

На правах рукописи

ХИЗРИЕВ СЕЙФЕДИН МАГОМЕДОВИЧ

**КОРРЕКЦИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА И КЛЕТОЧНОГО
МЕТАБОЛОМНОГО ПРОФИЛЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ВЕН НИЖНИХ
КОНЕЧНОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКИХ КЛАССОВ С4 – С6**

3.1.9. – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Симферополь - 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинском институте им. С.И. Георгиевского Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

Михайличенко Вячеслав Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Алуханян Овик Арменович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры кардиохирургии и кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов.

Селиверстов Евгений Игоревич – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета, главный научный сотрудник, отдел фундаментальных и прикладных исследований в сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.2.318.03 в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинском институте имю С. И. Георгиевского по адресу: 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» по адресу: 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7 и на сайте: <http://cfuv.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2024

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.318.03
кандидат медицинских наук, доцент

К.Г. Кушнир

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Варикозная болезнь нижних конечностей является основной формой хронических венозных заболеваний (Сметанина М. А. и соавт., 2020; Хитарьян А. Г. и соавт., 2020) и до настоящего времени остается одной из актуальных медико-социальных проблем современной хирургии (Корымасов Е. А. и соавт., 2016; Дибиров М. Д. и соавт., 2019; Султанов Д. Д., 2019; Хитарьян А. Г. и соавт., 2022). По совокупности данных, предполагаемая распространенность этого заболевания варьирует от 60 до 80% (Nicolaidis, A. N., Labropoulos N., 2019). В Российской Федерации варикозной болезнью вен нижних конечностей (ВБВ НК) страдает около 69,9% взрослого населения (Zolotukhin I. A. et al., 2017). В общей когорте больных особую категорию представляют пациенты с ВБВ НК клинических классов С4 – С6. Согласно данным наиболее масштабного эпидемиологического исследования (программа Vein Concult) (Rabe E. et al., 2012), с участием 91 545 человек из 20 стран мира, частота ВБВ НК клинических классов С4 – С6 составила 9,6%. Однако в более позднем исследовании (Dhakal P. et al., 2020) была выявлена достаточно высокая распространенность ВБВ НК клинических классов С4 – С6 – 27,5%. Сходная распространенность ВБВ НК клинических классов С4 – С6 (32,4%) установлена в работе Maly S. J. (2017). Важно отметить, что именно клинические классы С4 – С6 чаще всего ассоциируются с высоким уровнем развития осложнений – 25% (E. Fukaya et al., 2018), временной утраты трудоспособности – 10 – 12% (Дибиров М. Д. и соавт., 2015; Сушков, С. А., 2015), инвалидизации – 3% (Белоусов Е. А., 2016), значительным ухудшением психосоматического статуса и качества жизни (Лонуа Р., 2013; Abelyan G., 2018), что в свою очередь несет дополнительный рост социально-экономических потерь для здравоохранения и государства в целом (Mathes V. M., Kabnick L. S., 2019). На сегодня основой лечения этой категории пациентов является оперативное вмешательство (Калинин Р. Е. и соавт., 2017; Калмыков Е. Л. и соавт., 2019; Камаев А. А. и соавт., 2022). Тем не менее, несмотря на широкое внедрение инновационных методов хирургического лечения, в отдаленном послеоперационном периоде частота возврата к исходному клиническому классу (Богачев В. Ю. и соавт., 2013) и рецидива остается высокой (Игнатович И. Н. и соавт., 2020). Потенциальным объяснением неблагоприятных исходов служит хронический прогрессирующий характер заболевания (O'Donnell T. F. et al., 2016) и недостаточное понимание его молекулярных и клеточных механизмов.

В последние годы в фокусе научного интереса находится изучение оксидантного стресса как клеточно-молекулярной основы в каскаде патологических реакций, обуславливающих формирование и прогрессирование ВБВ НК благодаря его важной роли в активации процессов эндотелиальной дисфункции (Agrawal A. et al., 2017; Akar I. et al., 2018; Norecka A. et al., 2018).

Следует отметить значимую роль аномального клеточного метаболизма в возникновении и прогрессировании ВБВ НК. Так, обнаруженное в исследовании Tanaka H. et al. (2010) в среднем слое венозной стенки в артериовенозной фистуле у пациентов с ВБВ НК повышенное содержание лиофосфотидилхолина и

фосфотидилхолина позволило сделать авторам вывод о значимой роли этих групп липидов в развитии воспалительных реакций, играющих ведущую роль в патофизиологии прогрессировании заболевания, обуславливая развитие эндотелиальной дисфункции (Coleridge Smith P. D., 2001; Labropoulos N., 2019). В свою очередь, интенсификация активности PI3K/Akt -пути характерна для пациентов с венозным рефлюксом, в том числе ассоциирована с прогрессированием заболевания (Ortega M. A. et al., 2021). Фундаментальные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения клеточных метаболитов как потенциально целевых молекул – терапевтических мишеней при ВБВ НК (Anwar M. A., 2012).

Необходимо констатировать, что до сих пор не разработаны надежные способы превенции развития рецидива ВБВ НК. Учитывая эвентуальную роль изменений оксидантно-антиоксидантного статуса (ОАС) и клеточного метаболизма в патофизиологии и прогрессировании ВБВ НК, целесообразным является разработка и научное обоснование способа комплексного лечения, направленного на коррекцию окислительного гомеостаза и клеточного метаболомного профиля, что, на наш взгляд, будет способствовать потенцированию эффективности хирургического вмешательства у данной категории пациентов.

Степень разработанности темы исследования. Существенный вклад в понимание патофизиологической роли оксидантного стресса при ВБВ НК внесли Condezo-Hoyos L. et al. (2013), Akar I. et al. (2018), Saribal D. et al. (2019). Их работы в существенной мере способствовали пониманию характера изменений маркеров ОАС при ВБВ НК С1-С3. Однако особенности инверсии маркеров оксидантного стресса и активности факторов антиоксидантной защиты у пациентов с ВБВ НК клинических классов С4 – С6 мало изучены, а характер их взаимосвязи с выраженностью хронической венозной недостаточности и длительностью заболевания все еще остается предметом дискуссий. Изучению особенностей экспрессии ключевых стимуляторов ангиогенеза (фактора роста эндотелия и тромбоцитарного фактором роста), а также регуляторов протеолиза компонентов внеклеточного матрикса (металлопротеиназ-2,9 и пролидазы) были посвящены работы Шевела А. И. и соавт. (2014), Akar I. et al. (2018), Horecka A. et al. (2018), Al-Zoubi N. A. et al. (2018), Камаев А. А. и соавт. (2022). Вместе с тем, данные о характере этих изменений неоднозначны.

Вместе с тем, данные о вкладе клеточных метаболомных изменений в развитие и прогрессирование ВБВ НК были рассмотрены лишь в единичных работах Tanaka H. et al. (2010), Anwar M. et al. (2012). В современной отечественной литературе этот аспект не рассматривался.

Все вышеуказанное явилось базисом к проведению настоящего исследования.

Цель исследования – повышение эффективности хирургического лечения варикозной болезни вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6, основанной на изучении и коррекции окислительного гомеостаза и клеточного метаболомного профиля, как факторов формирования и прогрессирования

заболевания.

Задачи исследования:

1. Провести комплексную оценку показателей оксидантно-антиоксидантного статуса (общей антиоксидантной способности, тотального окислительного статуса, индекса окислительного стресса, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы) на системном (в плазме крови) и локальном (в стенке патологически-измененной вены) уровнях и уточнить характер их взаимосвязи с выраженностью хронической венозной недостаточности и длительностью заболевания у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6.

2. Изучить экспрессию ангиогенных ростовых медиаторов (фактора роста эндотелия, тромбоцитарного фактора роста) и матриксных металлопротеиназ-2,9, пролидазы на локальном уровне (в стенке патологически-измененной вены) у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6.

3. Изучить изменения клеточного метаболомного профиля на локальном уровне (в стенке патологически-измененной вены) и уточнить характер их взаимосвязи с выраженностью хронической венозной недостаточности у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6.

4. Выявить влияние изменений оксидантно-антиоксидантного статуса и клеточного метаболомного профиля на экспрессию ангиогенных факторов и матриксных металлопротеиназ, а также проанализировать межсистемные взаимодействия между изучаемыми параметрами, определить основные маркеры формирования и прогрессирования варикозной болезни вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6 и оценить их прогностическую значимость.

5. Оценить эффективность предложенного способа комплексного лечения, включающего хирургическое вмешательство, потенцированное озонотерапией и применением препарата Вессел Дуэ Ф (сулодексид) в коррекции окислительного гомеостаза и метаболомного профиля у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6.

6. На основании оценки отдаленных результатов предложенного способа комплексного лечения с использованием озонотерапии и препарата Вессел Дуэ Ф (сулодексид) подтвердить необходимость потенцирования хирургического вмешательства при варикозной болезни вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6.

Научная новизна исследования. Установлено, что при варикозной болезни вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6 имеет место высокий уровень оксидативного стресса на локальном и системном уровнях, сопровождающийся дефицитом активности факторов антиоксидантной защиты. Доказана сопряженность изменений показателей в системе антиоксидантной системы (общей антиоксидантной способности, супероксиддисмутазы) с тяжестью хронической венозной недостаточности и индекса окислительного стресса с длительностью заболевания.

Уточнены особенности экспрессии на локальном уровне тромбоцитарного

фактора роста, матриксных металлопротеиназ-2,9 и пролидазы при варикозной болезни вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6. Получены новые данные о состоянии локального клеточного метаболомного профиля у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6. Показано, что снижение содержания таурина и повышение содержания сфингомиелина в стенке вены сопряжено с тяжестью ХВН.

Получило дальнейшее развитие понимание патофизиологических механизмов развития и прогрессирования варикозной болезни вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6 на основании установления межсистемных взаимосвязей между изменениями оксидантно-антиоксидантного стресса и клеточного метаболомного профиля и их влияния на экспрессию фактора роста эндотелия, тромбоцитарного фактора роста, матриксной металлопротеиназы-9 и пролидазы,

Дано научное обоснование необходимости коррекции дисбаланса окислительного гомеостаза и изменений клеточного метаболомного профиля у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6 с целью превенции или ослабления прогрессирования заболевания.

Предложен и патогенетически обоснован способ комплексного лечения варикозной болезни вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6 (патент на изобретение № 2793061 опубликован 28 марта 2023 года), направленный на потенцирование эффективности хирургического лечения, снижение риска развития рецидива и доказана его клиническая эффективность.

Теоретическая и практическая значимость работы. В работе дано теоретическое обоснование целесообразности потенцирования эффективности хирургического вмешательства с целью улучшения отдаленных результатов и снижения частоты развития рецидива у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6. Полученные данные о патофизиологической роли изменений ОАС и клеточного метаболомного профиля в развитии и прогрессировании варикозной болезни вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6 обусловили определение основных направлений потенцирования эффективности хирургического вмешательства с приоритетным использованием в послеоперационном периоде озонотерапии и препарата Вессел Дуэ Ф (сулодексид).

Внедрение в хирургическую практику предложенного способа комплексного лечения, в основе которого лежит системный подход с активным влиянием на окислительный гомеостаз и клеточный метаболомный профиль посредством сочетанного применения минимально инвазивного оперативного вмешательства, озонотерапии и препарата Вессел Дуэ Ф (сулодексид) позволяет повысить эффективность хирургического вмешательства, снизить частоту развития рецидива и улучшить КЖ пациентов в отдаленном послеоперационном периоде.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование осуществлено (проведено, реализовано) в категориальном континиуме хирургии в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации,

международными стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), базисными принципами и методологией доказательной медицины. Включались пациенты в исследование после добровольного подписания информированного письменного согласия. Анализ данных, полученных в настоящем исследовании, осуществляли с использованием интегративного подхода.

В ходе выполнения диссертационного исследования использовали следующие методы исследования: стандартное клиническое обследование, ультразвуковое дуплексное ангиосканирование, колориметрический анализ, иммуноферментный анализ, ветерн-блоттинг, зимографический анализ, метаболомное профилирование, анкетирование и статистический анализ.

Положения, выносимые на защиту.

1. У пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6 имеет место на локальном и системном уровнях статистически значимое повышение показателей оксидантного стресса и статистически значимое снижение активности факторов ферментативной антиоксидантной системы, сопряженное с тяжестью хронической венозной недостаточности и длительностью заболевания.

2. При варикозной болезни вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6 на локальном уровне регистрируется статистически значимое повышение экспрессии фактора роста эндотелия, тромбоцитарного фактора роста и матриксных металлопротеиназ-2,9, пролидазы.

3. Для пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6 характерны изменения локального клеточного метаболомного профиля, свидетельствующие о нарушении белково-липидного обмена, и ассоциированные с тяжестью хронической венозной недостаточности.

4. При варикозной болезни вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6 имеют место межсистемные взаимодействия между изменениями оксидантно-антиоксидантного статуса и клеточного метаболомного профиля, влияющие на экспрессию ангиогенных медиаторов и матриксных металлопротеиназ. Мониторинг на системном уровне общей оксидантной способности, супероксиддисмутазы, таурина и сфингомиелина и на локальном уровне фактора роста эндотелия, матриксной металлопротеиназы-9, – прогностические маркеры развития и прогрессирования варикозной болезни вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6; мониторинг плазменных показателей общей оксидантной способности, супероксиддисмутазы, таурина и сфингомиелина – прогностические маркеры эффективности комплексного лечения и исходов в отдаленном послеоперационном периоде.

5. Показана целесообразность потенцирования эффективности хирургического вмешательства сочетанным применением озонотерапии и препарата Вессел Дуэ Ф (сулодексид) с позиции влияния их на окислительный гомеостаз и метаболомный профиль при варикозной болезни вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6.

6. Доказана клиническая эффективность предложенного способа комплексного лечения варикозной болезни вен нижних конечностей клинических

классов С4 – С6, что подтверждалось снижением баллов по шкале Venous Clinical Severity Score, частоты рецидива и улучшением качества жизни пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов. Аутентичность результатов настоящего исследования подтверждается методологически аподиктической концепцией исследования, достаточным объемом и репрезентативностью выборки пациентов, рандомизированным формированием групп обследованных, применением совокупности высокоинформативных и комплементарных методов исследования, базисных принципов и методологии доказательной медицины, использованием сертифицированной аппаратуры. Статистическая оценка полученных в диссертационном исследовании данных, применявшиеся для этого параметры и методы предоставляют неоспоримые доказательства правомерности представленных положений. Полученные в настоящем исследовании результаты представлены в научных изданиях, критические комментарии отсутствуют.

Результаты диссертационного исследования, а именно предложенный способ комплексного лечения пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей клинических классов С4 – С6 внедрен и активно применяется в практической работе Многопрофильной клинической больницы Святителя Луки, г. Симферополь; Больница скорой медицинской помощи № 7, г. Казань; Клиника «Примус мед», г. Казань.

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на съезде Ассоциации Флебологов России (Ярославль, 2021); съезде Ассоциации Флебологов России (Казань, 2022); съезде флебологов Южного Федерального Округа Российской Федерации (Ростов на Дону, 2023).

Публикации по теме диссертационного исследования. По теме диссертационного исследования опубликовано 6 научные работы в отечественных изданиях, из которых 2 статьи в ведущих специализированных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК науки и высшего образования Российской Федерации, 1 – индексирована в международной базе Scopus, 1 - индексированы в международной базе Web of science, 1 – в зарубежном журнале, Подготовлен и получен 1 патент Российской Федерации на изобретение.

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно выполнен информационно-патентный поиск, отобраны и проанализированы литературные источники по изучаемой проблематике, что позволило сформулировать тему, актуальность и исследовательскую структуру работы. Автором непосредственно проведен подбор пациентов, соответствующих критериям включения в исследование, клиническое обследование, забор и подготовка биологического материала для проведения дальнейших исследований с использованием колориметрического метода, иммуноферментного анализа, ветерн-блоттинга, зимографического анализа и метаболомного профилирования, выполнено анкетирование с целью изучения особенностей качества жизни пациентов (опросник «The Chronic Venous Insuficiency quality of life Questionnaire-2»). Автором также проведено лечение пациентов, включая выполнение оперативных вмешательств и послеоперационное ведение пациентов. Самостоятельно выполнена статистическая обработка и последующий анализ полученных в ходе

настоящего исследования данных, дано их научное обоснование и обобщение, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлен патент на изобретение.

Структура и объем диссертации. Материалы диссертационного исследования изложены на 199 страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, 2 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации. Список использованных литературных источников содержит 408 источников (83 – отечественных и 325 – зарубежных). Работа иллюстрирована 17 таблицами и 34 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Всего в исследовании приняли участие 300 пациентов с ВБВ НК клинических классов С4 – С6, которым выполнено оперативное вмешательство (ОВ) с использованием минимально инвазивных технологий, 98 пациентов, которым выполнено аортокоронарное шунтирование и 94 здоровых добровольца. Протокол диссертационного исследования прошел экспертизу локального этического комитета. От всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения пациентов с ВКБ ВБ в исследование были: возраст от 18 до 80 лет; верифицированный согласно МКБ –10 диагноз ВБВ НК; ХВН клинических классов С4 – С6 (согласно классификации СЕАР); продолжительность заболевания не менее 12 месяцев; первичная ВБВ НК; плановый характер ОВ; ОВ с использованием минимально инвазивных технологий.

Исследование включало два этапа: 1-й этап (2018 – 2019 гг.) представлял собой проспективное исследование «случай–контроль». На этом этапе методом сплошной выборки в исследовании были включены 102 пациента (мужчины – 34 (33,3%), женщины – 68 (66,7%), средний возраст – 47,1 [38,4;52,3] лет), страдающих ВБВ НК клинических классов С4 – С6, которые поступили в плановом порядке для проведения хирургического лечения и соответствовали критериям включения/невключения. Кроме того, в исследование были включены две контрольные группы (КГ), паритетные по половозрастным показателям. Контрольную группу 1 составили 98 пациентов (мужчины – 39 (39,8%), женщины – 59 (60,2%), средний возраст – 48,4 [37,2;54,9] лет, которым выполнено аортокоронарное шунтирование. В контрольную группу 2 вошли 94 здоровых добровольца (мужчины – 34 (36,2%), женщины – 60 (63,8%), средний возраст – 45,9 [33,0;53,2] лет, проходивших ежегодный профилактический медицинский осмотр.

Критерии включения в КГ1: возраст от 18 до 80 лет; отсутствие в анамнезе ВБВ НК.

Критерии включения в КГ2: возраст от 18 до 80 лет; принадлежность к 1-й группе здоровья, отсутствие инфекционных и острых заболеваний в

предшествующие 2 месяца до начала исследования.

Набор пациентов и здоровых добровольцев на 1-м этапе исследования осуществляли на базах ГАУ МЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани, ООО Примус мед «Медицинский центр ФЛЕБО+» г. Казани, «Клинический медицинский многопрофильный центр Святителя Луки», медицинского центра «Гемокод» г. Симферополя.

2-й этап исследования (2020 – 2023 гг.) представлял собой проспективное сравнительное рандомизированное контролируемое, с одинаковым соотношением распределения, в параллельных группах клиническое исследование, целью которого являлась интегративная оценка эффективности влияния различных стратегий, используемых для лечения ВБВ НК клинических классов С4 – С6. В 1-ю группу (группу сравнения, ГС) включены 102 пациента, у которых применяли стандартный протокол ведения послеоперационного периода согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХЗВ (2018). Во 2-ю группу (основная группа, ОГ) включены 96 пациентов, у которых стандартным протокол ведения послеоперационного периода был дополнен применением озонотерапии и препарата Вессел Дуэ Ф (сулодексид). Продолжительность проспективного исследования составила 2 года. Все пациенты завершили фазу лечения. Фазу последующего наблюдения (через 2 года после выполненного ОВ) завершили 157 пациентов: 76 из ГС и 81 из ОГ.

Методы исследования. В рамках предоперационной подготовки всем пациентам с ВБВ НК клинических классов С4 – С6 проведен стандартный клиничко-инструментальный и лабораторный мониторинг. Диагноз устанавливали согласно критериям Международной статистической классификации болезней и проблем, сцепленных со здоровьем (МКБ-10).

Критериями несостоятельности патологических перфорантных вен считали: диаметр $>3,5$ мм, сопряженность с варикозно расширенными притоками, рефлюкс $>0,35$ сек. Длину несостоятельности сегмента БПВ определяли в процентном соотношении к длине ее ствола.

С целью типологизации патологического рефлюкса крови по стволу БПВ с учетом его локализации и протяженности использовали классификационные критерии Куликова В. П. (2015). Ультразвуковую навигацию в интраоперационном периоде проводили на УЗ-сканере Logiq Book XR (General Electric, США).

Состояние ОАС изучали на системном и локальном уровнях на основании определения показателей TAC, TOS, OSI, активности ферментов SOD и GPx.

Оценка экспрессии ростовых медиаторов (VEGF, PDGF) на локальном уровне изучена посредством иммуноферментного анализа «сэндвич»-варианта с использованием готовых коммерческих комплектов реагентов.

В качестве биологического материала исследования были использованы образцы удаленных во время операции варикозно расширенных БПВ и образцы иссеченных БПВ во время выполнения аортокоронарного шунтирования.

Концентрация матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-9) определены посредством ветерн-блоттинга и зимографического анализа оценки желатинолитической активности.

Активность пролидазы проводилось посредством иммуноферментного анализа «сэндвич»-варианта с использованием готовых наборов реагентов («Cusabio Biotech», США).

Метаболомное профилирование водных метаболитов выполняли с использованием метода спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР 1H) и высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) в сочетании с методом жидкостной хроматографии гидрофильного взаимодействия (HILIC-профилирования).

Уровни таурина и сфингомиелина на системном уровне (в плазме крови) изучены у 300 пациентов с ВБВ НК клинических классов С4 – С6 и 94 лиц КГ2 посредством методов хромато-масс-спектрометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Уровень молекулы сфингомиелина в сыворотке крови оценивали по методу Блайя–Дайера.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 (StatSoft. Inc., USA). Проверка соответствия значений показателей нормальности распределения проводилась посредством метода Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели представляли в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [25-й процентиль; 75-й процентиль] при непараметрическом распределении и в виде среднего значения и стандартного отклонения – $m \pm \sigma$ при нормальном распределении. Сравнительный анализ различий количественных показателей между группами был проведен с помощью U-критерия Манна-Уитни при непараметрическом распределении и с помощью критерия Стьюдента при нормальном распределении. Качественные показатели описывали посредством абсолютных и относительных (в %) величин. Сравнительный анализ различий качественных показателей между группами был проведен с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) и двустороннего точного критерия Фишера. Для сравнительного анализа динамики показателей внутри каждой из групп применяли критерий Уилкоксона при непараметрическом распределении и критерий Стьюдента для зависимых выборок при нормальном распределении. Для оценки возможных статистически значимых взаимосвязей между исследуемыми показателями использовали корреляционный анализ Пирсона (r). Критический уровень статистической значимости (p) при проверке гипотез считали значение $<0,05$.

Методология выполнения ЭВЛК.

1. Под строгой УЗ-навигацией выполняли пункцию магистральной подкожной вены интродьюсером с диаметром 5 F с последующим проведением и позиционированием радиального световода «Biolitec ELVeS Radial 2 ring» к соустью предполагаемой подкожной вены;

2. Создавали туменесцентную анестезию (0,1% раствор лидокаина с натрия гидрокарбонатом без адреналина) посредством инфльтрационного диспенсера «Nouvag DP 30» (Швейцария).

3. Выполняли лазерную коагуляцию вены на диодном лазерном аппарате ЛАХТА-МИЛОН 1–15 Вт (Россия) под строгой УЗ-навигацией.

Минифлебэктомии по Варادي выполнена у 111 (56,0%) пациентов: 52

(54,2%) из ГС и 59 (57,8%) из ОГ.

Послеоперационное ведение в ГС и ОГ осуществляли в соответствии с действующими на момент госпитализации пациентов «Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронических заболеваний вен» (2022) и включало в себя следующие компоненты:

1. Компрессионная терапия.
2. Ранняя мобилизация.

Препарат Вессел Дуэ Ф (сулодексид) (производитель «Каталент Италия С.П.А.», Италия, регистрационное удостоверение П №12490/01 от 04.04.2008 г.) назначался с 1-ых послеоперационных суток внутримышечно в дозе 2мл (300 ЛЕ/мл).

Результаты исследования и их обсуждение. Выполненное нами диссертационное исследование посвящено двум важным проблемам ВБВ НК клинических классов С4 – С6: выяснению патофизиологической роли изменений ОАС и клеточного метаболомного профиля в развитии и прогрессировании заболевания и оптимизации комплексного лечения.

Нами обнаружено, что изменения ОАС в плазме крови и стенке ПИВ у пациентов с ВБВ НК клинических классов С4–С6 по сравнению с лицами КГ характеризовались более низкими статистически значимыми показатели ТАС и более высокими статистически значимыми показатели TOS и OSI. Данный факт позволяет констатировать у пациентов с ВБВ НК клинических классов С4 – С6 наличие оксидантного стресса, определяемого как на системном (в крови), так и на локальном уровнях (в ПИВ).

Нами обнаружены прямые взаимосвязи между плазменными показателями ТАС, TOS, OSI, SOD, GPx и аналогичными показателями в стенке ПИВ. В связи с этим представляется, что изменения показателей ОАС на системном уровне могут использоваться в качестве биохимических маркеров интенсивности оксидантного стресса на локальном уровне с целью мониторинга на фоне лечения и прогноза. Кроме того, полученные результаты позволяют предположить наличие сложных двунаправленных отношений между показателями ОАС на локальном и системном уровне.

Таким образом, наблюдаемые нами высокие уровни TOS и OSI при недостаточности ТАС и дефиците активности SOD и GPx в плазме крови и образцах стенки ПИВ, а также тесная ассоциация ТАС, SOD с тяжестью ХВН и OSI с длительностью заболевания позволяют предположить важную роль оксидантного стресса в патофизиологии ВБВ НК клинических классов С4 – С6.

Наши результаты свидетельствуют о статистически значимом повышении уровня VEGF в стенке ПИВ у пациентов с ВБВ НК клинических классов С4 – С6. Литературные данные указывают, что определенную роль в интенсификации активности VEGF играет оксидантный стресс.

Результаты свидетельствуют о статистически значимом повышении уровней MMP-2 и MMP-9. Результаты настоящего исследования подтвердили, что клеточный метаболомный профиль в стенке ПИВ у этого контингента пациентов существенно отличается от такового у лиц КГ. Нами обнаружено, что изменения содержания водных метаболитов в стенке ПИВ у пациентов с ВБВ НК

клинических классов С4 – С6 по сравнению с контролем характеризовались более высоким статистически значимым уровнем глутамата и более низкими статистически значимыми уровнями мио-инозитола и таурина.

Нами также обнаружены изменения содержания органических метаболитов в стенке ПИВ у пациентов с ВБВ НК клинических классов С4 – С6. Так, у пациентов с ВБВ НК классов С4 – С6 в стенке ПИВ содержание сфингомиелина было статистически значимо выше по сравнению с лицами КГ. Помимо этого, повышенный уровень TNF- α коррелирует с увеличением сроков заживления трофической язвы при ВБВ НК

Было показано, что повышенный уровень фосфатидилхолина вследствие аугментации экспрессии холинкиназы сопряжен с гипоксией, поскольку ген, кодирующий ее, включает в себя индуцируемый гипоксией элемент в промоторной области.

Нами также обнаружены прямые взаимосвязи между плазменными показателями таурина и сфингомиелина и аналогичными показателями в стенке ПИВ у пациентов с ВБВ НК клинических классов С4 – С6.

Кроме того, каждый из статистически значимых изученных нами показателей был проанализирован с точки зрения влияния на вероятность развития и прогрессирования ВБВ НК клинических классов С4 – С6 посредством многофакторного РА. В настоящем исследовании обнаружено, что наиболее значимыми независимыми предикторами развития и прогрессирования ВБВ НК клинических классов С4 – С6 являются более низкие в плазме крови и стенке вены уровни TAC (ОШ 2,644 при 95% ДИ 1,866 – 3,001, $p=0,021$ и ОШ 0,995 при 95% ДИ 0,991 – 0,999, $p=0,005$ соответственно), SOD (ОШ 3,128 при 95% ДИ 2,762 – 3,457, $p=0,007$ и ОШ 3,135 95% ДИ 2,616– 3,339, $p=0,004$ соответственно) и таурина (ОШ 3,216 при 95% ДИ 2,684 – 3,427, $p=0,007$ и ОШ 3,885 при 95% ДИ 2,881 – 4,251, $p=0,003$ соответственно), а также более высокие в стенке вены уровни VEGF (ОШ 2,776 при 95% ДИ 2,368 – 3,691, $p=0,003$), PDGF (ОШ 2,308 при 95% ДИ 1,772 – 2,689, $p=0,006$), MMP-9 (ОШ 2,241 при 95% ДИ 1,964– 2,634, $p=0,002$), в плазме крови и стенке вены уровень сфингомиелина (ОШ 2,294 при 95% ДИ 1,948 – 2,560, $p=0,038$ и ОШ 2,129 при 95% ДИ 1,698– 2,603, $p=0,038$ соответственно).

Обобщая полученные нами результаты 1-го этапа исследования можно заключить следующее:

1. При ВБВ НК клинических классов С4 – С6 имеет место высокий уровень оксидативного стресса на локальном и системном уровнях, что подтверждалось повышением в стенке ПИВ и плазме крови показателей TOS и OSI, сопровождающийся дефицитом активности факторов антиоксидантной защиты, а именно TAC, COD и GPx при статистически значимой тесной ассоциации показателей TAC, SOD с тяжестью ХВН и OSI с длительностью заболевания.

2. Изменения экспрессии ростовых медиаторов и MMPs в ПИВ при ВБВ НК клинических классов С4 – С6 характеризуются статистически значимым повышением уровней VEGF, PDGF, MMP-2, MMP-9 и пролидазы.

3. Клеточный метаболомный профиль в ПИВ у пациентов с ВБВ НК клинических классов С4 – С6 характеризуется нарушениями в белково-липидном

обмене: статистически значимым снижением содержания таурина, миоинозитола, триглицеридов, церамидов и статистически значимым повышением содержания глутамата, сфингомиелинов, фосфатидилсеринов, фосфатидилхолинов, фосфатидилэтаноламинами. При этом сниженный уровень таурина и повышенный уровень сопряжены с повышением тяжести ХВН.

4. Низкие уровни TAC, SOD и таурина, а также высокие уровни VEGF, PDGF, MMP-9 и сфингомиелина являются основными независимыми предикторами развития и прогрессирования ВБВ НК клинических классов С4 – С6.

5. Анализ межсистемных взаимосвязей свидетельствует о сопряженности изменений показателей ОАС и клеточного метаболомного профиля и их существенном влиянии на уровень VEGF, PDGF, MMP-9, что указывают на целесообразность коррекции окислительного гомеостаза и метаболомного профиля как патофизиологических звеньев развития и прогрессирования ВБВ, а также возможность использования динамику показателей TAC, SOD, таурина и сфингомиелина в качестве маркеров эффективности комплексного лечения.

Второй этап диссертационной работы был посвящен интегративной оценке эффективности предложенного нами способа комплексного лечения, включающего минимально инвазивное ОВ в сочетании с 1-ых послеоперационных суток с озонотерапией O₂O₃ (400 мл озонированного 0,9% раствора натрия хлорида с концентрацией озона 2500 мкг/л в течение 10 дней внутривенно) и антикоагулянтном прямого действия Вессел Дуэ Ф (в дозе 2 мл (300 ЛЕ/мл) в течение 15 дней внутримышечно с последующим переходом на пероральный прием 500 ЛЕ в течение 30 дней). Нами были запланированы 3 конечных контрольных точки. В качестве 1-й (промежуточной) (на 20-й день после ОВ) и первичной конечной точки 2 (на 45-й день после ОВ) использовалась динамика показателей TAC, SOD, таурина и сфингомиелина в плазме крови. Конечная точка 3 (комбинированная) – через 2 года после ОВ, включала оценку изменения класса по классификации CEAP, частоты рецидива, динамики баллов по клинической шкале VCSS и опроснику CIVIQ-2.

Полученные в настоящем исследовании данные полностью подтвердили нашу гипотезу. Применение предложенного способа комплексного лечения способствовало статистически значимым и более существенным, чем в ГС, изменениям биохимических маркеров окислительного гомеостаза. На 20-й день после ОВ у пациентов группы комплексного лечения наблюдалось значительное повышение в плазме крови показателя TAC по сравнению с исходными на 19,6% ($p=0,046$), а на 45-й день – и по сравнению с показателем пациентов ГС на 16,8 % ($p=0,042$), при том что в ГС изменения в плазме крови показателя TAC не имели статистической значимости за весь период исследования. Заметные отличия касались и активности SOD. У пациентов группы комплексного лечения статистически значимое повышение в эритроцитах активности SOD по сравнению с исходным произошло на 20-й день после ОВ, а у пациентов в ГС не отмечалось даже на 45-й день. Обращает на себя внимание, что у пациентов группы комплексного лечения как на 20-й, так и на 45-й день после ОВ активность SOD в эритроцитах значительно превышала показатель у пациентов

ГС ($p=0,046$, $p=0,038$ соответственно). Более того, к 45-у дню после ОВ у пациентов группы комплексного лечения показатель активности SOD в эритроцитах не отличался от нормативного значения.

Статистически значимо и более существенно у пациентов группы комплексного лечения по сравнению с пациентами ГС изменялся и уровень клеточных метаболитов: уже к 20-у дню после ОВ показатель таурина в плазме крови был статистически значимо выше не только по сравнению с исходным на 39,8 % ($p=0,032$), но и по сравнению с показателем пациентов ГС на 26,5% ($p=0,032$) и не имел значимых различий с нормативным показателем с устойчивостью межгрупповых статистически значимых различий на 45-й день после ОВ ($p=0,038$). У пациентов группы комплексного лечения на 20-й день после ОВ было достигнуто статистически значимое снижение в плазме крови показателя сфингомиелина по сравнению с исходными на 14,0% ($p=0,048$), а на 45-й день и по сравнению с показателем пациентов ГС на 24,9 % ($p=0,002$). К 45-у дню после ОВ у пациентов группы комплексного лечения показатель сфингомиелина в плазме крови практически не отличался от нормативного значения.

В отдаленном послеоперационном периоде именно регресс клинического класса и снижение тяжести признаков ХВН рассматриваются как важные критерии эффективности хирургического лечения ВБВ НК в большинстве исследований. Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности предложенного способа комплексного лечения у пациентов с ВБВ НК клинических классов С4 – С6, что нашло подтверждение в статистически значимом снижении клинического класса ХВН по классификации СЕАР у 79%, в то время как в ГС у 46,1% пациентов ($p=0,004$). Обращает на себя внимание, что у всех 100,0% пациентов группы комплексного лечения отмечен регресс клинического класса С6, а в ГС лишь у 45%. Отношение шансов иметь регресс клинического класса С6 составило 2,222 (95% ДИ: 1,911– 2,534, $p=0,001$) при комплексном лечении по сравнению с ГС. В настоящем исследовании динамика баллов по клинической шкале VCSS отражала значительное улучшение клинического статуса в обеих группах пациентов. Однако, что немаловажно, комплексное лечение оказалось более результативным. К концу наблюдения (2 года после ОВ) у пациентов в группе комплексного лечения по сравнению с ГС более существенно снизился СИП по клинической шкале VCSS (– 9 баллов против – 5 баллов, $p=0,022$). Обращает на себя внимание, что предложенный способ комплексного лечения позволяет снизить риск развития рецидива ВБВ НК в 4,7 раза (отношение шансов составило 5,107; 95% ДИ: 4,565 – 5,668, $p=0,007$). Это подчеркивает клиническую эффективность предложенного способа комплексного лечения и подтверждает положительные эффекты озонотерапии/Вессел Дуэ Ф при ВБВ НК клинических классов С4 – С6.

Однако необходимо констатировать, что у пациентов в группе комплексного лечения неблагоприятные послеоперационные исходы наблюдались в 2,4 раза реже по сравнению с пациентами ГС ($p=0,001$). Данные ROC-анализа указывают, что тремя наиболее значимыми предикторами негативных послеоперационных исходов являются: уровень ТАС $<339,2$

нмоль/мл через 45 дней после выполнения ОВ с чувствительностью 74,3% и специфичностью –75,9% (AUC=0,601), уровень SOD <12,8 ЕД/мл через 20 дней после выполнения ОВ с чувствительностью 94,8% и специфичностью – 86,7% (AUC=0,952), уровень таурина <31,6 мкмоль/л в предоперационном периоде с чувствительностью 67,3%, специфичностью 90,5% (AUC=0,709) и <38,1 мкмоль/л через 20 дней после выполнения ОВ с чувствительностью 61,8% и специфичностью 93,4% (AUC=0,643). Считаем целесообразным включение этих показателей в панель биомаркеров для прогнозирования риска развития неблагоприятных послеоперационных исходов у пациентов с ВБВ НК клинических классов С4 – С6.

Заключение. В заключение необходимо подчеркнуть, что проведенное исследование актуально не только с научной, но и клинической точки зрения. Установление межсистемных взаимодействий между изменениями показателями ОАС и клеточного метаболомного профиля, их значимой роли в экспрессии ангиогенных ростовых медиаторов и MMPs, установление основных факторов, тесно ассоциированных с развитием и прогрессированием ВБВ НК клинических классов С4 – С6, а также с неблагоприятными послеоперационными исходами, позволит специалистам своевременно определить пациентов с высоким риском развития этого заболевания, требующих пристального внимания и более активных лечебно-диагностических мероприятий. Применение предложенного способа комплексного лечения ВБВ НК клинических классов С4 – С6, включающего минимально инвазивное ОВ в сочетании с 1-ых послеоперационных суток с озонотерапией (400 мл озонированного 0,9% раствора натрия хлорида с концентрацией озона 2500 мкг/л в течение 10 дней внутривенно) и препаратом Вессел Дуэ Ф (сулодексид) (в дозе 2 мл (300 ЛЕ/мл) в течение 15 дней внутримышечно с последующим переходом на пероральный прием 500 ЛЕ в течение 30 дней) позволило улучшить результаты хирургического лечения и обеспечить повышение КЖ пациентов. Доказательства высокой клинической эффективности предложенного способа комплексного лечения ВБВ НК клинических классов С4 – С6 позволяет рекомендовать его к широкому внедрению в практическое здравоохранение.

ВЫВОДЫ

1. На основании комплексной оценки показателей ОАС у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей клинических классов С4 – С6 установлено на локальном и системном уровнях статистически значимое повышение показателей TOS ($p < 0,001$, $p = 0,046$) и OSI ($p < 0,001$, $p = 0,027$) при недостаточности ТАС ($p = 0,003$, $p < 0,001$) и дефиците активности SOD ($p = 0,001$, $p = 0,042$) и GPx ($p = 0,003$, $p = 0,002$ соответственно). Установлена обратная корреляция класса ХВН с показателями на локальном и системном уровнях ТАС ($r = -0,62$; $p = 0,011$, $r = -0,57$; $p = 0,002$), SOD ($r = -0,64$; $p = 0,011$, $r = -0,59$; $p = 0,001$) и прямая корреляция длительности заболевания с показателем OSI ($r = 0,54$; $p = 0,001$, $r = 0,52$; $p = 0,001$ соответственно), что подтверждает факт наличия оксидантного стресса и его сопряженность с клиническими характеристиками.

2. У пациентов с ВБВ НК клинических классов С4 – С6 установлено на локальном уровне статистически значимое повышение экспрессии ангиогенных медиаторов – VEGF ($p=0,001$), PDGF ($p=0,040$) и металлопротеиназ – MMP-2 ($p=0,022$), MMP-9 ($p=0,012$), пролидазы ($p<0,001$), играющих ключевую роль в прогрессировании заболевания.

3. Профиль изменений клеточных метаболитов у пациентов с ВБВ НК клинических классов С4 – С6 характеризовался статистически значимым снижением уровней таурина ($p=0,003$), мио-инозитола ($p=0,011$), триглицеридов ($p=0,002$), церамидов ($p=0,012$) и статистически значимым повышением уровней глутамата ($p<0,0001$), сфингомиелинов ($p=0,0007$), фосфатидилсеринов ($p=0,003$), фосфатидилхолинов ($p=0,009$), фосфатидилэтаноламинами ($p=0,004$), что указывает на инверсию белково-липидного обмена. Установлена корреляция СИП по шкале VCSS с показателями таурина ($r=-0,54$; $p=0,002$) и сфингомиелина ($r=0,52$; $p<0,001$).

4. На основании анализа межсистемных взаимодействий выявлена сопряженность изменений показателей ОАС и клеточного метаболомного профиля и доказано их влияние на уровень экспрессии ангиогенных медиаторов (VEGF, PDGF) и матриксных металлопротеиназ (MMP-9, пролидазы), что указывает на целесообразность коррекции окислительного гомеостаза и метаболомного профиля как патофизиологических звеньев развития и прогрессирования ВБВ.

5. Основными прогностическими маркерами развития и прогрессирования ВБВ НК клинических классов С4 – С6 (по результатам РА) являются на локальном и системном уровнях более низкие показатели ТАС (ОШ 0,995 при 95% ДИ 0,991 – 0,999, $p=0,005$ и ОШ 2,644 при 95% ДИ 1,866 – 3,001, $p=0,021$), SOD (ОШ 3,135 при 95% ДИ 2,616 – 3,339, $p=0,004$ и ОШ 3,128 при 95% ДИ 2,762 – 3,457, $p=0,007$), таурина (ОШ 3,885 при 95% ДИ 2,881 – 4,251, $p=0,003$ и ОШ 3,216 при 95% ДИ 2,684 – 3,427, $p=0,007$) и более высокий уровень сфингомиелина (ОШ 2,129 при 95% ДИ 1,698 – 2,603, $p=0,038$ и ОШ 2,294 при 95% ДИ 1,948 – 2,560, $p=0,038$ соответственно), на локальном уровне – более высокие показатели (ОШ 2,776 при 95% ДИ 2,368 – 3,691, $p=0,003$), PDGF (ОШ 2,308 при 95% ДИ 1,772 – 2,689, $p=0,006$) и MMP-9 (ОШ 2,241 при 95% ДИ 1,964 – 2,634, $p=0,002$).

6. Предложенный способ комплексного лечения, включающий минимально инвазивное ОВ потенцированное озонотерапией и применением препарата Вессел Дуэ Ф (сулодексид), является эффективным в отношении коррекции окислительного гомеостаза и клеточного метаболомного профиля у пациентов с ВБВ НК клинических классов С4 – С6, что подтверждалось более ранним восстановлением плазменных маркеров активности антиоксидантной системы и клеточного метаболизма: показатели SOD и таурина были статистически значимо выше на 20-й день после ОВ ($p=0,046$ и $p=0,036$ соответственно), показатель ТАС статистически значимо выше ($p=0,042$) и показатель статистически значимо ниже ($p=0,038$) на 45-й день после ОВ по сравнению с группой стандартного хирургического лечения. Установлены информативные предикторы эффективности лечения (независимо от особенностей периоперационного

ведения): плазменные показатели ТАС, SOD, таурина.

7. Оценка отдаленных результатов (через 2 года после ОВ) показала высокую клиническую эффективность предложенного способа комплексного лечения: значительное редуцирование тяжести ХЗВ, что подтверждалось статистически значимым регрессом клинического класса ХВН по классификации СЕАР – 79,0% против 46,1% в группе стандартного лечения (ОШ 1,632 при 95% ДИ 1,337– 1,819, $p=0,004$), снижением СИП по шкале VCSS – 5,4 [4,2;6,6] баллов против 8,8 [7,7; 9,9] баллов ($p=0,022$) и частоты развития рецидива – 2,5% против 11,8% (ОШ 5,107 при 95% ДИ 4,565 – 5,668, $p=0,007$), а также улучшение КЖ пациентов по опроснику CIVIQ-2 – ОИ КЖ 31,3 [29,0;34,2] баллов против 41,1 [38,5;45,0] баллов соответственно ($p=0,002$ соответственно), что является убедительным доказательством в пользу целесообразности потенцирования хирургического вмешательства озонотерапией и применением препарата Вессел Дуэ Ф (сулодексид) при ВБВ НК клинических классов С4 – С6.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ВБВ НК клинических классов С4 – С6 в предоперационном периоде целесообразно включать в комплексную диагностику мониторинг показателя таурина в плазме крови для формирования группы пациентов повышенного риска прогрессирования заболевания и вероятности развития рецидива. Уровень таурина $<31,6$ мкмоль/л является прогностически значимым.

2. Для оценки эффективности лечения ВБВ НК клинических классов С4 – С6 и его своевременной коррекции в послеоперационном периоде необходимо проводить контроль таких прогностических маркеров, как уровень SOD и таурина на 20-ый день после ОВ, уровень ТАС на 45-ый день после ОВ. Уровни ТАС $<339,2$ нмоль/мл, SOD $<12,8$ ЕД/мл, таурина $<38,1$ мкмоль/л являются критическими в развитии неблагоприятных исходов.

3. Результаты настоящего исследования показали тесную корреляцию между показателями ТАС, SOD, таурина на локальном и системном уровнях, поэтому считаем достаточным определение плазменных уровней, позволяющих судить об изменениях, происходящих в стенке вены.

4. С целью потенцирования эффективности хирургического лечения ВБВ НК клинических классов С4 – С6 рекомендуется применение предложенного способа комплексного лечения, включающего выполнение ОВ (ЭВЛК, ЭВЛК с минифлебэктомией) в сочетании с проведением озонотерапии с 1-ых послеоперационных суток в течение 10 дней в режиме 1 сеанс в день посредством внутривенного капельного введения 400 мл озонированного 0,9% раствора натрия хлорида с концентрацией озона 2500 мкг/л и препаратом Вессел Дуэ Ф (сулодексид) с 1-ых послеоперационных суток внутримышечно в дозе 2 мл (300 ЛЕ/мл) с интервалом 24 часа в течение 15 дней с последующим переходом на пероральный прием 500 ЛЕ 2 раза в день в течение 30 дней.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пат. 2793061 С1 Российская Федерация, МПК А61М 5/00; А61К 31/727; А61Р 7/02; А61Р/9/14. Способ снижения риска развития послеоперационного рецидива варикозной болезни вен нижних конечностей клинических классов С4-С6 / **С. М. Хизриев**, В. Ю. Михайличенко, И. Г. Халилов; заявитель и патентообладатель **С. М. Хизриев**. - № 2022122446; заявл. 18. 08. 22; опубл. 28. 03. 23, Бюл. № 10. – 4 с.
2. Changes in the systemic oxidant-antioxidant status and its relationship with the cell metabolic profile of the venous wall in patients with varicose disease of the lower limb of C4-C6 classes / V. Yu. Mikhailichenko, L. N. Gumenyuk, **S. M. Khizriev**, I. G. Khalilov // Surg. chron. - 2022. - Vol. 27, № 2. – Suppl. 1. - P. 155 - 159.
3. Роль экспрессии ростовых медиаторов и матриксных металлопротеиназ на локальном уровне у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей клинических классов / В. Ю. Михайличенко, **С. М. Хизриев**, С. А. Самарин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2022. - № 3. - С. 92 - 99.
4. Влияние комплексного лечения на послеоперационную динамику плазменных биомаркеров окислительного гомеостаза при варикозной болезни вен нижних конечностей клинических классов С4 - С6 / **С. М. Хизриев**, В. Ю. Михайличенко, А. Б. Цатурян [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. - 2022. - Т. 25, № 2. - С. 111-117.
5. Features of expression of growth mediators and matrix metalloproteinases at the local level in patients with lower limb varicose veins, clinical class C4 - C6 [Electronic source] / **S. Khizriev**, V. Mikhailichenko, S. Zhadko, D. Parshin // Archiv EuroMedica. - 2022. – Vol. 12, № 5. – e1. – URL: <http://journal-archiveuromedica.eu/archiv-euromedica-05-2022/pdf/3-features-of-expression-of-growth-mediators-and-matrix-metalloproteinases.pdf>
6. Correction of the metabolomic profile and redox potential in patients with lower limb varicose veins (class C4 - C6) in the postoperative period [Electronic source] / **S. Khizriev**, V. Mykhaylichenko, D. Parshin [et al.] // Archiv EuroMedica. - 2023. – Vol. 13, № 5. – e1. - URL: <http://journal-archiveuromedica.eu/archiv-euromedica-05-2023/pdf/4-correction-of-the-metabolomic-profile-and-redox-potential-in-patients-with-lower-limb-varicose-veins-class-c4-c6-in-the-postoperative-period.h.pdf>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФК	- активные формы кислорода
БПВ	- большая подкожная вена
ВБВ НК	- варикозная болезнь вен нижних конечностей
ВКМ	- внеклеточный матрикс
ВРВ	- варикозно-расширенная вена
ВЭЖХ	- высокоэффективная жидкостная хроматография
ГМК	- гладкомышечные клетки
МС	- масс-спектрометрия
ОВ	- оперативное вмешательство
ПИВ	- патологически-измененная вена
ССП	- сердечно-сосудистая патология
ХВН	- хроническая венозная недостаточность
ХЗВ	- хронические заболевания вен
УЗДАГ	- ультразвуковое дуплексное ангиосканирование
ЭВЛК	- эндовазальная лазерная коагуляция
ЯМР 1H	- спектрометрия ядерного магнитного резонанса
GPx	- глутатионпероксидаза
IL	- интерлейкин
MDA	- малоновый диальдегид
MMP	- матриксная металлопротеиназа
MMPs	- семейство матриксных металлопротеиназ
NO	- оксид азота
NF-kB	- ядерный фактор каппа-би
Nrf2	- ядерный фактор-эритроид 2-сопутствующий фактор 2
OSI	- индекс окислительного стресса
PDGF	- тромбоцитарный фактор роста
SOD	- супероксиддисмутаза
TAC	- общая антиоксидантная способность
TOS	- тотальный окислительный статус
VEGF	- vascular endothelial growth factor