626810.

148. Molecular Determinants of Chronic Venous Disease: A Comprehensive Review / D. Costa, M. Andreucci, N. Ielapi [et al.] // *Int. J. Mol. Sci*. – 2023. – Vol. 24. – P. 1928. – doi: 10.3390/ijms24031928.

149. Morphologic changes in the vein after different numbers of radiofrequency ablation cycles / E.V. Shaidakov, A.G. Grigoryan, D.E. Korzhevskii [et al.] // *J. Vasc. Surg*. – 2015. – Vol. 3, № 4. – P. 358–363.

150. Morphological changes of veins and perivenous tissues during endovenous laser coagulation using 2- μ m laser radiation and various types of optical fibers / S.A. Artemov, A.N. Belyaev, O.S. Bushukina, [et al.] // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. – 2022. – Vol. 103. – P. 749–757. – doi: 10.1016/j.jvsv.2021.08.018.

151. Natural history and role of anticoagulation in the management of endovenous glue-induced thrombus / J.N. Pappas, P.J. Pappas, S. Lakhanpal [et al.] // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* – 2023. – Vol. 11, № 5. – P. 938–945. – doi: 10.1016/j.jvsv.2023.03.021.
152. Nelzén, O. Lower limb venous incompetence and the effect of radiofrequency ablation versus open surgery: Focus on haemodynamics, quality of life and health economic aspects / O. Nelzén. – Linköping University Electronic Press, 2023. – doi: 10.3384/9789180751018.
153. Network meta-analysis to compare VenaSeal with other superficial venous therapies for chronic venous insufficiency / R. Kolluri, J. Chung, S. Kim [et al.] // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* – 2020. – Vol. 83. – P. 472–481.e3. – doi: 10.1016/j.jvsv.2019.12.061.
154. Nishizawa, M. Septicemia after cyanoacrylate glue closure of varicose veins / M. Nishizawa, T. Kudo // *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* – 2022. – Vol. 84. – P. 653–656. – doi: 10.1016/j.jvscit.2022.09.008.
155. Numerical modeling of the impact on the vascular wall during endovenous ultrasound treatment / A.S. Borde, G.V. Savrasov, N.V. Belikov [et al.] // *Med. Eng. Phys.* – 2022. – Vol. 100. – P. 103745. – doi: 10.1016/j.medengphy.2021.103745.
156. O'Brien, D.M. Acute thrombotic complication post-endovenous ablation with mobile thrombus: A case study / D.M. O'Brien, S.H. Mohammad // *Journal of Diagnostic Medical Sonography.* – 2019. – Vol. 36, № 2. – P. 875647931989285. – doi: 10.1177/8756479319892850.
157. One year follow-up of endovascular microwave ablation and concomitant foam sclerotherapy in the treatment of primary small saphenous vein insufficiency / J. Tan, J. Li, X. Bai [et al.] // *Annals of Vascular Surgery.* – 2023. – Vol. 96. – P. 374–381. – doi: 10.1016/j.avsg.2023.03.009.
158. Park, I. Initial outcomes of endovenous laser ablation with 1940 nm diode laser in the treatment of incompetent saphenous veins / I. Park // *Vascular.* – 2019. – Vol. 27, № 1. – P. 27–32. – doi: 10.1177/1708538118797860.

159. Pillutla, A. Endovenous Glue-Induced Thrombosis in Nonthermal Glue Closure Therapy for Greater Saphenous Vein Insufficiency: A Single-Center Experience / A. Pillutla, M.P. Hendrix, J. Ha // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2019. – Vol. 30, № 7. – P. 1075–1080. – doi: 10.1016/j.jvir.2018.12.730.
160. Proof-of-principle study of steam ablation as novel thermal therapy for saphenous varicose veins / R.R. van den Bos, R. Milleret, M. Neumann [et al.] // *J Vasc Surg.* – 2011. – Vol. 53, № 1. – P. 181–186. – doi: 10.1016/j.jvs.2010.06.171.
161. Radiofrequency ablation as effective method of treatment for varicose veins of lower extremities / A.L. Kulakova, A.V. Protasov, I.O. Kalyakanova [et al.] // *J. Phys. Conf. Ser.* – 2019. – Vol. 1145, № 1. – P. 012050. – doi: 10.1088/1742-6596/1145/1/012050.
162. Radiofrequency ablation for the treatment of great saphenous venous insufficiency using a newly developed VENISTAR catheter: A preliminary study / J. Min, J.H. Hwang, S.W. Park [et al.] // *Vascular.* – 2024. – P. 17085. – doi: 10.1177/17085381241250112.
163. Randomized clinical trial of endovenous laser ablation versus steam ablation LAST trial for great saphenous varicose veins / R.R. Van Den Bos, W.S.J. Malskat, M.G.R. DeMaeseneer [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2014. – Vol. 101, No. 9. – P. 1077–1083. – DOI: 10.1002/bjs.9580.
164. Randomized trial comparing endovenous laser ablation of the great saphenous vein with high ligation and stripping in patients with varicose veins: short-term results / L.H. Rasmussen, L. Bjoern, M. Lawaetz [et al.] // *J Vasc Surg.* – 2007. – Vol. 46, № 2. – P. 308–315. – doi: 10.1016/j.jvs.2007.03.053.
165. Risk factors for endovenous heat-induced thrombosis after endovenous radiofrequency ablation performed in Thailand / N. Sermsathanasawadi, T.Y. Voravitvet, K. Chinsakchai [et al.] // *Phlebology.* – 2016. – Vol. 31, № 8. – P. 582–587. – doi: 10.1177/0268355515599303.
166. S2k guidelines: diagnosis and treatment of varicose veins / F. Pannier, T. Noppeney, J. Alm [et al.] // *Hautarzt.* – 2022. – Vol. 73, № 1. – P. 1–44. – doi: 10.1007/s00105-022-04977-8.

167. Safety and efficacy of endovenous laser ablation (EVLA) using 1940 nm and radial emitting fiber: 3-year results of a prospective, non-randomized study and comparison with 1470 nm / A. Setia, C.G. Schmedt, A. Beisswenger, [et al.] // *Lasers Surg Med.* – 2022. – Vol. 54, № 4. – P. 511–522. – doi: 10.1002/lsm.23500.
168. Safety and efficacy of endovenous microwave ablation for treatment of varicose veins of the lower limbs in China: A prospective registered clinical trial / L. Zhang, Y. Lin, C. Geng [et al.] // *Vascular.* – 2024. – Vol. 26. – P. 170853. – doi: 10.1177/17085381241273225.
169. Sclerotherapy as the Only Treatment for Varicose Veins / M.M. Al Smady, Q. AbuQuba, A. Al-Saraheen [et al.] // *World Journal of Cardiovascular Surgery.* – 2024. – Vol. 14, № 10. – P. 166–180. – doi: 10.4236/wjcs.2024.1410017.
170. Sclerotherapy for Varicose Veins of the Lower Limbs / P. A. Dieng, M. Gaye, N. F. Sow [et al.] // *World J Cardiovasc Surg.* – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 19–23. – doi: 10.4236/wjcs.2020.102003.
171. Sclerotherapy in the treatment of varicose veins. Leitlinien und Empfehlungen / E. Rabe, F.X. Breu, I. Flessenkämper [et al.] // *Vasa.* – 2021. – Vol. 72. – P. 23–36. – doi: 10.1007/s00105-020-04705-0.
172. Sengul Donmez, G. Evaluation of quality of life in patients with varicose veins of the lower extremities / G. Sengul Donmez, T. Basak // *Int. J. Emerg. Trends Health Sci.* – 2020. – Vol. 41. – P. 1–10. – DOI: 10.18844/ijeths.v4i1.4965.
173. Singh, A. A Narrative Review of Advancements in Understanding and Treating Varicose Veins / A. Singh, R. Gattani // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15, № 11. – P. e48093. – doi: 10.7759/cureus.48093.
174. Steam ablation versus stripping of great saphenous varicose veins / A.L. Næs, V. Halsteinli, A. Seternes // *Tidsskr Nor Laegeforen.* – 2019. – Vol. 139, № 5. – doi: 10.4045/tidsskr.18.0525.
175. Strategies and challenges in treatment of varicose veins and venous insufficiency / R.D. Gao, S.Y. Qian, H.H. Wang [et al.] // *World J. Clin. Cases.* – 2022. – Vol. 1018. – P. 5946–5956. – doi: 10.12998/wjcc.v10.i18.5946.

176. Strategies to reduce rates of severe endothermal heat-induced thrombosis following radiofrequency ablation / B.J. Kedwai, J.T. Geiger, D.J. Lehane [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2024. – Vol. 12, № 4. – P. 101864. – doi: 10.1016/j.jvsv.2023.101864.
177. Technique and early results of endovenous laser ablation in morphologically complex varicose vein recurrence after small saphenous vein surgery / L. Müller, E.S. Debus, S. Karsai [et al.] // *PLoS One*. – 2024. – Vol. 19, № 10. – Article e0310182. – doi: 10.1371/journal.pone.031018.
178. Temperature profiles of 980- and 1,470-nm endovenous laser ablation, endovenous radiofrequency ablation and endovenous steam ablation / W.S.J. Malskat, M.A.L. Stokbroekx, C.W.M. Van Der Geld [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2014. – Vol. 29. – P. 423–429. – doi: 10.1007/s10103-013-1479-x.
179. The clinical outcomes of endovenous microwave and laser ablation for varicose veins: A prospective study / L. Yang, X. Wang, Z. Wei [et al.] // *Surgery*. – 2020. – Vol. 168, № 5. – P. 909–914. – doi: 10.1016/j.surg.2020.06.035.
180. The intricate cellular ecosystem of human peripheral veins as revealed by single-cell transcriptomic analysis / M.G. Rojas, Z.M. Zigmund, S. Pereira-Simon, [et al.] // *PLoS One*. – 2024. – Vol. 19, № 1. – P. e0296264. – doi: 10.1371/journal.pone.0296264.
181. Three-year results of a randomized controlled trial comparing mechanochemical and thermal ablation in the treatment of insufficient great saphenous veins / S. Vähäaho, K. Halmesmäki, O. Mahmoud, [et al.] // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. – 2021. – Vol. 93. – P. 652–659. – doi: 10.1016/j.jvsv.2020.08.007.
182. Thrombotic complications after radiofrequency and cyanoacrylate endovenous ablation: Outcomes of a multicenter real-world experience / L.A. O'Banion, S. Siada, B. Cutler [et al.] // *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord*. – 2022. – Vol. 106. – P. 1221–1228. – doi: 10.1016/j.jvsv.2022.05.009.
183. Ultrasound Treatment of Infected Wounds: Situation and Perspectives / D. Solovev, S.I. Shchukin, S.P. Skvortsov [et al.] // *Biomed. Eng.* – 2019. – Vol. 523. – P. 396–401. – doi: 10.1007/s10527-019-09855-7.

184. Use of foam form of 3% Ethoxysclerol in the venous malformation's treatment of the maxillofacial region / A.A. Grishin, E.Y. Diachkova, S.T. Kamilov [et al.] // *J. Adv. Pharm. Educ. Res.* – 2021. – Vol. 11, № 3. – P. 9–14. – doi:10.51847/Ox9yc544JI.
185. Van den Bos, R.R. Stoomablatie van varices, 5 jaar later [Steam ablation of varicose veins 5 years later] / R.R. van den Bos, W.S.J. Malskat // *Ned Tijdschr Geneeskd.* – 2020. – Vol. 164. – P. D5105.
186. Varicose Veins and Risk of Venous Thromboembolic Diseases: A Two-Sample-Based Mendelian Randomization Study / R. Li, Z. Chen, L. Gui [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 849027. – doi: 10.3389/fcvm.2022.849027.
187. Venous ablation procedures by provider type, including advanced practice providers / C. Wiske, E. Chervonski, C.B. Rockman [et al.] // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* – 2024. – Vol. 12, № 4. – P. 101872. – doi: 10.1016/j.jvsv.2024.101872.
188. Venous thromboembolic complication after endovenous thermal ablation for varicose vein and role of duplex scan / M. Mo, H. Nemoto, T. Ogawa [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.
189. Venous thrombosis following endovenous laser ablation with and without thromboprophylaxis / H.H. Keo, J. Knoechel, N. Diehm [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.* – 2024. – Vol. 12, № 1. – P. 101656. – doi: 10.1016/j.jvsv.2023.101656.
190. Wali, A. Changes of elastic and collagen fibers in varicose veins / A. Wali, R. Eid // *Int. Angiol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 337–343.
191. Weiss, R.A. Comparison of endovenous radiofrequency versus 810 nm diode laser occlusion of large veins in an animal model / R.A. Weiss // *Dermatologic surgery.* – 2002. – Vol. 28, № 1. – P. 56–61.
192. Which endovenous ablation method does offer a better longterm technical success in the treatment of the incompetent great saphenous vein? Review / R. Balint, A. Farics, K. Parti [et al.] // *Vascular.* – 2016. – Vol. 24, № 6. – P. 649–657. – doi: 10.1177/1708538116648035.

193. Whiteley, M.S. Current Best Practice in the Management of Varicose Veins / M.S. Whiteley // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. – 2022. – Vol. 15. – P. 567–583. – doi: 10.2147/CCID.S294990.
194. Whiteley, M.S. Endovenous Laser Ablation (EVLA) for Treatment of Varicose Veins: A Comparison of EVLA with 1470 nm and 1940 nm Lasers / M.S. Whiteley // *Surg Technol Int*. – 2022. – Vol. 40. – P. 281–286. – doi: 10.52198/22.STI.40.CV1565.
195. Women benefit from endovenous ablation with fewer complications: Analysis of the Vascular Quality Initiative Varicose Vein Registry / B.A.Y. Cher, D. Johnson, M.L. Smith [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2022. – Vol. 10, № 6. – P. 1229–1237.e2. – doi: 10.1016/j.jvsv.2022.03.004.
196. Yang, G.X. Radiofrequency obliteration of varicose veins of lower extremity guided by combined venography and ultrasonography / G.X. Yang, J.Y. Luan, Z.C. Jia // *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2021. – Vol. 53, № 2. – P. 332–336. – doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2021.02.017.
197. Yie, K. Symptom improvement after cyanoacrylate glue adhesion and endovenous laser ablation in low-grade CEAP clinical classes / K. Yie // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2022. – Vol. 10, № 2. – P. 360–369. – doi: 10.1016/j.jvsv.2021.11.014.