

НИКИТИНА АННА МИХАЙЛОВНА

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В РАЗВИТИИ
ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И
ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ**

14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2014

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент **Гудымович Виктор Григорьевич**

Официальные оппоненты:

Шиманко Александр Ильич, доктор медицинских наук, профессор, ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова», профессор кафедры хирургии;

Золотухин Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, профессор курса сердечно-сосудистой хирургии и хирургической флебологии факультета усовершенствования врачей.

Ведущая организация: ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» МО РФ

Защита состоится « 19 » декабря 2014 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук Д 208.123.01 при ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 65) и на сайте www.pirogov-center.ru

Автореферат разослан « » октября 2014 г.

Учёный секретарь совета по защите
диссертаций на соискание ученой степени
кандидата наук, ученой степени доктора наук
доктор медицинских наук, профессор

С.А.Матвеев

Актуальность проблемы. Хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей является одним из самых распространенных заболеваний современности. Варикозная болезнь в настоящее время занимает одно из ведущих мест среди сердечно-сосудистых заболеваний и диагностируется более чем у 20% мужчин и 40% женщин (В.С. Савельев с соавт., 2001; А.В.Покровский с соавт., 2006; Ю.Л. Шевченко, 2013; J.J. Bergan, 2007).

Согласно обобщенным данным эпидемиологических исследований, этим заболеванием в разных странах страдают 35–60% трудоспособного населения (А.И. Кириенко, И.А. Золотухин, К.М. Морозов, 2010; F.G. Fowkes, 2001).

В России различные формы ХВН наблюдаются у 40 млн. человек, а их распространенность характеризуется не только ростом числа заболевших, но и тенденцией к омоложению (Г.Д. Константинова с соавт., 2000; В.Д. Люлькин с соавт., 2002, А.И. Шиманко с соавт., 2004; V.Boursier, P.Priollet, 2002). Немаловажным фактором является и то, что подавляющее большинство пациентов молодого возраста отказывается от оперативного лечения, опасаясь на длительный срок стать нетрудоспособными.

Прогрессирование варикозной болезни таит в себе не только косметические неудобства, но и изменение качества жизни больных вследствие нарастания отеков, болей, развития или усугубления трофических расстройств. Предоставленная естественному течению варикозная болезнь почти неминуемо осложняется тромбофлебитами, рожистыми воспалениями, трофическими изменениями кожи и мягких тканей голени вплоть до развития трофических язв (А.Н.Веденский, 1983; А.И. Кириенко, 2001, В.В.Кунгурцев с соавт., 2008, В.С. Савельев с соавт., 2001, F.G. Fowkes, 2001, A.N. Nicolaidis, 2000).

Именно поэтому флебология, как одно из направлений сердечно-сосудистой хирургии, на протяжении последних десятилетий претерпела существенные изменения. Хирургические технологии объединяют в себе основную концепцию – нормализацию флебогемодинамики в том или

ином сегменте в сочетании с высокой степенью косметичности. Такой двунаправленный подход к хирургическому лечению патологии вен нижних конечностей привел к росту хирургической активности с одной стороны и дифференцированному подходу с другой. При этом частота рецидивов варикозной болезни не только не уменьшилась, а в большинстве случаев возросла (В.Ю. Богачев, 2008; Ю.М. Стойко, 2005.). При существующих видах хирургического лечения риск рецидива заболевания достигает 50% и более на каждые пять лет после операции (Г.Д. Константинова, 2000, А.В. Покровский, 2004; А.М. Шулутко, 2003; Boisseau M.R., 2004).

В странах с развитой системой медицинской помощи суммарные затраты на лечение хронических заболеваний вен составляют от 1 до 3 % от общего бюджета здравоохранения (Jawien A., 2003; Moffat C.J., 2004; Nelzen O., 2007). В силу массового характера хронические заболевания вен самым серьезным образом влияют как на состояние отдельных индивидуумов, так и на здоровье общества в целом. Важными аспектами социального значения заболевания являются потери рабочего времени, инвалидность, временная нетрудоспособность, высокие затраты на лечение (Покровский А.В., Сапелкин С.В., 2003, Жуков Б.Н. с соавт., 2009; Campbell B., 2002; Bergan J.J., 2007).

Современное развитие направлений медицины, связанных с лечением заболеваний системы кровообращения, позволило пересмотреть ряд положений этиологии и патогенеза, которые напрямую могут оказать значимое влияние на диагностику и лечебную тактику и в том числе концепция эндотелиальной дисфункции (ЭД) (Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, В.Г. Гудымович, 2008; П.Г. Швальб и соавт., 2011; Н.Н. Петрищев, 2001; G. Ciuffetti, 1999, J.J. Bergan, 2007, С. Michiels, 2002). Стройная система лечения варикозной болезни невозможна без понимания сути патологических изменений вен, происходящих на разных уровнях и при различных стадиях заболевания. В этой связи оценка состояния эндотелия может быть ключом в понимании ряда патологических процессов, их оценке и прогнозировании характера и степени патологических изменений. Это привело к пониманию, что эндотелий регулирует не только

периферический кровоток, но и другие важные функции. Именно поэтому в последнее время объединяющей стала концепция об эндотелии как о мишени для профилактики и лечения патологических процессов, приводящих или реализующих сердечно-сосудистые заболевания. Это и побудило подвергнуть специальному исследованию вышеперечисленные аспекты.

Цель исследования – улучшить результаты лечения пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей с учетом особенностей функционального состояния эндотелия и возможностей хирургической и флеботропной коррекции эндотелиальной дисфункции.

Задачи исследования:

1. Уточнить характер изменений функционального состояния эндотелия на основании определения клеточных (ЦЭК, лейкоцитарный пул) и биохимических (эндотелин-1, Р-, Е-селектины, VCAM-1) маркеров ЭД при ВБВНК. Оценить информативность этих показателей в качестве диагностических и прогностических тестов ЭД.

2. Изучить особенности цитоморфологической картины эндотелия вен нижних конечностей при ВБВНК.

3. Определить динамику показателей функциональной активности венозного эндотелия после различных видов хирургической коррекции.

4. Изучить влияние комплексной консервативной флеботропной терапии на динамику маркеров эндотелиальной дисфункции в лечебной программе варикозной болезни.

5. Оценить особенности клинического течения различных форм рецидивов ВБВНК с учетом показателей ЭД и разработать рекомендации по их профилактике и лечению.

Научная новизна. Впервые на основании анализа содержания клеточных элементов в различных сегментах венозной системы проведена оценка значения лейкоцитарного звена в развитии ЭД при прогрессировании патологической трансформации вен.

Изучены особенности цитоморфологического строения эндотелия вен при варикозной болезни. На основании иммуногистохимических исследований показано наличие экспрессии VCAM-1 на клеточном

эндотелии вен при ВБВНК.

Определена концентрация основных биохимических (эндотелина-1, молекул адгезии Р-, Е-селектина, VCAM -1) и клеточных маркеров (ЦЭК) ЭД в пробах, полученных как из варикозно измененных, так и неизмененных вен.

Изучена динамика этих маркеров в до- и послеоперационном периодах после различных вариантов хирургического лечения, а также на фоне консервативной терапии.

На основании анализа динамики маркеров ЭД показана роль флеботропной терапии в профилактике и лечении рецидива ВБВНК.

Практическая значимость. Проведенное исследование позволило уточнить роль ЭД в развитии ВБВНК, оценить гемореологические свойства крови при ВБВНК, определить динамику показателей ЭД и их прогностическую значимость на фоне приема флебопротекторов в до- и послеоперационном периодах при ВБВНК. В исследовании проведено комплексное изучение показателей функциональной активности эндотелия у больных ВБВНК при различных видах оперативного вмешательства и консервативной терапии. Уточнены механизмы развития ХВН и патогенетически обосновано применение флеботропных препаратов при ВБВНК. Обоснована необходимость применения флебопротекторов в послеоперационном периоде. Показана зависимость динамики маркеров ЭД от характера и травматичности оперативного вмешательства.

Положения, выносимые на защиту.

1. Эндотелиальная дисфункция играет существенную роль в патогенезе ВБВНК. Морфофункциональные изменения эндотелиальной выстилки сосудов могут иметь значение в развитии варикозной трансформации вен, прогрессировании заболевания и развитии его рецидивов.

2. Изменение маркеров ЭД определяет функциональное состояние эндотелия при ВБВНК, зависит от характера оперативных вмешательств на венах нижних конечностей и эффективности флеботропной терапии.

3. Развитие рецидивов ВБВНК может быть опосредованно связано с прогрессированием ЭД и требует определения показателей биохимических

маркеров, с учетом проведения профилактической медикаментозной коррекции ЭД.

Реализация результатов исследования. Основные положения диссертации внедрены в учебный процесс, используются в лекциях и практических занятиях на кафедре грудной и сердечнососудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии, в Институте усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения России. Основные результаты работы внедрены в клиническую практику ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения России.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на конференциях: VI международной практической конференции «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования» (Витебск, 2010), конференции «Пироговские чтения в Коломне» (Коломна, 2010), VI Санкт-Петербургском венозном форуме (Санкт-Петербург, 2013).

Апробация работы состоялась на межкафедральном заседании института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол №12 от «17» июля 2014г.).

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, одна работа в виде отдельной главы в монографии «Лазерная хирургия варикозной болезни», опубликованная в 2010 г.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, иллюстрирована 24 рисунками и 9 таблицами. Библиографический указатель включает 70 работ на русском и 168 на иностранных языках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Клиническая характеристика больных. В диссертационном

исследовании проведено комплексное обследование и последующее лечение 180 пациентов, находившихся в хирургической клинике ФГБУ «Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения России с 2009 по июнь 2013 года. Из них 128 больных обратились за медицинской помощью по поводу первичных случаев варикозной болезни, 52 (29%) пациента – по поводу послеоперационных рецидивов заболевания. Основным критерием включения являлось отсутствие значимых тактических ошибок при лечении данных пациентов на предыдущих этапах лечения.

Возраст больных варьировал от 21 до 74 лет (средний 41 ± 13 лет). Из них мужчин было 74 (41%), женщин – 106 (59%), соотношение мужчин и женщин - 1:1,5. При сравнении обследуемых групп в качестве контроля исследовали 30 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами исследуемых групп. Распределение больных по возрасту и полу представлено в табл. 1. Большую часть составили пациенты в возрасте от 18 до 45 лет (54%). Длительность заболевания составляла от 2 до 35 лет.

Таблица 1

Распределение пациентов основной группы по возрасту и полу

Пол	Возраст			Всего
	18-45	46-60	61-75	
Больные с ВБВНК				
Мужчины	23	14	1	40
Женщины	28	24	2	52
Всего	51	38	3	92
Больные с РВРВ				
Мужчины	10	8	2	20
Женщины	15	13	4	32
Всего	25	21	6	52
Больные с сегментарным варикозом				
Мужчины	3	7	4	14
Женщины	10	7	5	22
Всего	13	14	9	36
Итого:	89	73	18	180

При анализе клинических наблюдений использовалась

классификация Международного объединенного совета сосудистых хирургов хронических заболеваний вен нижних конечностей - CEAP, разрешенная к применению на совещании экспертов России в 2000 году. В исследование включены только больные конечности клинического класса II (CEAP).

Критериями исключения в выборе пациентов стали: воспалительные заболевания в стадии обострения, злокачественные новообразования, беременность, варикозное расширение вен малого таза у женщин, варикоцеле у мужчин, системная дисплазия соединительной ткани, тромбозы, сопутствующая артериальная патология, прием гормональных препаратов при контрацепции или в качестве заместительной терапии.

Характеристика методов исследования. Пациентам проводились традиционные этапы клинического обследования, включающего сбор и анализ жалоб, сбор анамнеза заболевания и жизни, клинический осмотр. Выясняли начало и длительность заболевания, характер его течения, вид и результаты ранее проводимого лечения.

Лабораторные исследования. Всем больным помимо общеклинического обследования исследовали гемореологические свойства крови. Эндотелиальную дисфункцию оценивали путем определения уровня маркеров эндотелиальной дисфункции: Р-селектина, Е-селектина, тканевого активатора плазминогена, эндотелина-1, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1-soluble vascular cellular molecula), циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК). Данные показатели исследовали у всех 92 пациентов (за 1 день до, на 8-9-й день и через 2 мес. после оперативного лечения), у 52 пациентов с «ложными» рецидивами (при первичном обращении и спустя $9\pm 1,8$ мес. и $15\pm 3,5$ мес. после комбинированного лечения).

Для определения ЦЭК использовали методику J. Hladovec в интерпретации Н.Н. Петрищева и соавт. (2001).

Для проведения определения маркеров ЭД - Р-селектина, Е-селектина, тканевого активатора плазминогена (t-PA), эндотелина-1, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1-soluble vascular cellular molecula) - производили забор крови утром натощак в положении

лежа, путем пункции локтевой вены в объеме 7,5 мл в пробирку «S-Monovette» 7,5 ml Sarstedt AG & Co (Германия). Кровь хранили при температуре -20 °C до накопления требуемого для каждого набора количества образцов. Концентрации Р-селектина, Е-селектина, тканевого активатора плазминогена, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1-soluble vascular cellular molecule) определяли с использованием наборов фирмы «Bender MedSystems» (Австрия) для иммуноферментного анализа (ИФА) согласно инструкции производителя.

Концентрацию эндотелина -1 устанавливали с использованием наборов фирмы «Biomedica» (Канада) для ИФА согласно инструкции производителя. Оценка реакции проводилась на микропланшетном полуавтоматическом фотометре SUNRISE («Tecan», Австрия) с помощью промывочной станции Hydroflex («Tecan», Австрия).

Клинический анализ крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе серии XS-1000i («Sysmex Corporation», Кобе, Япония).

Количественное и качественное измерение состояния свертывающей системы крови проводили на анализаторе гемостаза тромбоэластографе (ТЭГ) TEG® 5000 («Haemoscope Corporation», США).

Определение малонового диальдегида (МДА) определяли спектрофотометрически (спектрофотометр «Beckman DU-7»).

Концентрацию МДА выражали в нмоль/мл плазмы.

Ультразвуковые методы исследования. Ультразвуковое исследование проводили всем пациентам в до- и послеоперационном периоде. Использовали ультразвуковую систему «Voluson E8» (производство «GE», США) с линейным датчиком мощностью 8-12 МГц (режимы ультрасонографического исследования: ангиосканирование в реальном масштабе времени, цветовое доплеровское кодирование (ЦДК) (в том числе, энергетический доплер) и сканирование в дуплексном и триплексном режимах).

Изучение ЭД методом проточной иммуноцитометрии. Оценку локализации и степени экспрессии белковых антигенов на поверхности и внутри клеток проводили методом проточной иммуноцитометрии на

проточном цитометре FACS Calibur с программным обеспечением CellQuest (Becton Dickinson). Метод основан на сэндвич-модификации с использованием моно- и поликлональных антител, иммуно-флуоресцентной и авидин-биотиновой техники. Исследование проводили совместно с ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ.

Забор материала производили в операционной, *in vivo* во время оперативного вмешательства (АКШ, комбинированной флебэктомии). Исследовано 10 образцов вен, полученных во время сафенэктомии. Контрольные образцы в количестве 5 здоровых вен были набраны во время аортокоронарного шунтирования.

Использовали антитела и среды: среду 199, фосфатный буфер Дульбекко (ФБД) фирмы GIBCO (США), Диспаза(нейтральная протеаза из *V.Polyuxa*), мышинные моноклональные антитела против VCAM-1 фирмы Becton Dickinson, бычий сывороточный альбумин (БСА) – произведены фирмой Sigma (США). Для проточной цитофлуориметрии были использованы ФИТЦ-меченные антитела лошади против иммуноглобулинов мыши (Vector Laboratories).

Для получения эндотелиальных клеток вены человека применяли метод Gimbrone et al. [1974] в модификации А.С.Антонова и соавт. [1981].

Морфологические методы исследования. Материалом для морфологического исследования служили интактные и варикозно-расширенные вены 15 пациентов. Забор производили *in vivo* в стерильных условиях во время аортокоронарного шунтирования (АКШ) (в качестве контроля и количестве 5 штук) и при комбинированной флебэктомии нижней конечности – 10 образцов. Материал помещали в специальную щадящую среду-фосфатный буфер Дульбекко (ФБД). Окраску осуществляли в условиях ФГБУ «Российского кардиологического научно-производственного комплекса» МЗ РФ, фиксацию на предметное стекло с последующим фотографированием производили в отделении патологической анатомии ФГБУ «Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова Минздрава России».

Оценка морфологических изменений проводилась на световом

оптическом уровне при увеличении $\times 100$, на микроскопе Axio Scope.A1 Carl Zeiss с камерой AxioCam ERc 5s с полным использованием диапазонов их разрешающей способности.

Статистический анализ цифрового материала проводили на персональном компьютере с помощью пакета программ «Statistica for Windows» 6.0 и Microsoft Office Excel с использованием парного двухвыборочного t-теста. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$. Данные представлены в виде M – среднее значение, m – стандартная ошибка.

ДИАГНОСТИКА ЭД ПРИ ВАРИКОЗНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.

Участие форменных элементов крови в повреждении сосудистой стенки вен, изменения в системе гемостаза у пациентов с варикозной болезнью.

Нарушение кровотока, наличие флебогипертензии при ХВН ведет к гипоксии, а, следовательно, к ЭД, проявляющееся в экспрессии на его поверхности специфических адгезивных молекул с последующей активацией лейкоцитов и запуску каскада реакций. Снижение количества лейкоцитов в крови, полученной из варикозных вен, является одним из объективных признаков лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия. Отмечено, что у 95% пациентов выявлено превышение количества лейкоцитов в крови, полученной из кубитальной вены. Разница составила $1,4 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$ лейкоцитов ($M \pm m$) ($p < 0,05$). При соотношении этого количества с уровнем лейкоцитов в периферической крови из кубитальной вены, разница составила $9,1 \pm 1,9\%$ ($M \pm m$) ($p < 0,05$). Количество нейтрофилов в образцах крови, забранной из варикозной вены, оказалось меньше $54,9 \pm 7,8\%$ ($M \pm m$), по сравнению с образцом крови из локтевой вены $56 \pm 8,4\%$ ($M \pm m$) ($p < 0,05$). Также обнаружено более высокое количество лимфоцитов в системном кровотоке ($35,5 \pm 8,9\%$, ($M \pm m$)) по сравнению с кровью, взятой из варикозной вены голени ($34,03 \pm 7,1\%$, ($M \pm m$)) ($p < 0,05$). Полученные результаты, можно объяснить вовлечением при ХВН различных типов иммунокомпетентных клеток (моноциты, Т- и В-лимфоциты).

Мы наблюдали снижение количества моноцитов в крови варикозных вен ($6,3 \pm 2,4\%$, ($M \pm m$)), по сравнению с кровью из локтевой вены ($7,33 \pm 2,2\%$, ($M \pm m$)), ($p < 0,05$). Это может быть обусловлено тем, что при неблагоприятных условиях (гипоксия, ухудшение кровотока и т.д.) эндотелий варикозных вен становится инициатором (или модулятором) многих патологических процессов, приводя в данном случае к сдвигу системы моноцит/макрофаг в сторону усиленной дифференциации мононуклеарных фагоцитов с их последующим функциональным перераспределением. Таким образом, эндотелиальные молекулы адгезии, специфически и прочно связываясь с моноцитами и лимфоцитами крови, являются основой последующей дифференцированной миграции этих клеток под влиянием специфических факторов (MCP-1, фактора некроза опухоли – ФНО-α) в субэндотелиальное пространство сосудов.

Количество эозинофилов и базофилов практически не различались в образцах крови, забранной из варикозной и локтевой вен. Полученные результаты оказались статистически не достоверными ($p > 0,05$).

При дальнейшем исследовании полученных образцов крови, забранных из варикозной и локтевой вен, получены следующие результаты. Количество эритроцитов оказалось практически неизменно ($p < 0,05$).

Отмечено снижение концентрации гемоглобина в крови, забранной из варикозной вены ($126,4 \pm 17$ г/л, ($M \pm m$)), по сравнению с кровью из локтевой вены ($132,3 \pm 14,5$ г/л, ($M \pm m$)).

Количество тромбоцитов в крови из варикозной вены ($219,9 \pm 68,4 \times 10^9$ кл/л, ($M \pm m$)) оказалось также достоверно ниже, чем в крови из кубитальной ($241,8 \pm 69,8 \times 10^9$ кл/л, ($M \pm m$)). Полученные результаты исследования можно объяснить способностью эндотелия включать адаптационно-компенсаторные механизмы по предотвращению тромбоза. Однако не исключено, что при прогрессировании заболевания тромборезистентность эндотелия ослабевает и происходит срыв долговременной адаптации, что может приводить к тромботическим осложнениям.

Результаты цитоморфологического исследования изменений

эндотелия при варикозной трансформации вен. В ходе исследования установлено, что на фоне выраженных склеротических изменений венозной стенки эндотелиальный слой претерпевает ряд морфологических изменений с наличием гигантских клеток и специфической реорганизацией эндотелиального пласта, его гетерогенностью. Процентное соотношение гигантских клеток в каждом образце из рассмотренных 30 полей зрения на 220 ± 25 нормальной формы клеток составил 14 ± 5 %. Причем в некоторых полях зрения выявили клетки средней величины (предшественники десквамированных гигантских клеток), контуры которых напоминали «бусины нанизанные на нить» (вероятнее всего межклеточные контакты).

Наблюдалась отчетливая картина выпадения ЭК из монослоя, локальная десквамация эндотелиального слоя. Количество отсутствующих эндотелиальных клеток составило $15 \pm 2\%$ на 210 ± 23 клеток эндотелия.

В участках клапана эндотелиальная выстилка местами была лишена эндотелиального пласта или представлена остатками разорванных клеток. ЭК, располагающиеся на стенке вен, тот час же за клапанным синусом, имели ветеренообразную вытянутую форму, среди них также встречались гигантские клетки.

Нарушение целостности эндотелиального пласта, отсутствие клеток или наличие их следов, продемонстрированное в исследовании можно объяснить особенностями патогенеза ВБВНК, а именно: воздействием гипертензии, которая ведет к растяжению как стенки вен, так и венозных клапанов; возникновением рефлюкса с последующим его быстрым возрастанием, приводящим к патоморфологической деформации створок клапанов; нарушением кровотока; нарастанием флебогипертензии; вовлечением в процесс каскада воспалительных реакций, что неизбежно приводит к гибели ЭК, как локализующихся на венозных клапанах (в первую очередь), так и на стенке вен.

Сравнительная характеристика маркеров дисфункции эндотелия в зависимости от места забора крови. Результаты исследования образцов крови, забранных из варикозной и кубитальной

вен, полученных на анализаторе TEG® 5000 представлены в табл.2.

Таблица 2

**Характеристики свертывающей системы из различных образцов
крови (варикозной и локтевых вен) по результатам ТЭГ**

n=30	<i>Варикозная вена</i>	<i>Локтевая вена</i>	<i>Норма</i>
R(min)	5,35±1,6	4,87±1,66	2-8
MA(mm)	63,4±4,4*	65,11±5,4*	50-69
LY30(%)	0,3±0,1	0,48±0,2	0-8
K(min)	1,81±0,7*	1,33±0,45*	1-3
Angle(del)	69,42±4,46*	64,44±4,7*	55-78

*- $p < 0,05$

По результатам исследования все показатели тромбозластограммы были в пределах нормы. При этом максимальная амплитуда (МА), характеризующая максимум динамических свойств соединения фибрина и тромбоцитов, в образце крови из варикозной вены была ниже, чем в из локтевой вены. Для объяснения этого факта следует отметить, что эндотелий сосудов обладает высокой тромборезистентностью и играет важную роль в поддержании жидкого состояния крови и предупреждении тромбогенных осложнений при различных заболеваниях. Это обеспечивается способностью эндотелия синтезировать мощный ингибитор агрегации тромбоцитов – простациклин, основной физиологический антикоагулянт – антитромбин III, ингибитор фибринолиза – активатор тканевого типа, а также удалять из кровотока активированные факторы свертывания, их комплексы и продукты их протеолиза. Вследствие ЭД при ВБВНК происходит нарушение этих процессов и защитная функция эндотелия ослабевает. Нами наглядно показано, что локально в варикозной вене включены все компенсаторные механизмы эндотелия и функциональная активность эндотелия выше, чем в кубитальной вене. Интерпретируя полученный результат, оказалось, что показатели агрегации тромбоцитов и количество образовавшегося фибрина достоверно ниже в варикозной вене. Время с момента начала образования сгустка до достижения фиксированного уровня прочности свертка (K) хотя и выше в варикозной вене, но процесс растворения кровяного сгустка (лизис) оказывается быстрее по времени идет в пораженной вене, что доказывает компенсаторную активность эндотелия вены.

Выявлено увеличение скорости роста фибриновой сети и повышенный уровень фибриногена в плазме (Angle) в варикозно-расширенной вене. Это достаточно патогномонично для генерализованного воспалительного процесса, происходящего в пораженной вене у пациентов с ВБВНК. Данный факт доказывает увеличенное время с момента, когда образец был помещен в анализатор до момента образования первых нитей фибрина (R), в варикозной вене. Это еще раз подтверждает нарушение функциональной активности эндотелия и наличие очага воспаления в ней.

В ходе исследования проведено сравнение биохимических маркеров непосредственно в варикозной и локтевой венах (табл.3).

Таблица 3

Биохимические маркеры ЭД до лечения в образцах крови из варикозной и локтевой вен у больных ВБВНК (n=42).

n=42	Варикозная вена	Локтевая вена
ЦЭК, клеток $\times 10^4/\text{л}$	11,6 $\pm$ 5,2*	8,2 $\pm$ 3,4*
P-селектин, нг/мл	214,6 $\pm$ 61,2*	207,9 $\pm$ 57,8*
E-селектин, нг/мл	55,6 $\pm$ 11,9*	52,9 $\pm$ 13,3*
VCAM-1, нг/мл	383,62 $\pm$ 119,6	379,1 $\pm$ 164,9
t-PA, нг/мл	3,7 $\pm$ 1,3	3,18 $\pm$ 1,24
Эндоотелин-1, fmol/ml	2,86 $\pm$ 0,9	2,08 $\pm$ 1,12

*- $p < 0.05$

Существенных различий в концентрациях P-и E-селективных, молекулы межклеточного взаимодействия VCAM-1, тканевого плазминогена и эндотелина-1 обнаружено не было. Количество ЦЭК в пораженной вене нижней конечности оказалось выше по сравнению с локтевой, что подтверждает выраженность локального патологического процесса при варикозной трансформации вен и доказывает высокую значимость данного маркера ЭД.

Иммуногистохимический анализ функциональной активности эндотелия варикозно расширенных вен нижних конечностей. Проведен анализ экспрессии молекулы клеточной адгезии VCAM-1. Контрольные образцы не содержали клеток, экспрессирующих на своей поверхности VCAM-1. При иммуногистохимическом анализе исследуемых варикозных

вен отмечено появление клеток, экспрессирующих на поверхности молекулу клеточной адгезии VCAM-1. Результаты гистохимического окрашивания были подтверждены методом проточной цитометрии. Маркер CD 146 характеризовал нормальное распределение эндотелиоцитов, CD 45 распределение лейкоцитов. Наблюдаемая адгезивность эндотелия пораженной вены, выявленная экспрессия молекулы клеточной адгезии, показала наличие воспалительного механизма в патогенетическом формировании ХВННК. Маркер CD 106 характеризует распределение межклеточной молекулы адгезии VCAM-1 и показывает наличие воспалительного процесса как одного из механизмов в активированном эндотелии.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЛЕЧЕНИЯ НА ДИНАМИКУ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ.

Исследование эффективности влияния комплексного лечения на функциональное состояние эндотелия проведено у 92 больных с ВБВНК. В зависимости от вида оперативного вмешательства больные были разделены на две подгруппы. В 1 подгруппу (n=50) включили пациентов, перенесших комбинированную флебэктомию (ФЭ), во 2-ю (n=42) – эндовенозную лазерную облитерацию (ЭВЛО) поверхностных вен нижних конечностей. В до- и послеоперационном периодах все пациенты получали медикаментозную терапию из группы флавоноидов (кверцетин-глюкуронид и изокверцетин). Сравнительная характеристика биохимических показателей ЭД в до- и послеоперационном периодах представлены в табл. 4.

При анализе полученных результатов выявлено существенное изначальное повышение уровня ЦЭК до $7,89 \pm 2,7$ клеток $\times 10^4/\text{л}$ ($M \pm m$) и $7,2 \pm 2,1$ клеток $\times 10^4/\text{л}$ ($M \pm m$) в двух подгруппах соответственно. После оперативного вмешательства на 8-9 сутки наблюдали возрастание этого показателя до $10,8 \pm 4,3$ клеток $\times 10^4/\text{л}$ ($M \pm m$) в 1 подгруппе и $9,6 \pm 3,2$ клеток $\times 10^4/\text{л}$ ($M \pm m$) во 2 подгруппе ($p > 0,05$). Это, вероятно, связано с повреждением целостности эндотелиального пласта клеток, распространяющегося на другие вены.

Таблица 4

**Результаты определения биохимических маркеров ЭД у больных
ВБВНК и обследуемых контрольной группы.**

Сроки определения маркеров	Группа после хирургического лечения		Контрольная группа
	I подгруппа (ФЭ)	II подгруппа (ЭВЛО)	
ЦЭК, клеток $\times 10^4/\text{л}$			
Первичное определение	7.89 $\pm$ 2.7**	7,2 $\pm$ 2,1**	4,6 $\pm$ 1,1*
8-9 сут. после операции	10,8 $\pm$ 4,3**	9,6 $\pm$ 3,2**	
2 мес. после операции	5,02 $\pm$ 1,8**	4,3 $\pm$ 0,5**	
VCAM-1, нг/мл			
Первичное определение	367,2 $\pm$ 76,2**	357,6 $\pm$ 66,3**	249,2 $\pm$ 64,8*
8-9 сут. после операции	460,9 $\pm$ 74*,**	477,7 $\pm$ 77,4*,**	
2 мес. после операции	299,6 $\pm$ 83,8*,**	251,8 $\pm$ 86,9*,**	
P-селектин, нг/мл			
Первичное определение	191,9 $\pm$ 35,7**	187.7 $\pm$ 31.7**	159,9 $\pm$ 23,3*
8-9 сут. после операции	179,6 $\pm$ 19,9**	179,6 $\pm$ 19,9**	
2 мес. после операции	158,9 $\pm$ 32,3**	155,3 $\pm$ 17,4**	
E-селектин, нг/мл			
Первичное определение	48,5 $\pm$ 10,8**	46,5 $\pm$ 9,8**	40,5 $\pm$ 10,9*
8-9 сут. после операции	37,8 $\pm$ 3,6**	32,1 $\pm$ 2,9**	
2 мес. после операции	27,5 $\pm$ 4,2**	25,2 $\pm$ 3,8**	
t-PA, нг/мл			
Первичное определение	2,9 $\pm$ 0,9	2,4 $\pm$ 0,8	3,2 $\pm$ 1,04*
8-9 сут. после операции	3,3 $\pm$ 1,04	2,6 $\pm$ 0,3	
2 мес. после операции	4 $\pm$ 1,7	4,2 $\pm$ 1,1	
Эндоотелин-1, fmol/ml			
Первичное определение	1,9 $\pm$ 1,24	1,7 $\pm$ 1,3	2.27 $\pm$ 0.6
8-9 сут. после операции	2,9 $\pm$ 0,9	2,8 $\pm$ 0,3	
2 мес. после операции	2,53 $\pm$ 1,1	2,4 $\pm$ 0,7	

*) $p < 0,05$ отличия между группами; **) $p < 0,05$ отличия в группе.

После проведенной флеботропной терапии спустя 2 месяца количество ЦЭК практически соответствовало норме, отмечалось снижение данного показателя до 5,02 $\pm$ 1,8 клеток $\times 10^4/\text{л}$ в 1 группе и 4,3 $\pm$ 0,5 клеток $\times 10^4/\text{л}$ (M $\pm$ m) ($p < 0,05$). Уровень эндотелии по данным числа ЦЭК оказался незначительно больше после ФЭ ($p > 0,05$).

Аналогичная картина наблюдалась в обеих группах с концентрацией VCAM-1. При изначально повышенном уровне 367,2 $\pm$ 76,2 нг/мл (M $\pm$ m) в 1 подгруппе и 357,6 $\pm$ 66,3 нг/мл (M $\pm$ m) во 2 подгруппе, после оперативного вмешательства обнаружен выраженный всплеск концентрации VCAM-1. После ФЭ до 460,9 $\pm$ 74 нг/мл (M $\pm$ m) и после ЭВЛО – до 477,7 $\pm$ 77,4 нг/мл (M $\pm$ m). Воспалительная реакция оказалась менее выражена после

миниинвазивной операции, о чем говорят статистически достоверные более низкие показатели VCAM-1.

Спустя 2 месяца после проведенного комплексного лечения, включающего прием флеботропных препаратов показатели VCAM-1 в 2-х подгруппах значительно снизились, приблизились к значениям контрольной группы ($p < 0,05$). Следует отметить, что концентрация VCAM-1 у пациентов после ЭВЛО (2-я подгруппа) были достоверно ниже ($251,8 \pm 86,9$ нг/мл ($M \pm m$)), что еще раз подтверждает эффективность выбранного оперативного вмешательства.

Концентрации Р- и Е- селектинов до лечения были изначально повышены по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). После проведенного оперативного вмешательства наблюдалась тенденция к их снижению. Через 2 мес. консервативной терапии отмечено снижение Р-селектина до значений контрольной группы и заниженные концентрации Е-селектина, что явилось хорошим прогностическим признаком. Разница в концентрациях эндотелина-1 и тканевого плазминогена (t-РА) в до- и послеоперационном периодах была незначимой ($p > 0,05$). Однако их концентрации при первичном определении в обеих подгруппах оказались ниже.

Т.о., по степени выраженности рассмотренных маркеров можно судить об активности процессов варикозной трансформации вен, что позволяет своевременной проводить корригирующие мероприятия.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ОСОБЕННОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРИ РЕЦИДИВАХ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ.

В рамках данного исследования было обследовано 52 пациента с рецидивом ВБВНК, которые были подразделены на 2 подгруппы. В 1-ю подгруппу ($n=32$) вошли пациенты, которым были назначены лечебные и профилактические мероприятия, при этом большинство из них повторно оперированы в объеме минифлебэктомии, ЭВЛО или склерооблитерации варикозно расширенных сегментов. Также эта категория пациентов продолжала ношение компрессионного трикотажа (2 класс компрессии) и курсовой прием флебопротектора. За пациентами, составляющими 2-ю подгруппу ($n=20$), проводили динамическое наблюдение (в этой группе

повторное оперативное вмешательство не предпринималось в связи с нежеланием пациента, больные продолжали использование компрессионного трикотажа 2 степени, проводилась медикаментозная флеботропная терапия). С течением времени ($15 \pm 3,5$ мес.) прогрессирование внутрикожного и подкожного варикоза произошло у 3 (9,4%) пациентов 1-ой и у 10 (50%) пациентов 2-ой подгруппы. Отмечено достоверное нарастание ЦЭК во 2-й подгруппе, в то время как 1-й подгруппе на фоне флеботропной терапии этот показатель приблизился к нормативным значениям (табл.5).

Таблица 5

Показатели ЦЭК в подгруппах с «ложным» рецидивом ВБВНК.

<i>Сроки определения ЦЭК, (клеток $\times 10^4$/мл)</i>	<i>I подгруппа</i>	<i>II подгруппа</i>	<i>Контрольная группа</i>
Первичное определение	$8,6 \pm 1,1$	$7 \pm 1,2$	$4,6 \pm 1,1^*$
$9 \pm 1,8$ мес.	$7,2 \pm 1,3^*$	$11,5 \pm 1,4^*$	
$15 \pm 3,5$ мес.	$5,1 \pm 1,4^*$	$10,5 \pm 1,7^*$	

*) $p < 0,05$

Т.о., уровень эндотелемии по данным числа ЦЭК в периферической крови может использоваться как маркер ЭД у больных с рецидивом ВБВНК. Превышение этого показателя свыше 5×10^4 клеток/л крови следует считать достоверным проявлением повреждения эндотелия. По степени выраженности эндотелемии можно судить об активности процессов варикозной трансформации вен, что позволяет своевременно проводить лечебные корригирующие мероприятия. Показатель ЭД перспективно использовать для контроля эффективности лечения хронической венозной недостаточности и в частности, при рецидиве ВБВНК.

При анализе полученных результатов в двух подгруппах при первичном определении (табл.6) отмечено изначальное превышение уровня VCAM-1 ($488,6 \pm 27,4$ нг/мл ($M \pm m$) и $398,5 \pm 34,4$ нг/мл ($M \pm m$) в обеих группах соответственно ($p < 0,05$)) по сравнению с контрольной группой. Повышенная концентрация VCAM-1 в I и II подгруппах свидетельствует о наличии воспалительного момента в стенке вен и активированных ЭК. При последующих определениях VCAM-1 спустя $9 \pm 1,8$ мес. ($M \pm m$) обнаружено снижение этого показателя в I подгруппе после хирургической коррекции венозного оттока на фоне консервативной терапии

($p < 0,05$). Во II подгруппе уровень VCAM-1 имел невыраженную тенденцию к снижению, что было обусловлено лишь за счет компрессионной и консервативной терапией. С течением времени (через $15 \pm 3,5$ мес. ($M \pm m$)) прослеживалась аналогичная тенденция относительно этого биохимического показателя, причем в I подгруппе его концентрация составила $274,6 \pm 44,5$ нг/мл ($M \pm m$), что приблизилось к значению контрольной группы ($p < 0,05$).

Уровень Р-селектина в подгруппах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) аналогичным образом был завышен. Спустя время $9 \pm 1,8$ мес. и $15 \pm 3,5$ мес. ($M \pm m$) в I подгруппе наступало плавное снижение Р-селектина, что свидетельствует о восстановлении функциональной активности эндотелия. Во 2 второй группе данный показатель незначительно снизился спустя $9 \pm 1,8$ мес. ($M \pm m$) ($p > 0,05$) и опять увеличился через $15 \pm 3,5$ мес. ($M \pm m$), что говорит о неустойчивой динамике прогрессирования варикозной болезни.

Таблица 6

Показатели биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции в исследуемых подгруппах.

Сроки определения	I подгруппа	II подгруппа	Контрольная группа
VCAM-I, нг/мл			
Первичное определение	488,6±27,4 ^{*,**}	398,5±34,4 ^{*,**}	249,2±64,8 [*]
9±1,8 мес.	427,2±29,1 ^{**}	436,3±21,8 ^{**}	
15±3,5 мес.	274,6±44,5 ^{**}	411,2±33,4	
Р-селектин, нг/мл			
Первичное определение	248,5±19,1 [*]	215,3±21,3 [*]	159,9±23,3 [*]
9±1,8 мес.	206,4±26,5 ^{**}	196,5±28,3	
15±3,5 мес.	165,3±16,6 ^{**}	201,8±27,3 [*]	
Е-селектин, нг/мл			
Первичное определение	39,2±6,9	37,9±8,8	40,5±10,9
9±1,8 мес.	39,1±8,2	39,2±9,7	
15±3,5 мес.	40,3±10,3	39,1±13,4	
t-РА, нг/мл			
Первичное определение	6,7±1,3	8,3±1,2 [*]	3,2±1,04
9±1,8 мес.	5,7±1,2	9,5±1,5 [*]	
15±3,5 мес.	4,9±1,4 ^{**}	9,7±1,2 [*]	
Эндоотелин-1, fmol/ml			
Первичное определение	4,1±1,3 [*]	3,7±0,8 [*]	2.27±0.6
9±1,8 мес.	3,2±0,7	3,1±1,2	
15±3,5 мес.	2.3±0.7 ^{**}	3.8±0.6 ^{**}	

*) $p < 0,05$ отличия между группами

**) $p < 0,05$ отличия в группе

Уровень Е-селектина в плазме в этих подгруппах был, наоборот, ниже. Возможно, это обусловлено отсутствием полной активации эндотелия в условиях его повреждения и, как следствие, эндотелемии. Спустя 9±1,8 мес. (M±m) и 15±3,5 мес. (M±m) уровень исследуемого показателя оказался сопоставимым с контрольной группой.

Выявлен достоверно более высокий уровень тканевого плазминогена и эндотелина-1 как в 1-й, так и во 2-й подгруппах. Причем, значение tРА (тканевого плазминогена) было достоверно выше во 2-й подгруппе, что свидетельствует о повышенной опасности тромбообразования у пациентов этой подгруппы. В отдаленном периоде у пациентов 1 подгруппы наблюдалось достоверное снижение концентрации тканевого плазминогена и эндотелина-1, через 15±3,5 мес. (M±m) уровень tРА составил 4,9±1,4нг/мл (M±m) (p<0,05), концентрация эндотелина-1 приблизилась к значениям контрольной группы и составила 2,3±0,7fmol/ml (M±m). Во 2 подгруппе наблюдалось умеренное негрубое нарастание указанных маркеров ЭД.

Таблица 6

Показатели биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции в исследуемых подгруппах.

Сроки определения	I подгруппа	II подгруппа	Контрольная группа
VCAM-I, нг/мл			
Первичное определение	488,6±27,4 ^{*,**}	398,5±34,4 ^{*,**}	249,2±64,8 [*]
9±1,8 мес.	427,2±29,1 ^{**}	436,3±21,8 ^{**}	
15±3,5 мес.	274,6±44,5 ^{**}	411,2±33,4	
P-селектин, нг/мл			
Первичное определение	248,5±19,1 [*]	215,3±21,3 [*]	159,9±23,3 [*]
9±1,8 мес.	206,4±26,5 ^{**}	196,5±28,3	
15±3,5 мес.	165,3±16,6 ^{**}	201,8±27,3 [*]	
E-селектин, нг/мл			
Первичное определение	39,2±6,9	37,9±8,8	40,5±10,9
9±1,8 мес.	39,1±8,2	39,2±9,7	
15±3,5 мес.	40,3±10,3	39,1±13,4	
t-PA, нг/мл			
Первичное определение	6,7±1,3	8,3±1,2 [*]	3,2±1,04
9±1,8 мес.	5,7±1,2	9,5±1,5 [*]	
15±3,5 мес.	4,9±1,4 ^{*,**}	9,7±1,2 [*]	
Эндотелин-1, fmol/ml			
Первичное определение	4,1±1,3 [*]	3,7±0,8 [*]	2.27±0.6
9±1,8 мес.	3,2±0,7	3,1±1,2	
15±3,5 мес.	2,3±0,7 ^{*,**}	3,8±0,6 ^{*,**}	

^{*}) p<0,05 отличия между группами

^{**}) p<0,05 отличия в группе

Т.о., анализ динамики биохимических маркеров у пациентов обеих групп убедительно показал, что профилактика и лечение рецидива варикозной болезни – комплексная проблема, не решаемая только одним хирургическим вмешательством или только консервативной терапией. Основной задачей становится четкое своевременное выявление локальных патологических изменений и минимально инвазивная их коррекция, возможно, неоднократная, но не сопровождающаяся длительным стационарным лечением, серьезными послеоперационными осложнениями и длительной нетрудоспособностью. И если выбираемый метод хирургического лечения должен определяться формой и стадией рецидива заболевания, то флеботропная терапия может быть использована вне зависимости от этих критериев.

У 36 пациентов с сегментарным варикозом проведено исследование влияния консервативной терапии с использованием кверцетина на динамику эндотелиальной дисфункции, оцениваемую по количеству ЦЭК в периферической крови. Исходно в исследуемой группе пациентов этот показатель составил $5,8 \pm 0,71 \times 10^4$ клеток/мл. На фоне приема кверцетина в течение 3 мес в дозировке 360 мг/сутки достоверно ($p < 0,05$) уменьшалось количество ЦЭК. После окончания курса приема этого препарата этот показатель составил $3,4 \pm 0,82 \times 10^4$ клеток/мл, фактически приближаясь к норме. Нормализация показателя ЦЭК сопровождалась выраженным улучшением субъективных ощущений (уменьшение боли, частоты возникновения судорог, тяжести в ногах).

Учитывая предполагаемую антиокислительную активность кверцетина и изокверцетина, и, как следствие, эндотелиопротективный механизм их действия, 15 пациентам проведено исследование уровня малонового диальдегида (МДА) на фоне лечения. На фоне проводимой терапии уровень МДА снизился по сравнению с исходным с $93,6 \pm 14,72$ нмоль/мл до $75,4 \pm 18,35$ нмоль/мл. Это свидетельствует об умеренной антиокислительной активности кверцетина и изокверцетина глюкуронида и, вследствие этого, об одном патогенетических обоснований эндотелиопротективного воздействия кверцетина и изокверцетина глюкуронида у пациентов с ХВН.

ВЫВОДЫ

1. Развитие ЭД при ВБВНК характеризуется повышением количества ЦЭК и уровня биохимических маркеров (VCAM-1, Р- и Е-селектинов). Повышение уровня ЦЭК свыше $5,7 \times 10^4$ /л клеток, VCAM-1- 300 нг/мл, Р-селектина -170 нг/мл и Е-селектина - 50 нг/мл подтверждает развитие ЭД. У пациентов с ВБВНК возможно использование этих маркеров в качестве дополнительного диагностического критерия в оценке функционального состояния эндотелия.
2. Цитоморфологическая картина эндотелия при ВБВНК по сравнению с непораженной венозной стенкой характеризуется полиморфностью и гетерогенностью в сочетании со специфической реорганизацией клеток. Это подтверждается статистически значимым увеличением частоты выявления гигантских ЭК (до $14 \pm 5\%$), а также десквамированных ЭК (до $15 \pm 2\%$).
3. Характер выполняемого оперативного вмешательства при ВБВНК влияет на динамику маркеров ЭД. Более высокая травматичность комбинированной ФЭ по сравнению с ЭВЛО сопровождалась статистически значимым повышением уровня ЦЭК и VCAM-1 и снижением концентрации Р- и Е-селектинов непосредственно после операции с последующей нормализацией этих показателей через 2 мес на фоне проводимой флеботропной терапии.
4. При рецидиве ВБВНК пациентов выявлено повышение уровней ЦЭК, VCAM-1, Р- и Е-селектинов, t-РА, эндотелина-1 сходное с результатами, полученными у оперированных с первичной ВБВНК. При проведении комплексного лечения больным с рецидивом ВБВНК - оперативного вмешательства (минифлебэктомия, ЭВЛО или склерооблитерации варикозно расширенных сегментов) в сочетании с консервативной флеботропной терапией - спустя 9 и 15 мес отмечено снижение значений VCAM-1, Р-селектина, t-РА и эндотелина-1.
5. Флеботропная терапия с использованием γ -бензопиранов (кверцетин, изокверцетин, кемпферол) снижает проявления ЭД, сопровождается уменьшением количества ЦЭК и уровня биохимических маркеров (VCAM-1, Р- и Е-селектинов) ($p < 0,05$), что является отражением эффективности

консервативного лечения ХВН.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ВБВНК целесообразно в комплексное обследование включить исследование числа ЦЭК, концентрации VCAM-1, Р- и Е-селектинов, t-РА и эндотелина-1 в крови для определения степени выраженности ЭД.
2. Оперативное вмешательство по поводу ВБВНК сопровождается активацией ЭД, поэтому рекомендуется в предоперационном периоде проводить консервативную флеботропную терапию с целью профилактики прогрессирования ЭД.
3. В ближайшем послеоперационном периоде необходимо проведение консервативной терапии с последующим контролем маркеров ЭД и оценкой вероятности развития рецидивов.
4. В комплексе консервативной терапии у пациентов с подозрением на развитие хронического течения ВБВНК (сегментарный варикоз, прогрессирование заболевания) целесообразно использовать флеботоники из группы γ -бензопиранов (кверцетин, изокверцетин), оказывающие эндотелиопротективный эффект с нормализацией функции эндотелия.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

А. В изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Трифонов С.И., Никитина А.М. Современный взгляд на патогенез хронических заболеваний вен нижних конечностей с позиции эндотелиальной дисфункции // ВестникНационального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова. - 2011. - Т.6, №1. - С. 24-27.
2. Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Трифонов С.И., Никитина А.М., Никитин М.Н. Дисфункция эндотелия у больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей и возможности ее коррекции // Новости хирургии.- 2010.- Т.18, №4. – С. 57-64.
3. Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Трифонов С.И., Никитина А.М. Дисфункция эндотелия у больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей и возможности ее коррекции // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2010. – Т.16, №4. – С.99-104.

4. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Никитина А.М. Эндотелий-зависимые факторы патогенеза рецидива варикозной болезни – диагностическая концепция и лечебная тактика //Ангиология и сосудистая хирургия.- 2013. – Т.19, №3. – С.20-24.

Б. В других изданиях:

5. Ю.М.Стойко, Гудымович В.Г., Никитина А.М. Эндотелиальная дисфункция с позиции современной оценки патогенеза варикозной трансформации вен нижних конечностей и возможности ее коррекции // ConsiliumMedicum Хирургия. - 2012. -№ 1. - С. 10-13.

6. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Мазайшвили К.В., Хлевтова Т.В., Суворов К.С., Никитина А.М., Чен В.И. Возможности современной флебологии в амбулаторной и стационарной практике// Пироговские чтения в Коломне. – Коломна, 2010.- С.27-46.

7. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Сотникова В.А., Трифонов С.И., Кулаева Т.С., Никитина А.М. Клинико-лабораторная оценка гемореологических свойств крови и эндотелиальной дисфункции при геморрое / //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2010. - № 3 (35). - С. 61-64.

8. Гудымович В.Г., Никитина А.М. Современный взгляд на проблемы патогенеза варикозного расширения вен нижних конечностей // Лазерная хирургия варикозной болезни / Под ред. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Мазайшвили К.В. – М.: Боргес, 2010. – С. 53-64.

9. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Никитина А.М., Никитин М.Н. Современный взгляд на патогенез и лечение ХВННК с позиции эндотелиальной дисфункции // Материалы VI международной научно-практической конференции: «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования». – Витебск, 2010. - С.175-178.