

На правах рукописи

СЕЛИВЕРСТОВ ЕВГЕНИЙ ИГОРЕВИЧ

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ВЕНОСОХРАНЯЮЩАЯ
СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ
КОНЕЧНОСТЕЙ**

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва, 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
кандидат медицинских наук

Золотухин Игорь Анатольевич
Филипенко Максим Леонидович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии стоматологического факультета, профессор

доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, проректор по научной работе и инновационному развитию,

доктор медицинских наук, доцент
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации кафедра и клиника госпитальной хирургии, заведующий кафедрой и клиникой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.15 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1 и на сайте <http://rsmu.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 202__ года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор  **Хашукоева Асият Зульчифовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) является самой распространенной патологией периферических сосудов [Goldman M. P. 1995; Coleridge Smith P. D 1998; Савельев В.С. 2001; Стойко Ю.М. 2002]. Несмотря на значительные успехи современной флебологии, достигнутые во многих аспектах изучения заболевания, проблему ВБНК нельзя назвать разрешенной.

В 20-60-х годах прошлого века исследователи выявляли варикозную болезнь у 15-20% среди взрослой популяции [Аскерханов Р.П. 1960; Мжельский В.С. 1961; Аскерханов Р.П. 1973], современные данные свидетельствуют о частоте выявления хронические заболевания вен (ХЗВ) среди взрослого населения не менее 25% [Franks P.J. et al., 1992; Шиманко А.И., и др., 2014; Каторкин С.Е. и др., 2019]. В ряде работ представлены и более высокие цифры, свидетельствующие о распространенности заболевания с частотой до 50% и более [Evans C.J. et al., 1999; Robertson L. et al., 2008]. В отечественной литературе при обсуждении распространенности ХЗВ принято оперировать оценочными данными, представляющими собой экстраполяцию результатов зарубежных эпидемиологических исследований на население нашей страны, либо результатами нескольких работ, проведенных в России [Кириенко А.И. и др., 2004; Мазайшвили К.В. 2008; Круглова Л.С. 2014]. При этом следует заметить, что отечественные исследования проведены на искусственно отобранных группах населения (работники различных предприятий), а в работах, опубликованных более 20 лет назад, оценка наличия венозной патологии выполнена с существенными методологическими недостатками. Одним из них является использование устаревших терминов, определений и классификаций, не соответствующих сегодняшним представлениям. Аналогичные недостатки свойственны не только отечественным, но и большинству западных работ. В этих исследованиях были обследованы специально отобранные субпопуляции [Кириенко А.И. и др., 2004; Мазайшвили К.В. 2008; Ducimetiere P. et al., 1981;

Evans C. J. et al., 1999; Guberan E. et al., 1973; Hirai M., 1990]. Развитие ВБНК связано с действием факторов риска. В середине прошлого столетия флембологи обсуждали наследственные, эндокринные, дисгормональные теории возникновения варикозного расширения вен [Лидский А.Т. 1969; Аскерханов Р.П. 1973; Мжельский В.С. 1961]. В настоящее время к основным факторам риска ВБНК относят возраст, женский пол, беременность и наследственность [Beebe-Dimmer J.L. et al., 2005; Brand F.N. et al., 1998; Bremen K. et al., 2005; Carpentier P.H. et al., 2004].

Изучению патогенеза ВБНК посвящено множество исследований, и к настоящему времени накоплен внушительный массив знаний о событиях, сопровождающих варикозную трансформацию вен на разных уровнях, включая генные и молекулярные изменения [Pocock E.S. et al., 2014; Scott T.E. et al., 1995]. К факторам, оказывающим влияние на этот процесс, относятся изменения гемодинамики – снижение ламинарной скорости потока крови и появление турбулентного кровотока, повышение венозного давления и связанное с ним растяжение стенок вен, гипоксия, оксидативный стресс, активация эндотелия и воспаление [Segiet O.A. et al., 2015; Pocock E.S. et al., 2014; Pfisterer L. et al., 2014; Lim C.S. 2009]. Эти факторы взаимосвязаны со множеством молекулярно-клеточных событий, опосредованных через изменение экспрессии генов, в том числе кодирующих ферменты, которые осуществляют изменения внеклеточного матрикса, и генов самих компонентов матрикса, аккумуляцию цитокинов и ростовых факторов, изменение фенотипа гладкомышечных клеток и их пролиферацию, инфильтрацию иммунных клеток. В конечном счете, все эти процессы приводят к структурным и морфологическим изменениям стенки вены, нарушающим её функцию.

Впервые о генетической подоплеке развития ВБНК упомянуто в 1969 г. в работе M. Hauge и J. Gundersen. Позднее значимость генетических факторов в патогенезе заболевания была убедительно продемонстрирована A. Cornu-Thenard и соавт. Дальнейшие исследования подтвердили

взаимосвязь определенных генов с вероятностью развития ВБНК и некоторых ее осложнений [Bharath V. 2014].

Тем не менее, остается неясным, как именно и в каком порядке возникают патологические изменения венозной стенки. Венозная гипертензия, которую называют причиной заболевания, отсутствует на самых ранних стадиях ВБНК, когда кровоток ещё не нарушен. Ранее предполагалось, что именно повышение давления является ключевым фактором, поскольку пусковым моментом считали недостаточность венозных клапанов и рефлюкс, но ультразвуковые и гистологические исследования опровергают эту гипотезу [Lim C.S. 2009; Oklu R. et al., 2012]. Не до конца ясна роль и ряда других патогенетических факторов, поскольку сделать однозначные выводы мешают противоречия в результатах исследований. Остается открытым вопрос о роли специфического воспаления на начальных этапах развития ВБНК, не до конца понятна роль гипоксии венозной стенки и её причинно-следственная связь с остальными факторами. Несмотря на значительный объем проведенных научно-исследовательских работ, точных представлений о патогенезе ВБНК нет до сих пор, как нет и единого мнения о её причинах.

Клиницисты ведущее значение в патогенезе ВБНК придают стволовому и перфорантному венозному рефлюксу [Dodd H. 1976; Стойко Ю.М. 2002; Луцевич Э.В. 2004; Лелюк В.Г. 2003]. Традиционно доминирует мнение, что варикозная трансформация развивается в результате рефлюкса через сафенофеморальное, сафенопopliteальное соустья и перфорантные вены (ПВ). Следует отметить, что рефлюкс крови по ПВ многими исследователями признается весьма важным патогенетическим фактором, который приводит к развитию варикозного расширения притоков магистральных подкожных вен, даже при отсутствии клапанной недостаточности в системе большой или малой подкожных вен [Савельев В.С. 1970, Стойко Ю.М. 2002]. Вместе с тем, в последние 15-20 лет появились исследования, авторы которых обоснованно подвергают

сомнению утверждение о том, что несостоятельность перфорантных вен служит причиной варикозной трансформации притоков магистральных подкожных вен. Следует заметить, что ряд авторов рассматривают недостаточность перфорантных вен при ВБНК как следствие, а не причину заболевания [Padberg Jr F.T. et al., 1996; Ruckley C.V. 1996].

Эту точку зрения подтверждают несколько фактов. Во-первых, нет доказательств того, что лигирование ПВ способствует улучшению результатов хирургического лечения [Stuart W.P. et al., 1998; Clerici T. 1999; Campbell W. A. 1995, Калинин Р.Е., Сучков И.А. и др., 2017]. Во-вторых, установлено, что изолированное вмешательство на перфорантных венах не улучшает гемодинамические характеристики венозного кровотока [Fitridge R.A. et al., 1999; Rhodes J.M. et al. 1998]. В-третьих, данные некоторых исследований демонстрируют увеличение частоты выявления несостоятельных ПВ с нарастанием тяжести заболевания [Бельков Ю.А. 2003; Золотухин И.А. 2008]. Это служит свидетельством вторичности изменений в перфорантных венах – чем дольше болезнь существует, и чем тяжелее протекает, тем чаще ПВ становятся недостаточными.

Спорным вопросом является и необходимость стандартного удаления/облитерации несостоятельного ствола БПВ. В специализированной литературе началось обсуждение восходящей теории развития ВБНК [Zamboni P. et al., 2001; Pittaluga P. 2005; Pittaluga P. et al., 2009]. В ее основе лежит представление о варикозной трансформации притоков поверхностных магистральных вен, как о первом этапе развития заболевания. Ретроградный кровоток в стволе может исчезнуть при устраниении причины, т.е. после удаления варикозно расширенных притоков. Это невозможное, с точки зрения классической, нисходящей, теории патогенеза, явление было, тем не менее, объективно подтверждено данными ряда исследований [Pittaluga P. 2005; Pittaluga P. et al., 2009; Zamboni P. et al., 2010]. Вместе с тем, веносохраняющие подходы к хирургии ВБНК по-прежнему вызывают скепсис хирургов. Восходящая теория и ее практическое следствие,

выражающееся в возможности и даже необходимости сохранения несостоятельного ствола, вступает в полное противоречие со сложившимися представлениями, которые закреплены во многих классических трудах и современных клинических рекомендациях.

Таким образом, можно констатировать, что многие проблемы, касающиеся патогенеза и хирургического лечения ВБНК, остаются нерешенными.

Целью диссертационного исследования стало обоснование и разработка веносохраняющей стратегии хирургического лечения ВБНК на основании изучения факторов риска, гемодинамических и молекулярно-генетических основ патогенеза заболевания.

Основные задачи исследования:

1. Изучить распространенность ХЗВ и варикозной болезни в общей популяции.
2. Выявить факторы риска развития ХЗВ и ВБНК в общей популяции.
3. Выявить частоту и факторы риска развития субъективных симптомов ХЗВ.
4. Определить взаимосвязь полиморфизмов генов HFE, AGGF1, FOXC2, MCP-1, MTHFR, MTR, VEGF с риском развития варикозной болезни.
5. Оценить результаты флебэктомии без диссекции перфорантных вен голени и установить целесообразность вмешательства на них
6. Определить гемодинамические результаты веносохраняющего вмешательства у пациентов с исходно несостоятельной магистральной подкожной вене после удаления ее расширенных притоков.
7. Исследовать изменения магистральных подкожных вен после удаления их расширенных притоков.
8. Оценить клинические и гемодинамические эффекты в ближайшем и долгосрочном периоде после удаления варикозных измененных притоков несостоятельной большой подкожной вены.

9. Выполнить поиск факторов риска, влияющих на гемодинамические и клинические результаты веносохраняющих вмешательств.

Научная новизна.

Определена распространенность ХЗВ и варикозной болезни в общей популяции лет на основании популяционного эпидемиологического исследования и установлена частота выявления различных нозологических вариантов ХЗВ. Установлена распространенность различных субъективных симптомов ХЗВ и их осложнений. Выполнен анализ факторов риска развития ХЗВ в общей популяции, а также факторов риска варикозной болезни, наиболее важного с клинической точки зрения заболевания венозной системы нижних конечностей. Определены факторы риска развития субъективных симптомов ХЗВ. Выполнено изучение генетической предрасположенности к развитию варикозной болезни. Установлены какие гены и их аллели могут повышать вероятность развития варикозной болезни. Подтверждено, что в большинстве случаев варикозной болезни рефлюкс по перфорантным венам отсутствует. Обосновано отсутствие необходимости оперативного вмешательства на перфорантных венах голени при ВБНК. Установлена клиническая эффективность изолированной минифлебэктомии варикозно расширенных притоков в бассейне несостоятельной большой подкожной вены. Полученные клинические и инструментальные результаты свидетельствуют об эффективности веносохраняющей стратегии хирургического лечения варикозной болезни нижних конечностей у определенных категорий пациентов.

Теоретическая и практическая значимость.

Установлена высокая частота распространенности ХЗВ и варикозной болезни, что необходимо принимать во внимание при оптимизации и планировании оказания медицинской помощи. Выявлены факторы риска ХЗВ в целом и варикозной болезни в частности, что позволяет определить группы населения, требующих тщательного наблюдения. Выполнено исследование генетической предрасположенности к развитию варикозной

болезни нижних конечностей. Выявлена связь между аллельными вариантами некоторых генов и риском развития ВБНК. Получены доказательства, что на клинический и гемодинамический результат флебэктомии не влияет предоперационная маркировка перфорантных вен, а также их лигирование во время операции. Таким образом, отказавшись от этих манипуляций, можно уменьшить нагрузку на специалистов ультразвуковой диагностики, а также снизить травматичность, увеличить эстетичность оперативного вмешательства при ВБНК за счет меньшего числа проколов/разрезов кожи. Продемонстрирована эффективность веносохраняющей стратегии хирургического лечения ВБНК, что позволяет уменьшить объем оперативного вмешательства, его травматичность, тем самым снизив риск развития осложнений и ускорить реабилитацию пациентов в послеоперационном периоде. Определены критерии отбора пациентов, у которых оптимальным вариантом хирургического лечения будет выполнение веносохраняющих вмешательств.

Практическое внедрение.

Диссертационное исследование выполнено на кафедре факультетской хирургии №1 лечебного факультета (заведующий – член-корр. РАН, профессор А.В. Сажин) ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (ректор – академик РАН, профессор С.А. Лукьянов) на базе городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова (главный врач – А.В. Свет). Результаты настоящей работы внедрены в повседневную практику хирургических отделений и консультативно-диагностического центра ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ г. Москвы. Полученные данные используются при обучении студентов, интернов, ординаторов на кафедре факультетской хирургии №1 лечебного факультета, а также в рамках образовательных школ Российского общества хирургов (президент – академик РАН, И.И. Затевахин).

Апробация работы.

Основные положения диссертации изложены в докладах на следующих конференциях и симпозиумах: VIII-й научно-практической конференции Ассоциации флебологов России 14-15 мая 2010 год, г. Москва; IX-й Международной конференции по проблемам сосудистой хирургии, 4-8 августа 2012 год, г. Улан-Удэ.; X-я Юбилейная научно-практическая конференция Ассоциации флебологов России, 29-31 мая 2014 год, г. Нижний Новгород; 39-х Ежегодных флебологических днях 7-8 ноября 2014 год, г. Градец Кралове (Чешская республика); Международном Конгрессе «Славянский венозный форум» 28-29 мая 2015 год, г. Витебск (Республика Беларусь); Конгрессе Международного Союза флебологов 27-29 августа 2015 год, г. Сеул (Республика Корея); Конгрессе Международного Союза флебологов 24-26 апреля 2016 год г. Рим, Италия; XI-я научно-практическая конференция Ассоциации Флебологов России «Актуальные вопросы флебологии», 2-4 июня 2016 год, г. Новосибирск; Национальном хирургическом конгрессе совместно с XX юбилейным съездом Российского общества эндоскопических хирургов 4-7 апреля 2017 год, г. Москва; 18-й Ежегодной конференции Европейского Венозного Форума 29 июня – 2 июля 2017 год, г. Порто, Португалия; Всемирном Конгрессе Международного Союза флебологов 4-8 февраля 2018 год, г. Мельбурн, Австралия; XII-я научно-практическая конференция Ассоциации Флебологов России с международным участием «Актуальные вопросы флебологии», 31 мая-2 июня, 2018 год, г. Рязань; 20-й Ежегодной конференции Европейского Венозного Форума 27 июня – 29 июня 2019 год, г. Цюрих, Швейцария; Всемирном Конгрессе Международного Союза флебологов 25-27 августа 2019 год, г. Krakow, Польша; Актуальные вопросы флебологии. Онлайн-конференция, 28-29 мая, 2020 год.

Материалы диссертации были представлены и рекомендованы к защите на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им.

Н.И. Пирогова Минздрава России, НИИ клинической хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава и сотрудников хирургических отделений ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы 22 октября 2020 года.

Изложенные в диссертации практические рекомендации используются в работе хирургических отделений городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы, ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ г. Москвы.

Методология и методы исследования.

Методология исследования включала изучение распространенности ХЗВ и факторов риска, влияющих на их развитие, изучение генетической предрасположенности к варикозной болезни, оценку эффективности, разработанной веносохраняющей стратегии хирургического лечения пациентов с ВБНК. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины. Произведена корректная статистическая обработка результатов. Выполнена оценка отдаленных результатов лечения с использованием инструментальных методов исследования и специализированных опросников.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Распространенность ХЗВ в общей популяции Российской Федерации у высока и составляет 69,3% среди лиц 18 лет и старше.
2. Варикозная болезнь нижних конечностей развивается у 28-30% взрослого населения, при этом частота заболевания у женщин и мужчин одинакова. Общая распространенность ХЗВ и ее различных нозологических форм, частота выявления субъективных их симптомов, осложнений заболеваний венозной системы в России ниже известных из мировой литературы данных.
3. Независимыми факторами риска развития ХЗВ являются женский пол, количество родов. При этом они не влияют на развитие варикозной болезни нижних конечностей. К факторам риска, оказывающим влияние как на развитие ХЗВ вообще, так и на появление варикозной

болезни относятся только возраст и семейная история. Менопауза служит независимым фактором риска развития ХЗВ.

4. В основе патологических изменений, наблюдаемых при ВБНК, лежит генетическая предрасположенность.
5. Полиморфные варианты гена фактора ангиогенеза (*AGGF1* rs13155212 и rs7704267) и генов фолатного цикла (*MTHFR* C677T и *MTR* A2756G) не ассоциированы с риском ВБНК.
6. С повышением риска ВБНК связана полиморфная замена rs1800562 G>A в гене *HFE*, ведущая к аккумуляции железа в тканях пациента, а также полиморфные варианты rs1035550 C>T и rs34221221 T>C гена фактора транскрипции *FOXC2*.
7. С повышенным риском развития ВБНК связан функциональный вариант rs1024611 в регуляторной области гена *MCP-1*.
8. При ВБНК недостаточность перфорантных вен голени является вторичным феноменом. Она развивается в результате возрастания объема крови в поверхностных венах. Несмотря на развитие несостоятельности перфорантной вены она продолжает выполнять дренирующую функцию, направляя кровь из поверхностных вен в глубокие.
9. Отказ от диссекции несостоятельных перфорантных вен голени не приводит к ухудшению результатов флебэктомии. Частота рецидива заболевания, как в среднесрочном периоде, так и в отдаленные сроки наблюдения не возрастает.
10. Изолированная минифлебэктомия у пациентов с исходно несостоятельной большой подкожной веной приводит к исчезновению рефлюкса по стволу БПВ в большинстве случаев. В ближайшем периоде после вмешательства происходит исчезновение патологического рефлюкса и этот гемодинамический результат сохраняется в течение длительного времени.

11. Диаметр сохраненного во время вмешательства несостоятельного ствола значительно уменьшается. Это происходит во всех случаях, независимо от того, сохранился или исчез патологический рефлюкс по стволу БПВ.
 12. Гемодинамические и морфометрические изменения в стволе БПВ являются косвенным подтверждением состоятельности восходящей теории патогенеза ВБНК и свидетельством вторичности патологического рефлюкса в стволе большой подкожной вены.
 13. Частота рецидива заболевания в среднесрочном послеоперационном периоде после изолированной минифлебэктомии с сохранением несостоятельной большой подкожной вены составляет 10,6%.
 14. Кумулятивная частота рецидива ВБНК после изолированной минифлебэктомии через 5 лет составляет 67%. Полученные результаты сопоставимы с эффективностью стандартных хирургических методов лечения варикозной болезни нижних конечностей. В случае гемодинамического и клинического успеха веносохраняющего вмешательства, ранее несостоятельная большая подкожная вена восстанавливает свою функцию и участвует в естественном кровообращении.
- Личный вклад автора.**
- Автору принадлежит основная роль в определении цели и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Автор принимал непосредственное участие наборе и анализе материала на всех этапах проведения научно-практического исследования: проводил отбор и обследование пациентов при проведении эпидемиологической части работы, забор материала для генетического исследования, участвовал в разработке методики оценки гемодинамики в системе перфорантных вен, определял показания к проведению и выполнял самостоятельно разные виды хирургических вмешательств с сохранением перфорантных вен, ствола большой подкожной вены, провел сбор, систематизацию и статистическую

обработку полученных результатов, написал статьи по теме диссертации, автореферата и диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной деятельности.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.17 – хирургия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно, пунктам 1, 3 и 4 специальности «Хирургия».

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 23 научных работы, из них 10 в медицинских журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований, и 13 публикаций в международных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus.

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 277 страницах машинописного текста, состоит из оглавления, введения, 4 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 47 таблицами и 20 рисунками. Библиографический указатель включает 52 отечественных и 360 зарубежных источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1.Материалы диссертационного исследования

В диссертации представлены результаты обследования и лечения 2645 человек (2704 нижних конечности) в возрасте от 10 лет до 92 лет (в среднем - 44,3). Для решения тех или иных задач, мы формировали отдельные группы пациентов.

Изучение распространенности и факторов риска ХЗВ и ВБНК в общей популяции было выполнено в группе из 894 человек, проживавших в Крюковском сельском поселении Борисовского района Белгородской области (села Крюково, Чуланово, Зыбино).

Исследование генетических основ ВБНК было основано на изучении влияния полиморфных генетических локусов на риск развития заболевания у русских, проживающих в Российской Федерации. С целью проведения данного исследования был выполнен забор крови у пациентов с подтвержденным диагнозом ВБНК, а также у лиц без ВБНК и семейного анамнеза это болезни, которые проходили обследование или хирургическое лечение в Городской клинической больнице №1 им. Н.И. Пирогова (Москва), Государственной Новосибирской областной клинической больнице (Новосибирск), клинике «Medalp» (Санкт-Петербург) и Центре новых медицинских технологий (Новосибирск).

Изучение роли перфорантных вен в развитии ВБНК было проведено в трех группах пациентов. Модификация методики радиоизотопной флегографии для выявления функционального состояния ПВ была изучена на 76 больных. Для изучения влияния диссекции перфорантных вен на результаты хирургического лечения ВБНК было проведено проспективное сравнительное нерандомизированное исследование, включившее 90 пациентов с ВБНК. Ретроспективная сравнительная оценка отдаленных результатов хирургического вмешательства у пациентов с ВБНК с диссекцией и без диссекции ПВ проведена в группе из 95 пациентов, которые перенесли оперативное вмешательство в системе большой подкожной вены (глава 4).

С целью изучения ближайших, среднесрочных и отдаленных результатов и возможностей веносохраняющего вмешательства без удаления несостоятельного ствола большой подкожной вены сформирована группа из 120 пациентов (139 конечностей).

2. Методы исследования

В зависимости от этапа работы и задач исследования, которые мы решали, комплекс обследования пациентов включал различные методы диагностики.

Клиническое обследование применяли у всех включенных в исследование. Вначале проводили опрос пациентов, основной целью которого было выяснение их жалоб и анамнеза заболевания, осмотр и клиническое обследование нижних конечностей. Определяли класс заболевания согласно классификации CEAP. Тяжесть заболевания определяли при помощи шкалы оценки тяжести венозного заболевания VCSS (Venous Clinical Severity Score).

Ультразвуковое исследование Всем пациентам, включенным в исследование, выполняли УЗАС, с помощью которого изучали состояние глубоких, поверхностных и перфорантных вен.

Радиоизотопную флегографию (РФГ) использовали при изучении патогенетической роли несостоятельных перфорантных вен.

Генетические исследования. При проведении изучения генетических нарушений при варикозной болезни ДНК выделяли из венозной крови с использованием стандартной процедуры, включающей выделение и лизис клеток крови, гидролиз белков протеиназой К, очистку ДНК экстракцией примесей фенолхлороформом и осаждение ДНК этанолом. Определение генотипов проводили с помощью полимеразной цепной реакции. Тест-системы для определения генотипов были разработаны в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирское отделение Российской академии наук (заведующий лабораторией, к.м.н. Филипенко М.Л.). В этой же лаборатории были проведены все генетические исследования.

3. Статистическая обработка

Для статистической обработки данных исследования использовали различные статистические инструменты в зависимости от характера данных и поставленных задач. Сравнение средних проводили с помощью теста Манна-Уитни. Сравнение долей проводили с помощью критерия хи-квадрат. Для этого использовали общедоступные статистические онлайн-калькуляторы (VassarStat, открытый проект). Определение факторов риска

ХЗВ проводили с помощью программы Stata v.13 Для определения возможных факторов риска ХЗВ, и ВБНК использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Риск оценивали путем расчета отношения рисков (OR) с соответствующими 95% доверительными интервалами.

Анализ ассоциации SNP с ВБНК выполняли методом логистической регрессии. При расчете отношения шансов (ОШ), 95% доверительного интервала (95% ДИ) и уровня статистической значимости (p) вводили поправку на пол и возраст пациентов. Соответствие распределения генотипов в выборках закону Харди-Вайнберга проверяли с использованием точного теста Фишера. Соответствие характеристик групп нормальному распределению оценивали с помощью теста Шапиро–Вилка. При несоответствиициальному распределению, для описания выборки использовали медиану, нижний и верхний квартили. Вычисления проводили при помощи статистического пакета GenABEL для языка R (version 2.15.1, <http://www.r-project.org>; функции `glm`, `haplo.score` и `haplo.glm`). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

4. Методы лечения

Хирургическое вмешательство было проведено у 324 больных на 353 нижних конечностях. Кроссэктомию, PIN-стриппинг выполнили у 185 пациентов, лигирование перфорантных вен – у 129 пациентов, минифлебэктомия была выполнена у 324 пациентов. Изолированная минифлебэктомия с сохранением несостоятельного ствола большой подкожной вены предпринята у 120 пациентов на 139 нижних конечностях.

Результаты проведенного обследования и лечения отражали в бумажных и электронных выписках из историй болезни. Ключевые моменты хирургических вмешательств, обследований, исходы их применения, фиксировали с помощью цифровой фотосъемки и архивации изображений ультразвуковых сканеров.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность и факторы риска ХЗВ первичного происхождения

Распространенность и факторы риска ХЗВ, и ВБНК были изучены нами в поперечном популяционном исследовании. В отличие от ранее проведенных в нашей стране исследований аналогичной направленности, включавших искусственно сформированные выборки, мы выполнили первую в России эпидемиологическую оценку ХЗВ на выборке, состоявшей из всех жителей, проживавших в определенных географических пределах, включенных в исследование без каких-либо критериев как включения, так и исключения. В специализированной литературе такую выборку называют общей популяцией (general population). Такой дизайн исследований позволяет получить максимально корректные данные о распространенности заболевания и его факторах риска.

Распространенность ХЗВ оказалась высокой, достигнув 69,3% в возрастной группе 18 лет и старше. Частота выявления различных нозологических вариантов представлена в таблице №1.

Таблица 1 - Частота выявления различных нозологических вариантов ХЗВ (n=703)

Нозология	Частота выявления (n/%)
Варикозная болезнь	204/29,0%
Ретикулярный варикоз, телеангиэктазии	240/34,1%
Посттромботическая болезнь	10/1,4%
Функциональная венозная недостаточность (флебопатия)	32/4,5%
Флебодисплазия	1/0,1%

Эти данные в целом соответствуют общемировым, хотя и несколько ниже их. В возрастной группе от 10 до 17 лет включительно, только 5% имели признаки хронической патологии вен.

Наибольший интерес всегда вызывает частота выявления ВБНК в связи с тем, что при этом заболевании обычно возникает необходимость в проведении инвазивных вмешательств. ВБНК была обнаружена у 29,0% (204) человек. Полученные результаты сопоставимы с данными других исследований, указывающих на то, что в странах с преимущественно европеоидным населением каждый третий-четвертый взрослый страдает ВБНК. Примечательно, что у женщин распространенность ВБНК оказалась немного ниже, чем у мужчин - 31,5% против 27,5% соответственно. Данные проведенного исследования опровергают мнение о значительном превалировании среди пациентов с ВБНК лиц женского пола [Maffei F.H. de A. et al., 1986; Laurikka J.O. et al., 2002; Kontosic I. et al., 2000].

Наиболее частой нозологической формой ХЗВ оказались телеангиэкзазии и ретикулярный варикоз, которые выявили у 240 (34,1%) жителя. У женщин эту нозологическую форму выявляли чаще, чем у мужчин - в 38,5% и 18,1% случаев соответственно.

Посттромботическую болезнь (ПТБ) выявили у 10 (1,4%) обследованных (6 женщин и 4 мужчин). Следует подчеркнуть, что распространенность ПТБ в нашей стране и в мире до настоящего времени оставалась неизвестной, поскольку исследований, в которых была бы проведена такая оценка, ранее не проводилось.

Флебопатию диагностировали у 32 (4,5%) жителей поселения. Из них было 22 (68,7%) женщины и 10 (31,3%) мужчин.

Распределение по клиническим классам заболевания в целом в выборке, а также среди лиц с выявленным ХЗВ, представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Частота выявления клинических классов ХЗВ
(согласно базовому варианту классификации СЕАР)

Клинический класс	Число жителей	Частота выявления в популяции (n=703)	Частота выявления у больных ХЗВ (n=487)
C0A	5	0,7%	1%
C0S	33	4,7%	6,8%
C1	241	34,3%	49,5%
C2	150	21,3%	30,8%
C3	32	4,5%	6,6%
C4	18	2,6%	3,7%
C5	7	0,9%	1,4%
C6	1	0,1%	0,2%

Пациентов с классом C0 в обследованной популяции было 38 человек. Из них 33 (4,7%) имели субъективную симптоматику (C0S), у 5 (0,7%) были выявлены при УЗАС признаки реканализации глубоких вен. Среди пациентов с ХЗВ частота выявления C0A и C0S составила 1% и 6,8% соответственно.

Частота выявления класса C1 (телеангиэкзазии и ретикулярный варикоз) составила 34,3% (241 жителя). За исключением одного случая, болезнь носила первичный характер. В одном случае класс C1 верифицировали у пациента с посттромботической болезнью. Среди лиц с ХЗВ C1 стал самым распространенным клиническим классом, встретившись у 49,5% пациентов.

Клинический класс C2 зафиксировали в 150 (21,3%) случае среди обследованных возрасте старше 18 лет в то время, как среди жителей с диагностированным ХЗВ этот класс выявили у 30,8%.

Наиболее тяжелые варианты ХЗВ связаны с ХВН, которая проявляется развитием венозных отеков, трофических изменений кожного покрова.

Частота выявления ХВН составила 8,2% (58 человек) в популяции среди лиц старше 18 лет. Из них с клиническим классом С3 было 32 (4,1%) пациента, с С4 -18 (2,3%), с С5 - 7 (0,9%), с С6 - 1 (0,13%). Среди обследованных с ХЗВ хроническую венозную недостаточность зафиксировали в 11,9% наблюдений. Важными для клинической практики цифрами служат данные о распространенности ХВН в общей популяции - 8,2%, а также трофических язв - 0,14% открытых язв и 1,4% язв вообще (открытых и в анамнезе) в возрастной группе 18 лет и старше. Следует отметить, что это первые российские эпидемиологические данные о частоте встречаемости ХВН, и, в частности, о распространенности трофических язв. Распространенность трофических расстройств в нашей работе оказалась меньше, чем в известных международных исследованиях. Доля пациентов с клиническими классами С4-С6 составила 3,7% по отношению к популяции лиц старше 18 лет, а по отношению к пациентам, с выявленными ХЗВ - 5,3%.

В качестве инструмента для поиска независимых факторов риска ХЗВ первичного происхождения, т.е. любого из ее клинических вариантов, мы использовали множественный регрессионный анализ (табл.3).

Таблица 3 - Результаты оценки значимости факторов риска ХЗВ по данным множественного регрессионного анализа

Фактор риска	Отношение рисков (95% ДИ)
Пол (женщины/мужчины)	1,273 (1,117-1,449) **
Возраст	1,010 (1,007-1,014) **
Семейная история ХЗВ	1,292 (1,175-1,421) **
Среди женщин	
Гормональная контрацепция или заместительная терапия	0,902 (0,608-1,338)
Количество родов	1,052 (1,005-1,102) *
Менопауза	1,273 (1,077-1,504) **

*p<0,05; **p<0,01

Нами не было найдено подтверждения влияния на риск развития ХЗВ таких факторов, как избыточный вес, курение, тяжелая физическая работа, ВТЭО у членов семьи, статус занятости. Основными независимыми факторами риска ХЗВ стали женский пол, возраст, ХЗВ у родственников. При этом у женщин риск развития ХЗВ оказался выше в 1,273, чем у мужчин; с каждым годом жизни риск развития ХЗВ возрастает на 1% ($p < 0,01$), риск возникновения ХЗВ у пациентов, родители которых имели признаки заболевания, выше в 1,292, ($p < 0,01$). Также у женщин с каждыми родами риск ХЗВ увеличивается на 5,2% ($p < 0,05$), а в менопаузе – в 1,273 раза ($p < 0,05$).

ВБНК является причиной, в том числе и значительных, нарушений венозного оттока. Это приводит к развитию отеков и субъективной симптоматики, что, в отсутствие специализированной медицинской помощи, вызывает появление трофических расстройств, в том числе венозных язв, что служит причиной длительной временной нетрудоспособности пациентов. Кроме этого, ВБНК является показанием для плановой операции, что обуславливает существенные затраты системы здравоохранения. Выявление факторов риска ВБНК является основой для фундаментальных исследований, направленных на поиск причин развития первичного варикозного расширения вен. В связи с этим, оценка возможных факторов риска стала одной из наиболее важных задач нашего исследования.

С этой целью, был выполнен множественный регрессионный анализ, который позволил установить взаимосвязь между отдельными факторами риска и вероятностью развития ВБНК. Подробная характеристика результатов множественного регрессионного анализа представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Результаты оценки значимости факторов риска ВБНК по данным множественного регрессионного анализа

Фактор риска	Отношение рисков (95% ДИ)
Возраст	1,020 (1,013-1,028) **
Избыточный вес (ИМТ 25,00-29,99 кг/м ²)	1,148 (0,857-1,537)
Ожирение (ИМТ ≥ 30,00-кг/м ²)	1,168 (0,857-1,592)
Семейная история ХЗВ	1,582 (1,248-2,005) **
Работающие	0,863 (0,640-1,166)
Тяжелый физический труд	1,268 (0,957-1,689)
Среди женщин	
Количество родов	1,034 (0,908-1,177)
Менопауза	2,011 (1,097-3,198) *

*p<0,05; **p<0,01

Как и ожидалось, пол, возраст и семейная история ХЗВ вносят значительный вклад в развитие варикозного расширения вен (p<0,01). Количество родов не оказалось влияния на развитие ВБНК. Менопауза также была независимым фактором риска (p<0,05). Нами было установлено, что ожирение и тяжелый физический труд не подтвердили свое значение, как факторов риска варикозной болезни, так же, как и наличие постоянной работы не оказывало влияния на развитие этой нозологической формы ХЗВ. Семейная история оказалась независимым значимым фактором – риск варикоза у пациентов с наследственностью вырастает в 1,582 (p<0,01). Возраст оказался фактором риска – каждый год жизни увеличивает его на 2% (p<0,01).

ХЗВ приводят к развитию субъективной симптоматики у многих пациентов. Установлено, что у 259 в возрасте от 10 лет и старше (33,1%) наблюдался хотя бы один субъективный симптом ХЗВ. Среди этих пациентов было двое младше 18 лет, мы исключили их из группы анализа.

Таким образом, у 487 пациентов, с подтвержденным ХЗВ, частота развития субъективной симптоматики составила 53,2% (табл. 5).

Таблица 5 - Характеристика подгруппы пациентов с ХЗВ в возрасте 18 лет и старше

Показатель	n (%)
Количество	487
Пациенты с симптомами	259 (53,2)
Тяжесть	177 (36,3)
Утомляемость	160 (32,8)
Ощущение отечности	142 (29,1)
Венозная боль	72 (14,8)
Ночные судороги	71 (14,6)
Зуд	34 (7,0)
Парестезия	15 (3,1)

Чтобы выявить независимые факторы риска, влияющие на развитие венозных симптомов, выполнен множественный регрессионный анализ с наличием любого субъективного венозного симптома как зависимой переменной пола, возраста, избыточного веса, ожирения, семейного анамнеза ХЗВ, статуса занятости, часов, проведенных ежедневно в положении сидя или стоя, тяжелый труд, курение, наличие поверхностного венозного рефлюкса, число родов и менопауз (для женщин) в качестве предикторов развития венозных симптомов. Регулярные занятия спортом, семейный анамнез ВТЭО и гормональная контрацепция или заместительная терапия не были включены в анализ из-за низкой распространенности этих факторов в подгруппе(табл.6).

Таблица 6 - Факторы риска субъективных симптомов ХЗВ (множественная регрессия)

Факторы риска	Венозные симптомы OR (95% ДИ)	Тяжесть OR (95% ДИ)	Усталость OR (95% ДИ)	Ощущение отечности OR (95%ДИ)	Венозная боль OR (95% ДИ)	Ночные Судороги OR (95% ДИ)
Пол (женский)	1,8** (1,4 – 2,3)	1,8** (1,2-2,6)	1,7** (1,2-2,5)	2,5** (1,5-4,4)	2,1** (1,1-3,8)	4,3** (1,9-9,9)
Возраст (средний)	1,009* (1,002-1,016)	1,007 (0,998-1,016)	1,001 (0,992-1,011)	1,009 (0,995-1,022)	1,02** (1,01-1,04)	1,018 (1,002-1,035)
Семейная история ХЗВ	1,3* (1,01-1,5)	1,4** (1,1-1,8)	1,4* (1,1-1,9)	1,3 (0,9-2,0)	1,1 (0,7-1,7)	1,2 (0,7-2,1)
Избыточный вес (ИМТ 25,00-29,99 кг/м ²)	1,2 (0,9-1,5)	1,2 (0,9-1,6)	1,2 (0,9-1,7)	1,5 (0,9-2,4)	0,95 (0,54-1,69)	1,3 (0,7-2,7)
Ожирение (ИМТ≥30,00 кг/м ²)	1,2 (0,9-1,5)	1,3 (0,9-1,7)	1,3 (0,9-1,7)	1,5 (0,9-2,5)	1,04 (0,61-1,78)	1,5 (0,8-2,9)
Работающие	1,27* (1,01-1,59)	1,38* (1,02-1,87)	1,3 (0,9-1,8)	1,7* (1,1-2,6)	1,9* (1,1-3,3)	1,5 (0,8-2,9)
Тяжелый физический труд	1,4** (1,1-1,7)	1,2 (0,9-1,7)	1,2 (0,9-1,7)	2,1* (1,4-3,2)	2,2** (1,4-3,6)	4,4** (2,5-7,5)
Стоя более 5 часов в день	1,02 (0,99-1,04)	1,01 (0,98-1,04)	1,02 (0,99-1,05)	1,05* (1,01-1,09)	1,04 (0,98-1,10)	1,03 (0,98-1,08)
Сидя более 5 часов в день	1,02 (0,97-1,08)	1,04 (0,98-1,12)	1,03 (0,96-1,10)	1,02 (0,90-1,16)	1,03 (0,89-1,18)	1,008 (0,888-1,143)
Курение	1,23 (0,94-1,60)	1,1 (0,8-1,6)	1,2 (0,9-1,8)	1,60 (0,98-2,62)	0,9 (0,4-1,8)	2,138 (0,999-4,578)
Рефлюкс в поверхностных венах	1,1 (0,9-1,3)	1,1 (0,9-1,4)	1,1 (0,8-1,4)	1,3 (0,9-1,9)	2,4** (1,5-3,8)	1,5 (0,9-2,7)
Среди женщин						
Количество родов	1,04 (0,95-1,15)	1,04 (0,92-1,17)	1,0 (0,9-1,1)	0,96 (0,80-1,15)	0,9 (0,8-1,2)	1,03 (0,85-1,26)
Менопауза	0,9 (0,6-1,3)	0,8 (0,6-1,3)	0,8 (0,5-1,3)	0,93 (0,51-1,72)	0,9 (0,4-1,9)	0,75 (0,33-1,71)

*p<0,05 и **p<0,01

Для развития любого венозного симптома женский пол и тяжелый физический труд были подтверждены как факторы риска с ОШ 1,8 и 1,4 соответственно ($p < 0,01$). Возраст, семейный анамнез ХЗВ и постоянная занятость также были факторами риска с ОШ 1,009, 1,3 и 1,27, соответственно ($p < 0,05$). Женский пол был подтвержден как фактор риска для каждого симптома при отдельном анализе. Семейный анамнез ХЗВ с ОШ 1,4 был фактором риска для тяжести ($p < 0,01$) и утомляемости ($p < 0,05$). Занятость оказала значительное влияние на тяжесть, ощущение отека иочные судороги - ОШ 1,38, 1,7, 1,9 соответственно ($p < 0,05$). Тяжелый труд был подтвержден как фактор риска ощущения отечности с ОШ 2,1 ($p < 0,05$), болью и ночными судорогами (ОШ 2,2 и 4,4, $p < 0,01$). Статические нагрузки были связаны с ощущением отечности - ОШ 1,05 ($p < 0,05$). Крайне интересной, на наш взгляд, находкой стало то, что поверхностный венозный рефлюкс является фактором риска только венозной боли (ОШ 2,4, $p < 0,01$). Не было обнаружено влияния на появление субъективной симптоматики избыточного веса, ожирения, длительного ортостаза, а среди женщин - числа родов и менопаузы.

Анализ данных эпидемиологического этапа нашей работы позволил получить целый ряд важных как с научной, так и с прикладной точек зрения, результатов. Мы получили первые в нашей стране данные о распространенности ХЗВ и ВБНК в общей популяции. Оценка независимых факторов риска развития ВБНК, продемонстрировала, что наиболее значимым оказалась **семейная история**, указывая на ведущую роль наследственности в развитии заболевания. Это послужило для нас одним из аргументов для проведения поиска возможных генетических причин ВБНК

Генетические основы варикозной болезни нижних конечностей

Мы провели комплекс исследований различного характера в поисках возможных основ развития ВБНК. Полиморфный локус rs1035550, расположенный в 3' регионе гена *FOXC2*, проанализирован впервые, ранее в

мире таких исследований не проводили. У человека мутации в этом гене вызывают редкую форму лимфедемы, связанной с дистихиазом (дополнительным рядом ресниц). Другими проявлениями мутации являются врожденные пороки сердца, волчья пасть, птоз, сколиоз, аномалии глаз, светобоязнь, экстрадуральные кисты. Ассоциация с ВБНК была нами показана только для гомозигот по редкому аллелю (генотип Т/Т). Возможно, замена С> Т расположена в каком-либо регуляторном элементе гена, что влияет на уровень наработки белкового продукта, либо она сцеплена с каким-либо другим генетическим вариантом, имеющим такое свойство. Результат стоит расценивать только как предварительный, в дальнейшем необходимо изучить эффекты этого локуса на выборках большего размера. Анализ сочетаний SNP в гене *FOXC2* позволил предположить, что с риском ВБНК также связан локус rs34221221 Т> С.

Была обнаружена ассоциация редкой полиморфной замены rs1800562 G>А в гене *HFE*, приводящей к замене цистеина на тирозин в положении 282 белка *HFE* и ведущей к аккумуляции железа в тканях пациента, с повышением риска ВБНК. В гене *HFE* закодирован белок, регулирующий абсорбцию железа, в результате повышенное содержание ионов приводит к индукции оксидативного процесса, повреждению эндотелия, и запуску каскада веноспецифического воспаления. Аллель rs1800562 А был ассоциирован с повышенным риском ВБНК (ОШ 1,79, 95% ДИ = 1,11-2,89, p=0,02; с учетом возраста и пола ОШ 1,81, 95% ДИ=1,12–2,91, p=0,02. Согласно AIC домinantная модель показала лучшие результаты. *HFE p.H63D* не был связан с риском развития ВБНК в нашем исследовании. Таким образом, аллельные варианты гена *HFE p.C282Y* модифицируют риск развития ВБНК. Это соответствует взглядам на веноспецифическое воспаление, как на причину варикозного расширения вен. Повышенный уровень свободного железа у носителей полиморфизма может вызывать синтез молекул адгезии эндотелиальных клеток, которые генерируют свободные радикалы и стимулируют дисфункцию эндотелиальных клеток.

Эти последовательные процессы приводят к выделению белковых факторов эндотелиальными клетками, которые проникая в стенку вены изменяют функцию гладкомышечных клеток, что приводит к ремоделированию стенки вены.

Была продемонстрирована связь функционального SNP rs1024611 в регуляторной области гена *MCP1* с повышенным риском развития ВБНК. *MCP1* – это хемокин, привлекающий моноцитов к зоне повреждения, обеспечивающий усиление пролиферации гладкомышечных клеток, активности MMP-2, что, весьма вероятно, приводит к деградации компонентов венозной стенки и её ремоделирования со структурной перестройкой (варикозной деформацией). Ассоциация была более очевидной в подгруппе пациентов, имеющих класс C2 СЕАР, у пациентов с возрастом заболевания до 30 лет и у пациентов с отрицательным анамнезом в семье.

Полученные данные служат подтверждением предположения о ведущей роли так называемого веноспецифического воспаления в генезе варикозной трансформации подкожных вен. Веноспецифическое воспаление включает ряд клеточных и молекулярных механизмов. Мы показали, что у пациентов с варикозной болезнью чаще выявляют полиморфные варианты генов, обеспечивающие экспрессию молекул, способствующих воспалительной реакции. Например, один из аллелей гена *MCP1* связан с повышенным риском ВБНК. Полученные нами данные необходимо рассматривать не только с фундаментальных позиций, но и сопоставлять с результатами работ, имеющих уже прикладное значение. В эксперименте ранее было продемонстрирована возможность подавления процессов, лежащих в основе веноспецифического воспаления лекарственными средствами. Это заставляет задуматься, насколько обоснованной является уверенность хирургов в том, что расширение вен при ВБНК необратимо, а потому единственным надежным способом лечения служит удаление/облитерация вен с целью их полного удаления/исключения из

кровотока. Если можно остановить процесс варикозной трансформации, то, вероятно, можно на каком-то этапе и повернуть его вспять? Этот вопрос более, чем обоснован. Результаты использования веносохраняющего хирургического подхода, которому посвящена следующая глава, показали, что регресс патологического процесса в стенке вены достижим.

Патогенетическое обоснование веносохраняющих вмешательств при варикозной болезни

В основной, хирургической части нашего исследования, мы изучили возможности принципиально нового хирургического подхода, основанного на сохранении при вмешательстве тех сосудов, устранение которых ранее считали строго обязательным, а намеренное или ненамеренное сохранение их во время операции – грубой ошибкой. Первым этапом этой части работы мы изучили состояние перфорантных вен у пациентов с ВБНК и обосновали отсутствие необходимости их диссекции. Для этого вначале мы провели исследования направления кровотока по ПВ голени, модифицировав методику флебосцинтиграфии таким образом, чтобы провести анализ в условиях максимально приближенных к физиологичным. Благодаря этому мы установили, что у большинства пациентов с ВБНК (76,3%) перфорантный сброс отсутствует. Лишь у 23,7% пациентов с ВБНК было выявлено движение крови из глубоких вен в подкожные через несостоятельные перфорантные вены, т.е. рефлюкс. Таким образом, удалось доказать, что даже несмотря на функциональную несостоятельность перфорантных вен, эти сосуды, сохраняют свою функцию, обеспечивая дренирование крови из поверхностной венозной системы в глубокую.

Для того, чтобы доказать необходимость отказа от рутинной диссекции ПВ голени мы изучили эффективность флебэктомии без выполнения этого этапа. Было выполнено сравнительное проспективное нерандомизированное исследование в двух группах пациентов. В одной группе выполнили только стволовую флебэктомию и минифлебэктомию. Диссекцию перфорантных вен

и их картирование в предоперационном периоде не проводили. В контрольной группе объем операции включал минифлебэктомию, стволовую флебэктомию и лигирование несостоятельных перфорантов. Статистически значимых различий в частоте выявления различных классов заболевания после оперативного вмешательства не выявили. В то же время, количество ПВ в зоне проведенного оперативного вмешательства значимо отличалось между группами. Так у 43,8% пациентов основной группы были выявлены ПВ голени в зоне проведенного вмешательства в то время, как в контрольных таких пациентов было 15,4% ($p=0,041$). При этом, несостоятельные ПВ чаще выявляли у больных основной группы - 5/15,6% в сравнении с 2/3,9% в контрольной. Хотя уровня статистической значимости эти различия не достигли ($p =0,07$), но были близки к ней. Частота рецидива ВБНК в группах не отличалась. В основной группе в раннем периоде наблюдения она составила 6,3%, а в контрольной 1,9% ($p=0,682$). Не было зафиксировано ни одного случая сохранения или рецидива венозного отека (класс С3). Доля пациентов с классами С4-С5 практически не изменилась в сравнении с исходными данными, и не отличалась в обеих группах, что более чем естественно, как для такого короткого срока наблюдения, так и для заболевания в стадии трофических расстройств вообще. Таким образом, выполнение перевязки перфорантных вен не имеет никакого клинического значения.

С целью оценки отдаленных результатов флебэктомии без диссекции перфорантных вен было проведено ретроспективное исследование в двух группах, разделенных аналогичным образом. Оценку провели в сроки от 23 до 96 месяцев после операции. Статистически значимых различий в частоте выявления различных клинических классов ХЗВ после оперативного вмешательства, в частоте рецидива варикозного расширения вен мы также не выявили. При сравнении групп по клиническим классам на момент операции мы также не обнаружили различий. В то же время, средний возраст в группе пациентов, оперированных без лигирования ПВ, оказался меньше, а средний

срок, прошедший с момента операции – больше, чем во второй группе, при этом различия оказались статистически значимы. Подробная характеристика представлена в таблице 7.

Таблица 7 - Отдаленные результаты в группах сравнения

Параметр	Группа 1 n=22	Группа 2 n=22	p
Рецидив	6 (27%)	6 (27%)	-
Классы C2-C3 на момент контрольного осмотра	4 (18%)	6 (27%)	0,721
Классы C4-C6 на момент контрольного осмотра	2 (9%)	0	
Средний балл по шкале VCSS	2,25	1,1	0,126
Физический компонент здоровья по шкале SF-36 (средний балл)	52	45,7	0,039
Психологический компонент здоровья по шкале SF-36 (средний балл)	46	48,7	0,144
Качество жизни по CIVIQ-20 (средний балл)	88	77,6	0,528

Различий в частоте рецидива ВБНК, клинических классах ХЗВ и качестве жизни в отдаленном периоде наблюдения мы не зафиксировали. Вместе с тем, исключение лишних манипуляций снижает травматичность вмешательства, снижая вероятность повреждения лимфатических сосудов, периферических нервов, формирования гематом, сером и инфильтратов в послеоперационном периоде. Возможно, с этим связано то, что показатели физического функционирования по опроснику качества жизни SF-36 оказались статистически значимо лучше у пациентов, которым диссекцию ПВ не проводили. Таким образом, мы доказали нецелесообразность диссекции перфорантных вен голени у пациентов с ВБНК. Эти вены могут быть сохранены без увеличения риска рецидива заболевания. Более того, отсутствие дополнительных манипуляций в тканях снижает травматичность вмешательства, что нашло свое отражение в показателях физического функционирования по опроснику качества жизни SF-36, которые оказались

статистически значимо лучше в отдаленные сроки наблюдения у тех, кому не проводили диссекцию ПВ.

Получив доказательства возможности отказа от диссекции ПВ, следующим этапом изучили эффективность изолированной минифлебэктомии с сохранением несостоятельного ствола БПВ у пациентов с ВБНК. Этот вариант хирургического лечения ВБНК предполагает полное сохранение несостоятельного ствола БПВ. Объем оперативного вмешательства включает только минифлебэктомию в условиях местной анестезии. Было проведено проспективное несравнительное исследование, в котором приняли участие 120 пациентов (139 конечностей) с ВБНК. Среди них было 88 женщин (73,3%) и 32 мужчины (26,6%). Средний возраст составил 44,7 лет (ст. откл. 13,9). ИМТ находился в пределах от 18,7 до 33,5 кг/м², в среднем - 26,2 (ст. откл. 5,22). В предоперационном периоде у всех пациентов был зафиксирован патологический рефлюкс при помощи УЗАС. Во время первого контрольного осмотра, на следующие сутки после удаления только притоков несостоятельной БПВ в 58,2% рефлюкс исчез. Спустя 7 дней патологический рефлюкс отсутствовал уже на 77,9% нижних конечностей. Через год после операции в 68,3% конечностей патологический рефлюкс в БПВ отсутствовал (рисунок 1).

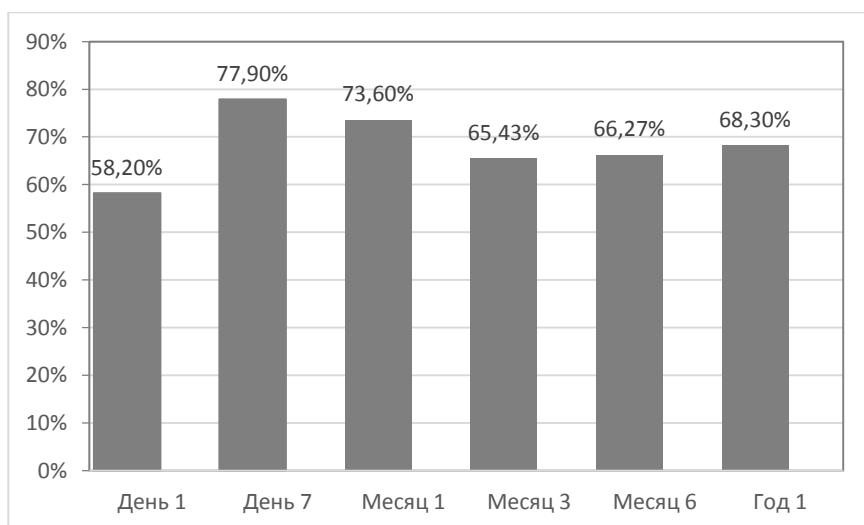


Рисунок 1 - Доля БПВ, в которых отсутствовал рефлюкс после перенесенной операции

Мы подтвердили, что после удаления варикозной расширенных притоков БПВ возможно полное восстановление ее функции. Раньше было принято считать, что изменения в стенке вен при ВБНК необратимы. Между тем, было показано, что если диаметр БПВ до выполнения минифлебэктомии в зоне сафенофеморального соустья составлял в среднем 0,82 см, то через 12 месяцев он уменьшился до 0,68 см ($p < 0,0001$), что вместе с исчезновением рефлюкса свидетельствует об обратимости патологических процессов, развивающихся в стенке вен при ВБНК. Подробная характеристика представлена в таблице 8.

Таблица 8 - Изменение среднего диаметра большой подкожной вены в послеоперационном периоде

Период	Диаметр в зоне СФС, среднее (ст. откл.), см	p*	Диаметр в в/з бедра, среднее (ст. откл.), см	p*
До операции	0,82 (0,20)	-	0,61 (0,13)	-
2-е сутки после операции	0,78 (0,19)	0,321	0,58 (0,11)	0,037
1 неделя после операции	0,79 (0,20)	0,297	0,58 (0,11)	0,018
1 месяц после операции	0,74 (0,18)	<0,0001	0,50 (0,09)	<0,0001
3 месяца после операции	0,72 (0,18)	<0,0001	0,45(0,09)	<0,0001
6 месяцев после операции	0,69 (0,18)	<0,0001	0,44 (0,10)	<0,0001
12 месяцев после операции	0,67 (0,18)	<0,0001	0,43 (0,11)	<0,0001

Помимо очевидно положительного гемодинамического эффекта, веносохраняющее вмешательство продемонстрировало хорошие

среднесрочные результаты. Через 12 месяцев в 89,4% случаев отсутствовали признаки возврата заболевания.

Поиск факторов риска сохранения/рецидива рефлюкса и рецидива ВБНК показал, что вероятность получения хорошего результата может быть связана с исходной протяженностью рефлюкса. У пациентов с рефлюксом по БПВ ниже середины бедра отношение шансов на рецидив составило 10,86 (95% ДИ 3.56-33.1), $p <0,05$. У больных с исходной протяженностью рефлюкса крови до уровня средней трети бедра шансы на исчезновение рефлюкса оказались почти в 11 раз выше. Это означает, что чем меньше по протяженности оставленный при веносохраняющем вмешательстве сегмент ствола с рефлюксом, тем выше шансы на благоприятный гемодинамический исход вмешательства. Хотя при множественной регрессии статистическая значимость этого критерия не была окончательно подтверждена (отношение шансов 1364, 95% ДИ 0,96-193,25), с учетом того, что нижняя граница доверительного интервала оказалась очень близка к единице, этот критерий нужно принимать во внимание при планировании веносохраняющего вмешательства.

Ближайшие и среднесрочные, до одного года, результаты веносохраняющего вмешательства оказались удовлетворительными. Успех был достигнут как в техническом отношении (восстановление функции ствола), так и в клиническом (отсутствие частых рецидивов ВБНК и улучшение КЖ). Вместе с тем, для подтверждения практической целесообразности, изолированной минифлебэктомии необходима оценка ее отдаленных результатов

Изучение отдаленных результатов изолированной минифлебэктомии показало, что у 68,3%, 52,68%, 46,36%, 44,15% и 32,38% пациентов рефлюкс отсутствовал через 1, 2, 3, 4 и 5 лет после операции (рисунок 2).

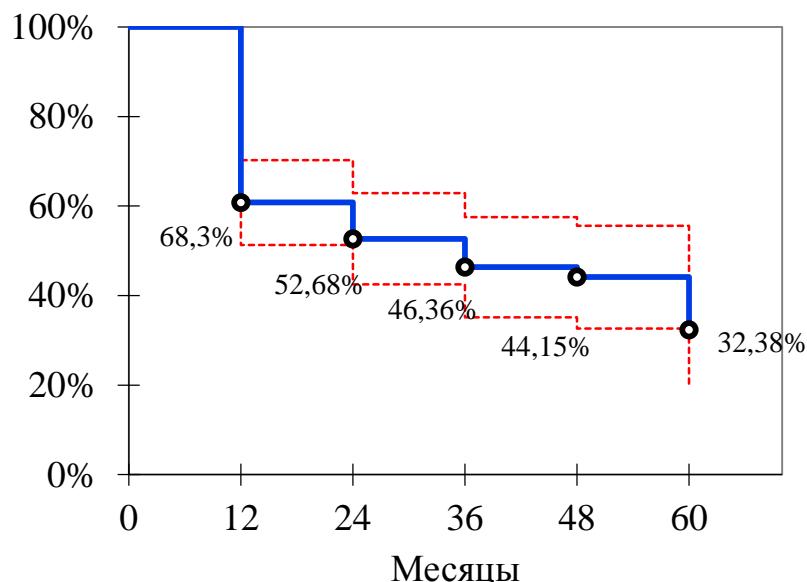


Рисунок 2 - Кумулятивная частота рецидива рефлюкса в БПВ в отдаленном периоде (в каждый временной период указана доля вен с сохраненным нормальным кровотоком)

У пациентов через 3 года рецидив заболевания развился в 33% случаев, через 4 года он составил 46%, а через пять лет рецидив заболевания был зафиксирован примерно у 67% пациентов, перенесших изолированную минифлебэктомию с сохранением несостоятельного ствола БПВ (рисунок 3).

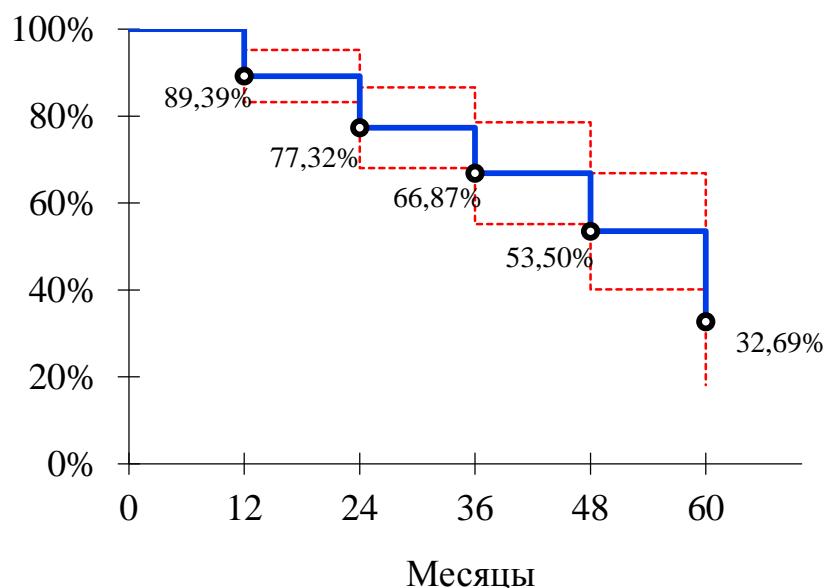


Рисунок 3 - Кумулятивная частота рецидива рефлюкса в БПВ в отдаленном периоде (в каждый временной период указана доля вен с сохраненным нормальным кровотоком)

Учитывая полученные ранее нами данные о меньшей вероятности рецидива рефлюкса по БПВ в течение первого года наблюдения у пациентов с рефлюксом не ниже середины бедра, а также о меньшей вероятности рецидива при отсутствии рефлюкса через год, мы проанализировали частоту рецидива ВБНК у 67 пациентов с «коротким» рефлюксом. Частота рецидива в этой подгруппе на сроке в 5 лет действительно оказалась заметно ниже - 59% (рис. 4).

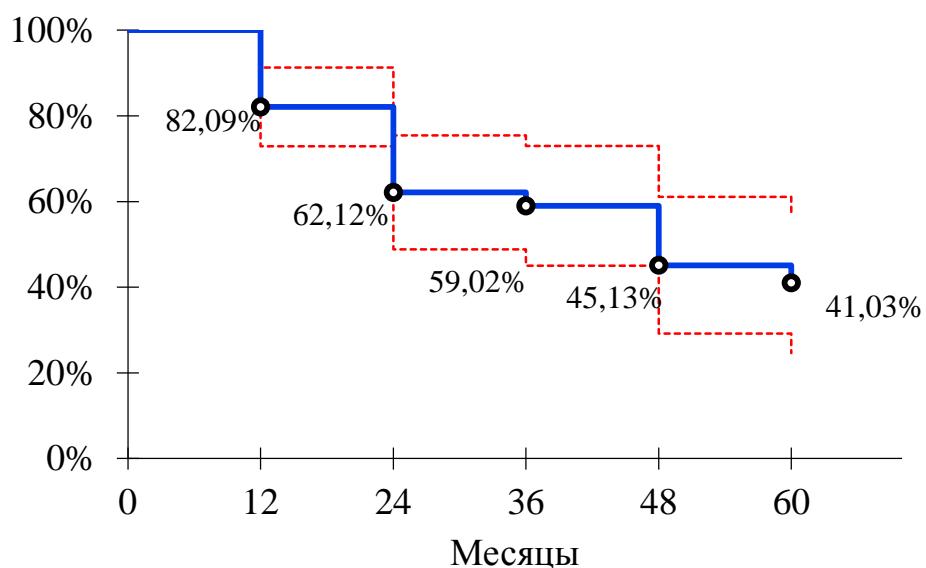


Рисунок 4 - Кумулятивная частота рецидива ВБНК в отдаленном периоде у пациентов с исходным рефлюксом в БПВ до средней трети бедра

В последние два десятилетия подход к оценке результатов хирургического лечения при данном заболевании претерпел существенные изменения. Если раньше, в конце 20 века, рецидив рефлюкса или варикозного расширения вен считали признаком неудачного лечения, то сегодня отношение к этому поменялось. Во-первых, стало очевидным, что рефлюкс – это не более, чем гемодинамический феномен, далеко не всегда обуславливающий развитие и рецидив варикоза. Следует учитывать и то, что рефлюкс, во всей видимости вообще является вторичным феноменом, т.е. рефлюкс развивается в результате варикозного расширения вен, а не наоборот. Таким образом, ориентироваться на сохранение рефлюкса после вмешательства при оценке его результатов не корректно. Во-вторых,

поменялось и отношение специалистов к рецидиву, как к критерию оценки эффективности лечения. Если раньше развитие рецидива едва ли не бросало тень на репутацию оперировавшего хирурга, то сегодня стало очевидным, что частота рецидива не зависит ни от того, кто оперировал пациента, ни от того, каким методом это было сделано. Весь совокупный опыт исследований последних двух десятилетий свидетельствует, что частота рецидива ВБНК на сроке в 3-5 лет достигает 30-50% и более, вне зависимости от использованного метода [Rasmussen L.H. 2011]. Оценка эффективности веносохраняющего вмешательства должны проводиться именно с этих позиций. Таким образом, выполнение веносохраняющего вмешательства позволяет добиться стойкого исчезновения рефлюкса по бывшей до того несостоятельной БПВ у 33% пациентов в течение 5 лет после операции. Другими словами, у каждого третьего пациента удается сохранить важную крупную венозную магистраль. Помимо этого, у 33% пациентов после изолированной минифлебэктомии в течение 5 лет отсутствует рецидив ВБНК, т.е., наступает клиническое выздоровление. Следует подчеркнуть, что при этом у ряда пациентов сохраняется рефлюкс по БПВ, который дренируется в глубокие вены по возвращающему перфоранту на бедре без каких-либо клинических последствий. Это, кстати, еще раз подчеркивает, что в оценке операций при ВБНК нельзя опираться на такой критерий, как рефлюкс, наличие которого вовсе не означает обязательного развития рецидива заболевания. Таким образом, каждый третий пациент с ВБНК может получить отличный клинический результат даже в том случае, если несостоятельный ствол БПВ не будет удален. Более того, сужение показаний к веносохраняющему вмешательству позволяет увеличить число пациентов, которые с помощью минимального объема вмешательства получают максимальную пользу. В нашем исследовании у пациентов с исходным рефлюксом от устья БПВ до середины бедра в 41% случаев в течение 5 лет сохранялся идеальный клинический результат.

В завершение, следует сказать, что в результате исследования нам удалось получить данные, имеющие важное научное и прикладное значение, что позволит значительно улучшить результаты лечения ВБНК. Нами установлены распространенность и факторы риска ВБНК и ХЗВ, сделаны первые шаги на пути к установлению возможных генетических основ этого распространенного заболевания, изучены возможности и показаны преимущества веносохраниющих подходов к хирургии ВБНК. Вместе с тем, мы понимаем, что эта работа не завершает изучение проблем варикозной болезни. Следует отметить, что результаты, полученные в нашем исследовании, порождают новые вопросы, которые еще только предстоит решить. К ним относится и необходимость дальнейшего изучения генетических основ варикозной болезни. Результаты изолированной минифлебэктомии свидетельствуют об эффективности данного вмешательства, несмотря на, казалось бы, высокие показатели частоты рецидива заболевания, в трети случаях это вмешательство позволило не только сохранить большую подкожную вену, но и восстановить ее функцию, что благотворно скажется на венозной гемодинамике у этих пациентов в будущем. Насущной задачей является накопление возможно большего материала, касающегося отдаленных результатов хирургического лечения. Тем не менее, настоящее исследование, являющееся итогом многолетней работы большого коллектива, позволяет сделать важный шаг в решении проблемы варикозной болезни.

ВЫВОДЫ

1. Частота выявления ХЗВ в общей популяции среди лиц 18 лет и старше составляет 69,3%. Ретикулярный варикоз и телеангиэктазии в качестве самостоятельной нозологической формы выявляют у 34,1%, варикозную болезнь – у 29,0%, посттромботическую – у 1,4% населения. Распространенность флебопатий и флебодисплазий достигает 4,5% и 0,1% соответственно.

2. Факторами риска хронических заболеваний вен являются женский пол, возраст, семейная история ХЗВ у родственников. У женщин вероятность развития ХЗВ выше в 1,273 раза, чем у мужчин; с каждым годом жизни риск развития ХЗВ возрастает на 1%, риск возникновения ХЗВ у пациентов с семейной историей хронических заболеваний вен увеличивается в 1,292 раза.
3. Факторами риска ВБНК являются семейный анамнез ХЗВ с увеличением вероятности развития заболевания в 1,6, и возраст - каждый год жизни увеличивает риск на 2%.
4. Частота развития субъективных симптомов у пациентов с ХЗВ составляет 33,1%. Наиболее частыми жалобами служат тяжесть и утомляемость, выявленные в 36,3% и 32,8% случаев соответственно. Ощущение отечности отмечают 29,1% пациентов. В то же время, венозная боль – достаточно редкий симптом заболевания, ее распространенность составила лишь 14,8%. Женский пол и тяжелый физический труд являются факторами риска субъективной симптоматики, ОШ 1,8 и 1,4 соответственно ($p<0,01$). Возраст, семейный анамнез ХЗВ и постоянная занятость служат факторами риска с ОШ 1,009, 1,3 и 1,27 соответственно ($p<0,05$).
5. С повышением риска ВБНК связана полиморфная замена rs1800562 G> A в гене *HFE*, а также полиморфные варианты rs1035550 C> T и rs34221221 T>C гена фактора транскрипции *FOXC2*, полиморфный вариант rs1024611 в регуляторной области гена *MCPI*. Полиморфные варианты гена фактора ангиогенеза (*AGGF1* rs13155212 и rs7704267) и генов фолатного цикла (*MTHFR* C677T и *MTR* A2756G) не ассоциированы с риском развития ВБНК.
6. В большинстве случаев варикозной болезни клапанная недостаточность перфорантных вен голени отсутствует, как гемодинамический феномен. При расширении перфорантной вены с созданием условий для движения крови из глубоких вен наружу, в вертикальном положении тела при ходьбе этого не происходит. Кровоток по перфорантной вене голени даже при ее анатомической несостоятельности направлен в физиологичном направлении, т.е. из поверхностных вен в глубокие.

7. Сохранение перфорантных вен голени нелигированными не влияет на результаты хирургического лечения при варикозной болезни. Частота рецидива заболевания, как в среднесрочном периоде, так и в отдаленные сроки наблюдения не возрастает. Напротив, снижение травматичности вмешательства, связанное с отказом от дополнительной манипуляции, приводит к улучшению качества жизни в сравнении с пациентами, которым выполняли диссекцию перфорантных вен.

8. После выполнения изолированной минифлебэктомии с сохранением ствола несостоятельной большой подкожной вены в 68,3% случаев в течение первого года происходит исчезновение рефлюкса по магистральному стволу. Калибр ствола большой подкожной вены уменьшается после минифлебэктомии, вне зависимости от сохранения или исчезновения патологического рефлюкса, что свидетельствует о положительном гемодинамическом исходе оперативного вмешательства. Выявленные морфометрические и гемодинамические изменения свидетельствуют о принципиальной обратимости варикозной трансформации подкожных вен.

9. Независимыми факторами сохранения рефлюкса в БПВ через 12 мес. являются исходная протяженность патологического рефлюкса по ней ниже середины бедра, и возраст. Независимым предиктором рецидива ВБНК через год после веносохраняющего вмешательства служит сохранение или рецидив рефлюкса в БПВ.

10. В отдаленные сроки наблюдения, через 5 лет после веносохраняющей операции, отличный гемодинамический результат, заключающийся в отсутствии рефлюкса по БПВ, сохраняется у 33% пациентов. Отличный клинический результат, т.е. отсутствие рецидива в эти сроки, наблюдается у 33-41% больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лица в возрасте 18 лет и старше должны быть предупреждены о вероятности развития ХЗВ, с увеличением риска с каждым годом жизни. Особое внимание следует уделять женщинам, особенно рожавшим и

находящимся в менопаузе, а также лицам обоего пола с семейной историей ХЗВ. Им необходимо рекомендовать регулярные осмотры у специалистов-хирургов с целью своевременного выявления первых признаков заболевания.

2. Внимание лиц, находящихся в группе риска, необходимо обращать также на повышение риска развития ВБНК. Их следует предупреждать о повышении риска развития заболевания, для ликвидации которого может потребоваться хирургическое вмешательство, в связи с чем наблюдение за состояние нижних конечностей должно быть максимально тщательным.
3. Двунаправленный кровоток в перфорантной вене, выявленный вовремя УЗАС не является признаком ее функциональной несостоятельности, в связи с чем, обнаружение такого кровотока не должно являться показанием к диссекции перфорантных вен при ВБНК.
4. При подозрении на патологическую роль выявленного двунаправленного кровотока по перфорантной вене и обсуждении вопроса о ликвидации такого сосуда необходимо провести радиоизотопную флебосцинтиграфию.
5. Радиоизотопную флебографию с целью оценки патологического вено-венозного сброса при ВБНК необходимо проводить в вертикальном положении пациента с тестом имитации ходьбы. С целью адекватного распределения радиофармпрепарата между поверхностными и глубокими венами стопы следует использовать пневматическую манжету, но не жгут, накладываемый в надлодыжечной области.
6. Выполнение рутинного предоперационного картирования и диссекции перфорантных вен у пациентов с ВБНК нецелесообразно.
7. У пациентов с варикозной болезнью и рефлюксом по БПВ протяженностью от устья и не ниже середины бедра следует рассмотреть возможность проведения веносохраняющего вмешательства – изолированной минифлебэктомии. Удалять магистральный ствол БПВ не требуется. Вмешательство следует проводить под местной анестезией.
8. Пациенты, которым выполнили изолированную минифлебэктомию с

сохранением несостоятельного ствола БПВ, должны находиться под наблюдением оперирующего хирурга. При появлении признаков рецидива заболевания в первую очередь необходимо рассмотреть возможность выполнения склеротерапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Селиверстов Е.И. Отказ от диссекции перфорантных вен не влияет на результат флебэктомии у пациентов с варикозной болезнью / И.А. Золотухин, А.В. Карапкин, А.Н. Ярич, Е.И. Селиверстов, А.И.Кириенко // **Флебология.** – 2012. – Т. 6. – № 3. – С. 16-19.
2. Селиверстов Е.И. Эпидемиология хронических заболеваний вен / Е.И. Селиверстов, И.П. Авакъянц, А.С. Никишков, И.А. Золотухин // **Флебология.** - 2016. - Т. 10. - № 1. - С. 35-43.
3. Селиверстов Е.И. Распространенность хронических заболеваний вен: результаты популяционного эпидемиологического исследования / И.А. Золотухин, Е.И. Селиверстов, Ю.Н. Шевцов, И.П. Авакъянц, А.С. Никишков, А.М. Татаринцев, А.И. Кириенко // **Флебология.** – 2016. - 10(3). – С. 119-125.
4. Селиверстов Е.И. Полиморфные варианты RS13155212 и RS7704267 (G/C) и риск развития варикозного расширения вен нижних конечностей в популяции этнических русских / А.С. Шадрина, М.А. Сметанина, К.С. Севостьянова, Е.А. Соколова, А.И. Шевела, Е.И. Селиверстов, М.Ю. Демехова, О.А. Шонов, Е.А. Илюхин, Е.Н. Воронина, И.А. Золотухин, А.И. Кириенко, М.Л. Филиппенко // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** – 2016. – 161(5). – С. 642-646.
5. Селиверстов Е.И. Изолированное удаление притоков несостоятельной большой подкожной вены приводит к восстановлению функции ее клапанов / И.А. Золотухин, Е.И. Селиверстов, Е.А. Захарова, А.И. Кириенко // **Флебология.** – 2016. – Т. 10. – № 1. – С. 8-18.
6. Селиверстов Е.И. Веносохраняющая и радикальная стратегии в хирургии варикозной болезни / Е.И. Селиверстов, Е.А. Захарова, Е.С. Ан, А.В.

Балашов, Е.Ю. Солдатский // **Флебология.** – 2016. – Т. 10. – № 4. – С. 190-198.

7. Селиверстов Е.И. Выявление полиморфных вариантов генов, ассоциированных с риском варикозной болезни нижних конечностей у русских жителей Российской Федерации / А.С. Шадрина, М.А. Сметанина, К.С. Севостьянова, Е.А. Соколова, А.И. Шевела, Е.Ю. Солдатский, Е.И. Селиверстов Е.И., М.А. Демехова, О.А. Шонов, Е.А. Илюхин, Е.Н. Воронина, И.В. Пикалов, И.А. Золотухин, А.И. Кириенко, М.Л. Филипенко // **Флебология.** – 2016. – Т. 10. – № 2. – С. 68-76.
8. Селиверстов Е.И. Дифференциальная экспрессия генов при варикозной болезни нижних конечностей: современное состояние проблемы, анализ опубликованных данных / М.А Сметанина, А.С. Шадрина, И.А. Золотухин, Е.И. Селиверстов, М.Л. Филипенко // **Флебология.** – 2017. – 11(4). – С. 190-204.
9. Селиверстов Е.И. Факторы риска сохранения рефлюкса в большой подкожной вене и рецидива варикозной болезни после изолированного удаления варикозно-расширенных притоков / Е.И. Селиверстов, Е.А. Захарова, Е.С. Ан, О.И. Ефремова, И.А. Золотухин // **Флебология.** – 2017. – Т. 11. – № 1. – С. 10-16.
10. Селиверстов Е.И. Полиморфизм генов матриксных металлопротеиназ *MMP1*, *MMP2*, *MMP3* и *MMP7* и риск варикозной болезни нижних конечностей / А.С. Шадрина, М.А. Сметанина, К.С. Севостьянова, А.И. Шевела, Е.И. Селиверстов, Е.А. Захарова, Е.Н. Воронина, Е.А. Илюхин, И.А. Золотухин, А.И. Кириенко, М.Л. Филипенко // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** – 2017. – Т.163. – №5. – С. 608-612
11. Seliverstov E.I. HFE p.C282Y gene variant is associated with varicose veins in Russian population / E.A. Sokolova, A. S. Shadrina, Kseniya S. Sevost'yanova, A. I. Shevela, E.Yu. Soldatsky, E I. Seliverstov, M. Yu. Demekhova, O. A.

- Shonov, E.A. Ilyukhin, M. A. Smetanina, E. N. Voronina, I.A. Zolotukhin, M.L. Filipenko // **Clinical and Experimental Medicine.** – 2015. - 16(3) – 463-470.
12. Seliverstov E.I. Polymorphisms in the MTHFR and MTR genes and the risk of varicose veins in ethnical Russians. / A.S. Shadrina, K.S. Sevost'ianova, A.I. Shevela, E.Y. Soldatsky, E.I. Seliverstov, M.Y. Demekhova, O.A. Shonov, E.A. Ilyukhin, M.A. Smetanina, E.N. Voronina, I.A. Zolotukhin, M.L. Filipenko // **Biomarkers.** – 2016. - 21(7). – P. 619-624.
13. Seliverstov E.I. Association of polymorphisms near the FOXC2 gene with the risk of varicose veins in ethnic Russians. / A.S. Shadrina, M.A. Smetanina, E.A. Sokolova, K.S. Sevost'ianova, A.I. Shevela, M.Y. Demekhova, O.A. Shonov, E.A. Ilyukhin, E.N. Voronina, I.A. Zolotukhin, A.I. Kirienko, M.L. Filipenko // **Phlebology.** – 2016. - 31(9). – P. 640-648.
14. Seliverstov E.I. Top SNPs from the phenome-wide association study catalog and the risk of varicose veins of lower extremities: a replication study / A.S. Shadrina, M.A. Smetanina, E.A. Sokolova, K.S. Sevost'ianova, A.I. Shevela, E.N. Voronina, M.L. Filipenko, E.I. Seliverstov, E.A. Zakharova, A.I. Kirienko, I.A. Zolotukhin, E.A. Ilyukhin // **Meta Gene.** – 2017. – T.12. – P. 47-49
15. Seliverstov E.I. Prevalence and risk factors for chronic venous disease in the general Russian population / I.A. Zolotukhin, E.I. Seliverstov, I.P. Avakiants, A.S. Nikishkov, A.I. Kirienko, Y.N. Shevtsov, A.M. Tatarintsev // **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.** - 2017. - T. 54. - № 6. - P. 752-758.
16. Seliverstov E.I. Functional polymorphism rs1024611 in the MCP1 gene is associated with the risk of varicose veins of lower extremities / A.S. Shadrina, M.A. Smetanina, K.S. Sevost'ianova, E. I. Seliverstov, E.A. Ilyukhin, E.N. Voronina, I.A. Zolotukhin, M.L. Filipenko // **Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.** – 2017. – 5(4). – P. 561-566
17. Seliverstov E.I. Short-term results of isolated phlebectomy with preservation of incompetent great saphenous vein (ASVAL procedure) in primary varicose veins disease / I.A. Zolotukhin, E.I. Seliverstov, E.A. Zakharova, A.I. Kirienko

- // **Phlebology.** – 2017. – T. 32. – № 9. – C. 601-607
18. Seliverstov E.I. Allele rs2010963 C of the VEGFA gene is associated with the decreased risk of primary varicose veins in ethnic Russians / A.S. Shadrina, M.A. Smetanina, E.A. Sokolova, D.V. Shamovskaya, K.S. Sevost'ianova, A.I. Shevela, E.Y. Soldatsky, E.I. Seliverstov, M.Y. Demekhova, O.A. Shonov, E.A. Ilyukhin, E.N. Voronina, I.V. Pikalov, I.A. Zolotukhin, A.I. Kirienko, M.L. Filipenko // **Phlebology.** – 2018. – 33(1). – P. 27-35.
 19. Seliverstov E.I. Genome-wide association study in ethnic Russians suggest an association of MHC Class III genomic region with the risk of primary varicose veins / A.S. Shadrina, E.A. Sokolova, M.A. Smetanina, E.N. Voronina, K.S. Sevost'ianova, A.I. Shevela, I.A. Zolotukhin, M.L. Filipenko, Y.A. Tsepilov, E.Y. Pakhomov, E.A. Ilyukhin, E.I. Seliverstov // **Gene.** – 2018. – T.659. – P. 93-99
 20. Seliverstov E.I. Polymorphism in inflammation-related and blood vessels development influence the risk of varicose veins / A.S. Shadrina, Y.A. Tsepilov, M.A. Smetanina, E.N. Voronina, M.L. Filipenko, E.I. Seliverstov, A.I. Kirienko, E.A. Ilyukhin, I.A. Zolotukhin // **Clinical Genetics.** – 2018. – T.94 - №2. – P. 191-199
 21. Seliverstov E.I. Polymorphism in inflammation-related genes and the risk of primary varicose veins in ethnic Russians / A.S. Shadrina, E.N. Voronina, M.A. Smetanina, K.S. Sevost'ianova, A.I. Shevela, M.L. Filipenko, Y.A. Tsepilov, E.I. Seliverstov, E.A. Zakharova, A.I. Kirienko, I.A. Zolotukhin, E.A. Ilyukhin // **Immunologic research.** – 2018. – T.66. – №1. – P. 141-150
 22. Seliverstov E.I. Risk factors for venous symptoms in Russian patients with chronic venous disease / I.A. Zolotukhin, E.I. Seliverstov, Y.N. Shevtsov, I.P. Avakiants, A.M. Tatarintsev, A.I. Kirienko // **Curr. Med. Res. Opin.** – 2019. - Apr 8. - P. 1583-1587
 23. Seliverstov E.I. 5-year results of ASVAL procedure in patients with primary varicose veins / S.A. Mirakhmedova, E.I. Seliverstov, E.A. Zakharova, O.I. Efremova, I.A. Zolotukhin // **Flebologiya.** – 2020. – T.14 – №2. C. 107-112.