

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
робота на правах рукопису

ПИЛИПЕНКО РОМАН ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

УДК 616.14:616.379-008.64-089

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛАЗЕРНОЇ І ХІМІЧНОЇ АБЛЯЦІЇ ВЕН У ХВОРИХ
НА ВАРИКОЗНУ ХВОРОБУ ІЗ КОМОРБІДНИМ ЦУКРОВИМ
ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

(підписано ЕП) Р.В. Пилипенко

Науковий керівник: Шапринський Володимир Олександрович, доктор медичних наук, професор.

Вінниця – 2025

АНОТАЦІЯ

Пилипенко Р. В. «Оптимізація лазерної і хімічної абляції вен у хворих на варикозну хворобу із коморбідним цукровим діабетом 2 типу». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Хірургія». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2025.

Захист відбудеться у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова.

Дисертаційна робота містить теоретичне обґрунтування й пропозиції щодо практичного вирішення важливого наукового завдання – покращення ефективності лікування хворих на варикозну хворобу (ВХ) із коморбідним цукровим діабетом (ЦД) 2 типу шляхом вивчення вуглеводного метаболізму та оптимізації методик виконання ендовенозної (ендоваскулярної) лазерної та хімічної абляції (ЕВЛА, ЕВХА).

На підставі вивчення клінічних, інструментальних (ультразвукова доплерографія судин) і лабораторних методів дослідження крові з ліктьових вен і уражених вен нижніх кінцівок (спектрофотометричного, хроматографічного, імуноферментного, атомно-абсорбційного) при ВХ доведена негативна роль коморбідного ЦД 2 типу і порушень вуглеводного метаболізму (рівнів Gl, HbA1c, INS, CP, Fa, Cr, Mn, Se, Zn), які визначають несприятливий перебіг, недостатню ефективність лікування й розвиток ускладнень лазерної та хімічної абляції варикозних вен, визначені найоптимальніші методи оперативних втручань у випадках ВХ із наявністю ЦД 2 типу; виділені прогностичні критерії.

В результаті наукових досліджень вперше доведено вплив окремих проявів коморбідного ЦД 2 типу на характер перебігу ВХ, ступінь

залежності тяжкості венозної патології та її ускладнень від рівня інсулінорезистентності НОМА, параметрів вуглеводного обміну і асоційованих з ним МЕ, проведено зіставлення рівнів глюкози (Gl), інсуліну (INS), С-пептиду (CP), фруктозаміну (FA), хрому (Cr), марганцю (Mn), селену (Se) і цинку (Zn) в крові з ліктьової вени та ураженої судини нижніх кінцівок при ВХ, встановлено патогенетичну роль місцевих зрушень вуглеводного обміну, набуло подальшого розвитку визначення вихідних клініко-лабораторних чинників перебігу ВХ та коморбідного ЦД 2 типу на ефективність ЕВЛА й ЕВХА, виділено прогностичні критерії, розроблено ефективну медичну індивідуальну технологію хірургічного лікування (ЕВЛА, ЕВХА) і фонові медикаментозної патогенетичної терапії ВХ на тлі коморбідного ЦД 2 типу. На підставі вивчення запропонованих клінічних, інструментальних і лабораторних показників розроблено алгоритм індивідуального використання променевої та хімічної абляції й паралельного застосування медикаментозних засобів при ВХ з коморбідним ЦД 2 типу, що дало змогу через 1 місяць після малоінвазивного хірургічного втручання у 3,6 рази, через 6 місяців – на 15%, досягти повної оклюзії цільової вени у ці терміни спостереження на $\frac{3}{4}$ частіше, повністю уникнути післяопераційних ускладнень.

Під клінічним спостереженням знаходились 162 пацієнти з ВХ у віці від 31 до 72 років (у середньому 50 років), серед яких було 19,1% чоловіків і 80,9% жінок. Виражений ступінь венозної недостатності встановлений у 72,6% обстежених хворих, діаметр стовбура цільової вени дорівнював $6,4 \pm 0,16$ мм; 12,4% від числа хворих перенесли флеботромбоз, 13,0% мали пригирлове розширення, 9,3% – нерівний хід стовбура. Коморбідний ЦД 2 типу виявлено у 14,2% хворих (основна група), зокрема у групі чоловіків із ВХ у 5,5 рази частіше. Легку форму ЦД 2 типу діагностовано у 13,0% випадків, середньої тяжкості – у 30,4%, тяжку – у 56,5%, фаза компенсації

ЦД 2 типу установлена у 8,7% спостережень, субкомпенсації – у 34,8%, декомпенсації – у 56,5%. Серед ускладнень ЦД 2 типу макроангіопатія мала місце в 47,8% випадків, ретинопатія й артропатія – відповідно у 39,1%, нейропатія – у 34,8%, енцефалопатія – у 21,7%, нефропатія – у 17,4%.

Усіх хворих на ВХ розподілено на дві групи залежно від методу виконаної лікувальної внутрішньовенної абляції цільових судин – із ЕВЛА (63 особи) й ЕВХА (99). Фонова медикаментозна терапія складалася з діосміну, антиагреганту клопідогрелю, рівароксабану, низькомолекулярних гепаринів.

Всі хворі всебічно обстежені за допомогою біохімічних і ультразвукових методів обстеження. Хворим виконували ехокардіографію, ультразвукову доплерографію судин. Показники INS, СР і FА визначали одночасно у сироватці крові з ліктьової вени та з ураженої вени гомілок. У цих пацієнтів вивчали рівні Cr, Mn, Se, Zn, які беруть участь в вуглеводному обміні й ураженні венозної стінки при ВХ. Застосовували електрографітовий атомізатор «SolAAr-Mk2-MOZe» (Велика Британія). Для визначення рівнів Gl, СР і FА використовували біохімічні аналізатори «Olympus-AU-640» (Японія) і «BS200» (Китай), вивчення концентрації INS у крові проводили імуноферментним методом (рідер «PR2100-Sanofi diagnostic pasteur», Франція), показника HbA1/c – методом високої рідинної хроматографії на аналізаторі «BIO-RAD-D10» (США).

Нами проведено дослідження вуглеводного обміну при ВХ на фоні ЦД 2 типу. За результатами досліджень встановлено, що ВХ супроводжується змінами вуглеводного обміну, що має гендерні особливості (за результатами багатofакторного дисперсійного аналізу Уїлкоксона-Рао, стать хворих впливає ($p < 0,001$) на інтегральні показники вуглеводного обміну – $WR=7,54$), пов'язана з тяжкістю перебігу та

клінічними проявами коморбідного ЦД 2 типу ($\tau=+0,310$, $p=0,038$), місцевою продукцією FA ураженої вени ($\tau=8,67$, $p<0,001$), при цьому, визначаючи ступінь тяжкості венозної недостатності ($\chi^2=606,44$, $p<0,001$), залежить від стану варикозної судини (просвіт стовбура, перенесений флеботромбоз) й артеріальної судинної системи. Проведено дослідження мікроелементозу при ВХ на фоні ЦД 2 типу.

Серед мікроелементів, пов'язаних із метаболізмом вуглеводів, ВХ характеризується гіпоцинкемією (переважно у чоловіків), концентрації цинкемії на 8% ($t=2,52$, $p=0,013$), що супроводжується нижчими рівнями у крові з варикозно розширеної вени Cr, Se і Zn, (відповідно ($M\pm SD\pm SE$) $1,0\text{мкг}\backslash\text{л}\pm 0,57\pm 0,05$ ($t=8,29$, $p<0,001$); $101,6\text{мкг}\backslash\text{л}\pm 22,38\pm 1,84$ ($t=2,95$, $p=0,04$); $5,5\text{мг}\backslash\text{л}\pm 1,38\pm 0,11$ ($t=4,50$, $p<0,001$), ($\text{Cr}\leftrightarrow\text{CP}$ ($r=-0,264$, $p=0,001$), $\text{Mn}\leftrightarrow\text{INS}$ ($r=+0,162$, $p=0,039$), $\text{Zn}\leftrightarrow\text{FA}$ ($r=-0,383$, $p<0,001$), що залежить від тяжкості ВХ, ВІ та наявності коморбідного ЦД ($\text{WR}=14,45$, $p<0,001$) (CrI ($\text{BF}=11,87$, $p<0,001$); ZnI ($\text{BF}=3,82$, $p=0,001$)).

Встановлено, що ефективність ЕВЛА залежить від класу венозної недостатності, перенесеного в минулому тромбозу вени ($\text{BF}=8,58$, $p=0,001$), стану кардіоваскулярної артеріальної системи (АТ ($\text{BF}=6,64$, $p=0,003$), СО ($\text{BF}=6,20$, $p=0,004$) і СОп ($\text{BF}=25,66$, $p<0,001$)), додаткового використання у комплексі лікувальних заходів ривароксабану й низькомолекулярних гепаринів ($\text{BF}=9,69$, $p<0,001$), методики лазерної коагуляції, що проводиться, наявності та тяжкості перебігу коморбідного ЦД ($\tau=-0,327$, $p<0,001$), показників вуглеводного обміну в цільовій вені (рівні Gl ($\tau=-0,209$, $p=0,008$) і HbA1c ($\tau=-0,215$, $p=0,006$)), причому після малоінвазивного хірургічного втручання статистично зростають параметри селен- і цинкемії (відповідно $t=2,66$, $p=0,010$ та $2,60$, $p=0,012$), а кількість ускладнень, що виникають, залежить від фази ЦД ($\text{BF}=11,36$, $p=0,008$;

$\tau=+0,180$, $p=0,037$) та співвідношення Cr у крові з варикозно розширених вени та ліктьових вен ($BF=7,15$, $p=0,010$; $\tau=+0,453$, $p<0,001$).

Результати ЕВХА у жінок кращі (значне поліпшення було зафіксоване в 41,5 % проти 11,8 % у чоловіків), кількість ускладнень менше, що залежить від стану системної гемодинаміки (АТ ($BF=6,07$, $p=0,003$), СО ($BF=4,32$, $p=0,016$), ПСО ($BF=3,58$, $p=0,032$) і ВІ ($BF=3,28$, $p=0,042$)), рівня венозної недостатності ($BF=9,25$, $p<0,001$), перенесеного в минулому венозного тромбозу ($BF=34,32$, $p<0,001$) й просвіту цільової вени гомілки ($BF=9,19$, $p<0,001$), параметрів у крові з неї INS ($p D = 0,267$, $p r < 0,001$), СР ($p D = 0,345$, $p r = 0,004$) і FА ($p D = 0,948$, $p r < 0,001$), а з ліктьової вени – асоційованих із вуглеводним метаболізмом ME, при цьому склеротерапія викликає підвищення рівнів Cr ($t = 2,07$, $p = 0,041$), Se ($t = 3,23$, $p = 0,002$) і Zn ($t = 3,78$, $p < 0,001$).

При порівняльній оцінці різних методів хірургічного лікування ВХ, ЕВЛА відрізнялась більшою тяжкістю перебігу коморбідного ЦД 2 типу, частішим додатковим використанням рівароксабану ($\chi^2=4,16$, $p=0,041$), відсутністю хворих із діабетичною енцефалопатією, а склеротерапія не була використаною у пацієнтів із г, при цьому ефективність виконаних заходів в обох групах виявилась приблизно однаковою через 1 і 6 місяців (відповідно $\chi^2=1,04$, $p=0,594$ і $\chi^2=0,01$, $p=0,980$).

З урахуванням характеру перебігу венозної патології та коморбідного ЦД 2 типу, системних і локальних змін вуглеводного метаболізму, фонові медикаментозної терапії для хворих на ВХ розроблений лікувальний алгоритм застосування найбільш оптимальної медичної технології ЕВЛА та ЕВХА, що дало можливість підвищити ефективність лікувальних заходів через 1 місяць після малоінвазивного хірургічного втручання у 3,6 рази ($\chi^2=46,33$, $p<0,001$), через 6 місяців – на

15% ($\chi^2=3,91$, $p=0,048$), досягти повної оклюзії цільової вени у ці терміни спостереження на 41,4 % частіше ($\chi^2=23,58$, $p<0,001$), повністю уникнути післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: варикоз, варикозна хвороба, вуглеводний метаболізм, лазерна абляція, коморбідний цукровий діабет, мікроелементоз, оптимізація лікування, рани, склеротерапія, ехосклерооблітерація, тромбоз, хімічна абляція, хронічна венозна недостатність, ультразвукова доплерографія.

ABSTRACT

Pylypenko R. V. «Optimization of Laser and Chemical Ablation of Veins in Patients with Varicose Disease and Comorbid Type 2 Diabetes Mellitus». – Qualification scientific work as a manuscript.

Dissertation for a Scientific Degree of Philosophy Doctor in the field of knowledge 22 "Health Care", in specialty 222 'Medicine', specialization 'Surgery'. – Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pirogov of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2025.

The defense will take place at Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pirogov.

The dissertation presents a theoretical justification and practical proposals for solving an important scientific problem—improving the effectiveness of treatment for patients with varicose disease (VD) and comorbid type 2 diabetes mellitus (T2DM) by studying carbohydrate metabolism and optimizing the techniques of endovenous (endovascular) laser and chemical ablation (EVLA, EVCA).

Based on clinical, instrumental (ultrasound Doppler imaging of blood vessels), and laboratory research methods (spectrophotometric, chromatographic, immunoenzymatic, atomic absorption spectrometry) of blood from the elbow veins and affected veins of the lower limbs, the study proves the negative role of comorbid T2DM and carbohydrate metabolism disorders (levels of Gl, HbA1c, INS, CP, Fa, Cr, Mn, Se, Zn). These factors determine the unfavorable course of VD, the insufficient effectiveness of treatment, and the development of complications following laser and chemical ablation of varicose veins. The study identifies the most optimal surgical intervention methods for VD cases with T2DM and outlines prognostic criteria.

Through scientific research, the study for the first time establishes the influence of specific manifestations of comorbid T2DM on the course of VD

and the degree of dependence of the severity of venous pathology and its complications on insulin resistance (HOMA index), carbohydrate metabolism parameters, and associated trace elements. The study compares glucose (Gl), insulin (INS), C-peptide (CP), fructosamine (FA), chromium (Cr), manganese (Mn), selenium (Se), and zinc (Zn) levels in blood from the elbow vein and affected veins of the lower limbs in VD. It determines the pathogenic role of local carbohydrate metabolism disorders, further develops the assessment of baseline clinical and laboratory factors affecting VD and comorbid T2DM progression, and their impact on the effectiveness of EVLA and EVCA. The research highlights prognostic criteria and develops an effective individualized medical technology for surgical treatment (EVLA, EVCA) and background pharmacological pathogenetic therapy for VD with comorbid T2DM.

Based on the proposed clinical, instrumental, and laboratory indicators, an algorithm for the individualized use of laser and chemical ablation, along with parallel medication therapy for VD with comorbid T2DM, has been developed. This approach allowed for a 3.6-fold improvement in complete target vein occlusion within one month after minimally invasive surgical intervention, a 15% improvement at six months, and a $\frac{3}{4}$ increase in complete vein closure frequency within these follow-up periods while entirely avoiding postoperative complications.

A total of 162 patients with VD aged 31 to 72 years (mean age 50 years) were observed, including 19.1% men and 80.9% women. A pronounced degree of venous insufficiency was found in 72.6% of patients. The target vein trunk diameter was 6.4 ± 0.16 mm; 12.4% of patients had a history of phlebothrombosis, 13.0% had ostial vein dilation, and 9.3% had an irregular trunk course. Comorbid T2DM was found in 14.2% of patients (main study group), occurring 5.5 times more frequently in men with VD. Mild diabetes was diagnosed in 13.0% of cases, moderate in 30.4%, and severe in 56.5%. The

compensation phase of T2DM was observed in 8.7% of cases, subcompensation in 34.8%, and decompensation in 56.5%. Among diabetes complications, macroangiopathy was found in 47.8% of cases, retinopathy and arthropathy in 39.1%, neuropathy in 34.8%, encephalopathy in 21.7%, and nephropathy in 17.4%.

All VD patients were divided into two groups based on the method of intravascular ablation used—EVLA (63 patients) and EVCA (99 patients). The background pharmacological therapy included diosmin, the antiplatelet agent clopidogrel, rivaroxaban, and low-molecular-weight heparins.

All patients underwent comprehensive biochemical and ultrasound examinations, including echocardiography and ultrasound Doppler imaging of blood vessels. INS, CP, and FA levels were simultaneously determined in serum from the elbow vein and the affected veins of the lower limbs. The study also analyzed Cr, Mn, Se, and Zn levels, which play a role in carbohydrate metabolism and venous wall damage in VD. Measurements were performed using the SolAAr-Mk2-MOZe electrographite atomizer (UK). Gl, CP, and FA levels were analyzed using the Olympus-AU-640 (Japan) and BS200 (China) biochemical analyzers, INS concentrations were determined by immunoenzymatic methods (PR2100-Sanofi diagnostic pasteur, France), and HbA1c levels were measured using high-performance liquid chromatography on the BIO-RAD-D10 analyzer (USA).

The study investigated carbohydrate metabolism in VD with comorbid T2DM. The findings indicate that VD is associated with carbohydrate metabolism changes, exhibiting gender-specific characteristics (Wilcoxon-Rao multivariate analysis, patient gender influenced integral carbohydrate metabolism parameters, (WR=7.54, p , <0,001). VD severity and clinical manifestations correlated with comorbid T2DM severity (τ =+0.310, p =0.038) and local FA production in the affected vein (τ =8.67, p <0,001). Venous

insufficiency severity ($\chi^2=606.44$, $p < 0.001$) depended on varicose vein conditions (trunk lumen, past venous thrombosis) and the arterial vascular system.

Among trace elements involved in carbohydrate metabolism, VD was characterized by hypozincemia (primarily in men), with a decrease in zinc levels by 8% ($t=2.52$, $p=0.013$), along with lower Cr, Se, and Zn concentrations in varicose vein blood compared to elbow vein blood ($M \pm SD \pm SE$: Cr $1.0 \mu\text{g/L} \pm 0.57 \pm 0.05$ ($t=8.29$, $p=0.013$) along with lower Cr, Se, and Zn concentrations in varicose vein blood compared to elbow vein blood ($M \pm SD \pm SE$: Cr $1.0 \mu\text{g/L} \pm 0.57 \pm 0.05$ ($t=8.29$, $p < 0.001$); Se $101.6 \mu\text{g/L} \pm 22.38 \pm 1.84$ ($t=2.95$, $p=0.04$); Zn $5.5 \text{ mg/L} \pm 1.38 \pm 0.11$ ($t=4.50$, $p < 0.001$). These levels depended on VD severity, BMI, and comorbid T2DM presence ($WR=14.45$, $p < 0.001$).

EVLA effectiveness was influenced by venous insufficiency class, prior venous thrombosis ($BF=8.58$, $p=0.001$), cardiovascular system status, and diabetes severity. EVCA showed better outcomes in women, with significantly higher improvement rates (41.5% vs. 11.8% in men).

Considering venous pathology course, comorbid T2DM, systemic and local carbohydrate metabolism changes, and background medication therapy, an optimized treatment algorithm for EVLA and EVCA was developed, increasing intervention effectiveness 3.6-fold at one month and 15% at six months, achieve complete occlusion of the target vein during these observation periods 41.4% more often while entirely avoiding postoperative complications.

Keywords: carbohydrate metabolism, chemical ablation, chronic venous disease, chronic venous insufficiency, comorbid diabetes mellitus, echoscleroobliteration, Doppler ultrasound, laser ablation, sclerotherapy, trace elements, treatment optimization, thrombosis, varicose, varicose disease, veins, wounds.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Синяченко, О.В., Гюльмамедов, П.Ф., Пилипенко, Р.В., Синяченко, Ю.О. (2019). Порівняльна оцінка ефективності різних методів хірургічного лікування варикозної хвороби. *Буковинський медичний вісник*, 23(4), 123-128. (**Фахове видання України**). <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.4.92.2019.99>. (Особисто здобувач виконав збір матеріала, його аналіз, провів статистичну обробку отриманих результатів та їх описання).
2. Гюльмамедов, П.Ф., Пилипенко, Р.В., Синяченко, О.В., Єрмолаєва, М.В., Верзілов, С.М. (2019). Шляхи оптимізації лазерної та хімічної абляції вен при варикозній хворобі з коморбідним цукровим діабетом. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*, 4(88), 17-23. (**Фахове видання України**). <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2019.4.10705>. (Особисто здобувачу належить ідея роботи, збір матеріала, обробка отриманих результатів, описання та подання до друку).
3. Синяченко, О.В., Єрмолаєва, М.В., Пилипенко, Р.В., Пилипенко, В.В., Верзілов, С.Н. (2019). Варикозная болезнь и коморбидный сахарный диабет. Сообщение 1. Изменения показателей углеводного метаболизма в крови из локтевых и пораженных вен нижних конечностей. *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 15(7), 535-540. (**Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus**). <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.15.7.2019.186056> (Особисто здобувачем проведено забір крові, виконано статистичний аналіз зіставлень перебігу ВХ та коморбідного ЦД 2 типу, подання до друку).

4. Шапринський, В.О., Пилипенко, Р.В., Семененко, Н.В., Тагеев, В.Р. (2024). Зміни «вуглеводного мікроелементозу» в крові з ліктьових та уражених вен нижніх кінцівок хворих на варикозну хворобу з коморбідним цукровим діабетом 2 типу. *Харківська хірургічна школа*, 1(124), 44-49. (**Фахове видання України**). <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1.2024.09> (Особисто здобувачем проведено забір крові, виконано статистичний аналіз зіставлень перебігу ВХ та коморбідного ЦД 2 типу, подання до друку).
5. Шапринський, В.О., Жаріков, С.О., Пилипенко, Р.В., Тагеев, В.Р. (2024). Чинники впливу на ефективність ендовазальної хімічної абляції вен при варикозній хворобі з коморбідним цукровим діабетом 2 типу. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*, 1(105), 27-34. (**Фахове видання України**). <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2024.1.14641>. (Особисто здобувач виконував ЕВХА при ВХ, провів аналіз статистичних даних та запропонував шляхи оптимізації лікування, подав до друку).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

6. Синяченко, Ю.О., Пилипенко, Р.В., Синяченко, О.В. (2017). Ефективність ендовенозної лазерної коагуляції на тлі склеротерапії варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*, 18(18), 78-80. http://178.20.159.39/zhurnaly/18_2017.pdf (Дисертанту належить збір матеріала, систематизація, його аналіз, статистична обробка та описання).
7. Syniachenko, Y.O., Syniachenko, O.V., Pylypenko, R.V. (2017). Endovascular laser coagulation in patients with varicose disease and

rheological properties of venous blood. *Fundamentalis Scientiam*, 10(10), 68-70.

http://repositsc.nuczu.edu.ua/bitstream/123456789/12367/1/3Fundamentalis_27_ICPIAHIA3.07.2019p.pdf. (Особисто здобувачем проаналізовано аналіз зв'язка ефективності лікування з коморбідною патологією, проведено написання статті, оформлення та подання до друку).

8. Pylypenko, R.V., Syniachenko, O.V., Iermolaieva, M.V., Pylypenko, V.V. (2019). Varicous vein disease and comorbid diabetes mellitus: the changes in the parameters of carbohydrate metabolism in the blood. *Slovak international scientific journal*, 28(1), 59-61. <https://sis-journal.com/wp-content/uploads/2019/05/Slovak-international-scientific-journal-№28-2019.pdf>/ (Особисто здобувачем проведено обстеження хворих на ВХ із коморбідним ЦД, проведено аналіз даних літератури, статистична обробка та описання).
9. Pylypenko, R., Syniachenko, O., Iermolaieva, M., Pylypenko, V. (2019). Varicous vein disease and comorbid diabetes mellitus. *Danish Scientific Journal*, 29, 43-45. https://www.danish-journal.com/wp-content/uploads/2024/03/DSJ_29_1.pdf. (Особисто здобувачу належить обробка отриманих результатів, описання та подання до друку).
10. Патент на винахід № 124268 Україна, МПК 2021.01 10/00. Спосіб діагностики гіперкоагуляції крові при варикозній хворобі / Єрмолаєва М.В., Пилипенко Р.В., Синяченко О.В., Синяченко Ю.О. заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет – № u2006.01; заявл. 11.03.2019; опубл. 25.09.2020, Бюл. № 18. (Дисертанту належить описання патента та подання заявки).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

- 11.Самойленко Г.Є., Синяченко Ю.О., Пилипенко Р.В., Тарасова В.І.
Оптимізація ендоваскулярної лазерної коагуляції при варикозній хворобі вен нижніх кінцівок. *«Актуальні питання сучасної медицини» збірник наукових робіт до 100-річного ювілею Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова*, Вінниця, 2017, С. 160-161. **(Тези)**.
(Дисертанту належить збір матеріала, аналіз, його систематизація, описання та подання до друку).
12. Liventsova K., Syniachenko Y., Pylypenko R., Syniachenko O.
Optimization of endovascular laser coagulation in the lower limbs varicose vein diseases. *Advances of science: proceedings of articles the international scientific conference*. Karlovy Vary, 6 квітня 2018 р., С. 167-172. **(Тези)**.
(Особисто здобувач виконував ЕВЛА при ВХ, запропоновано шляхи оптимізації лікування, оформлення роботи).
13. Пилипенко Р.В., Самойленко Г.Є., Синяченко Т.Ю., Яковленко В.В.
Роль матриксних металопротеїназ в патогенезі варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. *Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб»*, Вінниця, 26 квітня 2018 р., С. 42-43. **(Тези)**. (Особисто здобувачем проведено забір матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних).
14. Пилипенко Р.В., Синяченко Ю.О., Самойленко Г.Є., Яковленко В.В.
Шляхи оптимізації ендоваскулярної лазерної коагуляції варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації»*, Запоріжжя, 2018, С. 98-99. **(Тези)**. (Здобувач особисто провів збір матеріалу, проаналізував результати та оформив тези).

15. Шапринський В.О., Семененко Н.В., Пилипенко Р.В. Комбіноване мініінвазивне лікування хронічного захворювання вен стадії С6 за класифікацією СЕАР. *Український журнал клінічної хірургії. Тези доповідей конгресу судинних хірургів, флебологів та ангіологів України, Вінниця, 11-13 жовтня 2023 р., С. 59. (Тези).* (Особисто здобувач виконав статистичну обробку отриманих результатів, підготував матеріали до публікації).
16. Пилипенко Р.В. Ефективність поєднання ендовенозної лазерної коагуляції та склеротерапії в лікуванні варикозної хвороби вен нижніх кінцівок із коморбідним цукровим діабетом 2 типу. *Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024», Вінниця, 17 травня 2024 р., С. 40-41. (Тези).* (Особисто здобувачем виконано статистичну обробку отриманих результатів дослідження, підготовлено матеріал до публікації).
17. Кулик І.О., Пилипенко Р.В. Ефективність різних методів оперативного лікування варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. *Матеріали 85-го всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених «Медицина ХХІ сторіччя», Лиман, 11-12 квітня 2024 р., С. 39-40. (Тези).* (Особисто здобувачем проведено статистичну обробку отриманих результатів дослідження, написання матеріалів і подання тез до публікації).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	17
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ДЕФІНІЦІЇ ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ: КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ, КОМОРБІДНІСТЬ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ, ЗАСТОСУВАННЯ ЛАЗЕРНОЇ ТА ХІМІЧНОЇ АБЛЯЦІЇ ВЕН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1. Епідеміологія, патогенез та клінічний перебіг варикозної хвороби	29
1.2. Варикозна хвороба і коморбідний цукровий діабет.....	35
1.3. Мікроелементоз у патогенезі варикозної хвороби і цукрового діабета 2 типу.....	36
1.4. Ендовенозна лазерна абляція і ендовенозна хімічна абляція у лікуванні варикозної хвороби.....	38
1.5. Ускладнення ендовенозної лазерної абляції і ендовенозної хімічної абляції при лікуванні варикозної хвороби.....	46
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	49
2.1. Характеристика обстежуваних хворих.....	49
2.2. Методи дослідження.....	58
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ ВЕН ПРИ КОМОРБІДНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ.....	61
3.1. Зміни вуглеводного обміну при варикозній хворобі на фоні..... коморбідного цукрового діабету 2 типу	61
3.2. Мікроелементоз при варикозній хворобі на фоні коморбідного цукрового діабету 2 типу.....	77

РОЗДІЛ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНДОВЕНОЗНОЇ ЛАЗЕРНОЇ АБЛЯЦІЇ ПРИ ВАРИКОЗНІЙ ХВОРОБИ З КОМОРБІДНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ.....	93
РОЗДІЛ 5. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНДОВЕНОЗНОЇ ХІМІЧНОЇ АБЛЯЦІЇ ПРИ ВАРИКОЗНІЙ ХВОРОБИ З КОМОРБІДНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ.....	107
РОЗДІЛ 6. ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛАЗЕРНОЇ ТА ХІМІЧНОЇ АБЛЯЦІЇ ВЕН ПРИ ВАРИКОЗНІЙ ХВОРОБИ З КОМОРБІДНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ.....	116
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	124
ВИСНОВКИ.....	137
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....	141
ДОДАТОК А.....	187
ДОДАТОК Б-1.....	193
ДОДАТОК Б-2.....	194
ДОДАТОК Б-3.....	195
ДОДАТОК Б-4.....	196
ДОДАТОК В.....	197

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AT	середній артеріальний тиск
VI	судинний вегетативний індекс
VX	варикозна хвороба
ЕВЛА	ендовенозна (ендоваскулярна) лазерна абляція
ЕВХА	ендовенозна (ендоваскулярна) хімічна абляція
ME	мікроелементи
PCO	периферійний судинний опір
CO	сistolічний об'єм
ЦД	цукровий діабет
τ	непараметричний критерій кореляції Кендалла
χ^2	непараметричний критерій відмінностей Макнемара-Фішера
ΣE	сумарна енергія лазерного випромінювання
BF	критерій однорідності дисперсії Брауна-Форсайта
CEAP	«клініка-етіологія-анатомія-патофізіологія»
CL	потужність лазерного випромінювання
CP	C-пептид
Cr	хром
D	критерій однофакторного дисперсійного аналізу
DV	діаметр стовбура вени
EA	енергія випромінювання на площу інтими
ESt	енергія випромінювання на довжину стрипінгу
FA	фруктозамін
GI	глюкоза
HbA1/c	глікозильований гемоглобін
HOMA	ступінь інсулінорезистентності

INS	інсулін
I	рівень у цільовій вені гомілки
M	середнє значення
Mn	марганець
p	вірогідність статистичного показника
PPV	ступінь прогнозування результату
r	параметричний критерій кореляції Пірсона
s	рівень у ліктьовій вені
SD	стандартне відхилення від середнього значення
Se	селен
SE	помилка середнього значення
t	критерій відмінностей Стюдента
WR	критерій багатofакторного аналізу Уїлкоксона-Рао
Zn	цинк

ВСТУП

Актуальність теми. Варикозна хвороба (ВХ) є актуальною проблемою не тільки у судинній хірургії, а у медицині в цілому [274,275]. На хронічну венозну недостатність нижніх кінцівок страждає третина дорослого населення Земної кулі, а за деякими даними – кожний другий житель Європи [50,51,107], при чому кількість таких хворих суттєво зростає з віком [58,61]. Як свідчать дані епідеміологічних досліджень, в Україні на варикозну хворобу нижніх кінцівок страждають близько 24% населення. При цьому, кількість хворих з даною патологією збільшується приблизно на 2% щорічно [23]. Фатальними ускладненнями ВХ можуть виявитися тромбоемболії гілок легеневої артерії [4,214] і кровотеча з варикозних вен [74,97,219]. До одного з найтяжчих проявів ВХ належать виразки шкіри ніг [3,43].

Як свідчать дослідження, на варикозну хворобу страждає переважно жіноче населення, проте в 60% випадків трофічні виразки ніг зустрічаються саме у чоловіків [102].

ВХ найбільш важливою загальномедичною проблемою стає у пацієнтів з наявністю різноманітної коморбідної патології [237]. Чинником ризику виникнення та несприятливого перебігу ВХ є коморбідний ЦД [132,172], який суттєво погіршує якість життя таких людей [223,244]. Співвідношення пацієнтів, котрі страждають на ЦД і ВХ, за одними даними складає 1:2 [174], а за іншими 2:1 [80]. Перебіг хронічних виразок шкіри гомілок взаємопосилюється наявністю ВХ і ЦД [206,211,212].

До хірургічних методів лікування ВХ належать ендовенозна (ендоваскулярна) лазерна та хімічна абляція (ЕВЛА, ЕВХА), які об'єднуються поняттям «інтервенційна терапія» [60,61,274]. Основне

завдання в лікуванні пацієнтів з хронічною венозною недостатністю полягає в усуненні вертикального рефлюксу крові в системі підшкірних та перфорантних вен [25]. Самі пацієнти надають перевагу ЕВЛА і ЕВХА [35]. ЕВХА набула широкого використання в лікуванні ВХ, ускладненої трофічними виразками ніг. При цьому, ефективність пінної ехосклеротерапії сягає 90%, при цьому повна оклюзія підшкірної вени з усуненням рефлексного кровотоку спостерігають в більшості пацієнтів [102]. Дефекти системи перфорантних вен є чинниками ризику розвитку ВХ з формуванням тромбозу глибоких вен, венозної гіпертензії та шкірних виразок [37,111]. Дані стосовно ефективності різних методів лікування ВХ значно різняться, однак переважна більшість дослідників вважає саме ЕВЛА та ЕВХА досить ефективними при даній патології [115,156,265]. Усі методи ендовенозного інтервенційного впливу при ВХ у хворих на коморбідний ЦД вимагають подальшого вивчення [43,82,102,168].

Таким чином, не вирішеними на даний час залишаються питання впливу цукрового діабету на варикозну хворобу, не досліджені параметри вуглеводного обміну і мікроелементоз, зміни і вплив на стінку вени, не встановлені прогностичні критерії та не розроблений лікувальний алгоритм застосування мініінвазивних методів з урахуванням венозної патології та коморбідного цукрового діабету.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота виконувалася у відповідності з планом НДР Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. «Обґрунтування та розробка інноваційних методів діагностики, хірургічного лікування і профілактики ускладнень при захворюваннях і пораненнях органів грудної і черевної порожнини» (№ держреєстрації 0124U001265) кафедри хірургії №1 з курсом урології.

Мета дослідження: покращити ефективність лікування хворих на варикозну хворобу з коморбідним цукровим діабетом 2 типу шляхом вивчення вуглеводного обміну і мікроелементозу та оптимізації методик виконання ендовенозної лазерної абляції та ендовенозної хімічної абляції.

Завдання дослідження:

1. Дослідити перебіг варикозної хвороби на тлі коморбідного цукрового діабету 2 типу, визначити роль статевого диморфізму.
2. Оцінити стан вуглеводного обміну та мікроелементозу, пов'язаного з метаболізмом вуглеводів в крові із ліктьової вени та ураженої варикозно розширеної вени нижніх кінцівок, їх значущість в патогенезі варикозної хвороби.
3. Проаналізувати ефективність ендовенозної лазерної абляції у хворих на варикозну хворобу із коморбідним цукровим діабетом 2 типу різної статі та роль додаткових медикаментозних засобів, що впливають на результати лікування.
4. Дослідити динаміку параметрів вуглеводного обміну та мікроелементів сироватки крові та виділити прогностичні критерії.
5. Оцінити ефективність різних методів лікування (ендовенозної лазерної абляції та ендовенозної хімічної абляції) на тлі коморбідного цукрового діабету 2 типу на фоні призначення медикаментозних засобів патогенетичної терапії.
6. Розробити лікувальний алгоритм ендовазальної лазерної абляції та ендовазальної хімічної абляції з урахуванням характеру перебігу венозної патології та коморбідного цукрового діабету 2 типу, системних і локальних змін вуглеводного метаболізму.

Об'єкт та предмет дослідження.

Об'єкт дослідження: варикозна хвороба нижніх кінцівок з коморбідним цукровим діабетом 2 типу.

Предмет дослідження: клінічний перебіг варикозної хвороби за класом СЕАР на фоні коморбідного цукрового діабету 2 типу; інструментальні судинні параметри (середній артеріальний тиск, периферійний судинний опір, систолічний об'єм, судинний вегетативний індекс); рівень виразності інсулінорезистентності (НОМА), оцінка показників крові із ліктьової вени й ураженої вени нижніх кінцівок параметрів вуглеводного метаболізму, прогностичні критерії ефективності; результати медикаментозної патогенетичної терапії, методики ендовазальної лазерної та ендовазальної хімічної абляції, їх ефективність через 1 і 6 місяців після хірургічного втручання.

Методи дослідження: клінічні (анамнез, фізичне обстеження хворих, оцінка пригирлового розширення цільової вени, ходу венозного стовбура, наявність венозного тромбозу, класу варикозної хвороби, тяжкості й фази цукрового діабету 2 типу), біохімічні (дослідження в крові рівнів глюкози – Gl та фруктозаміну – FA), рідинної хроматографії (вміст в крові глікозильованого гемоглобіну – HbA1/c), імуноферментний (визначення в крові концентрації інсуліну – INS і С-пептиду – CP), атомно-абсорбційний (вивчення в крові рівнів Cr, Mn, Se, Zn), ультразвуковий, статистичний (варіаційний, однофакторний та багатфакторний дисперсійний, параметричний і непараметричний кореляційні аналіз, підрахунок прогностично позитивного результату моделі).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше доведено вплив окремих проявів коморбідного цукрового діабету 2 типу на характер перебігу варикозної хвороби, ступінь залежності тяжкості венозної патології та її ускладнень від рівня інсулінорезистентності

НОМА, параметрів вуглеводного обміну і асоційованих з ним мікроелементів крові.

Вперше проведено дослідження зіставлення показників вуглеводного обміну (Gl, INS, CP, FA) і мікроелементозу (Cr, Mn, Se, Zn) в крові з ліктьової вени та ураженої судини нижніх кінцівок при ВХ та встановлено патогенетичну роль місцевих змін вуглеводного обміну.

Набуло подальшого поглибленого розвитку визначення клініко-лабораторних показників перебігу варикозної хвороби та коморбідного цукрового діабету 2 типу на подальшу ефективність ендовенозної лазерної абляції й ендовенозної хімічної абляції, виділено прогностичні критерії.

Розроблено ефективну технологію хірургічного лікування (ЕВЛА, ЕВХА) і фонові медикаментозної патогенетичної терапії варикозної хвороби на тлі коморбідного цукрового діабету 2 типу.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі вивчення запропонованих клінічних, інструментальних і лабораторних показників розроблено алгоритм індивідуального використання променевої та хімічної абляції й паралельного застосування медикаментозних засобів при варикозній хворобі з коморбідним цукровим діабетом 2 типу, що дало змогу підвищити ефективність лікувальних заходів через 1 місяць після малоінвазивного хірургічного втручання у 3,6 рази, через 6 місяців – на 15%, досягти повної оклюзії цільової вени у ці терміни спостереження на 41,4 % частіше, повністю уникнути післяопераційних ускладнень.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею автора. Внесок здобувача в отримані результати досліджень є основним і полягає в розробці наукової концепції дисертації та дизайну дослідження. Автор самостійно проводив аналіз літературних джерел за

проблемою, сформулював мету і завдання роботи. Автор власноруч проводив забір крові із варикозних вен нижніх кінцівок, обстежував хворих на ВХ, виконав хірургічне лікування пацієнтів (в тому числі ЕВЛА й ЕВХА), сформував комп'ютерну базу даних, запропонував медичну технологію оптимального індивідуального лікування, розробив критерії, що дозволяють прогнозувати перебіг хвороби, особисто виконав статистичну обробку результатів і впровадження їх в практику. Дисертантом не були використані результати та ідеї співавторів публікацій. Результати наукової роботи, які надруковані у статтях та тезах у співавторстві, належать дисертанту, як і фактичний матеріал та основний творчий доробок.

Впровадження результатів дослідження.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практику хірургічних відділень наступних лікувальних закладів:

1. КНП «Кіровоградська обласна лікарня Кіровоградської обласної ради». Акт впровадження «Шляхи оптимізації лазерної і хімічної абляції вен у хворих на варикозну хворобу із коморбідним цукровим діабетом 2 типу».
2. КНП «Центральна міська лікарня Гайворонської міської ради». Акт впровадження «Алгоритм оптимальної абляції уражених судин при варикозній хворобі із коморбідним цукровим діабетом 2 типу».
3. КНП «Центральна міська клінічна лікарня Дружківської міської ради». Акт впровадження «Шляхи оптимізації лазерної і хімічної абляції вен у хворих на варикозну хворобу із коморбідним цукровим діабетом 2 типу».
4. КНП «Міська лікарня №2 Краматорської міської ради». Акт впровадження «Шляхи оптимізації лазерної і хімічної абляції вен у хворих на варикозну хворобу із коморбідним цукровим діабетом 2 типу».

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи обговорено на науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини» (Вінниця, 2017), «Університетська клініка: патологія судин з позицій поліпрофільного підходу» (Харків 2018), «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 2018), «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (Запоріжжя, 2018), «Університетська клініка. мультиморбідність і коморбідність у поліпрофільній лікарні» (Харків, 2020), на LXXXII науковому медичному конгресі молодих вчених «Медицина XXI сторіччя» (Краматорськ, 2020), Конгресі судинних хірургів, флебологів та ангіологів України «Сухаревські читання» (Вінниця, 2023), науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024» (Вінниця, 2024), 85 всеукраїнському науковому медичному конгресі студентів та молодих вчених «Медицина XXI сторіччя» (м.Лиман, 2024).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць, серед яких 5 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України (в тому числі 1 стаття в виданні, включеному до міжнародної наукометричної бази Scopus), 4 статті у вітчизняних і закордонних журналах, зареєстрованих в наукометричних системах, 1 патент на винахід, 7 робіт у матеріалах наукових форумів та конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертацію викладено державною мовою на 197 сторінках, складається з анотації, списку робіт здобувача за обраною темою, вступу, 6 розділів (у тому числі огляду літератури, матеріалів і методів, 4 розділів власних досліджень), узагальнення та аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури на 42 сторінках, який містить 280

найменування (66 кирилицею і 214 латиною), а також додатків. Роботу ілюстровано 45 таблицями і 65 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ДЕФІНІЦІІ ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ: КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ, КОМОРБІДНІСТЬ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ, ПАТОГЕНЕЗ, ЗАСТОСУВАННЯ ЛАЗЕРНОЇ ТА ХІМІЧНОЇ АБЛЯЦІЇ ВЕН

1.1. Епідеміологія, патогенез та клінічний перебіг варикозної хвороби

Варикозна хвороба (ВХ) є дуже актуальною проблемою не тільки у флебології та судинній хірургії, а у медицині в цілому [274,275]. На хронічну венозну недостатність нижніх кінцівок страждає третина дорослого населення Земної кулі, а за деякими даними – кожний другий житель Європи [50,51,107], при чому, кількість таких хворих суттєво зростає з віком [58,61]. Як свідчать дані епідеміологічних досліджень, в Україні на варикозну хворобу нижніх кінцівок страждають близько 24% населення. При цьому, кількість хворих з даною патологією збільшується приблизно на 2% щорічно [23]. Варикозно розширені вени діагностуються у 20-50% від кількості жінок і 10-30% чоловіків [107,180], до того ж у кожному шостому спостереженні відзначається спадкова схильність до ВХ [109]. Згідно з базою даних Американського Венозного Фонду й Товариства Судинної Хірургії, серед жінок у 3,6 рази частіше страждають представниці білої раси, співвідношення переважного ураження малої та великої підшкірних вен складає 1:3-1:4, зміни глибоких вен нижніх кінцівок установлені у 31% випадків, однаково часто на правій і лівій кінцівках [188]. ВХ найбільш важливою загальномедичною проблемою стає у пацієнтів похилого віку з наявністю різноманітної коморбідної патології [237].

ВХ завдає великий економічний збиток державам у різних регіонах Земної кулі [20,41,95,228,233,257]. Найбільші фінансові витрати і найвищий рівень втрати працездатності хворих пов'язані з хронічними виразками шкіри, обумовленими ВХ [196,266]. ВХ завдає постійний психологічний дискомфорт [67,88,168].

Слід відзначити, що ВХ, яка іноді вважається якимось «несерйозним естетичним захворюванням, що приносить лише певні незручності», часто має вкрай тяжкі ускладнення, навіть зі смертельним наслідком [232]. Фатальними ускладненнями ВХ можуть виявитися тромбоемболії гілок легеневої артерії [4], які на різних етапах перебігу патологічного процесу діагностуються у 0,2% випадків [214], і кровотеча з варикозних вен, що спостерігається у 0,01% від кількості хворих [74,219]. У випадках підвищеного венозного тиску варикозні вени можуть ускладнюватись мікророзривами з подальшими частими кровотечами [97].

ВХ значно частіше зустрічається у жінок, у тому числі С5-С6 з виразками шкіри [107,121], що пов'язується з різним вмістом в організмі таких хворих статевих гормонів і зі станом рецепторів естрогенів, прогестинів і андрогенів [124]. Відзначимо, що ефективність лікування жінок, котрі страждають на ВХ, вище, ніж чоловіків [170].

Хворі з ВХ зазвичай скаржаться на біль та відчуття пульсації в ногах, підвищену чутливість та/або шкірний свербіж [188], слабкість м'язів гомілок та стегон, судоми (особливо у нічні години), набряклість нижніх кінцівок [109]. Видимі вени при ВХ набувають видовженого звивистого характеру [73]. При огляді ніг можна виявити ознаки дерматиту, внутрішньошкірних крововиливів, гіперпігментації, вкритих виразками та некротичних ділянок шкіри, явищ целюлітів і ліподерматосклерозу. У кожному третьому випадку патологічний процес двобічний [128].

De-Yi Yu et al. [2013] ознаки дерматиту виявили у 30% випадків ВХ, гіперпігментацію шкіри – у 13%, виразки шкіри – у 17%, тромбофлебіт – у 6%, тромбоз глибоких вен – у 4%. На підставі проведених великомасштабних епідеміологічних досліджень, набряклість гомілок і стоп встановлена у 41% від кількості хворих на ВХ, гіперпігментація шкіри – у 21%, укриття її виразками – у 14%, ліподерматосклероз – у 9%, ознаки тромбофлебіту – у 7% [109].

До одного з найтяжчих проявів ВХ належать виразки шкіри ніг, які погано загоюються [41,44,50,101,168]. На хронічні виразки гомілок, які існують протягом 6 тижнів і більше, страждає до 1% дорослого населення планети або до 4% людей похилого віку [105,90] (у Великобританії – 3 хворих на 10 тис. населення) [187], особливо у випадках тривалого вертикального положення тіла внаслідок певної професійної діяльності людей [275]. Шкірні виразки відповідають крайнім стадіям (C5-C6) класифікації CEAP [3,184]. Спостереження ВХ з ураженнями шкіри, яке класифікується як типи C4-C6, вважаються тяжкими варіантами перебігу захворювання. Є дані, що набряки та покриття виразками шкіри здебільшого властиві жінкам [158].

Ліподерматосклероз шкіри вважається найчастішим проявом варикозу вен і телеангієктазій, що, окрім больового синдрому [43], супроводжується набряккістю та слабкістю в ногах [20].

Загальновідомим є той факт, що на ВХ страждає переважно жіноче населення, однак є дані, що важкий перебіг ВХ, ускладнений трофічними виразками ніг, в 60% випадках зустрічається саме серед чоловіків. При цьому, серед таких хворих переважають пацієнти з надлишковою вагою, ожирінням та цукровим діабетом [102].

Патогенез ВХ залишається маловивченим [59,145,151,217]. Недостатність венозних клапанів призводить до підвищення тиску в цих

судинах, поступовому їхньому розширенню та звивистості [18]. Захворювання послаблює пружність венозної стінки з наступною її реконструкцією [198]. Подальшою причиною ВХ є недостатність хоча б одного венозного клапана у критичному місцеположенні та наявністю тромбофлебиту [109].

При ВХ розвиваються дегенеративні зміни клапанного апарату зі втратою пружних властивостей венозної стінки, в яких першоступеневе значення відводиться структурному дисбалансу колагенових та еластичних волокон [55]. Сказане супроводжується швидким збільшенням гладеньком'язових судинних волокон і проліферацією фібробластів з активацією ендотеліоцитів [55,198], що сприяє розвитку виразок шкіри, пристінковому тромбоутворенню та внутрішньошкірним крововиливам. Слід виокремити дію гравітації, яка призводить до негативних змін, зокрема підвищення тиску в капілярному руслі та зниження артерiovенулярного градієнта. Хронічна гіпоксія тканин, що виникає, зумовлена гіперфузією у мікроциркуляторному руслі [2]. Все вищезазначене вірогідно є одним з факторів розвитку варикозно розширених вен у спортсменів та осіб, що займаються важкою фізичною працею [54].

У патогенезі ВХ добре відомі порушення ендотеліальної функції судин, але ці питання потребують уточнення [10,235,240,241]. Ступінь вираженості ендотеліальної судинної дисфункції при ВХ прямо корелює з кількістю тромбозів у глибоких венах [49,51,229]. Дисфункція ендотелію судин при ВХ формує появу вільних кисневих радикалів на фоні пригнічення антиокислювальної системи [69]. При ВХ антиоксиданти грають роль регуляторів проліферації й апоптозу клітин стінки венозних судин, зокрема, ендотеліоцитів [208]. Фермент нікотинамід-динуклеотид-оксидаза негативно впливає на процеси ендотеліальної функції судин у

хворих на ВХ, корелюючи зі ступенем венозної недостатності [179]. Встановлено, що наявність варикозно розширених вен може викликати системні вазосоційовані запальні ефекти у тканинах, які визначаються високим вмістом молекул клітинної адгезії та вазоконстриктора ендотеліну-1 [271,240,241].

Окрім проявів ендотеліальної дисфункції підшкірних вен у хворих на ВХ, існують дані стосовно ендотеліальної дисфункції в системі глибоких вен нижніх кінцівок як одну з можливих причин післяопераційного рецидиву варикозної хвороби [8,9].

Біохімічні процеси, які відбуваються у змінених клітинах вен, і характер ферментативної активності залишаються вивченими недостатньо [73]. Експерименти показали, що сироватка від хворих на ВХ стимулює швидке зростання кількості клітин, посилює процеси апоптозу ендотеліоцитів і активацію у венозній стінці β -галактозидази на 50-60% [231]. Певна вибірковість уражених сегментів вен при варикозній хворобі обумовлена неоднозначною рецепцією вазоконстрикторів за ходом судини (наприклад, ангіотензину-2) [204].

За даними спостережень, у 50-80% випадків ВХ маніфестує у жінок під час вагітності. При цьому, на ВХ страждає 20-40% вагітних. Найчастіше ВХ виникає в I-II триместрах вагітності. Підвищення рівня прогестерону і зниження рівня естріолу найчастіше розцінюють, як патогенетичний фактор розвитку ВХ у вагітних, починаючи з II триместру [24]. Крім того, на думку дослідників, в патогенезі розвитку ВХ у вагітних важливу роль має збільшення об'єму циркулюючої крові на 35-40% та збільшення венозного тиску в венах нижніх кінцівок через механічне стискання маткою нижньої порожнистої вени.

Існує думка стосовно патогенетично значущого посилення венозного застою в системі загальної клубової вени при низькому розташуванні та передлежанні плаценти [28].

Відомо, що приблизно у третини вагітних при обстеженні діагностуються прояви хронічної венозної патології, а сама вагітність значно підвищує ризики венозного тромбоемболізму. При цьому, динаміка клінічних проявів наростає і сягає 70% в III триместрі вагітності. Слід зазначити, що активація процесів згортання крові, венозний стаз, що виникають під час вагітності, залежать від генетичних факторів, наявності гіподинамії вагітної, маси плода. Спостерігається збільшення проактивних факторів згортання II, V, VII, IX, X [32].

Діабетичні виразки нижніх кінцівок і виразки, обумовлені ВХ, тісно пов'язані з місцевою активацією в рані CD18⁺ и CD68⁺ [236], фібриногену та протизапальних цитокінів (туморонекротичного фактора α , трансформуючого фактора росту 1 β , інтерлейкінів 1, 6, 8, 10) [268], судинного ендотеліального фактора росту, ендотеліальної оксидазотної синтетази, матриксних металопротеїназ [81,190], протеїнказ, 5-гідрокситриптамину (серотоніну) [189]. У 15% хворих на ВХ із цими процесами пов'язане запалення пахових лімфатичних вузлів [251].

Значну роль в формуванні трофічних ран відіграє оксид азоту, що в реакції з гідроксильними вільними радикалами утворює пероксид нітрату – вільний радикал, що безпосередньо призводить до тканинної деструкції та апоптозу [7,161]. Запальний процес в трофічній виразці підтримується за рахунок бактеріальної контамінації та колонізації, спричиненої наявністю забруднених некротичних тканин та струпу в рані. Також було доведено, що в хронічних виразках нижніх кінцівок значно знижується спроможність фібробластів до синтезу колагену I типу [7,106].

У формуванні варикозного розширення вен важливе значення належить процесам інсулінорезистентності. При ВХ існують прямі кореляційні зв'язки між концентраціями у крові інсуліну (INS) і С-пептиду (CP) [80]. Більшою мірою рівні INS та CP зростають у крові хворих на ЦД, особливо у чоловіків з надлишковою вагою, котрі ведуть малорухливий спосіб життя [247,279]. Рівень інсулінорезистентності (НОМА) при ЦД корелює з параметрами глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), CP та активності капсази-1 [276], а розвиток діабетичної нейропатії – з надлишковою масою тіла й гіперліпідемією [278]. Високі параметри фруктозаміну (FA) у крові є чинниками ризику розвитку діабетичної нефропатії [185], що насамперед стосується хворих чоловіків [197].

1.2. Варикозна хвороба і коморбідний цукровий діабет

Чинником ризику виникнення та несприятливого перебігу ВХ є коморбідний цукровий діабет (ЦД) [171], особливо у хворих похилого віку [132], який суттєво погіршує якість життя таких людей [222,244]. Співвідношення пацієнтів, котрі страждають на ЦД і ВХ, за одними даними складає 1:2 [173], а за іншими 2:1 [79]. Перебіг хронічних виразок шкіри гомілок взаємопосилюється наявністю ВХ і ЦД [206,211,212]. Вважається, що 20% від кількості хворих із трофічними виразками шкіри нижніх кінцівок внаслідок ВХ страждають на ЦД [103]. Причинами трофічних виразок у 70% спостережень є саме коморбідна патологія, обумовлена одночасно і ВХ, і ЦД [108,153]. ВХ і ЦД у одного хворого створюють часто непідйомне медико-соціальне навантаження на суспільство [133].

Існують гендерні клініко-патогенетичні особливості перебігу коморбідних ВХ і ЦД, але ці питання потребують свого подальшого

розв'язання [125,210]. Підкреслимо, що трофічні виразки внаслідок ВХ і ЦД проходять із розвитком мікроартеріовенозних нориць у $\frac{3}{4}$ від загальної кількості хворих [218]. ЦД підвищує периферичний судинний опір (ПСО), що вважається чинником ризику незагоєння ран при ВХ нижніх кінцівок [206].

За даними О.В.Синяченка та ін. [2017], серед хворих на ВХ нижніх кінцівок ЦД виявлений у 9% випадків, частіше у чоловіків і пацієнтів старших вікових груп на фоні атеросклерозу судин ніг (клубових, стегнових, гомілкових, підколінних артерій), що супроводжувалось частішим залученням у процес великої підшкірної вени та приустьовим її розширенням, преваліюванням тяжких класів венозної недостатності, значно гіршими результатами хірургічного лікування варикозу та частотою розвитку ускладнень. Ефективність ендовенозної абляції судин через чотири тижні після її проведення поступається такій у групі без ЦД, при цьому рівень глікемії зворотно корелює з показником поверхневого натягу венозної крові, які мають прогностичну значущість у контексті подальших лікувальних заходів [49].

Слід відзначити, що при ВХ на ефективність лікування трофічних виразок коморбідний ЦД чинить незначний вплив [170]. У хворих на ВХ із вираженою венозною недостатністю (клас С6) на фоні ЦД рекомендується склерооблітерація судин [191], а методами вибору лікування вважаються ЕВЛА і ЕВХА [153].

1.3. Мікроелементоз у патогенезі варикозної хвороби і цукрового діабету 2 типу

В останні десятиліття ВХ стала розглядатися як порушення мікроелементозу есенціальних (життєвонеобхідних) мікроелементів [210].

Було показано, що у патогенезі ВХ певну роль грають накопичення в ураженій стінці судини Mn и Si. Особливого значення у формуванні виразок шкіри при ВБ надають Mn и Zn. Sr у венозній стінці визначає активацію судинного ендотеліального фактора росту, що бере участь у патогенезі ВХ [166,190], Cu, Fe і Zn визначають іннервацію венозної стінки й ендотеліальну функцію судин [167,249], Co і Cr впливають на локальні васкулярні імунні процеси [250].

C.Butnaru et al. [2008], W.Krzyściak et al. [2010] встановили в варикозних венах зростання рівнів Cu і Zn, які сприяють пероксидації ліпідів у судинній стінці, а дефіцит таких мікроелементів пригнічує активність основного ферменту антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази, що продемонстровано на ліофілізованих і гомогенізованих венах після флебектомії. Вміст цих металів підвищується у зонах уражених венозних клапанів [163]. Трофічні виразки шкіри гомілок, обумовлені ВХ, супроводжуються збільшенням у сироватці крові концентрації Zn у 9 разів і Cu на 84% [92,209].

Накопичення у венозній стінці при ВХ іонів Fe сприяє посиленому місцевому синтезу продуктів перекисного окиснення ліпідів і формуванню флебітів [163,81], викликає протеолітичну активацію матриксних металопротеїназ і фактора коагуляції XIII, який модернізує судинну стінку та процеси ангіогенезу [128]. При цьому макрофаги збільшують продукцію протизапальних цитокінів, що підсилюють синтез молекул клітинної адгезії в ендотелії венул і міграцію лейкоцитів у паравазальний інтерстицій. Транспорт макрофагами іонів Fe створює умови для накопичення даного мікроелемента у шкірі. У гіперферумних тканинах відкладається гемосидерин, накопичуються Т-лімфоцити, замість того, щоб підлягати апоптозу. У цих процесах при ВХ беруть участь імунний інтерфероновий ланцюг, активація індукцибельної оксидазотної синтетази і

капсази, а стимульовні кератиноцити шкіри починають продукувати хемокіни, що притягують Т-клітини, і це кінець кінцем завершується утворенням виразок шкіри [226].

Для ЦД також характерний мікроелементоз із дисбалансом в організмі Co, Cr, Mn, Se, Zn [93]. Було показано, що у тканинах експериментальних тварин із ЦД накопичуються такі мікроелементи, як Co, Cr, Se, Zn [83]. Cr, Mn, Se и Zn вважаються мікроелементами, пов'язаними з розвитком ЦД та його ускладнень [83,84]. У варикозних венах хворих на ЦД білки зв'язуються з антиоксидантним мікроелементом Se у селенопротеїни (лінії клітин Gpx1, Gpx4, TXNRD1, TXNRD2, SELENOF) – компонент амінокислоти селеноцистеїну [230]. Селенопротеїни при ВХ і ЦД можуть володіти значною антиоксидантною дією у судинних стінках [134].

Отже, вивчення порушень мікроелементозу необхідне для глибшого розуміння патогенезу ВХ.

1.4. Ендовенозна лазерна абляція і ендовенозна хімічна абляція у лікуванні варикозної хвороби

Пов'язані зі способом життя рекомендації для профілактики ВХ включають запобігання тривалому вертикальному статичному положенню та сидячому способу життя, інтенсифікацію фізичних вправ, виключення рестриктивного одягу та схуднення гладких людей [18,147]. Немедикаментозне лікування хворих на ВХ здійснюється шляхом підвищеного положення кінцівки, дотримання дієти з обмеженням гострої їжі, цупкого бинтування гомілок [168]. При ВХ широко використовуються методи компресійної (стискаючої) терапії [248].

Основне завдання в лікуванні пацієнтів з хронічною венозною недостатністю полягає в усуненні вертикального рефлюксу крові в системі підшкірних та перфорантних вен [25]. Метою цих методів є запобігання прогресуванню захворювання, загоєння трофічних ран та запобігання їх рецидиву (класи C5, C6 за CEAP).

До хірургічних методів лікування ВХ належать склеротерапія, кріострипінг, лігування перфорантів, флебектомія, ендовазальні лазерна та радіочастотна абляція, які об'єднуються поняттям «інтервенційна терапія» [50,59,60,61,275]. У різних країнах світу проводяться дослідження щодо порівняльної оцінки ефективності та вартості окремих методів хірургічного лікування ВХ [94].

У деяких лікувальних закладах Земної кулі основними методами лікування ВХ великої підшкірної вени залишаються лігування сафенофеморального з'єднання та флебектомія [194]. Існує думка, що ці підходи серед оперативних заходів при ВХ дозволяють значно зменшити кількість реваскуляризацій після виконаних ендовенозна лазерна абляція (ЕВЛА) і ендовенозна хімічна абляція (ЕВХА), але останні мають перевагу в контексті косметичних результатів [273]. Передбачається, що у майбутньому буде зростати частота використання ЕВЛА і ЕВХА [142], оскільки наявні їхня висока ефективність, відносно невелика кількість ускладнень і швидке відновлення повсякденного життя хворих у ранньому післяопераційному періоді [38]. Тепер 64% від кількості лікарів при ВХ надають перевагу традиційній флебектомії, 24% - ЕВЛА, 6% - радіочастотній абляції і 3% - ЕВХА [277].

ЕВХА набула широкого використання в лікуванні ВХ, ускладненої трофічними виразками ніг. При цьому, ефективність пінної ехосклеротерапії сягає 90%, при цьому повна оклюзія підшкірної вени з

усуненням рефлексного кровотоку спостерігають в більшості пацієнтів [102].

Широке використання ендолюмінальної лазерної енергії при ВХ почалося з кінця 90-х років минулого століття, а подальші дослідження довели високу ефективність та безпеку такого методу лікування поверхневої венозної недостатності [192]. Приблизно 15% варикозних вен пов'язані з неспроможністю сафенопопліатеального з'єднання, а методом вибору лікування саме вважається ЕВЛА [193]. ЕВЛА зараз є методом лікування ВХ першої лінії [44,45,47,241], на частку якої у деяких регіонах припадає половина від загальної кількості методів лікування таких хворих [180], до того ж кількість цих пацієнтів повсюди збільшується [214].

Лікування перфорантів тепер скоротилося до 2%, зменшилася на $\frac{1}{4}$ кількість таких хірургічних спеціалізованих центрів [164]. Лазерна абляція замінила відкриту хірургію у зв'язку з безпекою, високою ефективністю та кращими косметичними результатами [259]. ЕВЛА є найефективнішим і безпечним методом для людей похилого віку [200], порівняно з флебектомією відрізняється кращим пригніченням післяопераційного больового синдрому, меншою кількістю кровотеч, гематом і ранових інфекцій [192]. До чинників ризику незадовільних результатів лазерної коагуляції є звивистий хід стовбура вени і варикоз у більш дистальній частині гомілки [196].

Самі пацієнти надають перевагу ЕВЛА і ЕВХА, а з урахуванням соціально-економічної точки зору пріоритет має лазерна коагуляція [35,184]. Формування реканалізацій, які потребують повторної ЕВЛА, складає близько 7%. Вважається, що формування реканалізацій найтісніше пов'язане з енергією лазерного випромінювання на площину інтими вени [175]. Підкреслимо, що реваскуляризація визначається наявністю тромбів у цільовій судині на попередніх етапах перебігу патологічного процесу. За

кордоном усе частіше використовується термін «неоваскуляризація» з новим ангиогенезом на місці раніше виконаних лігатур або термо- і хімічної абляції [114].

Для лікування «сітчастих» або «павутинних» вен (із діаметром менше 200 μm) зазвичай використовується комбінована ЕВЛА з ЕВХА [44,45]. Ізольована (самостійна) склеротерапія є методом вибору лікування не тільки хворих із «павутинними шкірними венами», а й для впливу на вени-перфоранти [270; 86]. При пінній склеротерапії повітря зміщується з рідким склеросантом, що дозволяє після введення у варикозну вену закрити її просвіт у 80-90% випадків на 3 роки [82]. ЕВХА, як додатковий метод впливу при ЕВЛА, постійно використовується у 46% закладів, періодично – у 27% і не виконується також у 27%, а для сітчасто-павутинного типу варикозу – відповідно у 30%, 38% і 32% [214]. Частіше застосовують полідоканол (полідокасклерол) [44,45,51]. Слід підкреслити, що частота реканалізацій після ЕВЛА+ЕВХА і без паралельної склеротерапії мало відрізняється між собою [280].

Дефекти системи перфорантних вен є чинниками ризику розвитку ВХ у жінок після багатьох вагітностей, у людей похилого віку, а також формування тромбозу глибоких вен, венозної гіпертензії та шкірних виразок [37,111]. Оклюзія та нормальне функціонування перфорантних вен – ключ до успіху високої ефективності хірургічних методів лікування ВХ [160]. Основним способом лікувальних заходів при змінених перфорантних венах є ЕВХА [143,164], яка виконується з використанням денатураторів білків тетрадецилсульфату натрію, моруату натрію, етоксисклеролу [91]. У результаті такого хімічного впливу гине судинний ендотелій, відбувається проліферація фібробластів, що кінець кінцем веде до тромбозування з облітерацією просвіту та склерозуванню вени, при цьому пінна (повітряна) склеротерапія переважає за ефективністю рідинну

[146]. ЕВХА дає добрі результати у 98% випадків, але через 20 місяців у 20% спостережень може розвиватися рецидив некомпетентності вени-перфоратора [82]. Щоб мінімізувати ризик тромбозу глибоких вен, склерозувальний препарат слід уводити на відстані 10-15 мм до глибокої венозної системи, що, зокрема, запобігає розвитку системних тромбоемболічних ускладнень [46,47,201], хоча не дозволяє уникнути гіперпігментації шкіри [82].

Видалення перфоративів достатньо широко проводиться ЕВЛА і ЕВХА [70,119], але бувають випадки недостатньої ефективності процедур внаслідок поганого впливу на ендотеліюцити вен [111]. Перевага належить комбінованому використанню променевого і хімічного методів абляції [87,199], при цьому склеротерапія часто вважається додатковим впливом до ЕВЛА [136]. Після таких впливів практично зникли випадки пошкодження нервів, тяжкі гематоми й інфекційні процеси у паховій ділянці, значно покращилась якість життя в ранньому післяопераційному періоді [263,264], що пов'язано з явно більшим пригніченням больового синдрому [259]. Підкреслимо, що успішність лікування хворих ізольованою ЕВХА поступається результатам традиційній флебектомії та ЕВЛА [255], особливо стосовно частоти реваскуляризації великої підшкірної вени [259,113]. Вважається, що загальна ефективність ізольованої ЕВЛА > флебектомії > ЕВХА [156,265].

Слід відзначити, що у США більшість пацієнтів, які страждають на ВХ, з фінансової точки зору воліють тривало користуватися еластичними панчохами (такий паліативний підхід майже у 3 рази дешевше склеротерапії) та відмовляються від радикальних хірургічних втручань, навіть набагато ефективніших, методів лікування [77]. У ¼ від кількості таких хворих за дворічний період має місце прогресування патологічного процесу, що кінець кінцем потребує оперативного лікування [205]. Разом із

тим, приблизно 35% від кількості таких хворих через 1-2 роки після того чи іншого хірургічного лікування необхідні повторні операції [123]. Через 5-10 років знову оперувати треба 25-70% пацієнтів, які спостерігалися [89,116]. Додаткові методи оперативних втручань підвищують пропорційно кількість ускладнень [262].

Відзначимо, що виражений набряковий синдром ніг і тяжкий перебіг шкірних виразок часто диктують необхідність проведення оперативного лікування з різними підходами у декілька етапів впливу [5,22,118]. Дещо неочікуваною виявилась достатньо висока частота випадків повторних операцій після ЕВЛК і ЕВХА [168]. Щоправда, у зазначених спостереженнях іноді відсутня вказівка на принциповий факт – повторні операції виконувались на попередніх венах або на інших.

P.Uruski et al. [2017] провели порівняльну оцінку впливу ЕВЛА і флебектомії за Бебкокком на стан ендотеліальної функції судин, прооксидантні й секреторні властивості ендотеліоцитів. У розробку не були включені хворі з тромбоемболічними ускладненнями та наявністю коагулопатій. ЕВЛА виконували при осьовому лазерному промені з $\lambda=810$ нм і потужністю 60-100 Дж/см. Дослідження проводили за добу до операції (перший етап А) та через 6 днів після хірургічного втручання (другий етап Б). Використовували сироватку крові й культуру ендотеліальних клітин із пупкової вени. Обидві групи сироваток співставляли відносно концентрації у сироватці крові чотирьох протизапальних цитокінів – трансформуючого фактора росту $\beta 1$, туморонекротичного фактора α та інтерлейкіну-6, діяльність яких була пов'язана з пригніченням проліферації ендотеліоцитів, стимуляцією клітинного апоптозу й окислювального кисневого напруження. Дослідження показало, що сироватка від пацієнтів із перенесеною ЕВЛА

порівняно з параметрами при флєбектомії, містить нижчу концентрацію трансформуючого фактора росту $\beta 1$, у той же час концентрації протизапальних цитокінів в обох групах обстежених мало відрізнялись між собою. Отримані дані свідчать про великий позитивний вплив ЕВЛА на процеси ендотеліальної функції судин, що проявляється відновленням співвідношення рівнів вазодилататорів і вазоконстрикторів у крові [174,252].

Відомо, що тромботичні ускладнення хірургічних методів лікування ВХ тісно пов'язані з ендотеліальною дисфункцією судин [174], хоча при цьому відзначається й певна роль механічного пошкодження ендотелію [32]. При цьому процедура ЕВЛА безпечніша [76,252]. Експерименти показали, що ЕВЛА більш сприятлива для ендотеліальних клітин, ніж флєбектомія, оскільки сироватка, отримана від пацієнтів, які підлягали променевій процедурі, зменшувала апоптоз та окислювальне напруження. Цей факт покращення функції ендотеліальних клітин на фоні лазерної абляції вен має особливе значення відносно розповсюдження патологічного процесу на інші, незмінені судини. Позитивний вплив ЕВЛА відбивають зсуви молекул клітинної адгезії [223].

Існує цілий ряд наукових публікацій, у яких показана перевага в ефективності ізольованої (самостійної) ЕВЛА над ЕВХА [177,152,253], але перший метод має більші ризики ушкодження паравенозних м'яких тканин і/або нервів [184,245].

Шапринський В.О. та ін. [2021] в своєму дослідженні підтвердили ефективність термічних методів абляції варикозно змінених вен. Зазначено, що нетермічні методи абляції вени є перспективними та потребують подальшого дослідження [65].

ЕВЛА доводить свою ефективність в лікуванні ускладнених трофічними виразками форм ВХ (клас С6 за CEAP). Даний метод дозволяє

досягти загоєння трофічних ран впродовж 1-2 місяців, а майже в усіх пацієнтів спостерігається повна облітерація варикозної вени [64,66]

В літературі згадуються п'ятирічні результати лікування варикозної хвороби із застосуванням виключно механохімічної абляції. При цьому, автор зазначає що в 79% не було виявлено патологічного рефлюксу крові підшкірними венами, а також в усіх випадках мало місце значне покращення якості життя пацієнтів [246].

Питання післяопераційного рецидиву ВХ гостро стоїть перед оперуючими хірургами. За даними літератури частота рецидиву ВХ складає від 20 до 65% випадків [139,242]. Останнім часом ряд авторів поділяє післяопераційний рецидив варикозної хвороби на так званий анатомічний (часто безсимптомний) та клінічний варіанти [22,52].

Оскільки визначення рецидиву та критерії його оцінки відрізняються в різних дослідженнях, очевидно, що частота рецидивів буде значно залежати від суворості критеріїв, застосованих при оцінці. [242]

Існує думка, що частота виникнення рецидиву ВХ не залежить від методу лікування та лишається приблизно однаковою. При цьому, малоінвазивні методики лікування дозволяють зменшити травматизм та кількість післяопераційних ускладнень [96,181,242,270].

За даними досліджень в частоті рецидиву ВХ певну роль відіграють технічні аспекти, а саме довжина хвилі лазерного випромінення та тип світловода, що використовується хірургом. Дещо менший відсоток рецидиву ВХ спостерігали у пацієнтів, яким проводилася ЕВЛА при довжині хвилі 1470 нм та застосовувався радіальний тип світловода [68].

Важливу роль в попередженні рецидиву ВХ відіграє повноцінне перед та інтраопераційне ультразвукове ангіосканування, що дає змогу виявити такі причини післяопераційних невдач, як неспроможність клапанного апарату перфорантних вен, додатковий сафеновий стовбур та

інші. Окрім цього ультразвукова доплерографія є обов'язковою і в післяопераційному періоді для виявлення рефлексного кровотоку раніше інтактними судинами [25]

1.5. Ускладнення ендовенозної лазерної абляції і ендовенозної хімічної абляції при лікуванні варикозної хвороби

Найтяжчими побічними діями ендовенозної терапії ВХ є тромботичні ускладнення, які спостерігаються у 0,3-1,9 % випадків. При цьому, даний показник має тенденцію до зростання з плином часу, перевищуючи 3% при спостереженні впродовж 7 діб [144,154,159,178,186]. До побічних дій абляції вен належать гіперпигментація шкіри та ліподерматосклероз [1,277]. Ранні післяопераційні ускладнення у групі ЕВЛА характеризувались явищами парастезії в 39 – 44% від кількості прооперованих кінцівок, геморагіями у 19 – 28%, поверхневими опіками у 5%, поверхневим флебітом у 1%. Через 6 тижнів кількість парастезій і геморагій зменшилась у 10 разів, а до 6 місяців перелічені ускладнення повністю проходили [109]. Гіперпигментація за ходом варикозної вени, що підлягала ЕВЛК спостерігається приблизно в 4% випадків [1]. Усі ускладнення були викликані прямими тепловими ефектами променів лазера. Після ЕВЛА біль за ходом вени і ущільнення м'яких тканин нижніх кінцівок спостерігали у 30-60% випадків [234,196]. Частота таких ускладнень лазерної коагуляції зокрема пов'язана з використаною довжиною випромінювання (від 810 нм до 1940 нм) [154]. Доведена безпечність застосування довжини хвилі від $\lambda=1470$ нм до 1940 нм та радіальних світловодних волокон [137,154,260].

Крім довжини хвилі променя лазера, серед чинників ризику післяопераційного тромбозу обговорюються стать і вік хворих, клас венозної недостатності та діаметр судини, що підлягає абляції [98,224]. Зокрема ускладнення ЕВЛА обумовлені утворенням лазерної гіпоксії, індукованої фактором ангіогенезу HIF1 α та судинним ендотеліальним фактором росту [122].

ЕВХА, з одного боку, належить до найменш небезпечних інтраваскулярних методів лікування ВХ, а, з іншого боку, добре відомі тяжкі ускладнення такого лікування (наприклад, у вигляді мозкового інсульту та газової емболії легеневої артерії) [140]. До ускладнень склеротерапії після використання 1% етоксисклеролу (полідоканолу, лаурету-9) належать: кровотеча, виражений больовий синдром за ходом вени, тромбофлебіт, алергічний дерматит, телеангіектазії, інфіковані місця ін'єкції склеросанту, гіперпігментація шкіри, її некроз, тромбоз глибоких вен [182]. На розвиток виразок після ЕВХА впливають професійна майстерність хірурга-флеболога (внутрішньоартеріальна ін'єкція, утворення надмірного тиску в поверхневій вені з виникненням ретроградної течії в капілярну систему) і чинники, які залежать від самого склерозанта [100,221]. Клініко-експериментальні дослідження показали зворотний зв'язок частоти ускладнень із діаметром цільової вени і прямі взаємовідносини зі ступенем в'язкості венозної крові [110]. Скоротити кількість ускладнень ЕВХА може додаткове застосування ферменту гіалуронідази з додаванням вазодилатора нітрогліцерину [135]. Зазначається, що частота і важкість ускладнень після ЕВХА залежить від методу введення і концентрації полідоканолу, що вводився [19].

Повідомляється, що гіперпігментація, яка зберігається більше 6 місяців, має частоту до 7,5%. Гіперпігментація, що зберігається протягом

більше ніж 1 року після лікування полідоканолом 1%-3% для стовбурових вен, має частоту від 8,1% до 17,5% [86].

Прилад «ClariVein» (США) дозволяє прицільно через катетер підводити склерозувальний агент, який викликає денатурацію білка, руйнування судинного ендотелію й ендолюмінальний фіброз [157,176,195], при цьому можна уникнути вираженого больового синдрому, розвитку гематом, ушкодження артеріальних судин, ущільнення периваскулярних тканин і травмування рухового нерва [256]. Порівняно з ЕВЛА констатується менший ступінь больового синдрому і більш швидке відновлення функцій кінцівок [241,148], відсутність серйозних тромботичних (тромбоемболічних) ускладнень [256,261].

Зазвичай усі методи інтервенційного впливу при ВХ відносно добре переносяться, не викликають серйозних ускладнень [176,181,245], істотно підвищують якість життя й нерідко дозволяють відновити працездатність хворих [168]. Вищесказане стосується і хворих із вираженими класами венозної недостатності [129,138,183].

Таким чином, на сьогоднішній день залишаються не до кінця вивченими питання впливу цукрового діабету на варикозну хворобу, роль статевого деморфізму, не оцінений стан вуглеводного обміну і мікроелементозу в патогенезі варикозної хвороби. Не проведена порівняльна оцінка різних методів лікування варикозної хвороби у пацієнтів з коморбідним цукровим діабетом.

Матеріали цього розділу висвітлені в роботах автора [62, 63]

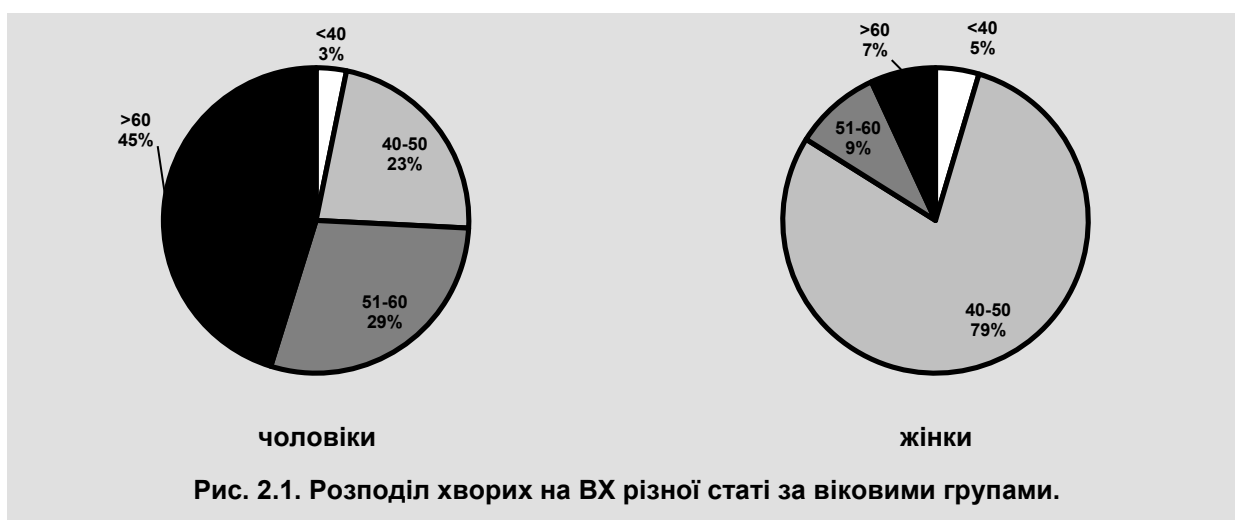
РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика обстежених хворих

Обстежені хворі знаходились в хірургічному відділенні Центральної міської лікарні м.Гайворон Кіровоградської області. У розробку не включені пацієнти з С1 класом варикозної хвороби (ВХ), з 1-м типом діаметра стовбура цільової вени (DV) та цукровим діабетом (ЦД) типу 1.

Під спостереженням знаходились 162 пацієнти з ВХ у віці від 31 до 72 років (у середньому $49,5 \pm 0,61$ років). Серед цих хворих були 31 (19,1%) чоловік і 131 (80,9%) жінка, відповідно у віці $56,6 \pm 1,68$ років і $47,8 \pm 0,55$ років. Таким чином, співвідношення чоловіків і жінок склало 1:4, а чоловіки у середньому виявились вірогідно старше на 9 років ($t=6,27$, $p<0,001$).



У віці до 40 років були 7 (4,3%) хворих на ВХ, 41-50 років – 111 (68,5%), 51-60 років – 21 (13,0%), старше 60 років – 23 (14,2%). Розподіл

пацієнтів різної статі за віковими групами відображено на рис. 2.1. Якщо 74% від кількості чоловіків були у віці >50 років, то 84% жінок ≤50 років ($\chi^2=335,66$, $p<0,001$).

Таблиця 2.1

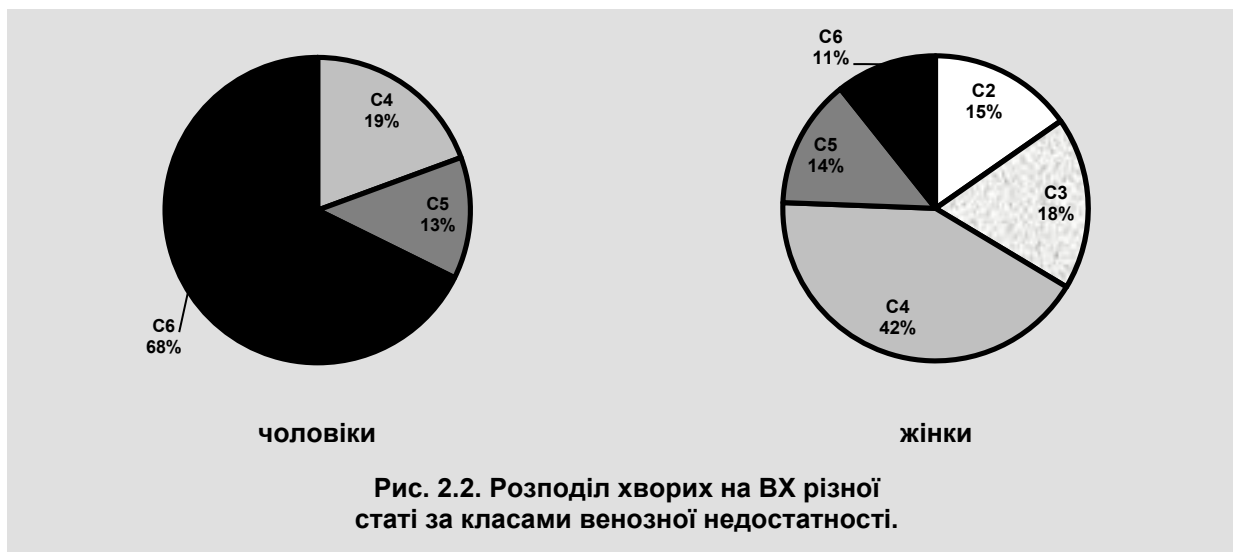
Розподіл хворих на ВХ різної статі за перебігом ВХ

Ознаки	Стать хворих				Відмінності груп	
	чоловіки (n=31)		жінки (n=131)			
	абс.	%	абс.	%	χ^2	p
1	15	48,4	5	3,8	46,02	<0,001
2	7	33,6	14	10,7	3,14	0,076
3	-	-	15	11,5	3,91	0,048

Примітка. 1 – перенесений флеботромбоз, 2 – пригирлове розширення цільової вени, 3 – нерівний хід стовбура цільової вени.

Рандомізування пацієнтів із ВХ виконували за діаметром уражених вен на два типи – 1-й з $DV<4$ мм, для якого здебільшого характерні набряклість кінцівок, гіперпігментація шкіри та наявність виразок, і 2-й тип з $DV\geq 4$ мм [Radhakrishnan N. et al., 2018]. У всіх випадках мав місце 2-й тип. За класифікацією CEAP (Clinical Etiology Anatomy Pathophysiology) пропонується розподіл хворих на ВХ за ступенем венозної недостатності також на два типи – помірний (C1-C3) і виражений (C4-C6) [Kavousi Y. et al., 2018]. Останній нами встановлений у 118 (72,6%) обстежених хворих. Діаметр стовбура цільової вени (DV) дорівнював $6,4\pm 0,16$ мм, до того ж, у групі чоловіків він виявився вірогідно більшим (відповідно $7,9\pm 0,40$ мм і $6,0\pm 0,16$ мм ($t=5,01$, $p<0,001$)).

20 (12,4%) хворих перенесли венозний тромбоз, ще 21 (13,0%) пацієнт мав пригирлове розширення, у 15 (9,3%) – нерівний хід стовбура. Остання ознака перебігу ВХ у чоловіків була відсутньою, а кількість перенесених флеботромбозів була у 12,7 раза більшою ($\chi^2=46,02$, $p<0,001$), що приведено у табл. 2.1.



Як видно з рис. 2.2, тяжкість перебігу ВХ у чоловіків була більшою, а С5-С6 класи венозної недостатності відзначені у 3,3 раза частіше, ніж у групі жінок, при цьому класи С2-С3 були відсутні ($\chi^2=349,45$, $p<0,001$). Якщо середні показники класу венозної недостатності у жінок склали $3,9\pm0,10$ у.о., то у чоловіків – на 41% вище ($t=7,35$, $p<0,001$).

Коморбідний ЦД типу 2 знайдений у 23 (14,2%) хворих (основна група), зокрема у групі чоловіків із ВХ у 5,5 раза частіше (відповідно у 41,9% і 7,6% випадків; $\chi^2=24,21$, $p<0,001$). Ці дані відображені у табл. 2.2 і на рис. 2.4 і 2.5.

Серед іншої супутньої патології ішемічна хвороба серця діагностована у 14 (8,6%) спостереженнях, первинна (есенціальна) артеріальна гіпертензія – у 23 (14,2%), гонартроз – у 25 (15,4%), хвороби

органів травлення (хронічні холецистит, панкреатит, гастродуоденіт, коліт, пептичні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки) – у 27 (16,7%), хвороби органів дихання (хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень, саркоїдоз легень) – у 8 (4,9%), хронічні гепатити – у 13 (8,0%), хронічна хвороба нирок (сечокам'яна хвороба, первинний хронічний пієлонефрит і гломерулонефрит) – у 11 (6,8%), хвороби щитовидної залози (еутиреїдний зоб, аутоімунний тиреоїдит, первинна мікседема) – у 9 (5,6%).

Таблиця 2.2

Частота супутньої патології у хворих на ВХ різної статі

Ознаки	Стать хворих				Відмінності груп	
	чоловіки (n=31)		жінки (n=131)			
	абс.	%	абс.	%	χ^2	p
1	10	32,3	4	3,1	27,08	<0,001
2	16	51,6	7	5,3	44,05	<0,001
3	12	38,7	13	9,9	15,92	<0,001
4	6	19,4	21	16,0	0,20	0,655
5	7	22,6	1	0,8	25,42	<0,001
6	1	3,2	2	9,2	1,20	0,274
7	2	6,5	9	6,9	0,10	0,934
8	1	3,2	8	6,1	0,39	0,534

Примітка. 1 – ішемічна хвороба серця, 2 – первинна артеріальна гіпертензія, 3 – гонартроз, 4 – хвороби органів травлення, 5 – хвороби органів дихання, 6 – хронічні гепатити, 7 – хронічна хвороба нирок, 8 – хвороби щитовидної залози.

Чоловіки відрізнялись частішою ($p < 0,001$) наявністю ішемічної хвороби серця ($\ln 6,95$; $\chi^2 = 28,08$), артеріальної гіпертензії ($\ln 6,88$; $\chi^2 = 44,05$), гонартрозу ($\ln 5,97$; $\chi^2 = 15,92$), хвороб органів дихання ($\ln 7,95$; $\chi^2 = 25,42$).

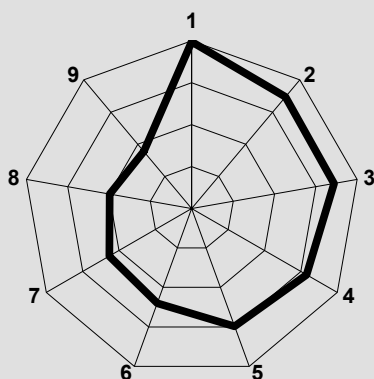


Рис. 2.4. Відмінності частоти окремих супутніх захворювань ($\ln$ %) у хворих на ВХ чоловіків порівняно з жінками, показники яких прийняті за 100%.

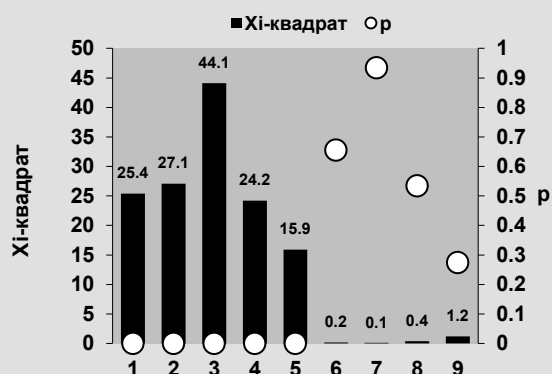


Рис. 2.5. Вірогідність відмінностей частоти окремих супутніх захворювань (χ^2 , p) у хворих на ВХ різної статі.

Примітка. 1 - хвороби органів дихання, 2 – ішемічна хвороба серця, 3 – артеріальна гіпертензія, 4 – ЦД, 5 – гонартроз, 6 – хвороби системи травлення, 7 – хронічна хвороба нирок, 8 – хвороби щитовидної залози, 9 – хронічні гепатити.

Кардіоваскулярні показники при ВХ були наступними: середній артеріальний тиск (АТ) – $106,7 \pm 0,93$ ммНг, систолічний об'єм (СО) – $75,2 \pm 0,32$ мл, периферичний судинний опір (ПСО) – $2,7 \pm 0,06$ дин $\times$ с $\times$ см $^{-8}$, судинний вегетативний індекс (ВІ) – $12,7 \pm 0,56$ у.о.

Таблиця 2.3

**Кардіоваскулярні показники у хворих на ВХ різної статі
(M±SE)**

Показники	Стать хворих		Відмінності груп	
	чоловіки (n=31)	жінки (n=131)	t	p
АТ, ммHg	114,2±2,93	105,0±0,86	4,08	<0,001
СО, мл	75,2±0,89	75,3±0,34	0,11	0,912
ПСО, дин×с×см ⁻⁸	2,5±0,12	2,7±0,07	1,37	0,173
ВІ, у.о.	19,2±0,95	11,1±0,59	6,22	<0,001

Як видно із табл. 2.3, у чоловіків відзначені вірогідно вищі значення АТ на 9% (t=4,08, p<0,001) і ВІ на 73% (t=6,22, p<0,001).

Таблиця 2.4

**Ступінь впливу статі й віку хворих
на клінічні ознаки перебігу ВХ**

Ознаки	Характер впливу			
	стать		вік	
	BF	p	BF	p
Клас ВХ	7,73	<0,001	5,56	<0,001
DV	5,42	<0,001	5,20	<0,001
Перенесений флеботромбоз	2,95	0,088	1,84	0,177
Пригирлове розширення цільої вени	3,17	0,077	21,22	<0,001
Нерівний хід стовбура цільової вени	3,66	0,057	8,45	0,004

За даними багатофакторного дисперсійного аналізу Уїлкоксона-Рао, стать і вік хворих на ВХ впливають на інтегральні ознаки перебігу ВХ (відповідно $WR=29,09$, $p<0,001$ і $WR=15,26$, $p<0,001$). Як свідчить аналіз Брауна-Форсайта, стать пацієнтів чинить вплив на клас венозної недостатності ($BF=7,73$, $p<0,001$) і DV ($BF=5,42$, $p<0,001$), а вік – на клас ВХ ($BF=5,56$, $p<0,001$), DV ($BF=5,20$, $p<0,001$), пригирлове розширення ($BF=21,22$, $p<0,001$) і хід стовбура ($BF=8,45$, $p=0,004$) цільової вени, що приведено у табл. 2.4.

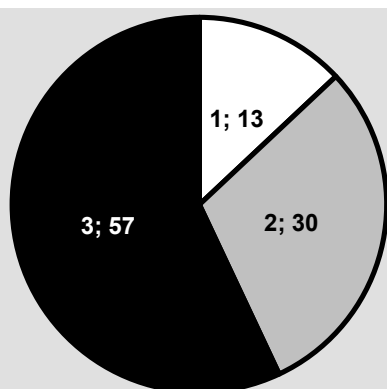


Рис. 2.6. Розподіл хворих на ВХ за тяжкістю перебігу коморбідного ЦД.
Примітка. Форма ЦД: 1 – легка, 2 – середньої тяжкості, 3 – тяжка.

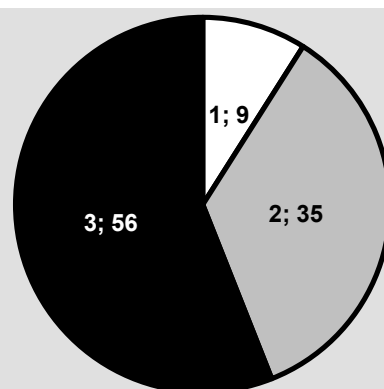


Рис. 2.7. Розподіл хворих на ВХ за ступенем компенсації вуглеводного обміну.
Примітка. Фаза ЦД: 1 – компенсації, 2 – субкомпенсації, 3 – декомпенсації.

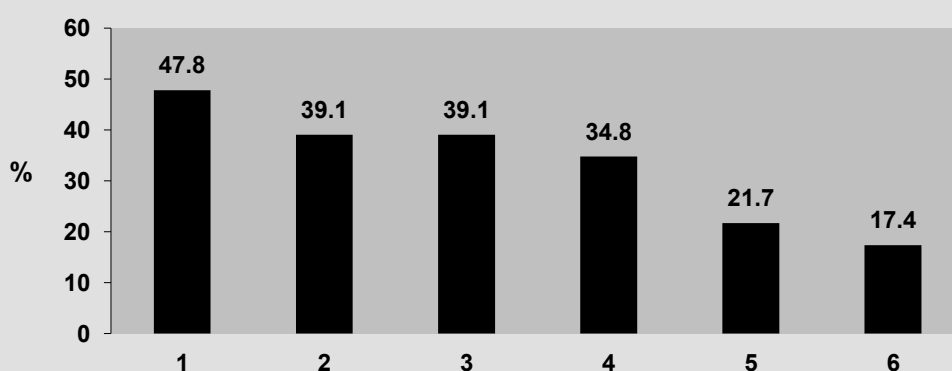
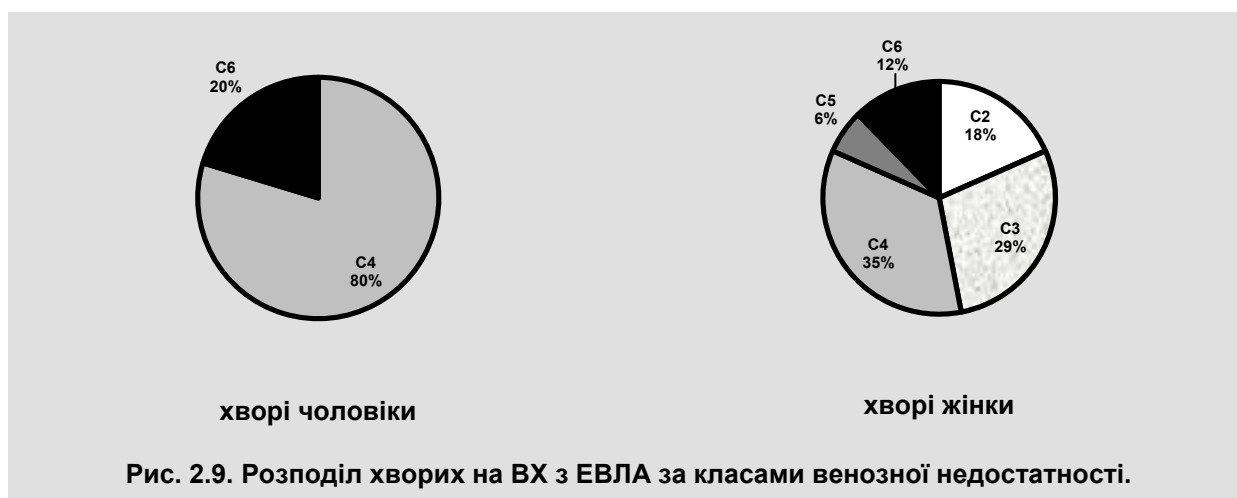


Рис. 2.8. Частота ускладнень коморбідного ЦД у хворих на ВХ (%).
Примітка. 1 – макроангіопатія, 2 – ретинопатія, 3 – артропатія, 4 – нейропатія, 5 – енцефалопатія, 6 – нефропатія.

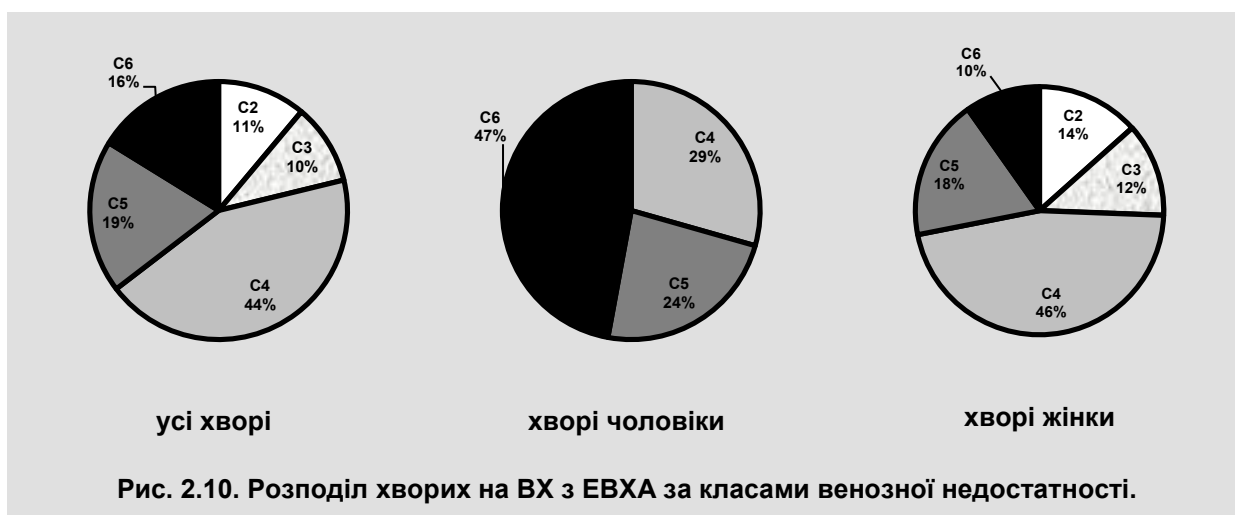
Як видно на рис. 2.6-2.8, легка форма ЦД діагностована у 3 (13,0%) хворих, середньої тяжкості – у 7 (30,4%), тяжка форма – у 13 (56,5%), фаза компенсації ЦД установлена у 2 (8,7%) спостереженнях, субкомпенсації – у 8 (34,8%), декомпенсації – у 13 (56,5%). Серед ускладнень ЦД макроангіопатія мала місце в 11 (47,8%) випадках, ретинопатія й артропатія – відповідно у 9 (39,1%), нейропатія – у 8 (34,8%), енцефалопатія – у 5 (21,7%), нефропатія – у 4 (17,4%).

Усі хворі на ВХ були розподілені на дві групи залежно від методу виконаної лікувальної внутрішньовенної абляції цільових судин – із лазерною (ЕВЛА) 63 особи й хімічною (ЕВХА) 99 осіб. 1-у групу складали 14 чоловіків (22,2%) і 49 жінок (77,8%) у віці відповідно $58,4 \pm 2,39$ років і $47,8 \pm 0,69$ років ($t=5,89$, $p<0,001$), а 2-у – 17 чоловіків (17,2%) і 82 жінки (82,8%) у віці $55,1 \pm 2,37$ років і $47,8 \pm 0,79$ років ($t=3,59$, $p=0,001$).



Ендовенозну лазерну абляцію (ЕВЛА) виконували за допомогою апарата «Фотоніка-Ліка-Хірург» (Україна) та виконанням паравазальної «подушки» розчином Кляйна за допомогою помпи для тумесцентної анестезії під ультразвуковим контролем. Усього ЕВЛА виконана перманентно на 56 нижніх кінцівках.

Склеротерапію при ендовенозній хімічній абляції (ЕВХА) виконували введенням етоксисклеролу (Лауромакрогол 400). Етоксисклерол є 0,5-3% розчином полідоканолу (добова доза не перевищувала 2 мг/кг маси). ЕВХА ми не використовували при поверхневому тромбофлебіті з повною непрохідністю глибоких вен стегна і гомілки, хворобах системи дихання та ішемічної хвороби серця з хронічною серцевою недостатністю більше, ніж 2А стадії, за наявності діабетичної нефропатії, а критерієм виключення для ЕВЛА були пацієнти з наявністю діабетичної енцефалопатії.



У випадках ЕВЛА середній клас венозної недостатності був $5,9 \pm 0,14$ у.о. (балів) у групі чоловіків і $3,7 \pm 0,17$ у.о. у жінок ($t=6,57$, $p<0,001$), тоді як при ЕВХА – відповідно $5,2 \pm 0,21$ у.о. і $4,0 \pm 0,12$ у.о. ($t=4,12$, $p<0,001$). Розподіл хворих за класами ВХ серед тих, хто отримував ЕВЛА і ЕВХА, приведено на рис. 2.9 і 2.10. Перенесений венозний тромбоз у групі чоловіків, у яких виконана ЕВЛА, зустрічався у 39,3 раза частіше ($\chi^2=41,36$, $p<0,001$), ніж у жінок, а серед пацієнтів із проведеною ЕВХА – у 4,8 раза ($\chi^2=6,59$, $p=0,010$).

Усім хворим ЕВЛА виконували під місцевою тумесцентною анестезією (лідokaїн + адреналін + сода). У 76 % хворих використовували торцевий тип світловода, а в 24 % - застосовували радіальний тип.

Фонова медикаментозна терапія складалася з препаратів діосміну (детралексу по 1000 мг/доб або флебодії по 600 мг/доб), гелю ліотромба-1000, антиагреганта клопидогрелю (лістабу) по 75 мг/доб, при флеботромбозах обов'язково використовували ривароксабан (по 20 мг 1 раз на добу або по 15 мг 2 рази на добу) і/або низькомолекулярні гепарини (цибор по 2500-7500 ОД, клексан по 0,2-0,6 мл), а у випадках хронічної лімфовенозної недостатності – цикло-3-форт по 1 капсулі 2-3 рази на добу. Із нестероїдних протизапальних препаратів іноді застосовували диклофенак натрію (вольтарен, ортофен, діклоберл, діклобрю, ріводина) з омезом або нольпазою, але перевагу надавали селективним інгібіторам циклооксигенази-2 (мелоксикам або моваліс по 7,5-15 мг/доб, аркоксія по 60-90 мг/доб, німесил або німесулід по 100-200 мг/доб).

Таким чином, кількість досліджуваних хворих достатня для проведення статистичного аналізу.

2.2. Методи дослідження

Комплекс обстеження був побудований на клінічному, ультразвуковому, біохімічному, спектрофотометричному, хроматографічному, імуноферментному, атомно-абсорбційному та статистичному методах дослідження. Хворим виконували ехокардіографію (апарат «HD-11-XE-Philips», Нідерланди), ультразвукову доплерографію судин («Toshiba Aplio-XG», Японія і «SonoScape E1 Exp», Китай).

Визначали середній артеріальний тиск (АТ) за формулою:

(2.1)

$$AT=(AT_c-AT_d):2+AT_d,$$

де AT_c – систолічний артеріальний тиск, AT_d – діастолічний артеріальний тиск. Периферичний судинний опір (ПСО) визначали або за допомогою ехокардіографії, або за формулою:

(2.2)

$$ПСО=AT \times 80000 : [(AT_c-AT_d) : AT \times ЧСС \times 100],$$

де ЧСС – частота серцевих скорочень. Систолічний об'єм (СО) крові підраховували за формулою Старра:

(2.3)

$$СО=90,97+[0,54 \times (AT_c-AT_d)-(0,57 \times AT_d)-(0,61 \times B)],$$

де «В» - вік хворого (роки). Судинний вегетативний індекс (ВІ) оцінювали за формулою:

(2.4)

$$ВІ=\ln[(1-AT_d) : ЧСС \times 100]^2 \times СО,$$

де $\ln$ – натуральний логарифм, AT_d – діастолічний артеріальний тиск, ЧСС – частота серцевих скорочень.

Досліджували основні біомаркери ЦД – рівень глюкози (Gl), інсуліну (INS), глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), С-пептиду (CP) і фруктозаміну (FA) [Fayyaz B. et al., 2019; González-Lao E. et al., 2019; Krhač M., Lovrenčić M.V., 2019; Sameer A.S. et al., 2019]. У пробірки заздалегідь додавали 0,5 мл консерванта (навеску трилону-Б 2000 мг і хлориду натрію 800 мг, а за допомогою 0,1N NaOH доводили рН розчину до 7,4). Кров центрифугували протягом 30 хв на рефрижераторній центрифугі «К-23» (Німеччина). Отриману плазму розміщували в туби «Eppendorf» і зберігали до дослідження INS при $t=-70^\circ\text{C}$.

Показники INS, CP і FA визначали одночасно у сироватці крові з ліктьової вени (s) та з ураженої вени гомілок (l). У цих же об'єктах

дослідження вивчали рівні мікроелементів ME: хрому – Cr, марганцю – Mn, селену – Se, цинку – Zn, які беруть участь в вуглеводному обміні й ураженні венозної стінки при ВХ. Застосовували електрографітовий атомізатор «SolAAr-Mk2-MOZe» (Велика Британія). Підраховували тяжкість інсулінорезистентності HOMA (Homeostatic Model Assessment) за формулою:

(2.5)

$$\text{HOMA} = (\text{INS} \times \text{Gl}) : 22,5$$

Для визначення рівнів Gl, CP і FA використовували біохімічні аналізатори «Olympus-AU-640» (Японія) і «BS200» (Китай). Визначення концентрації INS у крові проводили імуноферментним методом (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франція), показник HbA1c визначали методом високої рідинної хроматографії на аналізаторі «BIO-RAD-D10» (США).

Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою комп'ютерного варіаційного, непараметричного, кореляційного, одно- (ANOVA) и багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (ліцензійні програми «Microsoft Excel» і «Statistica-Stat-Soft», США). Оцінювали середні значення (M), їх стандартні помилки (SE) і відхилення (SD), коефіцієнти параметричної кореляції Пірсона (r) і непараметричної Кендалла (τ), критерії однофакторного дисперсійного аналізу (дисперсії – D) та її однорідності Брауна-Форсайта – BF), багатофакторного дисперсійного аналізу Уїлкоксона-Рао (WR), відмінностей Стюдента (t) і Макнемара-Фішера (χ^2), вірогідність статистичних показників (p). Підраховували прогностично позитивний результат моделі (PPV) [11].

Матеріали цього розділу висвітлені в роботах автора [12, 42, 62, 63]

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ ВЕН ПРИ КОМОРБІДНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

3.1. Зміни вуглеводного обміну при варикозній хворобі на фоні коморбідного цукрового діабету 2 типу

Згідно наших завдань дослідження нами проаналізовано стан вуглеводного обміну, пов'язаного з метаболізмом вуглеводів, в крові із ліктьової вени та ураженої варикозно розширеної вени нижніх кінцівок у хворих на ВХ з коморбідним ЦД 2 типу (табл. 3.1, рис. 3.1 – 3.5).

Таблиця 3.1

Показники вуглеводного обміну у хворих на ВХ

Показники	Рівень показника ($M \pm SD \pm SE$)	Вплив статі		Вплив віку	
		D	p	D	p
INSs, мкО/мл	13,6 $\pm$ 11,33 $\pm$ 0,89	3,02	<0,001	2,07	0,003
INSI, мкО/мл	11,5 $\pm$ 7,95 $\pm$ 0,63	4,23	<0,001	1,78	0,017
INSI/s, %	85,4 $\pm$ 19,51 $\pm$ 1,53	2,75	<0,001	1,16	0,279
GI, ммоль/л	6,0 $\pm$ 1,74 $\pm$ 0,14	6,88	<0,001	8,88	<0,001
НОМА, в.о.	3,8 $\pm$ 5,21 $\pm$ 0,41	5,14	<0,001	3,09	<0,001
HbA1c, %	5,9 $\pm$ 2,02 $\pm$ 0,16	4,07	<0,001	7,83	<0,001
CPs, нг/мл	2,1 $\pm$ 1,29 $\pm$ 0,10	9,23	<0,001	6,08	<0,001
CPI, нг/мл	2,2 $\pm$ 1,35 $\pm$ 0,11	12,87	<0,001	6,69	<0,001
CPI/s, %	108,7 $\pm$ 27,10 $\pm$ 2,13	2,16	0,001	2,14	0,001
FAs, ммоль/л	261,6 $\pm$ 28,8 $\pm$ 2,27	0,77	0,878	0,89	0,710
FAI, ммоль/л	271,0 $\pm$ 37,26 $\pm$ 2,93	0,68	0,959	0,82	0,808
FAI/s, %	103,6 $\pm$ 8,59 $\pm$ 0,68	2,19	0,002	2,64	<0,001

Примітка. I -рівень у цільовій вені гомілки; s-рівень у ліктьовій вені

Як свідчить багатфакторний дисперсійний аналіз Уїлкоксона-Рао, стать і вік хворих впливають ($p < 0,001$) на інтегральні показники вуглеводного обміну (відповідно $WR=7,54$ і $WR=3,26$). За даними однофакторного дисперсійного аналізу, відсутня залежність від статі та віку тільки параметрів фруктозамінемії, що знайшло своє відображення у табл. 3.1.

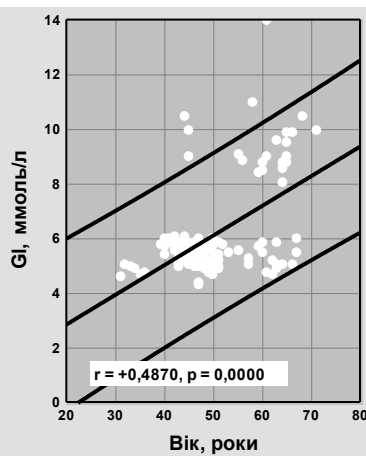


Рис. 3.1.

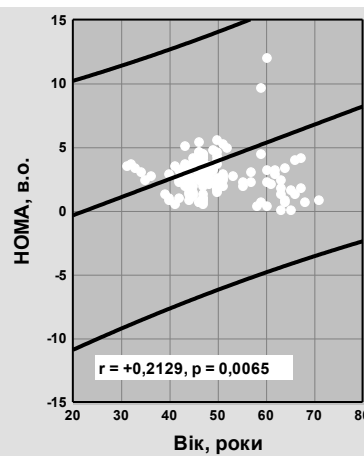


Рис. 3.2.

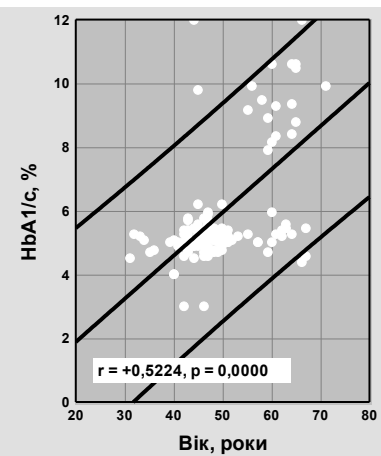


Рис. 3.3.

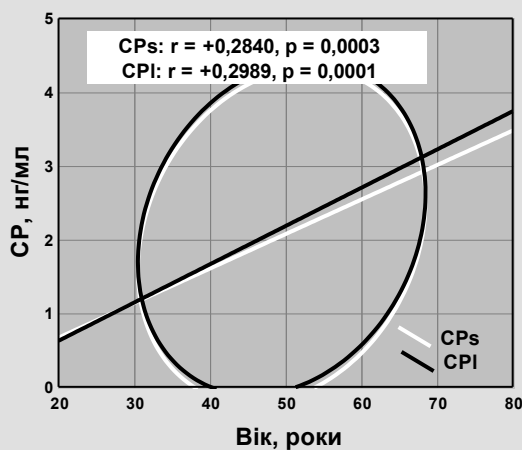


Рис. 3.4.

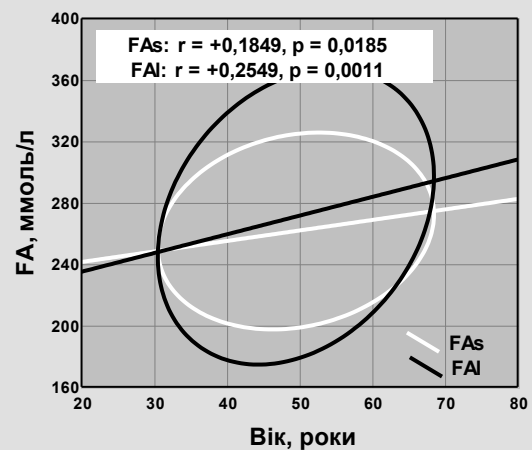


Рис. 3.5.

Кореляційні зв'язки показників вуглеводного обміну з віком хворих на ВХ.

У групі хворих чоловіків (табл. 3.2, рис. 3.6) були вірогідно (на 40%) вище рівні INSs ($t=2,24$, $p=0,026$), на 30% Gl ($t=5,26$, $p<0,001$), у 2,1 раза НОМА ($t=3,36$, $p=0,001$), на 23% HbA1/c ($t=3,30$, $p=0,001$), на 83% CPs ($t=6,81$, $p<0,001$), у 2 рази CPl ($t=7,32$, $p<0,001$), на 8% FAs ($t=3,83$, $p<0,001$), на 12% FAl ($t=4,33$, $p<0,001$) при менших значеннях (на 21%) INS1/s ($t=5,35$, $p<0,001$).

Таблиця 3.2

Показники вуглеводного обміну у хворих на ВХ різної статі ($M \pm SE$)

Показники	Групи хворих		Відмінності груп	
	чоловіки (n=31)	жінки (n=131)	t	p
INSs, мкО/мл	17,6 $\pm$ 3,89	12,6 $\pm$ 0,59	2,24	0,026
INS1, мкО/мл	12,3 $\pm$ 2,57	11,3 $\pm$ 0,49	0,63	0,531
INS1/s, %	69,9 $\pm$ 4,23	89,1 $\pm$ 1,44	5,35	<0,001
Gl, ммоль/л	7,4 $\pm$ 0,50	5,7 $\pm$ 0,11	5,26	<0,001
НОМА, в.о.	6,6 $\pm$ 1,86	3,2 $\pm$ 0,23	3,36	0,001
HbA1/c, %	6,9 $\pm$ 0,49	5,6 $\pm$ 0,15	3,30	0,001
CPs, нг/мл	3,3 $\pm$ 0,16	1,8 $\pm$ 0,10	6,81	<0,001
CPl, нг/мл	3,6 $\pm$ 0,19	1,8 $\pm$ 0,11	7,32	<0,001
CPl/s, %	107,6 $\pm$ 2,95	109,0 $\pm$ 2,54	0,25	0,806
FAs, ммоль/л	278,7 $\pm$ 5,07	257,5 $\pm$ 2,41	3,83	<0,001
FAl, ммоль/л	295,7 $\pm$ 7,70	265,1 $\pm$ 2,92	4,33	<0,001
FAl/s, %	106,1 $\pm$ 2,00	103,0 $\pm$ 0,68	1,82	0,071

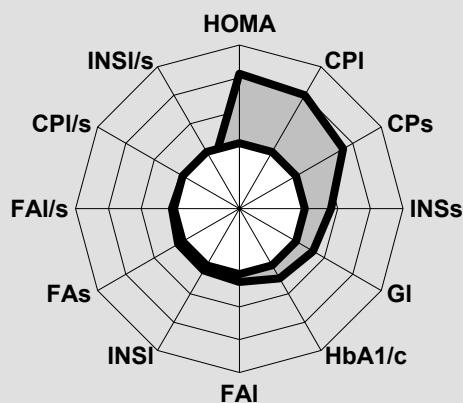


Рис. 3.6. Відмінності показників вуглеводного обміну у хворих на ВХ чоловіків порівняно з жінками, які прийняті за 100%

Тільки у групі жінок констатовані відмінності показника FA у крові з ліктьової вени й ураженої вени нижніх кінцівок ($t=2,01$, $p=0,046$), що показано у табл. 3.3. На рис. 3.7-3.9 приведені відмінності показників INSI/s, CPI/s і FAI/s у хворих на ВХ чоловіків і жінок, а на рис. 3.10 – інтегральних тривимірних гістограм (INS+GI+HbA1/c).

Таблиця 3.3

Статистичні відмінності показників вуглеводного обміну з ліктьової вени й уражених вен гомілок у хворих на ВХ різної статі

Показники	Групи хворих			
	чоловіки		жінки	
	t	p	t	p
INS	1,14	0,261	1,69	0,093
CP	1,01	0,317	0,50	0,620
FA	1,84	0,071	2,01	0,046

Коморбідний ЦД впливає ($p<0,001$) на інтегральні показники вуглеводного обміну у хворих на ВХ у цілому ($WR=180,33$), а також на рівні INSs ($D=13,24$), INSI ($D=7,74$), HOMA ($D=15,87$), CPs ($D=22,69$), CPI ($D=20,82$), CPI/s ($D=6,64$), FAI/s ($D=5,88$) зокрема.

Як видно з табл 3.4, тяжкість перебігу ЦД впливає на клас ВХ (BF=4,32, $p=0,028$), розвиток флеботромбозу (BF=5,42, $p=0,030$) і звивистість венозного стовбура ураженої вени (BF=10,30, $p=0,004$), фаза ЦД – тільки на формування флеботромбозу (BF=5,39, $p=0,031$) і форму ураженої судини (BF=12,80, $p=0,002$), а наявність діабетичної енцефалопатії пов'язана з приустьовим розширенням вени (BF=4,03, $p=0,040$), що демонструє аналіз Брауна-Форсайта.

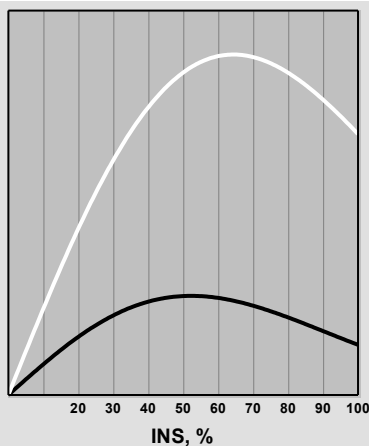


Рис. 3.7.

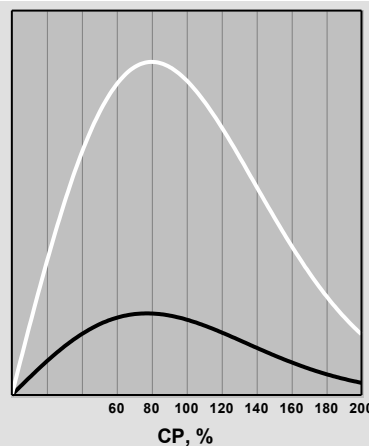


Рис. 3.8.

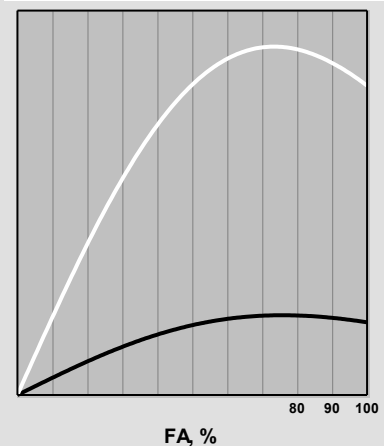
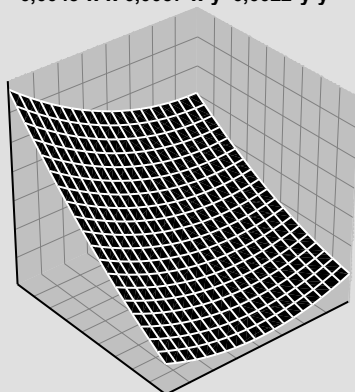


Рис. 3.9.

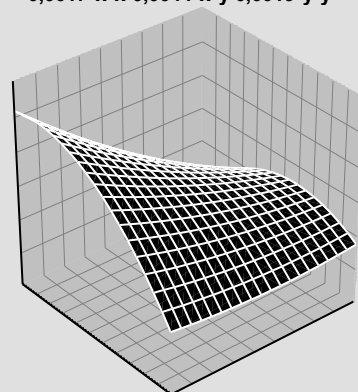
Гістограми Релея співвідношень показників вуглеводного обміну у крові хворих на ВХ різної статі (чорні криві – чоловіки, білі криві – жінки).

$$85,5716 - 0,3169 \cdot x + 0,1942 \cdot y + 0,0043 \cdot x \cdot x - 0,0037 \cdot x \cdot y + 0,0022 \cdot y \cdot y$$



Хворі чоловіки

$$23,5879 + 0,1125 \cdot x + 1,1239 \cdot y + 0,0017 \cdot x \cdot x - 0,0044 \cdot x \cdot y - 0,0019 \cdot y \cdot y$$



Хворі жінки

Рис. 3.10. Тривимірні інтегральні гістограми показників вуглеводного обміну (INS+GI+HbA1c) у хворих на ВХ різної статі.

Непараметричний кореляційний аналіз Кендалла (табл. 3.5) показав прямі зв'язки тяжкості ЦД і класу ВХ ($\tau=+0,310$, $p=0,038$), фази ЦД - із приустьовим варикозним розширенням вени ($\tau=+0,339$, $p=0,024$). Крім того, клас венозної недостатності прямо корелює з наявністю й тяжкістю діабетичної ретинопатії ($\tau=+0,306$, $p=0,041$) і нейропатії ($\tau=+0,306$, $p=0,041$), тромбозування вени – з артеріосклерозом ніг ($\tau=+0,340$, $p=0,023$), нефропатією ($\tau=+0,314$, $p=0,036$) і нейропатією ($\tau=+0,441$, $p=0,003$), діаметр ураженої вени – тільки з макроангіопатією нижніх кінцівок ($\tau=+0,326$, $p=0,029$), а пригирлове розширення судини – з розвитком енцефалопатії ($\tau=+0,339$, $p=0,024$).

Таблиця 3.4

**Вірогідність однорідності дисперсії Брауна-Форсайта
між показниками перебігу ВХ і коморбідного ЦД (р BF)**

Показники перебігу ЦД		Показники перебігу ВХ				
		1	2	3	4	5
Тяжкість ЦД		0,028	0,106	0,030	0,387	0,004
Фаза ЦД		0,430	0,751	0,031	0,630	0,002
Ускладнення ЦД	макроангіопатія	0,363	0,469	0,456	0,766	0,350
	ретінопатія	0,363	0,661	0,794	0,806	0,436
	нефропатія	0,386	0,814	0,144	0,337	0,657
	нейропатія	0,363	0,814	0,740	0,806	0,436
	артропатія	0,434	0,387	0,794	0,573	0,436
	енцефалопатія	0,525	0,438	0,199	0,040	0,610

Примітка (тут і в табл. 3.5). 1 – клас ВХ, 2 – діаметр стовбура ураженої вени, 3 – перенесений флеботромбоз, 4 – пригирлове розширення ураженої вени, 5 – нерівний хід стовбура ураженої вени.

Таблиця 3.5

**Вірогідність непараметричного коефіцієнта прямої кореляції
Кендалла між показниками перебігу ВХ і коморбідного ЦД (р τ)**

Показники перебігу ЦД		Показники перебігу ВХ				
		1	2	3	4	5
Тяжкість ЦД		0,038	0,138	0,086	0,156	0,246
Фаза ЦД		0,440	0,261	0,091	0,024	0,238
Ускладнення ЦД	мікро/макроангіопатія	0,268	0,029	0,023	0,761	0,173
	ретінопатія	0,041	0,226	0,132	0,717	0,253
	нефропатія	0,243	0,243	0,036	0,161	0,513
	нейропатія	0,041	0,076	0,003	0,717	0,253
	артропатія	0,650	0,364	0,132	0,407	0,253
	енцефалопатія	0,421	0,858	0,063	0,024	0,453

У хворих на ВХ без коморбідного ЦД (табл. 3.6) параметри INSs склали ($M \pm SD \pm SE$) $12,2 \pm 4,54 \pm 0,39$ мкО/мл, INS1 – $11,1 \pm 5,04 \pm 0,43$ мкО/мл, INS1/s – $86,8 \pm 18,29 \pm 1,55$ %, G1 – $5,4 \pm 0,39 \pm 0,03$ ммоль/л, НОМА – $2,9 \pm 1,13 \pm 0,10$ о.о., HbA1/c – $5,1 \pm 0,44 \pm 0,04$ %, CPs – $1,8 \pm 1,16 \pm 0,10$ нг/мл, CPl – $1,9 \pm 1,20 \pm 0,10$ нг/мл, CPl/s – $108,7 \pm 28,49 \pm 2,42$ %, FAs – $255,8 \pm 25,65 \pm 2,18$ ммоль/л, FAl – $262,4 \pm 29,05 \pm 2,46$ ммоль/л, FAl/s – $102,7 \pm 6,69 \pm 0,57$ %. Стосовно групи порівняння (табл. 3.6), коморбідний ЦД при ВХ (основна група) не супроводжується змінами показників INS1 та CPl/s. При цьому (рис. 3.11-3.14) ЦД викликає вірогідне підвищення концентрації у крові INSs на 80% ($t=3,95$, $p<0,001$), G1 на 82% ($t=25,10$, $p<0,001$), рівня НОМА у 3,2 рази ($t=6,10$, $p<0,001$), HbA1/c – у 2,0 рази ($t=28,06$, $p<0,001$), CPs і CPl відповідно у 2,1 рази ($t=7,82$, $p<0,001$ і $t=8,31$, $p<0,001$), FAs на 16% ($t=7,17$, $p<0,001$), FAl на 23% ($t=8,67$, $p<0,001$) і FAl/s

на 6% ($t=3,53$, $p=0,001$) при зменшенні $INSI/s$ на 11% ($t=2,32$, $p=0,022$). Відмінності інтегральних тривимірних гістограм показників вуглеводного обміну ($INS+Gl+HbA1/c$) у крові хворих основної групи і групи порівняння приведені на рис. 3.15.

Таблиця 3.6

**Показники вуглеводного обміну у хворих на
ВХ без ЦД і з коморбідним ЦД ($M \pm SD \pm SE$)**

Показники	Групи хворих		Відмінності груп	
	порівняння ($n=139$)	основна ($n=23$)	t	p
INSs, мкО/мл	12,2 $\pm$ 4,54 $\pm$ 0,39	21,9 $\pm$ 26,95 $\pm$ 5,62	3,95	<0,001
INSI, мкО/мл	11,1 $\pm$ 5,04 $\pm$ 0,43	14,2 $\pm$ 17,17 $\pm$ 3,58	1,76	0,081
INSI/s, %	86,8 $\pm$ 18,29 $\pm$ 1,55	76,8 $\pm$ 24,43 $\pm$ 5,10	2,32	0,022
Gl, ммоль/л	5,4 $\pm$ 0,39 $\pm$ 0,03	9,8 $\pm$ 1,88 $\pm$ 0,39	25,10	<0,001
НОМА, в.о.	2,9 $\pm$ 1,13 $\pm$ 0,10	9,4 $\pm$ 12,38 $\pm$ 2,58	6,10	<0,001
HbA1/c, %	5,1 $\pm$ 0,44 $\pm$ 0,04	10,4 $\pm$ 1,96 $\pm$ 0,41	28,06	<0,001
CPs, нг/мл	1,8 $\pm$ 1,16 $\pm$ 0,10	3,7 $\pm$ 0,61 $\pm$ 0,13	7,82	<0,001
CPI, нг/мл	1,9 $\pm$ 1,20 $\pm$ 0,10	4,0 $\pm$ 0,63 $\pm$ 0,13	8,31	<0,001
CPI/s, %	108,7 $\pm$ 28,49 $\pm$ 2,42	108,6 $\pm$ 16,79 $\pm$ 3,50	0,03	0,980
FAs, ммоль/л	255,8 $\pm$ 25,65 $\pm$ 2,18	296,4 $\pm$ 21,86 $\pm$ 4,56	7,17	<0,001
FAI, ммоль/л	262,4 $\pm$ 29,05 $\pm$ 2,46	322,6 $\pm$ 40,24 $\pm$ 8,39	8,67	<0,001
FAI/s, %	102,7 $\pm$ 6,69 $\pm$ 0,57	109,3 $\pm$ 14,85 $\pm$ 3,10	3,53	0,001

Як видно з табл. 3.7, тільки рівні фруктозаміємії у крові хворих на ВХ з ліктьової вени та ураженої вени гомілок вірогідно відрізнялися між собою, до того ж це стосувалося як випадків коморбідного ЦД ($t=2,01$, $p=0,045$), так і групи порівняння без такої ендокринної патології ($t=2,74$, $p=0,009$).

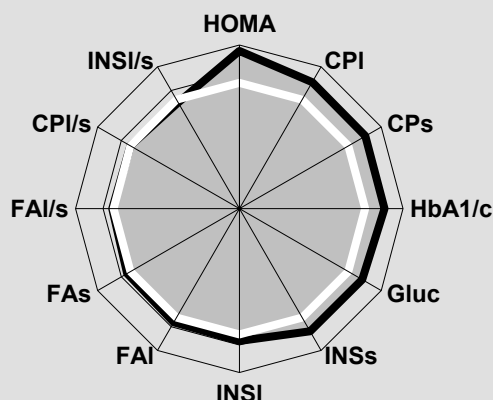


Рис. 3.11. Відмінності показників вуглеводного обміну у хворих на ВХ основної групи та без коморбідного ЦД, які прийняті за 100%

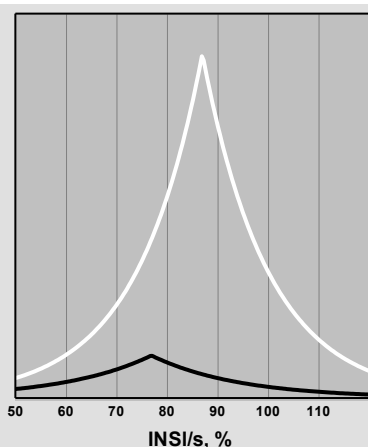


Рис. 3.12.

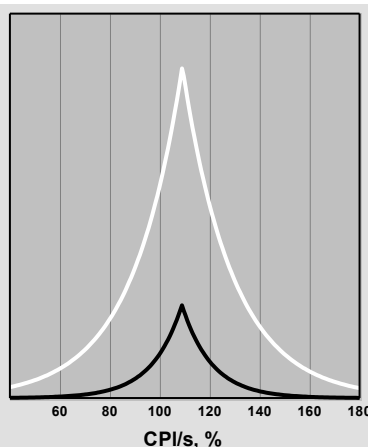


Рис. 3.13.

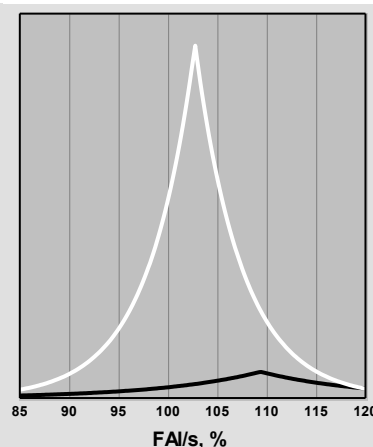
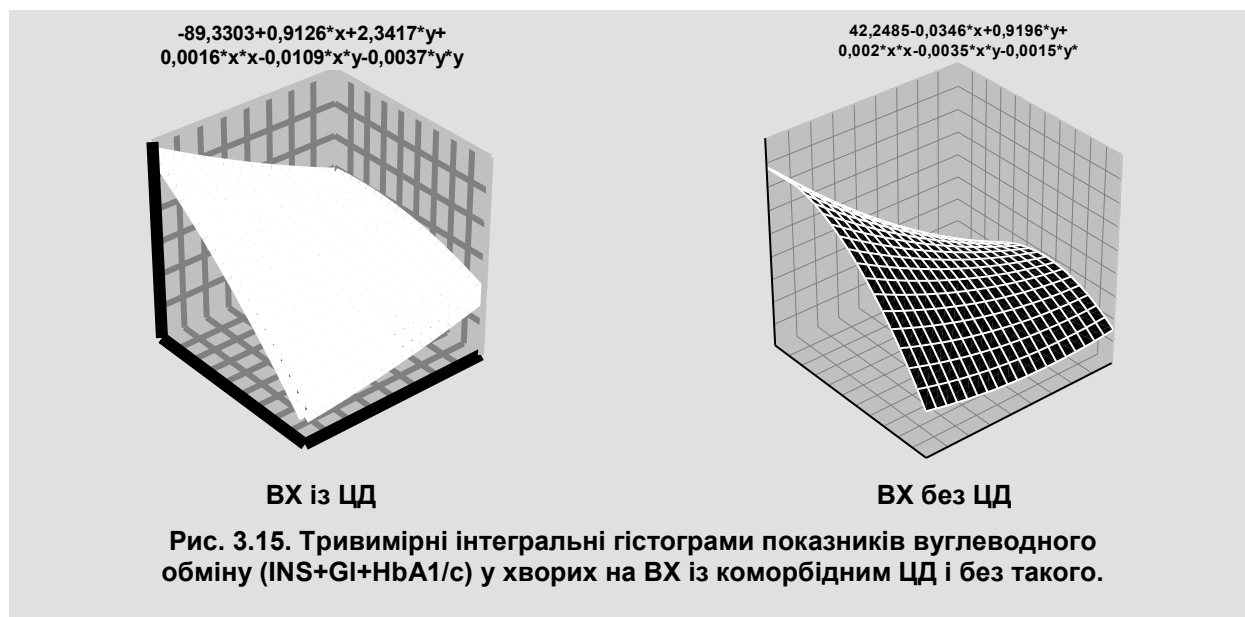


Рис. 3.14.

Гістограми Лапласа співвідношень показників вуглеводного обміну у крові хворих на ВХ (чорні криві – з коморбідним ЦД, білі криві – без ЦД).

На ступінь венозної недостатності при ВХ вірогідно не впливають концентрації інсулінемії в ліктьових венах і уражених судин гомілок, а клас СЕАР не впливає на вміст у цих об'єктах дослідження фруктозамінемії, хоча є високовірогідні ($p < 0,001$) прямі кореляційні зв'язки Пірсона (відповідно $r = +0,367$ і $r = +0,409$), що знайшло своє відображення в табл. 3.8. На рис. 3.16-3.18 приведені кореляції параметрів INSI/s, CPI/s і FAI/s із класом ВХ (відповідно $r = -0,355$, $p < 0,001$; $r = -0,189$, $p = 0,016$; $r = +0,175$, $p = 0,026$).



Таблиця 3.7

**Статистичні відмінності показників вуглеводного обміну крові з
ліктьової вени та уражених вен гомілок у хворих на ВХ**

Показники	Групи хворих			
	без коморбідного ЦД		із коморбідним ЦД	
	t	p	t	p
INS	1,96	0,051	1,15	0,257
CP	0,56	0,574	1,48	0,145
FA	2,01	0,045	2,74	0,009

Таблиця 3.8

**Взаємозв'язки показників вуглеводного обміну
при ВХ із класом венозної недостатності**

Показники вуглеводного обміну	Характер зв'язку					
	вплив на клас СЕАР		вплив класу СЕАР		кореляція з класом СЕАР	
	D	p D	D	p D	r	p r
INSs	1,19	0,319	2,61	<0,001	+0,085	0,280
INSI	0,67	0,614	2,22	0,001	-0,073	0,358
INSI/s	7,05	<0,001	1,39	0,107	-0,355	<0,001
GI	21,6	<0,001	7,59	<0,001	+0,475	<0,001
HOMA	3,22	0,014	3,70	<0,001	+0,191	0,015
HbA1/c	15,16	<0,001	6,82	<0,001	+0,432	<0,001
CPs	150,82	<0,001	90,54	<0,001	+0,875	<0,001
CPI	159,87	<0,001	106,64	<0,001	+0,881	<0,001
CPI/s	5,16	0,001	2,17	0,001	-0,189	0,016
FAs	9,25	<0,001	0,59	0,991	+0,367	<0,001
FAI	11,35	<0,001	0,55	0,997	+0,409	<0,001
FAI/s	5,46	<0,001	2,12	0,002	+0,175	0,026

Серед хворих на ВХ із ЦД 2 типу ступінь венозної недостатності прямо співвідноситься з показником FAI/s (табл. 3.9), про що свідчать кореляційний і дисперсійний аналізи (відповідно $r=+0,426$, $p=0,025$ і $D=2,99$, $p=0,047$). Слід відзначити, що клас СЕАР при ВХ вірогідно впливає на рівень у таких хворих глікемії ($D=2,93$, $p=0,044$). З урахуванням виконаних варіаційного, дисперсійного та кореляційного аналізів зроблений висновок, який має практичну спрямованість: показник

FAI/s>125% (>M+SD хворих основної групи) рекомендується при ВХ з коморбідним ЦД 2 типу використовувати для оцінки тяжкого перебігу венозної недостатності (PPV=86,4%).

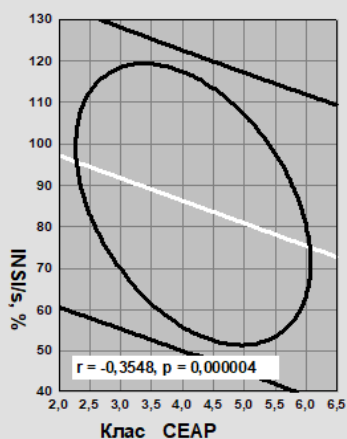


Рис. 3.16.

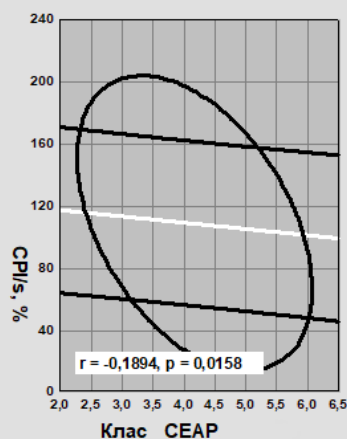


Рис. 3.17

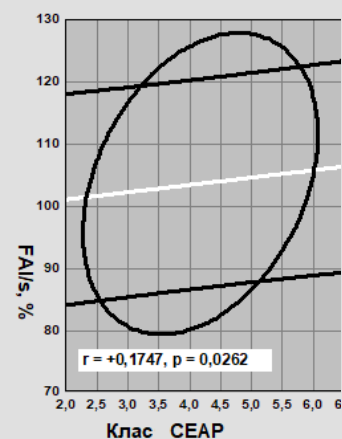
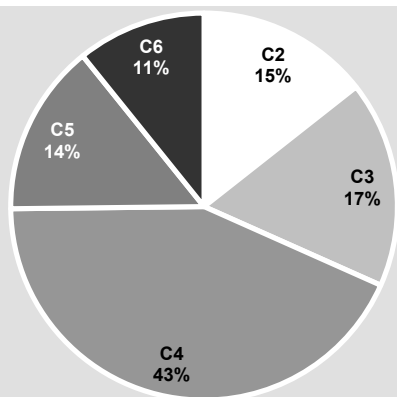
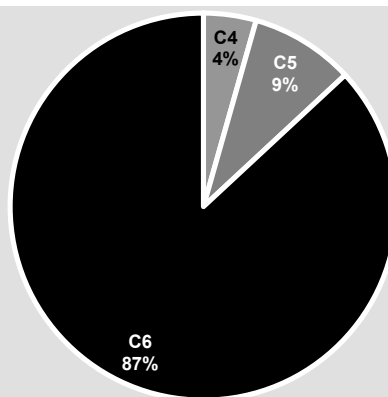


Рис. 3.18.

Кореляційні зв'язки Пірсона показників вуглеводного обміну з класом CEAP у хворих на ВХ.



Група порівняння
(без коморбідного ЦД)



Основна група
(з коморбідним ЦД)

Рис. 3.19. Розподіл хворих на ВХ за класами CEAP.

Таблиця 3.9

**Взаємозв'язки показників вуглеводного обміну при ВХ із коморбідним
ЦД (основна група) з класом венозної недостатності**

Показники вуглеводного обміну	Характер зв'язку					
	вплив на клас СЕАР		вплив класу СЕАР		кореляція з класом СЕАР	
	D	p D	D	p D	r	p r
INSs	0,30	0,746	0,95	0,547	-0,008	0,972
INSI	0,46	0,635	0,74	0,701	-0,093	0,674
INSI/s	0,88	0,432	0,93	0,547	-0,245	0,260
GI	0,01	0,995	2,95	0,044	-0,016	0,941
HOMA	0,24	0,792	0,93	0,547	+0,018	0,937
HbA1/c	0,15	0,862	0,25	0,859	-0,088	0,688
CPs	0,32	0,732	0,91	0,454	-0,175	0,425
CPI	0,35	0,707	0,01	0,989	+0,183	0,404
CPI/s	1,62	0,223	0,01	0,990	+0,370	0,083
FAs	2,22	0,135	0,88	0,611	-0,315	0,143
FAI	0,72	0,499	0,02	0,975	+0,241	0,268
FAI/s	2,99	0,047	0,90	0,503	+0,426	0,025

Як видно з табл. 3.9, тяжкість перебігу ВХ на фоні ЦД була набагато більшою ($\chi^2=606,44$, $p<0,001$). За результатами виконаного багатofакторного дисперсійного аналізу Уїлкоксона-Рао, на інтегральні показники вуглеводного метаболізму вірогідно впливає перенесений флеботромбоз ($WR=9,66$, $p<0,001$) і наявність пригирлового розширення ураженої вени ($WR=5,44$, $p<0,001$). Як свідчить однофакторний аналіз однорідності дисперсії Брауна-Форсайта (табл. 3.10), одночасно від

перенесеного флеботромбозу, діаметра та приустьового розширення ураженої вени залежать параметри INSs, INSl, Gl, CPs і CPl, при цьому вірогідні прямі кореляційні зв'язки Пірсона з DV стосуються показників Gl ($r=+0,420$, $p<0,001$), HOMA ($r=+0,232$, $p=0,003$), HbA1/c ($r=+0,357$, $p<0,001$), CPs ($r=+0,518$, $p<0,001$), CPl ($r=+0,510$, $p<0,001$), FAs ($r=+0,243$, $p=0,002$) і FAI ($r=+0,261$, $p=0,001$). Взаємозв'язків складових вуглеводного обміну з формою ходу стовбура уражених вен не знайдено.

Таблиця 3.10

Параметри однорідності дисперсії Брауна-Форсайта показників вуглеводного обміну та характеру перебігу ВХ із коморбідним ЦД

Показники	Характер зв'язку							
	діаметр стовбура вени		перенесений флеботромбоз		приустьове розширення вени		нерівний хід стовбура вени	
	BF	p	BF	p	BF	p	BF	p
INSs	1,79	0,026	1,87	0,009	1,82	0,012	0,56	0,966
INSl	4,76	0,001	3,58	<0,001	1,59	0,043	0,82	0,725
INSl/s	1,04	0,427	1,66	0,027	0,78	0,789	0,45	0,994
Gl	1,77	0,016	2,32	0,022	2,54	0,013	0,62	0,758
HOMA	2,21	0,002	1,86	0,035	1,18	0,299	0,58	0,881
HbA1/c	0,77	0,804	0,87	0,569	3,21	0,001	0,65	0,787
CPs	4,52	<0,001	5,80	<0,001	7,71	<0,001	1,38	0,234
CPl	3,24	<0,001	5,19	<0,001	10,52	<0,001	1,88	0,101
CPl/s	1,34	0,210	0,10	0,998	0,15	0,993	0,09	0,996
FAs	16,23	<0,001	0,85	0,766	0,46	0,999	0,90	0,688
FAI	5,25	<0,001	0,70	0,945	0,99	0,524	1,40	0,073
FAI/s	0,61	0,949	1,06	0,402	0,97	0,517	0,14	0,997

Як видно з табл. 3.11 і рис. 3.20-3.21, приведені кореляційні зв'язки показників вуглеводного обміну у хворих на ВХ з кардіоваскулярними параметрами (АТ, СО, ПСО, ВІ). Слід відзначити, що судинний ВІ (рис. 3.22) різноспрямовано вірогідно співвідноситься з показником INS_I/s (зворотний зв'язок; $r=-0,250$, $p=0,001$) і FАI/s (пряма кореляція; $r=+0,171$, $p=0,030$).

Таблиця 3.11

Рівні кореляційних зв'язків Пірсона показників вуглеводного обміну з судинними артеріальними і гемодинамічними параметрами при ВХ із коморбідним ЦД

Показники	Судинні артеріальні та гемодинамічні показники							
	АТ		СО		ПСО		ВІ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
INS _s	+0,055	0,489	+0,206	0,009	-0,147	0,061	+0,116	0,141
INS _I	-0,041	0,605	+0,195	0,013	-0,130	0,099	-0,026	0,746
INS _I /s	-0,113	0,152	+0,067	0,395	+0,081	0,306	-0,250	0,001
GI	+0,318	<0,001	+0,301	<0,001	-0,110	0,163	+0,486	<0,001
НОМА	+0,118	0,134	+0,233	0,003	-0,177	0,024	+0,214	0,006
HbA1/c	+0,250	0,001	+0,326	<0,001	-0,067	0,395	+0,427	<0,001
CP _s	+0,310	<0,001	+0,129	0,102	-0,049	0,533	+0,693	<0,001
CP _I	+0,327	<0,001	+0,118	0,135	-0,030	0,705	+0,701	<0,001
CP _I /s	-0,091	0,251	-0,062	0,431	+0,097	0,219	-0,128	0,105
FAs	+0,191	0,015	+0,116	0,141	-0,119	0,133	+0,238	0,002
FАI	+0,232	0,003	+0,104	0,189	-0,087	0,272	+0,307	<0,001
FАI/s	+0,127	0,107	+0,029	0,713	+0,014	0,860	+0,171	0,030

Таким чином, ВХ супроводжується змінами вуглеводного обміну, що має гендерні особливості, пов'язана з тяжкістю перебігу і клінічними проявами коморбідного ЦД, місцевою продукцією FА ураженою веною, при цьому визначаючи ступінь тяжкості венозної недостатності (показники GІ, НОМА, HbA1c, СР, FА), залежать від стану варикозної вени (просвіт стовбура, перенесеного флеботромбозу) й артеріальної судинної системи (АТ, СО, ПСО, ВІ).

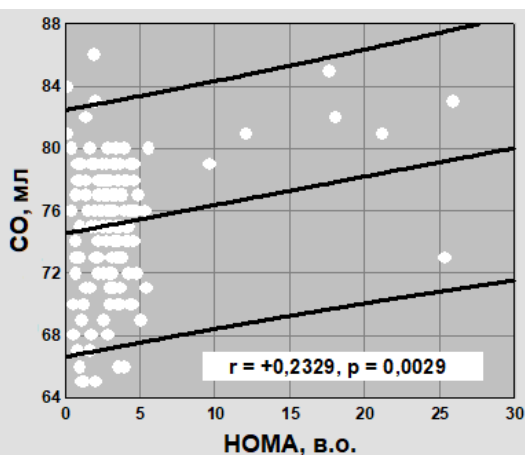


Рис. 3.20. Прямий кореляційний зв'язок Пірсона показника НОМА з рівнем СО у хворих на ВХ.

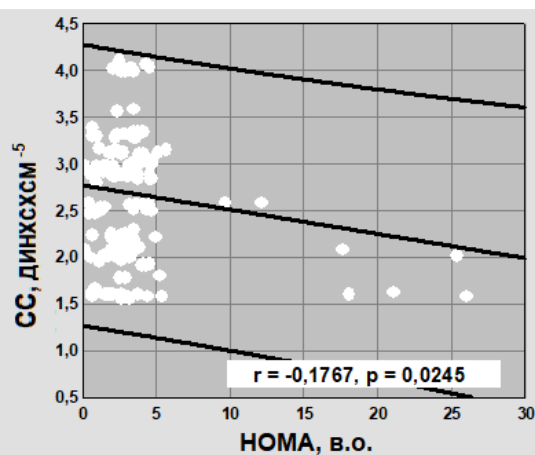


Рис. 3.21 Зворотний кореляційний зв'язок Пірсона показника НОМА з рівнем ПСО у хворих на ВХ.

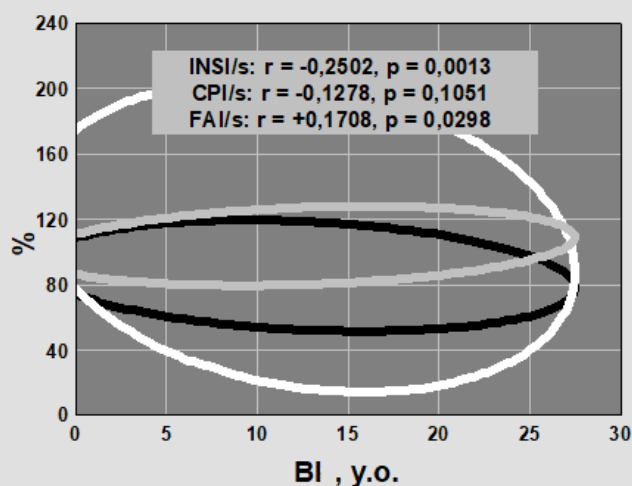


Рис. 3.22. Кореляційні зв'язки Пірсона показника ВІ з параметрами вуглеводного обміну у хворих на ВХ (чорна крива – INSI/s, біла крива – CPI/s, світла крива – FAl/s).

3.2. Мікроелементоз при варикозній хворобі на фоні коморбідного цукрового діабету 2 типу

Нашим завданням було виділити кореляційні зв'язки мікроелементозу крові та показників вуглеводного обміну, ступеню тяжкості венозної недостатності у пацієнтів з ВХ та коморбідним ЦД 2 типу. Для цього визначалися рівні в крові таких мікроелементів як хром, марганець, селен, цинк та було проаналізовано вірогідність впливу ознак коморбідного ЦД 2 типу при ВХ на мікроелементний склад крові (табл. 3.12).

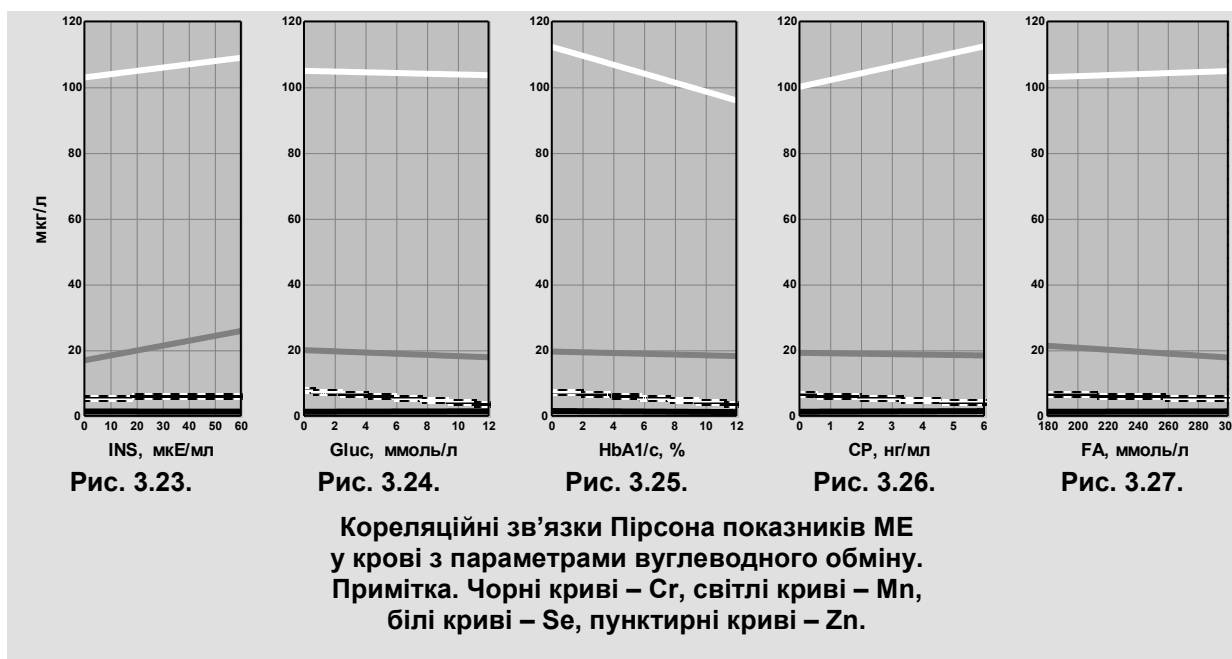
Таблиця 3.12

Вірогідність дисперсійних (р D) і кореляційних (р r) зв'язків показників мікроелементів у крові з параметрами вуглеводного обміну у хворих на варикозну хворобу

Показники	ME							
	Cr		Mn		Se		Zn	
	p D	p r	p D	p r	p D	p r	p D	p r
INSs	0,503	0,887	0,152	0,137	0,380	0,531	<0,001	0,270
INSI	0,021	0,658	0,556	0,091	0,228	0,373	<0,001	↑0,036
INSI/s	0,195	0,653	0,124	0,993	0,796	0,670	0,023	↑0,003
GI	0,065	0,640	0,896	0,781	0,588	0,916	<0,001	↓<0,001
HOMA	0,097	0,776	0,838	0,214	<0,001	0,571	<0,001	0,988
HbA1/c	0,280	0,175	0,456	0,839	0,093	0,127	<0,001	↓0,001
CPs	0,533	0,332	0,984	0,882	0,853	0,143	<0,001	↓<0,001
CPI	0,448	0,179	0,366	0,948	0,731	0,123	<0,001	↓<0,001
CPI/s	0,369	0,762	0,118	↑0,016	0,731	0,325	<0,001	0,911
FAs	0,934	0,474	0,999	0,451	0,687	0,805	0,832	↓<0,001
FAI	0,846	0,224	0,949	0,823	0,883	0,927	0,931	↓<0,001
FAI/s	0,345	0,394	0,128	0,471	0,257	0,757	<0,001	↓0,003

Примітка. ↑ прямий вірогідний кореляційний зв'язок Пірсона, ↓ обернений вірогідний кореляційний зв'язок Пірсона.

Як видно із табл. 3.12, рис. 3.23-3.27, найтісніші дисперсійно-кореляційні зв'язки мікроелементних біомаркерів ЦД із показниками вуглеводного обміну стосуються Zn. У свою чергу, рівень хромемії чинить дисперсійний вплив на вміст INS1 ($D=1,74$, $p=0,021$), а концентрація селенемії – на параметр НОМА ($D=4,65$, $p<0,001$). Крім того, рівень Mn у крові прямо корелює з показником CPl/s ($r=+0,189$, $p=0,016$).



У здорових людей контрольної групи (табл. 3.13) вміст Cr у сироватці крові з ліктьової вени ($M \pm SD \pm SE$) складає $1,2 \pm 0,54 \pm 0,08$ мкг/л, Mn – $18,5 \pm 14,26 \pm 2,10$ мкг/л, Se – $106,3 \pm 24,76 \pm 3,65$ мкг/л, Zn – $6,3 \pm 0,67 \pm 0,10$ мг/л. У хворих на ВХ спостерігається вірогідне зменшення концентрації цинкемії на 8% ($t=2,52$, $p=0,013$), до того ж рівень $Zn < 4,5$ мг/л

(<M-SE здорових) зареєстрований у 14,2% від кількості обстежених (табл. 3.14).

Таблиця 3.13

**Показники МЕ у крові здорових людей контрольної
групи та хворих на ВХ ($M \pm SD \pm SE$)**

Показники	Групи обстежених		Відмінності груп	
	контрольна (n=42)	основна (n=162)	t	p
Cr, мкг/л	1,2 $\pm$ 0,54 $\pm$ 0,08	1,4 $\pm$ 0,53 $\pm$ 0,04	1,57	0,117
Mn, мкг/л	18,5 $\pm$ 14,26 $\pm$ 2,10	18,9 $\pm$ 14,34 $\pm$ 1,13	0,20	0,844
Se, мкг/л	106,3 $\pm$ 24,76 $\pm$ 3,65	104,3 $\pm$ 22,81 $\pm$ 1,79	0,52	0,607
Zn, мг/л	6,3 $\pm$ 0,67 $\pm$ 0,10	5,8 $\pm$ 1,31 $\pm$ 0,10	2,52	0,013

Таблиця 3.14

**Показники МЕ у крові з ліктьових вен і уражених
вен нижніх кінцівок у хворих на ВХ ($M \pm SD \pm SE$)**

Показники	Об'єкт дослідження		Відмінності груп	
	ліктьові вени (n=162)	уражені вени (n=162)	t	p
Cr, мкг/л	1,4 $\pm$ 0,53 $\pm$ 0,04	1,0 $\pm$ 0,57 $\pm$ 0,05	8,29	<0,001
Mn, мкг/л	18,9 $\pm$ 14,34 $\pm$ 1,13	19,3 $\pm$ 13,96 $\pm$ 1,10	0,97	0,336
Se, мкг/л	104,3 $\pm$ 22,81 $\pm$ 1,79	101,6 $\pm$ 22,38 $\pm$ 1,84	2,95	0,004
Zn, мг/л	5,8 $\pm$ 1,31 $\pm$ 0,10	5,5 $\pm$ 1,38 $\pm$ 0,11	4,50	<0,001

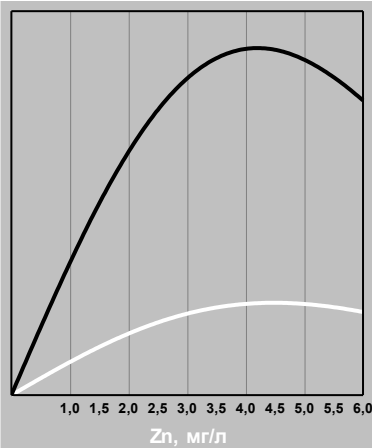


Рис. 3.28. Гістограми Релея показника Zn у крові здорових людей контрольної групи (біла крива) і хворих на ВХ (чорна крива).

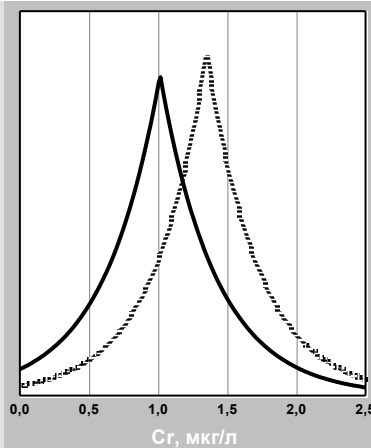


Рис. 3.29. Гістограми Лапласа показника Cr у крові хворих на ВХ із ліктьової вени (пунктирна крива) й ураженої вени гомілок (суцільна крива).

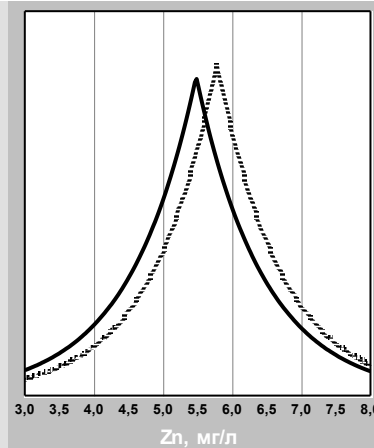


Рис. 3.30. Гістограми Лапласа показника Zn у крові хворих на ВХ із ліктьової вени (пунктирна крива) й ураженої вени гомілок (суцільна крива).

Отримані дані свідчать, що мікроелементоз крові при ВХ тісно пов'язаний із пригніченням місцевої (венозної) продукції МЕ (табл. 3.14, рис. 3.29-3.30), оскільки сироватка з варикозних судин гомілок, порівняно з кров'ю із ліктьових вен, супроводжується зменшенням вмісту Cr на 29% ($t=8,29$, $p<0,001$), Se на 3% ($t=2,95$, $p=0,004$) і Zn на 5% ($t=4,50$, $p<0,001$). Як видно із табл. 3.15 і рис. 3.31-3.34, рівень Cr зворотно корелює з концентрацією CP ($r=-0,264$, $p=0,001$), Zn – з CP ($r=-0,643$, $p<0,001$) і FA ($r=-0,383$, $p<0,001$), а вміст Mn позитивно співвідноситься з інсулінемією ($r=+0,162$, $p=0,039$).

Таблиця 3.15

Кореляційні зв'язки Пірсона показників мікроелементів крові хворих на ВХ із уражених вен нижніх кінцівок із параметрами вуглеводного обміну

Показники МЕ	Показники вуглеводного обміну					
	INS		СР		FA	
	r	p	r	p	r	p
Cr	-0,018	0,824	-0,264	0,001	-0,130	0,098
Mn	+0,162	0,039	+0,036	0,647	-0,063	0,425
Se	+0,125	0,114	+0,027	0,732	-0,029	0,711
Zn	+0,141	0,074	-0,643	<0,001	-0,383	<0,001

Звертає на себе увагу наявність статевого диморфізму рівнів цинкемії у сироватці з ліктьових вен і уражених вен гомілок (відповідно констатовано вірогідне підвищення вмісту Zn у жінок на 25% ($t=5,11$, $p<0,001$) і 30% ($t=5,13$, $p<0,001$)). Слід підкреслити, що гендерні особливості стосуються й показника хромемії з варикозних вен, який у групі хворих на ВХ жінок був на 57% більшим ($t=3,88$, $p<0,001$), (табл. 3.15, 3.16, рис. 3.31 – 3.34).

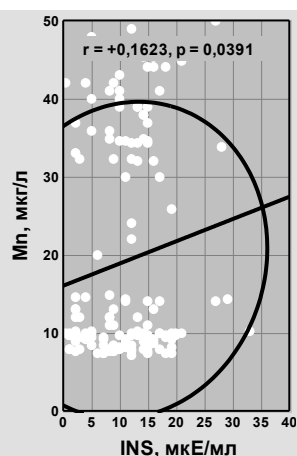


Рис. 3.31.

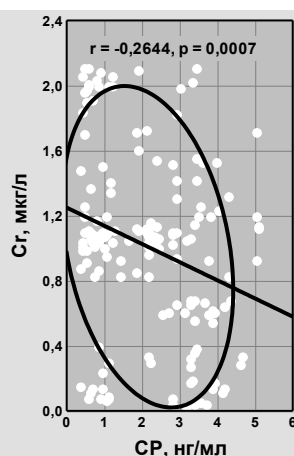


Рис. 3.32.

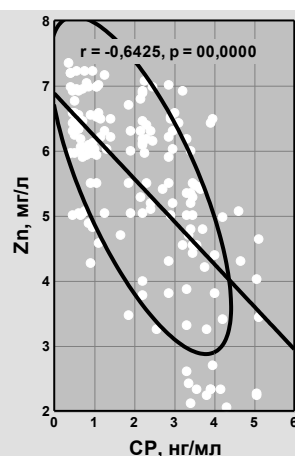


Рис. 3.33.

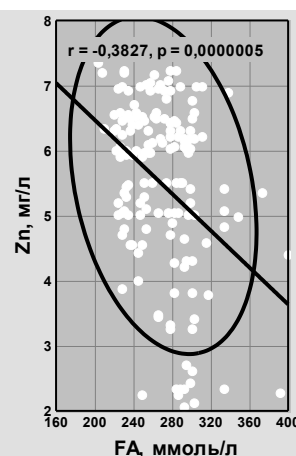


Рис. 3.34

Кореляційні зв'язки Пірсона показників МЕ у крові хворих на ВХ із уражених вен нижніх кінцівок з параметрами вуглеводного обміну.

Таблиця 3.16

**Показники МЕ вуглеводного обміну
у хворих на ВХ різної статі (M±SE)**

Показники	Групи хворих		Відмінності груп	
	чоловіки (n=31)	жінки (n=131)	t	p
Crs, мкг/л	1,4±0,11	1,3±0,05	1,15	0,250
CrI, мкг/л	0,7±0,08	1,1±0,05	3,88	<0,001
Mns, мкг/л	18,8±2,88	19,0±1,22	0,07	0,948
MnI, мкг/л	18,9±2,69	19,4±1,20	0,18	0,858
Ses, мкг/л	108,6±4,05	103,3±2,00	1,14	0,251
SeI, мкг/л	106,9±3,84	100,4±2,07	1,40	0,163
Zns, мг/л	4,8±0,30	6,0±0,10	5,11	<0,001
ZnI, мг/л	4,4±0,26	5,7±0,11	5,13	<0,001

Враховуючи отримані дані, встановлено, що підвищення активностей марганцевої та цинкової супероксиддисмутази у сироватці крові хворих на ВХ може супроводжуватись посиленням в'язкості крові та підвищенням синтезу тканинних фібробластів у стінці венозних судин. Місцеве зменшення концентрації Mn і Zn у варикозних венах гіпотетично пов'язано з низькою продукцією трансферину та глікозаміну. Зменшення синтезу Se і Zn в уражених венах викликає посилення процесів перекисного окиснення ліпідів, накопичення гідроксильних радикалів і пероксинітриту, активації матриксних металопротеїназ і формування ендотеліальної дисфункції судин на фоні пригнічення системи антиоксидантного захисту, продукції імунорегулюючих цитокінів. Mn, Se і Zn можуть виступати як кофактори антиоксидантних ферментів (глутатинпероксидаза, тіоредоксинредуктаза), активність яких при

коморбідному ЦД у хворих на ВХ ще більше пригнічується, зворотно корелюючи зі вмістом у крові рівня СР.

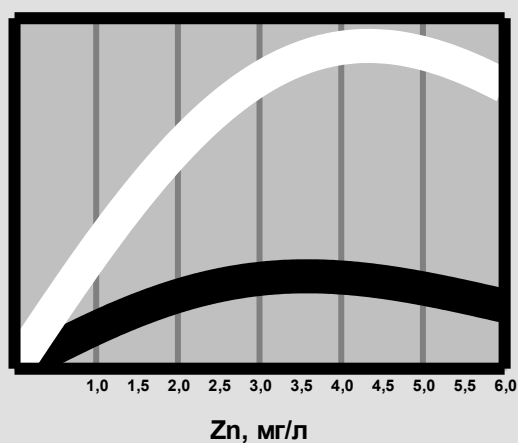


Рис. 3.35. Кров із ліктьової вени.

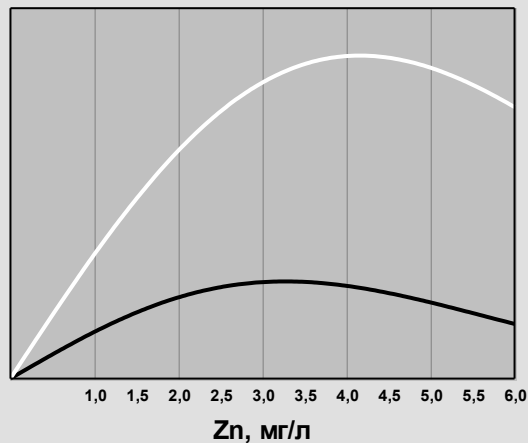


Рис. 3.36. Кров із ураженої вени гомілок.

Гістограми Релея показників цинкемії у різних об'єктах дослідження у хворих на ВХ чоловіків (чорні криві) та жінок (білі криві).

Коморбідний ЦД впливає на інтегральний стан мікроелементозу у хворих на ВХ, що демонструє аналіз Уїлкоксона-Рео ($WR=14,45$, $p<0,001$). За даними аналізу Брауна-Форсайта, такий зв'язок належить до параметрів CrI ($BF=11,87$, $p<0,001$) і ZnI ($BF=3,82$, $p=0,001$), що знайшло відображення на рис. 3.37.

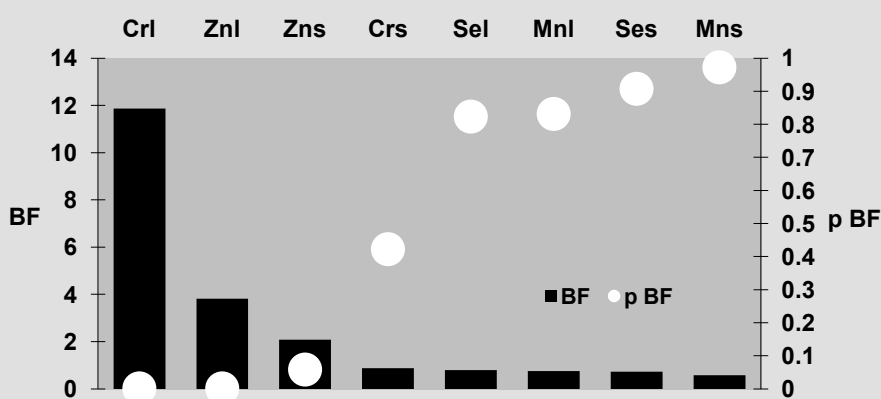


Рис. 3.37. Вплив коморбідного ЦД на мікроелементний склад крові у хворих на ВХ.

Таблиця 3.17

Показники МЕ вуглеводного обміну у хворих на ВХ
основної групи та групи порівняння (M±SD±SE)

Показники	Групи хворих		Відмінності груп	
	основна (n=23)	порівняння (n=139)	t	p
Crs, мкг/л	1,3±0,53±0,11	1,4±0,53±0,05	0,72	0,476
CrI, мкг/л	0,7±0,44±0,09	1,1±0,57±0,05	3,14	0,002
Mns, мкг/л	18,0±13,49±2,81	19,1±14,52±1,19	0,34	0,732
MnI, мкг/л	18,2±13,69±2,85	19,5±14,04±1,19	0,40	0,691
Ses, мкг/л	101,0±25,92±5,40	104,9±22,31±1,89	0,75	0,456
SeI, мкг/л	98,7±28,30±5,90	102,1±22,55±1,91	0,65	0,517
Zns, мг/л	3,9±1,85±0,39	6,1±0,44±0,07	9,36	<0,001
ZnI, мг/л	3,5±1,33±0,28	5,8±1,07±0,09	9,40	<0,001

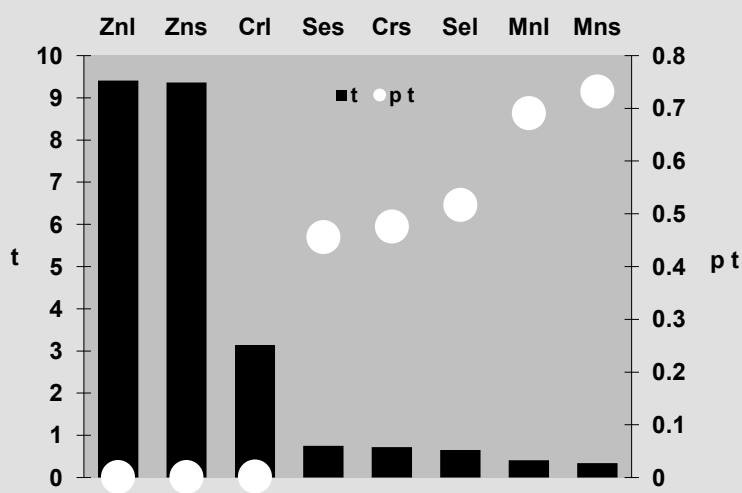


Рис. 3.38. Ступінь відмінностей показників мікроелементозу у хворих основної групи та групи порівняння у крові з ліктьової вени та ураженої вени гомілок.

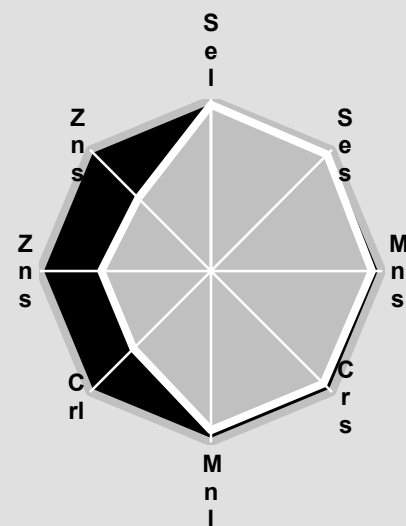


Рис. 3.39. Відмінності показників МЕ у крові хворих основної групи (біла крива) та групи порівняння, які прийняті за 100%

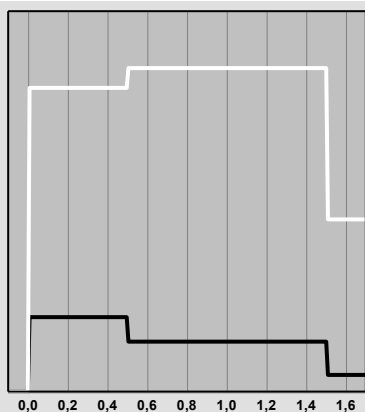


Рис. 3.40.

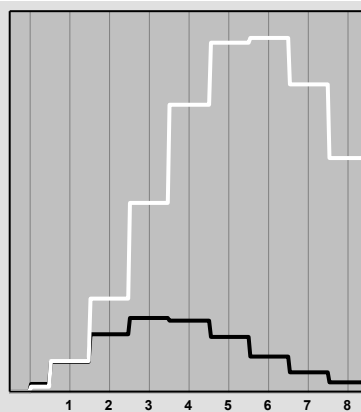


Рис. 3.41.



Рис. 3.42.

Гістограми Пуассона рівнів окремих МЕ у крові хворих на ВХ основної групи (темні криві) та групи порівняння (білі криві).

Коморбідний ЦД 2 типу при ВХ (табл. 3.17, рис. 3.39-3.42) викликає вірогідне зменшення вмісту CrI і Zns відповідно на 36% ($t=3,14$, $p=0,002$ і $t=9,36$, $p<0,001$), а також Znl на 40% ($t=9,40$, $p<0,001$). На інтегральний мікроелементний склад крові у таких хворих впливає клас венозної недостатності, що демонструє багатофакторний дисперсійний аналіз Уїлкоксона-Рео ($WR=5,24$, $p<0,001$). Перелічені МЕ у цих об'єктах дослідження впливають на клас СЕАР (відповідно $D=5,00$, $p=0,001$; $D=10,65$, $p<0,001$; $D=30,52$, $p<0,001$), залежать від класу СЕАР ($D=8,65$, $p<0,001$; $D=6,55$, $p<0,001$; $D=15,89$, $p<0,001$) та зворотно корелюють із класом СЕАР ($r=-0,311$, $p<0,001$; $r=-0,432$, $p<0,001$; $r=-0,626$, $p<0,001$), що відображено у табл 3.18 і на рис. 3.43-3.45.

Таблиця 3.18

**Зв'язок мікроелементного складу крові з класом
венозної недостатності у хворих на ВХ**

ME	Характер зв'язку					
	вплив ME на клас СЕАР		вплив класу СЕАР на ME		кореляція з класом СЕАР	
	D	p	D	p	r	p
Crs	0,78	0,540	1,51	0,225	+0,101	0,203
CrI	5,00	0,001	8,65	<0,001	-0,311	<0,001
Mns	1,24	0,297	1,07	0,381	-0,004	0,957
MnI	1,18	0,321	1,63	0,030	+0,005	0,946
Ses	0,60	0,666	1,65	0,015	+0,092	0,246
SeI	0,59	0,671	1,02	0,460	-0,016	0,844
Zns	10,65	<0,001	6,55	<0,001	-0,432	<0,001
ZnI	30,52	<0,001	15,89	<0,001	0,626	<0,001

З урахуванням отриманих результатів проведених варіаційного, дисперсійного і кореляційного аналізів можна вважати, що показники у крові з уражених вен $Cr < 0,3$ мкг/л і $Zn < 2,2$ мг/л ($< M - SD$ хворих) є прогнознесприятливими чинниками ризику подальшого перебігу ВХ (PPV відповідно складає 81,8% і 95,5%).

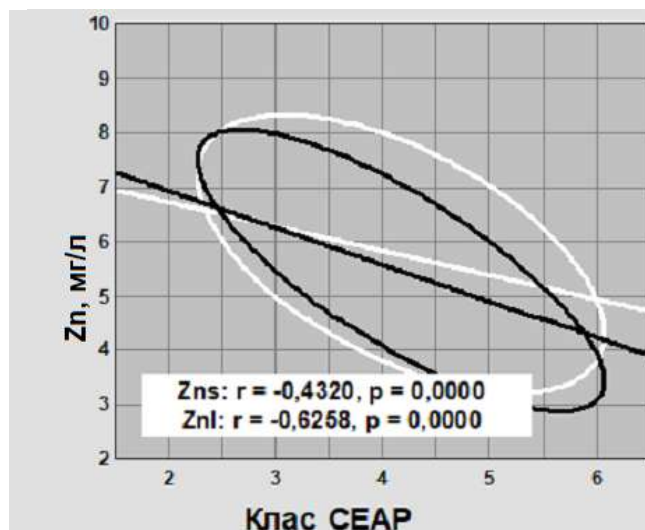


Рис. 3.43. Обернені кореляційні зв'язки Пірсона класу венозної недостатності при ВХ із рівнем Zn у різних об'єктах дослідження. Примітка. Білі лінії – ZnS, чорні лінії – ZnI.

Таблиця 3.19

Зв'язок мікроелементного складу крові з класом венозної недостатності у хворих на ВХ основної групи з коморбідним ЦД

ME	Характер зв'язку					
	вплив ME на клас CEAP		вплив класу CEAP на ME		кореляція з класом CEAP	
	D	p	D	p	r	p
Crs	0,41	0,669	0,44	0,653	+0,197	0,366
CrI	0,20	0,820	0,63	0,438	+0,015	0,946
Mns	0,76	0,481	0,72	0,717	+0,254	0,242
MnI	0,78	0,472	1,54	0,233	+0,257	0,236
Ses	1,36	0,280	0,47	0,872	+0,119	0,588
Sel	1,11	0,348	0,47	0,872	+0,078	0,724
Zns	0,64	0,537	0,50	0,773	+0,220	0,314
ZnI	0,77	0,479	0,43	0,821	+0,190	0,386

Таблиця 3.20

**Вірогідність зв'язків Брауна-Форсайта мікроелементного складу крові
з клінічними ознаками перебігу ВХ з коморбідним ЦД**

ME	Характер зв'язку			
	діаметр стовбура вени	перенесений флеботромбоз	приустьове розширення вени	нерівний хід стовбура вени
Crs	0,153	0,009	0,455	0,686
CrI	0,005	0,002	<0,001	0,936
Mns	0,393	0,006	0,476	0,001
MnI	0,427	0,983	0,874	0,450
Ses	0,690	0,879	0,758	0,798
SeI	0,994	0,899	0,103	0,656
Zns	0,779	0,008	0,001	0,502
ZnI	0,001	<0,001	0,003	<0,001

Як свідчить багатофакторний аналіз Уїлкоксона-Рао, на інтегральний характер мікроелементозу при ВХ із коморбідним ЦД 2 типу високо вірогідно впливають ($p < 0,001$) перенесений флеботромбоз ($WR=8,70$), наявність приустьового розширення ($WR=4,63$) та форма стовбура ураженої вени ($WR=30,30$). У хворих основної групи з коморбідним ЦД відсутні вірогідні дисперсійні зв'язки мікроелементного складу крові зі ступенем венозної недостатності (табл. 3.19).

Як видно з табл. 3.20, у хворих на ВХ із ЦД 2 типу концентрації Se у різних об'єктах дослідження ніяк не пов'язані з характером варикозного ураження вен гомілок. Разом із тим, за даними критерію однорідності дисперсії Брауна-Форсайта, рівень ZnI впливає на ступінь розширення судини ($BF=4,25$, $p=0,001$), формування флеботромбозу ($BF=5,24$, $p < 0,001$), приустьове розширення вени ($BF=3,43$, $p=0,003$) та нерівність ходу її

стовбура ($BF=4,93$, $p<0,001$), CrI – на перші три чинники (відповідно $BF=5,56$, $p=0,005$; $BF=6,58$, $p=0,002$; $BF=9,67$, $p<0,001$). Підкреслимо, що показники у крові з уражених вен Zn і Cr зворотно корелюють із DV (відповідно $r=-0,263$, $p=0,001$ і $r=-0,475$, $p<0,001$). Концентрації Zns і Znl негативно співвідносяться з рівнями AT ($r=-0,191$, $p=0,015$ і $r=-0,221$, $p=0,005$), CO ($r=-0,156$, $p=0,048$ і $r=-0,191$, $p=0,015$), BI ($r=-0,372$, $p<0,001$ і $r=-0,576$, $p<0,001$), а Crs і CrI – тільки з BI , до того ж різноспрямовано (відповідно позитивно, $r=+0,180$, $p=0,022$ та негативно, $r=-0,244$, $p=0,002$). Ці дані приведені в табл. 5.21.

Таблиця 3.21

**Вірогідність непараметричних кореляційних зв'язків Кендалла
мікроелементного складу крові з ознаками змін артеріальної
гемодинаміки у хворих на ВХ із коморбідним ЦД**

ME	Характер зв'язку			
	AT	CO	PCO	BI
Crs	0,696	0,146	0,698	0,022
CrI	0,056	0,327	0,394	0,002
Mns	0,211	0,067	0,397	0,919
Mnl	0,358	0,048	0,543	0,907
Ses	0,080	0,244	0,677	0,834
Sel	0,076	0,125	0,935	0,300
Zns	0,015	0,048	0,511	<0,001
Znl	0,005	0,015	0,710	<0,001

Таблиця 3.22

**Вірогідність впливу ознак коморбідного ЦД
при ВХ на мікроелементний склад крові хворих (р BF)**

Ознаки ЦД		МЕ					
		ліктьова вена			вена гомілок		
		Cr	Mn	Zn	Cr	Mn	ZN
Тяжкість ЦД		0,509	0,228	0,842	0,842	0,007	0,020
Фаза ЦД		0,005	0,570	0,381	0,381	0,011	0,003
Ускладнення ЦД	1	0,950	0,395	0,803	0,435	0,019	0,514
	2	0,752	0,415	0,494	0,608	0,768	0,666
	3	0,381	0,915	0,821	0,676	0,584	0,284
	4	0,950	0,454	0,880	0,546	0,297	0,666
	5	0,867	0,610	0,947	0,608	0,048	0,933
	6	0,025	0,621	0,317	0,266	0,235	0,162

Примітка (тут і в табл. 3.23). 1 – мікро/макроангіопатія, 2 – ретінопатія, 3 – нефропатія, 4 – нейропатія, 5 – артропатія, 6 – енцефалопатія.

Тяжкість ЦД і фаза ЦД впливають на концентрації Mnl (відповідно BF=4,60, p=0,007 і BF=4,07, p=0,011) і Znl (BF=3,64, p=0,020 та BF=5,77, p=0,003), що приведено в табл. 3.22. Крім того, рівень Crs дисперсійно пов'язаний із наявністю у хворих діабетичної енцефалопатії (BF=4,48, p=0,025), Mns – із макроангіопатією (BF=3,55, p=0,019) та артропатією (BF=2,75, p=0,048).

Таблиця 3.23

**Вірогідність кореляційних зв'язків ознак коморбідного
ЦД із мікроелементним складом крові хворих на ВХ (р τ)**

Ознаки ЦД		МЕ							
		ліктьова вена				вена гомілок			
		Cr	Mn	Se	Zn	Cr	Mn	Se	Zn
Тяжкість ЦД		0,303	0,229	0,031	0,258	0,559	0,369	0,060	0,081
Фаза ЦД		0,916	0,036	0,578	0,164	0,329	0,079	0,889	0,095
Ускладнення ЦД	1	0,712	0,151	0,006	0,855	0,019	0,184	0,006	0,826
	2	0,734	0,042	0,025	0,970	0,429	0,054	0,052	0,940
	3	0,627	0,090	0,210	0,809	0,529	0,072	0,248	0,441
	4	0,791	0,005	0,100	0,002	0,429	0,004	0,203	0,002
	5	0,345	0,123	0,501	0,574	0,880	0,070	0,410	0,410
	6	0,055	0,593	0,859	0,003	0,130	0,823	0,791	0,008

Як видно із табл. 3.23, за даними непараметричного аналізу Кендалла тяжкість ЦД прямо корелює з рівнем у крові з ліктьової вени Se ($\tau=+0,322$, $p=0,031$), а фаза захворювання – зі вмістом Mn ($\tau=+0,314$, $p=0,036$). Останній має позитивні кореляційні зв'язки з наявністю у хворих діабетичної ретинопатії та нейропатії (відповідно $\tau=+0,304$, $p=0,042$ і $\tau=+0,423$, $p=0,005$), Se – з ретинопатією ($\tau=+0,336$, $p=0,025$) та макроангіопатією ніг ($\tau=+0,416$, $p=0,006$), Zn – з нейропатією ($\tau=+0,455$, $p=0,002$) та енцефалопатією ($\tau=-0,452$, $p=0,003$). Діабетичний артеріосклероз нижніх кінцівок має різноспрямовані кореляційні зв'язки зі вмістом у крові з уражених вен гомілок Cr ($\tau=-0,352$, $p=0,019$) і Se

($\tau=+0,416$, $p=0,006$), тяжкість нейропатії – з рівнями Mn ($\tau=+0,430$, $p=0,004$) і Zn ($\tau=-0,459$, $p=0,002$), енцефалопатії – тільки Zn ($\tau=-0,398$, $p=0,008$).

Таким чином, серед МЕ, пов'язаних із метаболізмом вуглеводів, ВХ характеризується гіпоцинкемією (здебільшого у чоловіків), що супроводжується нижчими рівнями у крові з варикозно розширеної вени Cr, Se і Zn, корелюючи з показниками вуглеводного обміну ($Cr \leftrightarrow CP$, $Mn \leftrightarrow INS$, $Zn \leftrightarrow FA$), залежить від тяжкості ВХ, ВІ та наявності коморбідного ЦД (Cr, Zn).

Таким чином, ВХ супроводжується змінами вуглеводного обміну, що має гендерні особливості, пов'язана з тяжкістю перебігу та клінічними проявами коморбідного ЦД 2 типу, місцевою продукцією FA ураженою веною, при цьому визначаючи ступінь тяжкості венозної недостатності (показники Gl, HOMA, HbA1c, CP, FA), залежить від стану варикозної вени (просвіт стовбура, перенесений флеботромбоз) та артеріальної судинної системи (АТ, СО, ПСОп, СВІ). Серед МЕ, пов'язаних з метаболізмом вуглеводів, ВХ характеризується гіпоцинкемією (здебільшого у чоловіків), що супроводжується нижчими рівнями у крові з варикозно розширеної вени Cr, Se і Zn, корелюючи з показниками вуглеводного обміну ($Cr \leftrightarrow CP$, $Mn \leftrightarrow INS$, $Zn \leftrightarrow FA$), що залежать від тяжкості ВХ, СВІ та наявності коморбідного ЦД (Cr, Zn).

Матеріали цього розділу висвітлені в роботах автора [14, 40, 42, 63, 238, 239]

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНДОВЕНОЗНОЇ ЛАЗЕРНОЇ АБЛЯЦІЇ ПРИ ВАРИКОЗНІЙ ХВОРОБИ З КОМОРБІДНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Для оцінки ефективності ЕВЛА при ВХ та коморбідному ЦД 2 типу першочергово слід розробити градацію, що відображає суб'єктивні та об'єктивні показники результату лікування. Необхідно проаналізувати вплив на ефективність лікувальних заходів таких чинників, як клас венозної недостатності, стан артеріальної судинної системи, додаткове використання медикаментозних препаратів, наявність та тяжкість перебігу ЦД 2 типу, показники вуглеводного обміну та мікроелементозу крові (табл. 4.1., рис. 4.1).

Таблиця 4.1

Показники ЕВЛА у хворих на ВХ ($M \pm SE$)

Показники	Усі хворі (n=63)	Групи хворих		Відмінності груп	
		чоловіки (n=31)	жінки (n=131)	t	p
DV, мм	6,6 $\pm$ 0,29	9,2 $\pm$ 0,58	5,8 $\pm$ 0,24	6,36	<0,001
St, см	27,9 $\pm$ 0,81	33,4 $\pm$ 2,06	26,3 $\pm$ 0,72	4,07	<0,001
CL, Вт	10,8 $\pm$ 0,34	11,4 $\pm$ 0,63	10,6 $\pm$ 0,39	1,09	0,280
ΣE , кДж	1,4 $\pm$ 0,05	1,7 $\pm$ 0,10	1,3 $\pm$ 0,05	2,90	0,005
ESt, Дж	51,7 $\pm$ 1,64	50,7 $\pm$ 2,32	51,9 $\pm$ 2,01	0,31	0,757
EA, Дж/см ²	27,5 $\pm$ 1,29	19,4 $\pm$ 2,37	29,8 $\pm$ 1,35	3,65	0,001

63 (38,9%) хворим на ВХ проведена ЕВЛА, причому в 77,8% випадків на великій підшкірній вені, у 22,2% - на малій (усі жінки, у 17,5% - разом із кросектомією). Як видно з табл. 4.1, DV склав $6,6 \pm 0,29$ мм, St – $27,9 \pm 0,81$ см, CL – $10,8 \pm 0,34$ Вт, ΣE – $1,4 \pm 0,05$ кДж, ESt – $51,7 \pm 1,64$ Дж, EA – $27,5 \pm 1,29$ Дж/см². У групі чоловіків (табл. 4.1) знайдені вірогідно більші (на 59%) розміри цільової ураженої вени ($t=6,36$, $p<0,001$), на 27% показника St ($t=4,07$, $p<0,001$) і на 31% ΣE ($t=2,90$, $p=0,005$) при зменшенні на 35% EA ($t=3,65$, $p=0,001$).

Коморбідний ЦД 2-го типу діагностований у 11 (17,5%) хворих, причому співвідношення легкого, середньої тяжкості та тяжкого його перебігу склало 1:3:7, а компенсованої, субкомпенсованої та декомпенсованої фази – 1:2:8. Діабетична нейропатія мала місце у 54,6% спостережень, макроангіопатія та ретінопатія – відповідно у 45,5%, артропатія – у 36,4%, нефропатія – у 27,3%. У розробку не включено хворих з наявністю маніфестної діабетичної енцефалопатії.

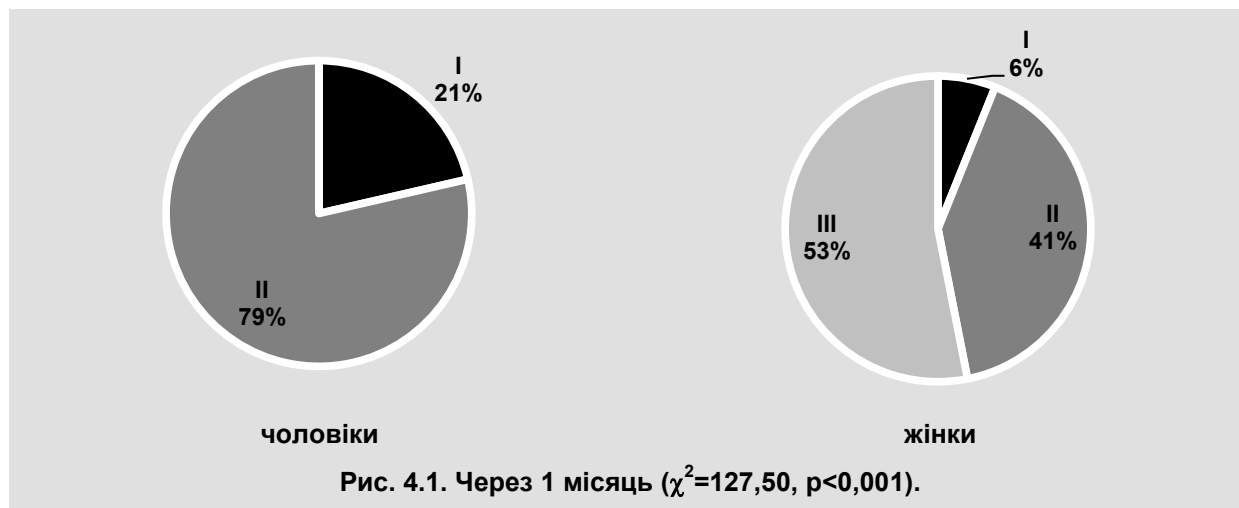




Рис. 4.2. Через 6 місяців ($\chi^2=0,75$, $p=0,387$).

Відмінності ВХ різної статі за ефективністю ЕВЛА.

Через 1 місяць після виконаної ЕВЛА незначне поліпшення констатовано у 9,5% від кількості хворих, поліпшення – у 49,2%, значне поліпшення – у 41,3%, а через 6 місяців – поліпшення і значне поліпшення відзначені відповідно у 14,3% і 85,7% випадків. При оцінці ефективності лікувальних заходів використовували таку градацію: під «значним поліпшенням» (3 бали) розуміли зникнення скарг хворих, зменшення діаметра цільової вени через 1 місяць на 10% та більше, а через 6 місяців – формування повної оклюзії судини на фоні будь-яких проявів ускладнень лікування. Обов'язковою умовою «поліпшення» (2 бали) було зменшення ступеня венозної недостатності та створення сегментарної оклюзії, звичайно, при обов'язковій відсутності проявів рецидиву патологічного процесу.

Таблиця 4.2

**Частота використання окремих груп медикаментозних
препаратів на фоні ЕВЛА у хворих на ВХ (%)**

Препарати	Усі хворі (n=63)	Стать хворих		Відмінності груп	
		чоловіки (n=14)	жінки (n=49)	χ^2	p
Діосмін	77,8	71,4	79,6	0,42	0,517
Ліотромб-1000	61,9	71,4	59,2	0,69	0,405
Рівароксабан	15,9	50,0	6,1	15,70	<0,001
Гепарини	22,2	78,6	6,1	33,07	<0,001
Цикло-3-форт	54,0	57,1	53,1	0,07	0,787

Як видно з рис. 4.1-4.2, у чоловіків через 1 місяць після оперативного втручання значне поліпшення не встановлено, тоді як у жінок воно констатовано у 53,1% спостережень ($\chi^2=127,50$, $p<0,001$). Слід відзначити, що через півроку гендерні відмінності результатів виконаної абляції уражених вен нівелюються ($\chi^2=0,75$, $p=0,387$). При цьому вже через 1 місяць DV у середньому зменшується на $8,4\pm0,61$ %, а повна оклюзія цільової судини відбувається у 2/3 від кількості хворих.

Серед фоновієї патогенетичної медикаментозної терапії ВХ у 77,8% від кількості хворих використовували препарати діосміну, у 61,9% застосовували ліотромб-1000, у 54,0% - цикло-3-форт, у 22,2% - низькомолекулярні гепарини, у 15,9% - рівароксабан (табл. 4.2). У групі чоловіків у 8,2 раза частіше призначали рівароксабан ($\chi^2=15,70$, $p<0,001$) і у 12,9 раза – гепарини ($\chi^2=33,07$, $p<0,001$).

Таблиця 4.3

**Вплив фонових груп медикаментозних препаратів
на ефективність ЕВЛА у хворих на ВХ**

Препарати	Термін спостереження			
	через 1 місяць		через 6 місяців	
	BF	p	BF	p
Діосмін	0,70	0,503	9,91	0,998
Ліотромб-1000	0,03	0,970	0,17	0,678
Рівароксабан	4,72	0,013	0,31	0,581
Гепарини	9,69	<0,001	0,74	0,395
Цикло-3-форт	0,94	0,398	0,67	0,417

На ефективність лікування хворих на ВХ через 1 місяць після ЕВЛА вірогідно впливали стать і вік хворих (відповідно $BF=9,69$, $p<0,001$ і $BF=8,67$, $p=0,001$), вихідні показники АТ ($BF=6,64$, $p=0,003$), СО ($BF=6,20$, $p=0,004$) і ПСО ($BF=25,66$, $p<0,001$), ступінь венозної недостатності ($BF=9,25$, $p<0,001$), перенесений раніше флеботромбоз ($BF=8,58$, $p=0,001$), паралельне використання рівароксабану ($BF=4,72$, $p=0,013$) та низькомолекулярних гепаринів ($BF=9,69$, $p<0,001$), параметри DV ($BF=36,29$, $p<0,001$), St ($BF=5,81$, $p=0,005$), ΣE ($BF=8,08$, $p=0,001$) і ESt ($BF=4,83$, $p=0,011$), що продемонстрував аналіз Брауна-Форсайта (табл. 4.3 і 4.4). У ці терміни спостереження існують обернені кореляційні зв'язки ефективності лікувальних заходів із рівнями АТ ($\tau=-0,183$, $p=0,025$) і ПСО ($\tau=-0,190$, $p=0,028$), класом СЕАР ($\tau=-0,431$, $p<0,001$), параметрами St ($\tau=-0,290$, $p=0,001$), Cl ($\tau=-0,261$, $p<0,001$), ΣE ($\tau=-0,388$, $p<0,001$), ESt ($\tau=-$

0,215, $p=0,013$). Вірогідний негативний дисперсійно-кореляційний зв'язок відносно St є і через 6 місяців після виконаної лазерної абляції (відповідно $BF=5,17$, $p=0,027$ і $\tau=-0,228$, $p=0,008$). Крім того, через півроку існує залежність результатів ЕВЛА від ПСО ($BF=3,89$, $p=0,048$) і обернене співвідношення з рівнем АТ ($\tau=-0,202$, $p=0,019$).

Коморбідний ЦД впливає на ефективність лікування тільки через 1 місяць після оперативного втручання ($D=6,28$, $p=0,008$). У ці терміни спостереження є зворотний кореляційний зв'язок результатів лікувальних заходів із тяжкістю перебігу та фазою ЦД (відповідно $\tau=-0,327$, $p<0,001$ і $\tau=-0,516$, $p=0,027$). Слід відзначити, що серед усіх хворих на ВХ (рис. 4.3) існує негативний зв'язок ефективності лікування з вихідними рівнями Gl ($\tau=-0,209$, $p=0,008$) і HbA1/c ($\tau=-0,215$, $p=0,006$).

Як видно з табл. 4.5, 4.6, рис. 4.3-4.6, у хворих на ВХ із ЦД одночасні прямі дисперсійно-кореляційні зв'язки ефективності лікування на першому етапі спостереження стосуються вихідних показників INSl/s ($D=29,40$, $p<0,001$; $r=+0,640$, $p<0,001$), а негативні – Gl ($D=4,13$, $p=0,021$; $r=-0,274$, $p=0,030$), HbA1/c ($D=4,82$, $p=0,012$; $r=-0,288$, $p=0,022$), CPs ($D=6,12$, $p=0,004$; $r=-0,533$, $p<0,001$) і FAl/s ($D=4,35$, $p=0,017$; $r=-0,306$, $p=0,015$). Останній показник вуглеводного обміну негативно впливає й на результати лікувальних заходів через 6 місяців після ЕВЛА ($D=24,39$, $p<0,001$; $r=-0,832$, $p<0,001$). Звертає також на себе увагу несприятливий факт високих вихідних значень CPl/s ($D=42,95$, $p=-0,760$, $p<0,001$).

Таблиця 4.4

**Вірогідність дисперсійно-кореляційних зв'язків
Брауна-Форсайта і Кендалла ефективності ЕВЛА
через 1 і 6 місяців із вихідними показниками опромінення**

Показники	Термін спостереження			
	через 1 місяць		через 6 місяців	
	p BF	p τ	p BF	p τ
DV	<0,001	0,066	0,820	0,876
St	0,005	0,001	0,027	0,008
CL	0,530	<0,001	0,981	0,353
ΣE	0,001	<0,001	0,855	0,179
Est	0,011	0,013	0,763	0,606
EA	0,099	0,504	0,737	0,924

Якщо через півроку від моменту ЕВЛА ефективність лікування не визначалася вихідним рівнем МЕ вуглеводного метаболізму в різних об'єктах дослідження (кров із ліктювих вен і уражених вен гомілок), то за даними аналізу Брауна-Форсайта, через 1 місяць після оперативного втручання є зв'язки з концентраціями Mns (BF=3,46, p=0,038) і Znl (BF=4,68, p=0,013). При цьому існує пряма кореляція Пірсона з вихідним вмістом CrI (r=+0,474, p<0,001), Zns (r=+0,438, p<0,001) і Znl (r=+0,511, p<0,001), (табл. 4.7).

Таблиця 4.5

**Вірогідність дисперсійно-кореляційних зв'язків
Брауна-Форсайта і Кендалла ефективності ЕВЛА
через 1 і 6 місяців із характером перебігу коморбідного ЦД**

Термін спостереження	Фактор			
	тяжкість ЦД		фаза ЦД	
	р BF	р τ	р BF	р τ
Через 1 місяць після ЕВЛА	0,327	<0,001	0,889	0,027
Через 6 місяців після ЕВЛА	0,517	0,331	0,559	0,426

При оцінці на першому етапі спостереження після лазерної абляції ураженої вени, на ступінь зменшення DV вірогідно не впливають тяжкість перебігу і фаза коморбідного ЦД 2 типу (відповідно $D=1,46$, $p=0,346$ і $D=0,54$, $p=0,472$). Між тим, на другому етапі зв'язок із цими чинниками чітко простежується відносно частоти досягнення повної оклюзії цільової судини ($D=10,57$, $p=0,002$ і $D=4,73$, $p=0,048$).

Як свідчить багатофакторний аналіз Уїлкоксона-Рано, на інтегральну динаміку параметрів вуглеводного обміну під час лікування впливають чинники перебігу коморбідного ЦД 2 типу ($WR=151,42$, $p<0,001$), причому сказане окремо стосується стану мікроелементозу ($WR=10,43$, $p<0,001$).

Таблиця 4.6

**Вірогідність дисперсійно-кореляційних зв'язків ефективності ЕВЛА
через 1 і 6 місяців у хворих на ВХ із вихідними показниками
вуглеводного обміну**

Показники	Термін спостереження			
	через 1 місяць після ЕВЛА		через 6 місяців після ЕВЛА	
	p D	p r	p D	p r
INSs	0,068	0,253	0,502	0,167
INSI	0,046	0,903	0,337	0,014
INSI/s	<0,001	<0,001	0,768	<0,001
Gluc	0,021	0,030	0,594	0,966
HOMA	0,174	0,162	0,461	0,279
HbA1/c	0,012	0,022	0,863	0,925
CPs	0,004	<0,001	0,922	0,895
CPI	0,013	<0,001	0,220	0,176
CPI/s	0,087	0,156	<0,001	<0,001
FAs	0,581	0,068	0,084	0,496
FAI	0,131	0,005	0,660	0,001
FAI/s	0,017	0,015	<0,001	<0,001

У здорових людей у крові з ліктьової вени рівень Cr склав $1,2 \pm 0,08$ мкг/л, Mn – $18,5 \pm 210$ мкг/л, Se – $106,3 \pm 3,65$ мкг/л, Zn – $6,3 \pm 0,10$ мкг/л. У хворих на ВХ із коморбідним ЦД 2 типу до лікування відзначені вірогідні збільшення концентрацій Cr ($1,5 \pm 0,07$ мкг/л) і Mn ($20,8 \pm 1,92$ мкг/л) на фоні зменшення показника селенемії ($100,3 \pm 2,98$ мкг/мл), що відбито в табл. 4.8. Через 6 місяців після виконаної ЕВЛА відзначається нормалізація вмісту

хромемії ($1,4 \pm 0,07$ мкг/л), вірогідне збільшення рівнів Se на 2% ($t=2,66$, $p=0,010$) і Zn на 7% ($t=2,60$, $p=0,012$).

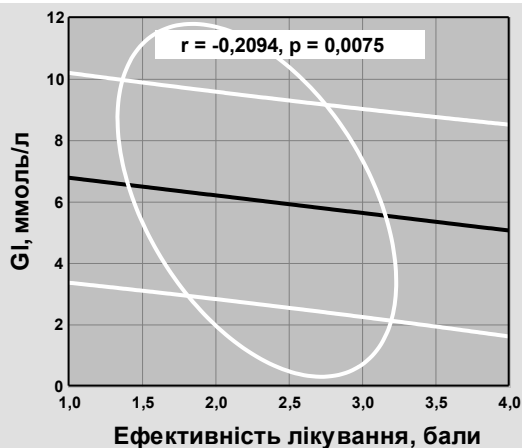


Рис. 4.3. GI.

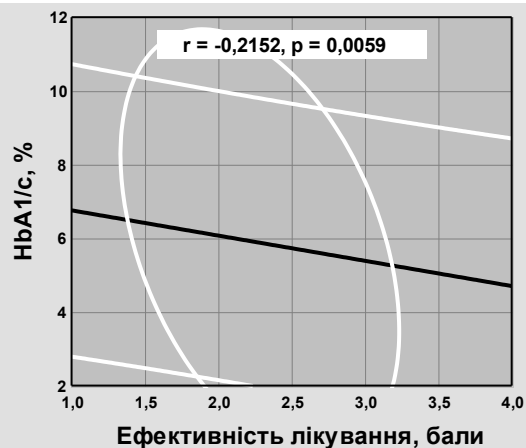


Рис. 4.4. HbA1c.

Обернені кореляційні зв'язки Пірсона ефективності лікування хворих на ВХ через 1 місяць після ЕВЛА

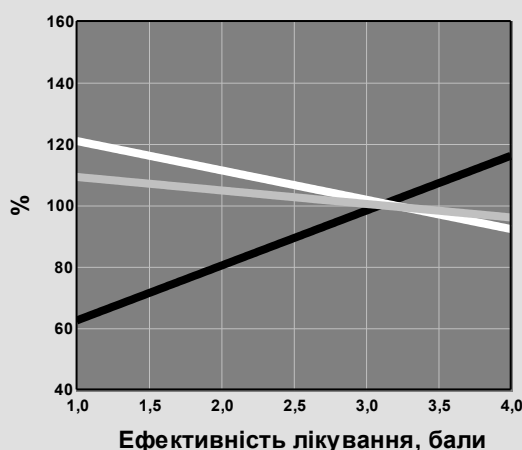


Рис. 4.5. Через 1 місяць після ЕВЛА.

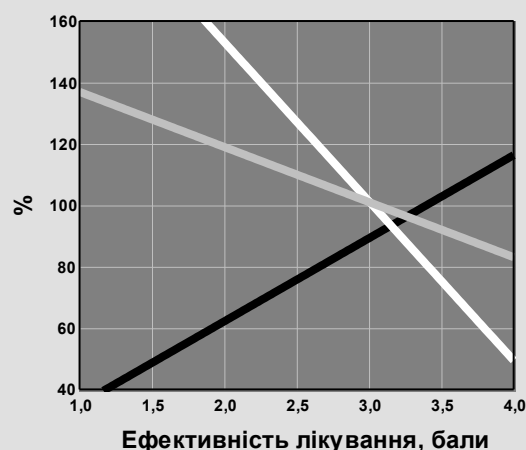


Рис. 4.6. Через 6 місяців після ЕВЛА.

Кореляційні зв'язки Пірсона ефективності лікування хворих на ВХ через 1 і 6 місяців після ЕВЛА.
Примітка. Чорні криві – INSI/s, білі криві – CPI/s, світлі криві – Fal/s.

З урахуванням приведених даних, дамо деякі коментарі. Біологічна роль Cr полягає в регуляції вуглеводного обміну (бере участь у процесах синтезу INS, підтримує нормальну толерантність до Gl). Цей метал сприяє перетворенню надмірної кількості вуглеводів у жири, має гіполіпідемічну

дію (у першу чергу, гіпохолестеринемічну), є активатором фосфоглюкомутази та інших ферментів. Комплексні сполуки Cr з органічними лігандами чинять виражений ефект на засвоюваність Gl (потенціює дію INS у клітинах), а додаткове введення в організм цього МЕ відновлює толерантність до Gl у хворих із метаболічним синдромом. При ЦД Cr сприяє структурній цілісності молекул нуклеїнових кислот, бере участь в обмінних процесах у м'язі серця, посилює виведення солей важких металів із організму.

Таблиця 4.7

Вірогідність дисперсійно-кореляційних зв'язків ефективності ЕВЛА через 1 і 6 місяців у хворих на ВХ із вихідними показниками МЕ у крові з ліктьових вен і варикозних вен гомілок

Показники	Термін спостереження			
	через 1 місяць після ЕВЛА		через 6 місяців після ЕВЛА	
	p D	p r	p D	p r
Crs	0,433	0,343	0,308	0,302
CrI	0,813	<0,001	0,418	0,735
Mns	0,038	0,068	0,370	0,481
MnI	0,075	0,014	0,567	0,565
Ses	0,197	0,010	0,529	0,093
SeI	0,199	0,011	0,729	0,162
Zns	0,069	<0,001	0,291	0,183
ZnI	0,013	<0,001	0,265	0,177

Слід підкреслити, що сполуки Cr отруйні. Cr_2O_3 (зелений крон), відповідна $\text{Cr}(\text{OH})_3$ – амфотерна сполука, яка утворює з кислотами солі CrCl_3 , $\text{Cr}(\text{SO}_4)_3$, а з лугами – солі хромистої кислоти (наприклад, NaCrO_2).

Cr надходить в організм через дихальні шляхи, шлунково-кишковий тракт і шкіру. Токсичність сполук цього МЕ залежить від їхньої розчинюваності в біологічних рідинах організму, хімічного складу (найбільш несприятливі для людей шестивалентні сполуки Cr, а малотоксичний сам Cr). Токсичність Cr обумовлена рН сполук (у хромової кислоти складає 5, а у біхромату амонію – 13). Після всмоктування Cr здебільшого виводиться з сечею (період напіввиведення складає 15-40 годин), а накопичується у крові хворих із діабетичною нефропатією. Як сильні окисники, сполуки Cr при ЦД порушують нормальний перебіг процесів вуглеводного метаболізму та пригнічують активність ряду ферментних систем.

Таблиця 4.8

**Показники МЕ у крові хворих на ВХ до
та через 6 місяців після ЕВЛА (M±SE)**

Показники	Етап обстеження		Відмінності груп	
	до ЕВЛА (n=63)	після ЕВЛА (n=63)	t	p
Cr, мкг/л	1,5±0,07	1,4±0,07	1,11	0,273
Mn, мкг/л	20,8±1,92	20,8±1,90	1,00	0,321
Se, мкг/л	100,3±2,98	102,6±3,18	2,66	0,010
Zn, мг/л	6,0±0,15	6,4±0,12	2,60	0,012

Солі марганцевої кислоти (перманганати) при ЦД є сильними окисниками. На Mn багаті тканини стінок вен при ВХ, причому цей МЕ входить у склад амідази, аргінази, глутамілтрансферази, дипептидази, карбоксилази, карнозинази, креатинтрансфорилази, 1-лейцинаміноекзопептидази, пролідази, тіолестерази, фосфорилази та інших ферментів, активує аміноацил-тРНК-синтетази, аргіназу, діамінооксидазу,

дипептидазу, ДНК-полімераза, лужну фосфатазу, ксантиноксидазу, піруваткарбоксилазу, супероксиддисмутаза, фосфаттрансферазу та ін., бере участь у синтезі та метаболізмі INS. Дефіцит Mn в організмі посилює інсулінорезистентність, а гіперпродукція цього МЕ підвищує дію INS.

ЦД є причиною гіпоцинкемії, а та, у свою чергу, є чинником розвитку інсулінорезистентності, утворюючи таким чином хибне коло. Zn є важливим МЕ, що бере участь у процесах синтезу й фізіологічної дії INS, а його здатність утворювати комплекс із цим гормоном підшлункової залози використовується для приготування гіпоглікемічних препаратів подовженої дії. Гіпоцинкемія бере участь у патогенетичних утвореннях трофічних виразок шкіри гомілок, пов'язаних із ЦД і ВХ.

Після виконаної ЕВЛА її ускладнення констатовані в 11,1% випадків (у 4,8% розвиток флебіту, а в 3,2% відповідно поява тромбозу глибоких вен гомілок та парестезій). Підкреслимо, що перші два ускладнення констатовані виключно у 6,1% і 4,1% жінок, а третє ускладнення було прерогативою чоловіків (14,3%). Після виконання аналізу однорідності дисперсії Брауна-Форсайта та непараметричного кореляційного аналізу Кендалла, було встановлено, що характер і кількість ускладнень ЕВЛА у хворих на ВХ із коморбідним ЦД прямо пов'язані з вихідним рівнем СОп ($BF=3,89$, $p=0,046$; $\tau=+0,317$, $p<0,001$), зі ступенем тяжкості ендокринної патології ($BF=11,36$, $p=0,008$; $\tau=+0,180$, $p=0,037$) та значеннями співвідношення Cr у крові уражених вен гомілок і ліктьових вен ($BF=7,15$, $p=0,010$; $\tau=+0,453$, $p<0,001$).

Таким чином, ефективність ЕВЛА у жінок із ВХ вірогідно вище, що залежить від класу венозної недостатності, перенесеного у минулому флеботромбозу, стану артеріальної судинної системи, додаткового використання у комплексі лікувальних заходів ривароксабану й

низькомолекулярних гепаринів, методики лазерної коагуляції, що проводиться, наявності та тяжкості перебігу коморбідного ЦД, показників вуглеводного обміну (INS, СР, FА) та мікроелементів (Cr, Mn, Se, Zn) у цільовій вені, причому після хірургічного втручання зростають параметри селен- і цинкемії, а кількість ускладнень, які виникають, залежить від вихідного СВІ, фази ЦД та рівня Cr у крові з варикозно розширеної вени.

Матеріали цього розділу висвітлені в роботах автора [21, 29, 38, 44, 51, 165, 240]

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНДОВЕНОЗНОЇ ХІМІЧНОЇ АБЛЯЦІЇ ПРИ ВАРИКОЗНІЙ ХВОРОБІ З КОМОРБІДНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Завданнями даного розділу є оцінка ефективності ЕВХА у пацієнтів з ВХ та коморбідним ЦД 2 типу і визначення чинників, що на неї впливають. Для цього слід розробити шкалу оцінки ефективності лікувальних заходів, проаналізувати вплив таких чинників, як клас венозної недостатності, стан системної гемодинаміки, параметри у крові з варикозно зміненої та ліктьової вени INS, CP і FA, асоційованих із вуглеводним метаболізмом мікроелементів (Cr, Mn, Zn). Гендерний розподіл представлений в рис. 5.1, 5.2.

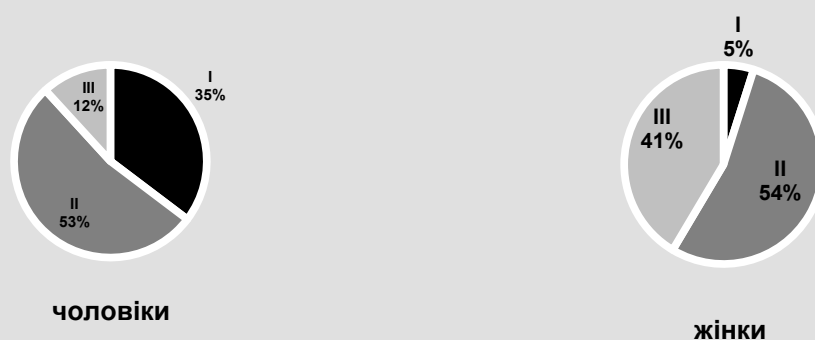


Рис. 5.1. Через 1 місяць ($\chi^2=209,87$, $p<0,001$).

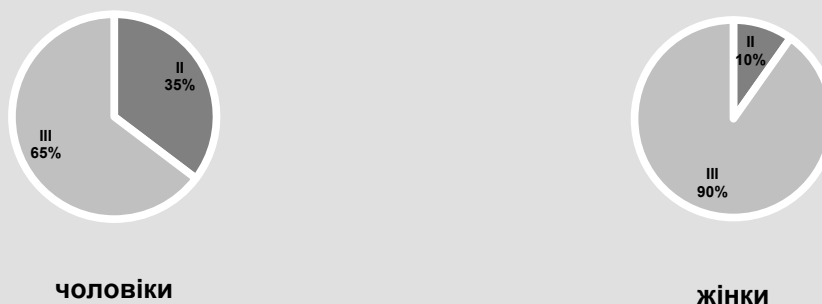


Рис. 5.2. Через 6 місяців ($\chi^2=7,56$, $p=0,006$).

Відмінності частоти розподілу хворих на ВХ різної статі за ефективністю ЕВХА.

ЕВХА етоксисклеролом (Лауромакрогол 400) виконали у 99 (61,1%) хворих на ВХ, у тому числі на великій підшкірній вені у 68,7% випадків, а на малій – у 31,3%. Коморбідний ЦД 2-го типу був діагностований у 12 (12,1%) пацієнтів, серед яких співвідношення легкої, середньої тяжкості та тяжкої форми захворювання було 1:2:3, а фази компенсації, субкомпенсації та декомпенсації – 1:6:5. Діабетична мікро/макроангіопатія була у кожного другого пацієнта з ЦД, артропатія та енцефалопатія – відповідно у 41,7% спостережень, ретінопатія – у 33,3%, нейропатія – у 25,0%. У розробку не були включені хворі з діабетичною нефропатією.

Таблиця 5.1

Зв'язок ефективності лікування ВХ із судинно-гемодинамічними показниками на різних етапах спостереження після ЕВХА

Показники	Термін спостереження							
	через 1 місяць				через 6 місяців			
	вплив		кореляція		вплив		кореляція	
	BF	p BF	τ	p τ	BF	p BF	τ	p τ
АТ	6,07	0,003	-0,212	0,002	4,52	0,036	-0,276	<0,001
СО	4,32	0,016	+0,014	0,840	4,64	0,034	+0,01	0,995
ПСО	3,58	0,032	+0,132	0,054	0,06	0,801	-0,111	0,104
ВІ	3,28	0,042	-0,007	0,914	0,03	0,869	-0,138	0,044

Через 1 місяць після виконаної ЕВХА незначне поліпшення констатовано у 10,1% від кількості хворих, поліпшення – у 53,5%, значне поліпшення – у 36,4%, а через 6 місяців – поліпшення та значне поліпшення відзначені відповідно у 14,1% і 85,9% випадків. При оцінці ефективності лікувальних заходів використовували таку градацію: під «значним поліпшенням» (3 бали) розуміли зникнення скарг хворих,

зменшення діаметра цільової вени через 1 місяць на 10% та більше, а через 6 місяців – формування повної оклюзії судини на фоні будь-яких проявів ускладнень лікування. Обов'язковою умовою «поліпшення» (2 бали) було зменшення ступеня венозної недостатності та створення сегментарної оклюзії, зрозуміло, при обов'язковій відсутності проявів рецидиву патологічного процесу (табл. 5.1, 5.2).

Таблиця 5.2

**Вплив фонових груп медикаментозних препаратів
на ефективність ЕВХА у хворих на ВХ**

Препарати	Термін спостереження			
	через 1 місяць		через 6 місяців	
	BF	p	BF	p
Діосмін	1,39	0,254	0,70	0,405
Ліотромб-1000	1,63	0,202	0,32	0,571
Рівароксабан	6,88	0,001	7,11	0,009
Гепарини	3,67	0,029	3,46	0,066
Цикло-3-форт	0,92	0,403	0,01	0,957

Таблиця 5.3

**Вірогідність дисперсійно-кореляційних зв'язків
Брауна-Форсайта і Кендалла ефективності ЕВХА
через 1 і 6 місяців із характером перебігу коморбідного ЦД**

Термін спостереження	Фактор			
	тяжкість ЦД		фаза ЦД	
	p BF	p τ	p BF	p τ
Через 1 місяць після ЕВХА	0,595	0,011	0,338	0,047
Через 6 місяців після ЕВХА	0,676	0,033	0,798	0,018

Як видно з рис. 5.1-5.2, у чоловіків через 1 місяць після оперативного втручання значне поліпшення було в 11,8% випадків, тоді як у жінок воно констатовано в 41,5% спостережень ($\chi^2=209,87$, $p<0,001$). Слід підкреслити, що через півроку гендерні відмінності результатів виконаної абляції уражених вен зберігаються ($\chi^2=7,56$, $p=0,006$). При цьому вже через 1 місяць DV у середньому зменшується на $8,6\pm 0,58\%$, а повна оклюзія цільової судини відбувається у 2/3 від кількості хворих.

Серед фоновієї патогенетичної медикаментозної терапії ВХ у 79,8% від кількості хворих використовували препарати діосміну, у 64,7% застосовували ліотромб-1000, у 40,4% - цикло-3-форт, у 13,1% - низькомолекулярні гепарини, у 6,1% - рівароксабан.

На ефективність лікування хворих на ВХ через 1 місяць після ЕВХА вірогідно впливають стать і вік хворих (відповідно $BF=3,95$, $p<0,023$ і $BF=4,65$, $p=0,012$), вихідні показники АТ ($BF=6,07$, $p=0,003$), СО ($BF=4,32$, $p=0,016$), ПСО ($BF=3,58$, $p=0,032$) і ВІ ($BF=3,28$, $p=0,042$), супінь венозної недостатності ($BF=9,25$, $p<0,001$), перенесений раніше флеботромбоз ($BF=34,32$, $p<0,001$), паралельне використання рівароксабану ($BF=6,88$, $p=0,001$) та низькомолекулярних гепаринів ($BF=3,67$, $p=0,029$), параметри DV ($BF=9,19$, $p<0,001$), що продемонстрував аналіз Брауна-Форсайта (табл. 5.1 і 5.2). У ці терміни спостереження існують обернені кореляційні зв'язки Кендалла ефективності лікувальних заходів із рівнями АТ ($\tau=-0,212$, $p=0,002$), класом СЕАР ($\tau=-0,256$, $p<0,001$) і параметрами DV ($\tau=-0,134$, $p=0,049$). Вірогідно негативний дисперсійно-кореляційний зв'язок відносно АТ і ступеня венозної недостатності є і через 6 місяців після виконаної хімічної абляції (відповідно $BF=4,52$, $p=0,036$; $\tau=-0,276$, $p<0,001$ і $BF=3,93$, $p=0,048$; $\tau=-0,150$, $p=0,028$). Крім того, через півроку існує залежність результатів ЕВХА від ВІ ($BF=3,99$, $p=0,049$; $\tau=-0,138$, $p=0,044$).

Таблиця 5.4

**Вірогідність дисперсійно-кореляційних зв'язків ефективності ЕВХА
через 1 і 6 місяців у хворих на ВХ із вихідними показниками
вуглеводного обміну**

Показники	Термін спостереження			
	через 1 місяць після ЕВХА		через 6 місяців після ЕВХА	
	p D	p r	p D	p r
INSs	0,681	0,006	0,640	0,363
INSI	0,267	<0,001	0,220	0,026
INSI/s	<0,001	<0,001	0,070	<0,001
Gluc	0,409	0,100	0,778	0,780
HOMA	0,960	0,097	0,691	0,545
HbA1/c	0,012	0,104	0,730	0,994
CPs	0,517	0,040	0,348	0,717
CPI	0,345	0,004	0,089	0,071
CPI/s	0,004	0,006	<0,001	<0,001
FAs	0,089	0,030	0,515	0,882
FAI	0,948	<0,001	0,699	<0,001
FAI/s	0,032	0,001	<0,001	<0,001

Наявність коморбідного ЦД не впливає на ефективність ЕВХА, хоча через 1 і 6 місяців спостереження після оперативного втручання є зворотний кореляційний зв'язок результатів лікувальних заходів із тяжкістю перебігу та фазою ЦД (відповідно $\tau=-0,565$, $p=0,011$; $\tau=-0,439$, $p=0,047$ і $\tau=-0,472$, $p=0,033$; $\tau=-0,524$, $p=0,018$). Ці дані приведені в табл. 5.3.

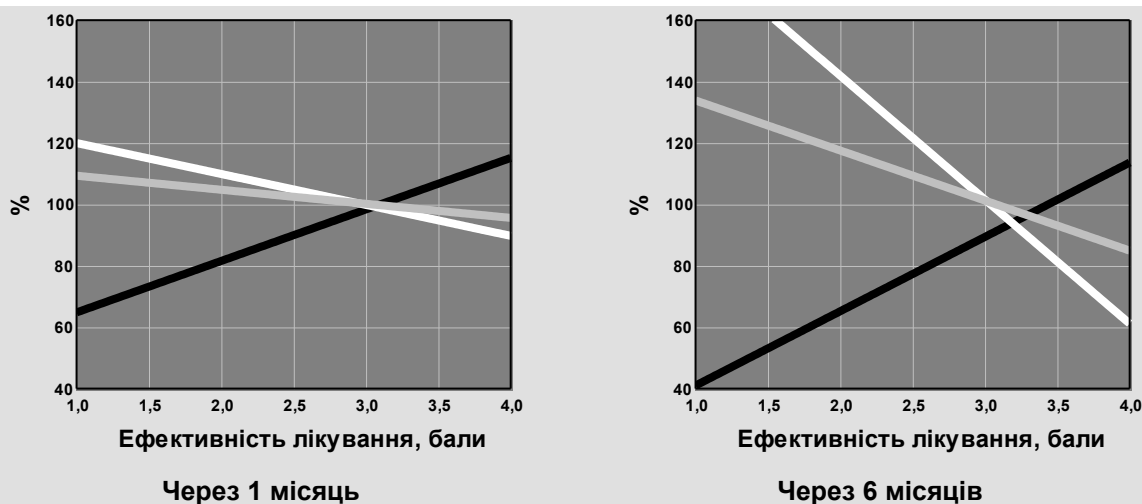


Рис. 5.3. Кореляційні зв'язки Пірсона ефективності лікування хворих на ВХ через 1 і 6 місяців після ЕВХА.
Примітка. Чорні криві – INSl/s, білі криві – CPI/s, світлі криві – FAl/s.

Як видно з табл. 5.4, рис. 5.3, у хворих на ВХ із ЦД одночасні прямі дисперсійно-кореляційні зв'язки ефективності лікування на першому етапі спостереження стосуються вихідних показників INSl/s ($D=17,59$, $p<0,001$; $r=+0,548$, $p<0,001$), а негативні – CPI/s ($D=5,91$, $p=0,004$; $r=-0,275$, $p=0,006$) і FAl/s ($D=3,56$, $p=0,032$; $r=-0,338$, $p=0,001$). Останній показник вуглеводного обміну негативно впливає й на результати лікувальних заходів через 6 місяців після ЕВХА ($D=13,48$, $p<0,001$; $r=-0,667$, $p<0,001$). Також звертав на себе увагу несприятливий факт високих вихідних значень CPI/s ($D=36,05$, $p<0,001$; $r=-0,610$, $p<0,001$).

Через 1 місяць від моменту ЕВХА (табл. 5.5) ефективність лікування ВХ прямо визначалася вихідним рівнем хромемії у крові з ліктьових вен ($BF=3,74$, $p=0,027$; $r=+0,408$, $p<0,001$), тоді як через півроку результати лікувальних заходів обернено співвідносились зі значеннями магніемії ($BF=5,02$, $p=0,027$; $r=-0,202$, $p=0,046$). При цьому на першому етапі спостереження існує пряма кореляція Пірсона з вихідним вмістом ZnS ($r=+0,322$, $p=0,001$).

При оцінці на першому етапі спостереження після хімічної абляції ураженої вени, на ступінь зменшення DV вірогідно не впливають тяжкість перебігу і фаза коморбідного ЦД 2 типу (відповідно $D=1,51$, $p=0,105$ і $D=2,75$, $p=0,219$). Між тим, на другому етапі такий зв'язок зі ступенем тяжкості ЦД чітко помітний відносно частоти досягнення повної оклюзії цільової судини ($D=3,98$, $p=0,048$).

Таблиця 5.5

Вірогідність дисперсійно-кореляційних зв'язків ефективності ЕВХА через 1 і 6 місяців у хворих на ВХ із вихідними показниками МЕ у крові з ліктьових вен і варикозних вен гомілок

Показники	Термін спостереження			
	через 1 місяць після ЕВХА		через 6 місяців після ЕВХА	
	p D	p r	p D	p r
Crs	0,027	<0,001	0,183	0,090
CrI	0,069	0,280	0,803	0,925
Mns	0,361	0,238	0,027	0,046
MnI	0,294	0,293	0,242	0,230
Ses	0,390	0,468	0,199	0,071
SeI	0,249	0,157	0,235	0,147
Zns	0,093	0,001	0,099	0,230
ZnI	0,267	0,311	0,399	0,766

Як свідчить багатофакторний аналіз Уїлкоксона-Рао, на інтегральну динаміку параметрів вуглеводного обміну під дією лікування впливають чинники перебігу коморбідного ЦД 2 типу ($WR=15,37$, $p<0,001$), але сказане не стосується стану мікроелементозу ($WR=2,12$, $p=0,082$).

Таблиця 5.6

**Показники МЕ у крові хворих на ВХ до
і через 6 місяців після ЕВХА (М±SE)**

Показники	Етап обстеження		Відмінності груп	
	до ЕВХА (n=63)	після ЕВХА (n=63)	t	p
Cr, мкг/л	1,3±0,05	1,4±0,05	2,07	0,041
Mn, мкг/л	17,1±1,38	17,7±1,38	0,01	0,980
Se, мкг/л	106,9±2,21	109,3±2,31	3,23	0,002
Zn, мг/л	5,6±0,14	6,1±0,11	3,78	<0,001

У здорових людей у крові з ліктьової вени рівень Cr склав $1,2 \pm 0,08$ мкг/л Mn – $18,5 \pm 2,10$ мкг/л, Se – $106,3 \pm 3,65$ мкг/л, Zn – $6,3 \pm 0,10$ мг/л. У хворих на ВХ із коморбідним ЦД 2 типу до ЕВХА відзначене вірогідне зменшення концентрації Zn ($5,6 \pm 0,14$ мкг/л), що показано у табл. 5.6. Через 6 місяців після виконаної ЕВХА, порівняно з контрольною групою та вихідними концентраціями, у хворих (на 8%) збільшується вміст хромеїї ($1,4 \pm 0,07$ мкг/л; $t=2,07$, $p=0,041$), а у співставленні з вихідними значеннями, у хворих на ВХ спостерігається збільшення рівнів Se на 2% ($t=3,23$, $p=0,002$) і Zn на 9% ($t=3,78$, $p<0,001$).

Після виконаної ЕВХА її ускладнення констатовані в 16,2% випадків (відповідно в 10,2% - поява парестезій, 4,0% - розвиток флебіту, гематоми та гіперпигментація шкіри, а у 2,0% - тромбоз глибоких вен гомілок). Підкреслимо, що у чоловіків ускладнення склеротерапії спостерігались у 4 рази частіше, ніж у жінок ($\chi^2=9,48$, $p=0,002$), причому гіперпигментація шкіри знайдена тільки у них, а гематоми – виключно у жінок ($\chi^2=20,11$, $p<0,001$), парестезії зустрічалися переважно у чоловіків (14,3%). Після

виконання аналізу однорідності дисперсії Брауна-Форсайта та непараметричного кореляційного аналізу Кендалла встановлено, що характер і кількість ускладнень ЕВХА у хворих на ВХ із коморбідним ЦД обернено пов'язані з перенесеним флеботромбозом ($BF=15,70$, $p<0,001$; $\tau=-0,373$, $p<0,001$) і вихідним рівнем цинкемії ($BF=5,59$, $p=0,020$; $\tau=-0,234$, $p=0,001$).

З урахуванням виконаних дисперсійного і кореляційного аналізів, зроблений такий висновок, що має практичну значущість: прогностичним критерієм ефективності ЕВХА у хворих на ВХ через 1 місяць після оперативного втручання є рівень у крові з ліктьової вени $Cr>1,9$ мкг/л ($>M+SD$ хворих), а прогностичною ознакою через 6 місяців після склеротерапії – показник $Mn>32$ мкг/л ($>M+SD$ хворих), відповідно ступінь прогнозування результату (PPV) склав 90,7% і 88,1%.

Таким чином, результати ЕВХА у жінок кращі, менше кількість ускладнень, які залежать від стану системної гемодинаміки, рівня венозної недостатності, перенесеного у минулому флеботромбозу та просвіту цільової вени гомілки, параметрів у крові з неї INS, CP і FA, а з ліктьової вени – асоційованих із вуглеводним метаболізмом мікроелементів (Cr, Mn, Zn); виділені прогностичні критерії, при цьому склеротерапія викликає підвищення рівнів Cr, Se і Zn.

Матеріали цього розділу висвітлені в роботах автора [29, 41, 44, 62]

РОЗДІЛ 6

ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛАЗЕРНОЇ ТА ХІМІЧНОЇ АБЛЯЦІЇ ВЕН ПРИ ВАРИКОЗНІЙ ХВОРОБИ З КОМОРБІДНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Для визначення шляхів оптимізації ЕВЛА та ЕВХА пацієнтів з ВХ та коморбідним ЦД 2 типу слід проаналізувати ефективність цих методів та особливостей перебігу лікування. Необхідно співставити ефективність кожного методу лікування з вихідними рівнями параметрів вуглеводного метаболізму та асоційованх з ним мікроелементів крові (Cr, Mn, Se, Zn), здійснити порівняльну оцінку ефективності ЕВЛА та ЕВХА, їх ускладнень на тлі коморбідного ЦД 2 типу, частоту окремих чинників перебігу ВХ, виділити прогностичні критерії (рис. 6.1, 6.2).

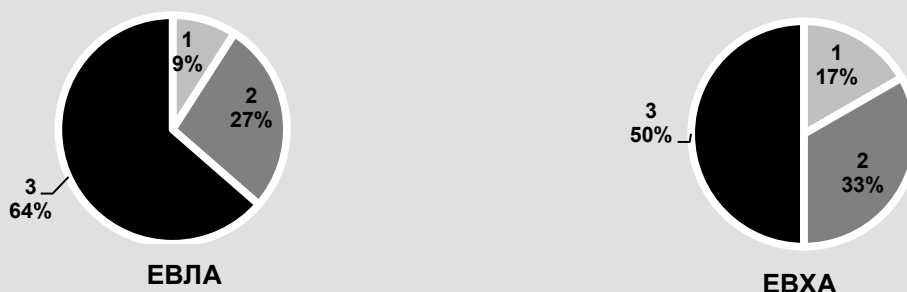


Рис. 6.1. Тяжкість перебігу ЦД ($\chi^2=8,24$, $p=0,016$)

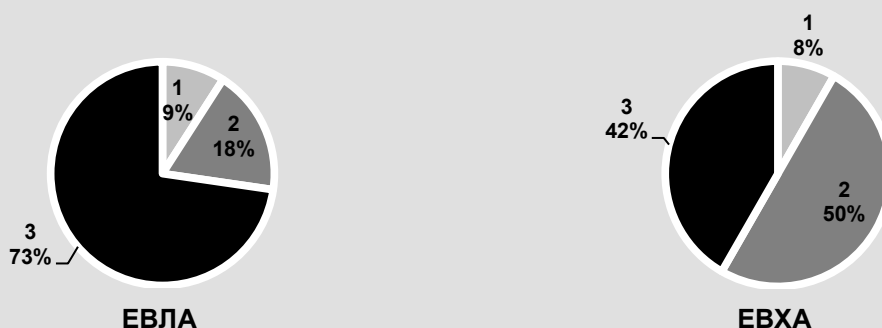


Рис. 6.2. Фаза ЦД ($\chi^2=43,35$, $p<0,001$)

Відмінності частоти розподілу хворих на ВХ із коморбідним
ЦД при різних методах абляції уражених вен

Хворі на ВХ, за якими спостерігали, за характером малоінвазивних методів лікування були розподілені на 2 групи: 63 (38,9%) виконана ЕВЛА (1-а група), а 99 (61,1%) – ЕВХА (2-а). Обидві групи вірогідно не відрізнялись між собою за частотою впливу на уражені велику і малу підшкірні вени ($\chi^2=1,59$, $p=0,208$), котрі відповідно були у 117 (72,2%) і 45 (27,8%) випадках. Частота ускладнень ЦД 2 типу при різних методах абляції вен і частота використання окремих груп медикаментозних препаратів представлено в табл. 6.1, 6.2.

Таблиця 6.1

**Частота окремих ускладнень коморбідного ЦД
при різних методах абляції вен у хворих на ВХ**

Ознаки	Лікування (%)		Відмінності груп	
	ЕВЛА (n=11)	ЕВХА (n=12)	χ^2	p
Макро/мікроангіопатія	45,5	50,0	0,05	0,827
Ретінопатія	45,5	33,3	0,36	0,552
Нефропатія	27,3	-	3,76	0,052
Нейропатія	54,6	25,0	2,10	0,147
Артропатія	36,4	41,7	0,07	0,795
Енцефалопатія	-	41,7	5,86	0,016

Таблиця 6.2

Частота використання окремих груп медикаментозних препаратів при різних методах абляції вен у хворих на ВХ

Препарати	Лікування (%)		Відмінності груп	
	ЕВЛА (n=63)	ЕВХА (n=99)	χ^2	p
Діосмін	77,8	79,8	0,09	0,758
Ліотромб-1000	61,9	64,7	0,12	0,724
Рівароксабан	15,9	6,1	4,16	0,041
Гепарини	22,2	13,1	2,29	0,130
Цикло-3-форт	54,0	40,4	7,12	0,008

У 11 (17,5%) пацієнтів з ЕВЛА та у 12 (12,1%) з ЕВХА діагностували коморбідний ЦД 2 типу ($\chi^2=0,90$, $p=0,343$). Якщо у 1-й групі співвідношення легкої, середньої тяжкості та тяжкої форми ЦД склало 1:3:7, то у 2-й групі – 1:2:3 ($\chi^2=8,24$, $p=0,016$), а фази компенсації, субкомпенсації та декомпенсації – відповідно 1:2:8 та 1:6:5 ($\chi^2=43,35$, $p<0,001$). Таким чином (рис. 6.1-6.2), лазерну абляцію виконували хворим із більш вираженим перебігом коморбідного ЦД 2 типу. Як видно з табл. 6.1, ЕВЛА не проводили за наявності діабетичної енцефалопатії, а ЕВХА – у хворих на ЦД 2 типу із нефропатією ($\chi^2=5,86$, $p=0$, і $\chi^2=3,76$, $p=0,052$).

Таблиця 6.3

Ефективність різних методів абляції вен при ВХ (%)

Лікування	Термін спостереження				
	через 1 місяць			через 6 місяців	
	I	II	III	II	III
ЕВЛА	9,5	49,2	41,3	14,3	85,7
ЕВХА	10,1	53,5	36,4	14,1	85,9
Усього	9,9	51,9	38,3	14,2	85,8
Відмінності	$\chi^2=1,04$, $p=0,594$			$\chi^2=0,01$, $p=0,980$	

Як видно з табл. 6.2, ЕВЛА здійснювали у 2,6 раза частіше на фоні призначення рівароксабану ($\chi^2=4,16$, $p=0,041$) та на 34% - цикло-3-форту ($\chi^2=7,12$, $p=0,008$). Ефективність лікування (табл. 6.3) і через 1 місяць після ЕВЛА та ЕВХА, і через 6 місяців виявилась приблизно однаковою (відповідно $\chi^2=1,04$, $p=0,594$ і $\chi^2=0,01$, $p=0,980$). У цілому, поліпшення та значне поліпшення через 1 місяць після ЕВЛА констатовані відповідно у 49,2% і 41,3% випадків, через 6 місяців – у 14,3% і 85,7%, тоді як після ЕВХА – у 53,5% і 36,4% та 14,1% і 85,9%. При оцінці ефективності лікування використовували таку градацію: під «значним поліпшенням» (3 бали) розуміли зникнення скарг хворих, зменшення діаметра цільової вени через 1 місяць на 10% та більше, а через 6 місяців – формування повної оклюзії судини на тлі будь-яких проявів ускладнень лікування, обов'язковою умовою «поліпшення» (2 бали) було зменшення ступеня венозної недостатності та утворення сегментарної оклюзії, безумовно, за обов'язкової відсутності проявів рецидиву патологічного процесу.

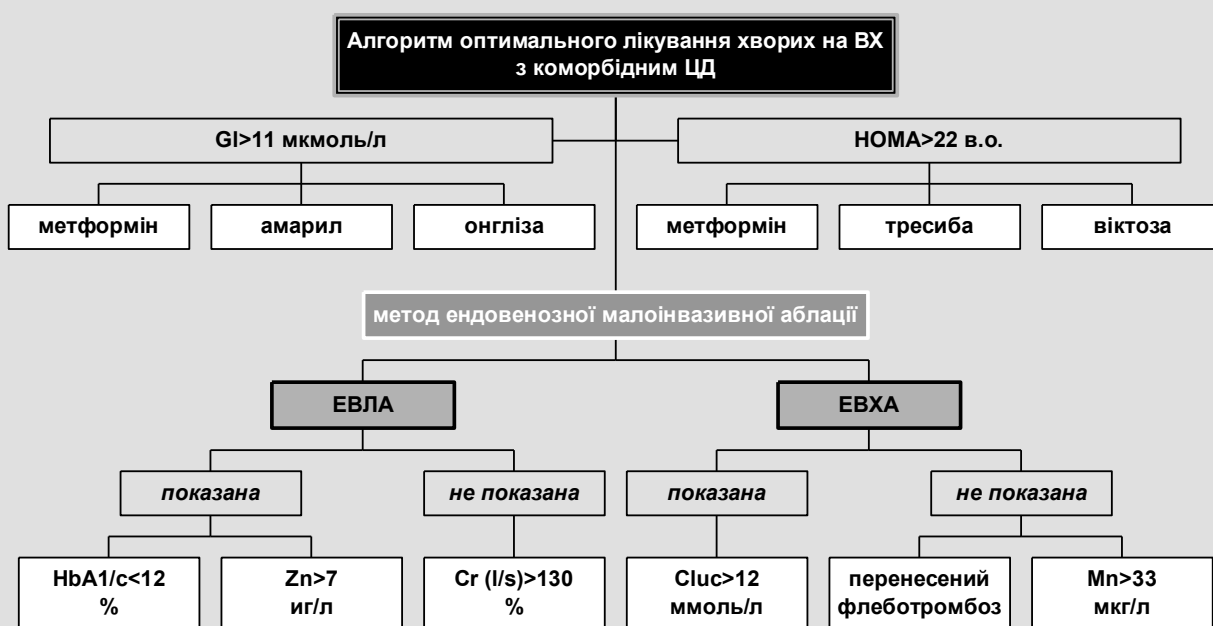


Рис. 6.3. Алгоритм оптимальної абляції уражених судин при ВХ із коморбідним ЦД.

У контексті розробки алгоритму найбільш раціонального застосування ЕВЛА і ЕВХА у хворих на ВХ із коморбідним ЦД (рис. 6.3), ми враховували вихідні рівні параметрів вуглеводного метаболізму (INS, Gl, HbA1c, НОМА, СР, FА) та показники асоційованих із ним мікроелементів (Cr, Mn, Se, Zn), причому у крові з ліктьових вен та варикозних вен гомілок. Нагадаємо (див. розділ 3), що ВХ супроводжується змінами вуглеводного обміну, які пов'язані з тяжкістю перебігу та клінічними проявами коморбідного ЦД 2 типу, місцевою продукцією FА ураженою веною, визначаючи ступінь тяжкості венозної недостатності, залежать від просвіту стовбура зміненої судини та перенесеного флеботромбозу. Щодо МЕ, пов'язаних із метаболізмом вуглеводів, ВХ характеризується гіпоцинкемією (здебільшого у чоловіків),

що проходить із нижчими рівнями у крові з варикозно розширеної вени Cr, Se і Zn, корелюючи з показниками вуглеводного обміну (INS, CP, FA), залежить від тяжкості ВХ та наявності коморбідного ЦД 2 типу (Cr, Zn).

Установлено, що при ЕВЛА прогностичним чинником є вихідний вміст у крові з ураженої вени $Zn > 7$ мг/л, а прогностично негативними – рівні $HbA1c > 12\%$ і $Cr_{1/s} > 130\%$, тоді як ЕВХА не показана хворим у випадках перенесеного флеботромбозу та концентрації $Mn > 33$ мкг/л (рис. 6.3). При гіперглікемії вище 12 ммоль/л методом вибору лікування ВХ є ЕВХА.

Враховуючи приведені дані, котрі базувались на варіаційному, дисперсійному та кореляційному аналізах результатів досліджень із урахуванням PPV, ми проспективно розподілили хворих на групи з раціональним лікуванням та нераціональним у співвідношенні 1:4. Отриманий аналіз ефективності лікувальних заходів знайшов своє відображення в табл. 6.4. Оптимальний підхід до лікування (41 пацієнт) дозволив досягти значного поліпшення через 1 місяць після виконаної абляції ураженої вени у 3,6 раза частіше ($\chi^2=46,33$, $p<0,001$), а через 6 місяців – на 15 % ($\chi^2=3,91$, $p=0,048$), більшою мірою (на 10 %) вдалось зменшити просвіт цільової вени ($t=2,10$, $p=0,038$), на 97,6 % частіше отримати повну оклюзію судини ($\chi^2=23,58$, $p<0,001$), у всіх випадках уникнути ускладнень, які на фоні нераціонального підходу до лікування відзначені у 19,0% випадків ($\chi^2=9,08$, $p=0,003$).

Таблиця 6.4

**Відмінності ефективності раціональної та нераціональної
малоінвазивної абляції уражених вен при ВХ**

Критерій ефективності малоінвазивної абляції	Лікування		Статистичний показник відмінностей
	раціо- нальне (n=41)	нераціо- нальне (n=121)	
Значний ефект через 1 місяць (%)	82,9	23,1	$\chi^2=46,33$, $p<0,001$
Ефективність через 6 місяців (%)	95,1	82,7	$\chi^2=2,91$, $p=0,048$
Зменшення DV ($M\pm SE$, %)	$10,0\pm 0,72$	$8,0\pm 0,51$	$t=2,10$, $p=0,038$
Повна оклюзія цільової вени (%)	97,6	56,2	$\chi^2=23,58$, $p<0,001$
Кількість ускладнень (%)	-	19,0	$\chi^2=9,08$, $p=0,003$

Таким чином, при порівняльній оцінці різних методів хірургічного лікування ВХ, ЕВЛА відзначалась більшою тяжкістю перебігу коморбідного ЦД 2 типу, частішим додатковим використанням ривароксабану та цикло-3-форту, виключенням із розробки хворих із діабетичною енцефалопатією, а склеротерапія не була використана у пацієнтів із нефропатією, при цьому ефективність виконаних заходів в обох групах виявилась приблизно однаковою. Для хворих на ВХ розроблений лікувальний алгоритм застосування найбільш оптимальної медичної технології ЕВЛА та ЕВХА з урахуванням характеру перебігу венозної патології та коморбідного ЦД 2 типу, системних і локальних змін вуглеводного метаболізму, фонові медикаментозної терапії, що дало можливість підвищити ефективність лікувальних заходів через 1 місяць після хірургічного втручання у 3,6 рази, через 6 місяців – на 15 %, досягти

повної оклюзії цільової вени у такі терміни спостереження на 97,6 % частіше, повністю уникнути післяопераційних ускладнень.

Матеріали цього розділу висвітлені в роботах автора [12, 21, 29, 38, 51, 62, 165]

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними епідеміологічних досліджень, в Україні на варикозну хворобу нижніх кінцівок страждають близько 24% населення. При цьому, кількість хворих з даною патологією збільшується приблизно на 2% щорічно [23]. Наявність коморбідного цукрового діабету (ЦД) 2 типу є чинником ризику виникнення та несприятливого перебігу ВХ та суттєво погіршує якість життя пацієнтів [102,237,244].

Основне завдання в лікуванні пацієнтів з хронічною венозною недостатністю полягає в усуненні вертикального рефлюксу крові в системі підшкірних та перфорантних вен [26]. До хірургічних методів лікування варикозної хвороби (ВХ) належать ендовенозна (ендоваскулярна) лазерна та хімічна абляція варикозних вен.

Як свідчить багатofакторний дисперсійний аналіз Уїлкоксона-Рао, стать і вік хворих на ВХ впливають на інтегральні показники вуглеводного обміну. За даними однофакторного дисперсійного аналізу, відсутня залежність від статі та віку тільки параметрів фруктозамінемії.

У групі хворих чоловіків вірогідно (на 40%) вищі рівні INSs, на 30% Gl, у 2,1 раза НОМА, на 23% HbA1c, на 83% CPs, у 2 рази CPl, на 8% FAs, на 12% FAI при менших значеннях (на 21%) INSl/s. Тільки у групі жінок констатовані відмінності показника FA у крові з ліктьової вени та ураженої вени нижніх кінцівок.

Коморбідний ЦД 2 типу впливає на інтегральні показники вуглеводного обміну у хворих на ВХ в цілому, а також на рівні INSs, INSl, НОМА, CPs, CPl, CPl/s і FAI/s зокрема. Тяжкість перебігу ЦД впливає на клас CEAP, розвиток флеботромбозу та звивистість венозного стовбура ураженої вени, фаза ЦД – тільки на формування флеботромбозу та форму

ураженої судини, а наявність діабетичної енцефалопатії пов'язана з приустьовим розширенням вени, що демонструє аналіз Брауна-Форсайта.

Непараметричний кореляційний аналіз Кендалла показав прямі зв'язки тяжкості ЦД 2 типу та класу ВХ, а фази ЦД – з пригирловим варикозним розширенням вени. Крім того, клас венозної недостатності прямо корелює з наявністю і тяжкістю діабетичної ретинопатії та нейропатії, тромбозування вени – з артеріосклерозом ніг, нефропатією та нейропатією, діаметр ураженої вени – тільки з макроангіопатією нижніх кінцівок, а пригирлове розширення судини – з розвитком енцефалопатії.

У хворих на ВХ без коморбідного ЦД 2 типу параметри INSs склали ($M \pm SD \pm SE$) $12,2 \pm 4,54 \pm 0,39$ мкЕ/мл, $INSI - 11,1 \pm 5,04 \pm 0,43$ мкЕ/мл, $INSI/s - 86,8 \pm 18,29 \pm 1,55$ %, $GI - 5,4 \pm 0,39 \pm 0,03$ ммоль/л, $HOMA - 2,9 \pm 1,13 \pm 0,10$ о.о., $HbA1/c - 5,1 \pm 0,44 \pm 0,04$ %, $CPs - 1,8 \pm 1,16 \pm 0,10$ нг/мл, $CPI - 1,9 \pm 1,20 \pm 0,10$ нг/мл, $CPI/s - 108,7 \pm 28,49 \pm 2,42$ %, $FAs - 255,8 \pm 25,65 \pm 2,18$ ммоль/л, $FAI - 262,4 \pm 29,05 \pm 2,46$ ммоль/л, $FAI/s - 102,7 \pm 6,69 \pm 0,57$ %. Стосовно групи порівняння, коморбідний ЦД 2 типу при ВХ (основна група) не супроводжується змінами показників $INSI$ і CPI/s . При цьому ЦД 2 типу викликає вірогідне підвищення концентрації у крові INSs на 80%, GI на 82%, рівня $HOMA$ у 3,2 раза, $HbA1/c$ – у 2,0 рази, CPs і CPI відповідно у 2,1 раза, FAs на 16%, FAI на 23% і FAI/s на 6% при зменшенні $INSI/s$ на 11%.

Тільки рівень фруктозаміємії у крові хворих на ВХ із ліктьової вени та ураженої вени гомілок вірогідно відрізнявся між собою, причому це стосувалося як випадків коморбідного ЦД, так і групи порівняння без такої ендокринної патології.

На ступінь венозної недостатності при ВХ вірогідно не впливають концентрації інсулінемії в ліктьових венах і уражених судинах гомілок, а клас $CEAP$ не впливає на вміст у цих об'єктах дослідження

фруктозамінемії, хоча мають місце високовірогідні прямі кореляційні зв'язки Пірсона. Існують зворотні кореляції параметрів INSl/s і CPI/s із класом ВХ і прямий зв'язок із FAl/s.

Серед хворих на ВХ із ЦД 2 типу ступінь венозної недостатності прямо співвідноситься з показником FAl/s, про що свідчить кореляційний дисперсійний аналіз. Слід відзначити, що клас СЕАР при ВХ вірогідно впливає на рівень у таких хворих глікемії. З урахуванням виконаних варіаційного, дисперсійного і кореляційного аналізів зроблений висновок, який має практичну спрямованість: показник $FAl/s > 125\%$ ($>M+SD$ хворих основної групи) рекомендується при ВХ із коморбідним ЦД 2 типу використовувати для оцінки тяжкого перебігу венозної недостатності (PPV=86,4%).

Тяжкість перебігу ВХ на фоні ЦД 2 типу була вірогідно більшою. За результатами виконаного багатофакторного дисперсійного аналізу Уїлкоксона-Рао, на інтегральні показники вуглеводного метаболізму впливає перенесений флеботромбоз і наявність пригирлового розширення ураженої вени. Як свідчить однофакторний аналіз однорідності дисперсії Брауна-Форсайта, одночасно від перенесеного флеботромбозу, діаметра та пригирлового розширення ураженої вени залежать параметри INSl, INSl, Gl, CPs і CPI, при цьому прямі кореляційні зв'язки Пірсона з DV стосуються показників Gl, HOMA, HbA1c, CPs, CPI, FAs і FAl. Взаємозв'язків складових вуглеводного обміну з формою стовбура уражених вен не знайдено. Слід відзначити, що судинний Ві різноспрямовано вірогідно співвідноситься з показником INSl/s (зворотний зв'язок) і FAl/s (пряма кореляція).

Найтісніші дисперсійно-кореляційні зв'язки мікроелементних біомаркерів ЦД із показниками вуглеводного обміну стосуються Zn. У свою чергу, рівень хромеї чинить дисперсійний вплив на вміст INSl, а

концентрація селенемії – на параметр НОМА. Крім того, рівень Mn у крові прямо корелює з показником CPl/s.

У здорових людей контрольної групи вміст Cr у сироватці крові з ліктьової вени ($M \pm SD \pm SE$) складає $1,2 \pm 0,54 \pm 0,08$ мкг/л, Mn – $18,5 \pm 14,26 \pm 2,10$ мкг/л, Se – $106,3 \pm 24,76 \pm 3,65$ мкг/л, Zn – $6,3 \pm 0,67 \pm 0,10$ мкг/л. У хворих на ВХ спостерігається вірогідне зменшення концентрації цинкемії на 8%, причому рівень $Zn < 4,5$ мкг/л ($< M - SD$ здорових) зареєстрований у 14,2% від кількості обстежених.

Отримані дані, що мікроелементоз крові при ВХ тісно пов'язаний із пригніченням місцевої (венозної) продукції ME, оскільки сироватка з варикозних судин гомілок, порівняно з кров'ю з ліктьових вен, супроводжується зменшенням вмісту Cr на 29%, Se на 3% і Zn на 5%. Рівень Cr зворотно корелює з концентрацією CP, Zn – з CP і FA, а вміст Mn позитивно співвідноситься з інсулінемією.

Звертала на себе увагу наявність статевого диморфізму рівнів цинкемії у сироватці з ліктьових вен і уражених вен гомілок (відповідно констатовано вірогідне підвищення вмісту Zn у жінок на 25% і 30%). Слід підкреслити, що гендерні особливості стосуються і показника хромемії з варикозних вен, який у групі хворих на ВХ жінок був на 57% більшим.

Коморбідний ЦД 2 типу у хворих на ВХ впливає на інтегральний стан мікроелементозу, що демонструє аналіз Уїлкоксона-Рao. За даними аналізу Брауна-Форсайта, такий зв'язок належить до параметрів CrI і ZnI. ЦД 2 типу викликає вірогідне зменшення вмісту CrI і Zns відповідно на 36%, а також ZnI на 40%. На інтегральний мікроелементний склад крові у таких хворих впливає тяжкість венозної недостатності, що демонструє багатофакторний дисперсійний аналіз Уїлкоксона-Рao. Перелічені ME у цих об'єктах дослідження впливають на клас CEAP, залежать від класу CEAP і зворотно корелюють із класом CEAP.

З урахуванням отриманих результатів проведених варіаційного, дисперсійного та кореляційного аналізів, можна вважати, що показники у крові з уражених вен $Cr < 0,3$ мкг/л і $Zn < 2,2$ мг/л ($< M-SD$ хворих) є прогнозносприятливими чинниками ризику подальшого перебігу ВХ (PPV відповідно складає 81,8% і 95,5%).

Як свідчить багатофакторний аналіз Уїлкоксона-Рао, на інтегральний характер мікроелементозу при ВХ із коморбідним ЦД 2 типу впливають перенесений флеботромбоз, наявність пригирлового розширення та форма стовбура ураженої вени. У хворих із ЦД 2 типу відсутні дисперсійні зв'язки мікроелементного складу крові зі ступенем венозної недостатності.

У хворих на ВХ із ЦД 2 типу концентрації Se у різних об'єктах дослідження жодним чином не пов'язані з характером варикозного ураження вен гомілок. Разом із тим, за даними критерію однорідності дисперсії Брауна-Форсайта, рівень ZnI впливає на ступінь розширення судини, формування флеботромбозу, пригирлове розширення вени і нерівність ходу її стовбура, CrI – на перші три чинники. Підкреслимо, що показники у крові з уражених вен Zn і Cr зворотно корелюють із DV. Концентрації Zns і ZnI негативно співвідносяться з рівнями AT, CO, BI, а Crs і CrI – тільки з BI, причому різноспрямовано (відповідно позитивно і негативно).

Тяжкість і фаза ЦД 2 типу впливають на концентрації MnI і ZnI . Крім того, рівень Crs дисперсійно пов'язаний із наявністю у хворих діабетичної енцефалопатії, Mns – із макроангіопатією та артропатією. За даними непараметричного аналізу Кендалла, тяжкість ЦД прямо корелює з рівнем у крові з ліктьової вени Se, а фаза захворювання – зі вмістом Mn. Останній має позитивні кореляційні зв'язки з наявністю у хворих діабетичної ретинопатії та нейропатії, Se – з ретинопатією та макроангіопатією ніг, Zn – з нейропатією та енцефалопатією. Діабетичний артеріосклероз нижніх

кінцівки має різноспрямовані кореляційні зв'язки зі вмістом у крові з уражених вен гомілок Cr і Se, тяжкість нейропатії – з рівнями Mn і Zn, енцефалопатії – тільки Zn.

38,9% від кількості хворих на ВХ проведена ЕВЛА, причому в 77,8% випадків на великій підшкірній вені, у 22,2% - на малій (усі жінки), в 17,5% - разом із кросектомією. DV склав $6,6 \pm 0,29$ мм, St – $27,9 \pm 0,81$ см, CL – $10,8 \pm 0,34$ Вт, ΣE – $1,4 \pm 0,05$ кДж, ESt – $51,7 \pm 1,64$ Дж, EA – $27,5 \pm 1,29$ Дж/см². У групі чоловіків відзначені вірогідно більші (на 59%) розміри цільової ураженої вени, на 27% - показника St і на 31% ΣE при зменшенні на 35% EA.

Коморбідний ЦД 2 типу діагностований у 17,5% хворих, причому співвідношення легкого, середньої тяжкості та тяжкого його перебігу склало 1:3:7, а компенсованої, субкомпенсованої та декомпенсованої фази – 1:2:8. Діабетична нейропатія мала місце у 54,6% спостережень, макроангіопатія та ретинопатія – відповідно в 45,5%, артропатія – у 36,4%, нефропатія – у 27,3%. У розробку не включені хворі з наявністю маніфестної діабетичної енцефалопатії.

Через 1 місяць після виконаної ЕВЛА незначне поліпшення констатовано у 9,5% від кількості хворих, поліпшення – у 49,2%, значне поліпшення – у 41,3%, а через 6 місяців – поліпшення та значне поліпшення відзначені відповідно в 14,3% і 85,7% випадків. При оцінці ефективності лікувальних заходів використовували таку градацію: під «значним поліпшенням» (3 бали) розуміли зникнення скарг хворих, зменшення діаметра цільової вени через 1 місяць на 10% та більше, а через 6 місяців – формування повної оклюзії судини на фоні будь-яких проявів ускладнень лікування. Обов'язковою умовою «поліпшення» (2 бали) було зменшення ступеня венозної недостатності та утворення сегментарної

оклюзії, безумовно, при обов'язковій відсутності проявів рецидиву патологічного процесу.

У чоловіків через 1 місяць після оперативного втручання значне поліпшення не встановлено, тоді як у жінок воно констатовано у 53,1% спостережень. Слід підкреслити, що через півроку гендерні відмінності результатів виконаної абляції уражених вен нівелюються. При цьому вже через 1 місяць DV у середньому зменшився на $8,4 \pm 0,61$ %, а повна оклюзія цільової судини відбулася у 2/3 від кількості хворих.

Серед фоновієї патогенетичної медикаментозної терапії ВХ у 77,8% від кількості хворих використовували препарати діосміну, у 61,9% застосовували ліотромб-1000, у 54,0% - цикло-3-форт, у 22,2% - низькомолекулярні гепарини, у 15,9% - ривароксабан. У групі чоловіків у 8,2 раза частіше призначали ривароксабан і у 12,9 раза – гепарини.

На ефективність лікування хворих на ВХ через 1 місяць після ЕВЛА вірогідно впливають стать і вік хворих, вихідні показники АТ, СО і СОп, ступінь венозної недостатності, перенесений раніше флеботромбоз, паралельне використання ривароксабану і низькомолекулярних гепаринів, параметри DV, St, ΣE і ESt, що продемонстрував аналіз Брауна-Форсайта. У ці терміни спостереження існують зворотні кореляційні зв'язки ефективності лікувальних заходів із рівнями АТ і СОп, класом СЕАР, параметрами St, Cl, ΣE і ESt. Вірогідний негативний дисперсійно-кореляційний зв'язок відносно St є і через 6 місяців після виконаної лазерної абляції. Крім того, через півроку існує залежність результатів ЕВЛА від СОп та зворотне співвідношення з рівнем АТ.

Коморбідний ЦД 2 типу впливає на ефективність лікування тільки через 1 місяць після оперативного втручання. У ці терміни спостереження є зворотний кореляційний зв'язок результатів лікувальних заходів із тяжкістю перебігу та фазою ЦД. Слід відзначити, що серед усіх хворих на

ВХ існує негативний зв'язок ефективності лікування з вихідними рівнями Gl і HbA1/c. У хворих на ВХ із ЦД 2 типу одночасні прямі дисперсійно-кореляційні зв'язки ефективності лікування на першому етапі спостереження стосуються вихідних показників INS/s, а негативні – Gl, HbA1/c, CPs і FAI/s. Останній показник вуглеводного обміну негативно впливає й на результати лікувальних заходів через 6 місяців після ЕВЛА. Звертав також на себе увагу несприятливий факт високих вихідних значень CPI/s.

Якщо через півроку від моменту ЕВЛА ефективність лікування не визначалась вихідним рівнем ME вуглеводного метаболізму в різних об'єктах дослідження (кров із ліктьових вен і уражених вен гомілок), то за даними аналізу Брауна-Форсайта, через 1 місяць після оперативного втручання є зв'язки з концентраціями Mns. При цьому існує пряма кореляція Пірсона з вихідним вмістом CrI. При оцінці на першому етапі спостереження після лазерної абляції ураженої вени, на ступінь зменшення DV вірогідно не впливають тяжкість перебігу та фаза коморбідного ЦД 2 типу. Між тим, на другому етапі такий зв'язок із цими чинниками чітко проглядається відносно частоти досягнення повної оклюзії цільової судини.

Як свідчить багатофакторний аналіз Уїлкоксона-Рао, на інтегральну динаміку параметрів вуглеводного обміну під дією лікування впливають чинники перебігу коморбідного ЦД 2 типу, причому сказане окремо стосується і стану мікроелементозу. У хворих на ВХ із коморбідним ЦД 2 типу до лікування відзначені вірогідні збільшення концентрацій Cr ($1,5 \pm 0,07$ мкг/л) і Mn ($20,8 \pm 1,92$ мкг/л) на фоні зменшення показника селенемії ($100,3 \pm 2,98$ мкг/мл). Через 6 місяців після виконаної ЕВЛА відзначається нормалізація вмісту хромемії ($1,4 \pm 0,07$ мкг/л), вірогідне збільшення рівнів Se на 2% і Zn на 7%.

Після виконаної ЕВЛА її ускладнення констатовані в 11,1% випадків (у 4,8% розвиток флебіту, а у 3,2% відповідно - поява тромбозу глибоких вен гомілок і парестезій). Підкреслимо, що перші два ускладнення спостерігались виключно у 6,1% і 4,1% жінок, а третє ускладнення було прерогативою чоловіків (14,3%). Після виконання аналізу однорідності дисперсії Брауна-Форсайта та непараметричного кореляційного аналізу Кендалла встановлено, що характер і кількість ускладнень ЕВЛА у хворих на ВХ із коморбідним ЦД 2 типу прямо пов'язані з вихідним рівнем СОп, зі ступенем тяжкості ендокринної патології та значеннями співвідношення Сг у крові уражених вен гомілок і ліктьових вен.

ЕВХА етоксисклеролом виконали у 61,1% від кількості хворих на ВХ, у тому числі на великій підшкірній вені у 68,7% випадків, а на малій – у 31,3%. Коморбідний ЦД 2 типу був діагностований у 12,1% пацієнтів, серед яких співвідношення легкої, середньої тяжкості та тяжкої форми захворювання було 1:2:3, а фази компенсації, субкомпенсації та декомпенсації – 1:6:5. Діабетична макроангіопатія була у кожного другого пацієнта з ЦД, артропатія та енцефалопатія – відповідно в 41,7% спостережень, ретинопатія – у 33,3%, нейропатія – у 25,0%. У розробку не були включені хворі з діабетичною нефропатією.

Через 1 місяць після виконаної ЕВХА незначне поліпшення констатовано у 10,1% від кількості хворих, поліпшення – у 53,5%, значне поліпшення – у 36,4%, а через 6 місяців – поліпшення та значне поліпшення відзначені відповідно в 14,1% і 85,9% випадків. У чоловіків через 1 місяць після оперативного втручання значне поліпшення було в 11,8% випадків, тоді як у жінок воно констатовано в 41,5% спостережень. Слід підкреслити, що через півроку гендерні відмінності результатів виконаної абляції уражених вен зберігаються. При цьому уже через 1

місяць DV у середньому зменшився на $8,6 \pm 0,58$ %, а повна оклюзія цільової судини відбулася у 2/3 від кількості хворих.

Серед фонові патогенетичної медикаментозної терапії ВХ у 79,8% від кількості хворих використовували препарати діосміну, у 64,7% застосовували ліотромб-1000, у 40,4% - цикло-3-форт, у 13,1% - низькомолекулярні гепарини, у 6,1% - ривароксабан. На ефективність лікування хворих на ВХ через 1 місяць після ЕВХА вірогідно впливають стать і вік хворих, вихідні показники АТ, СО, СОп і ВІ, ступінь венозної недостатності, перенесений раніше флеботромбоз, паралельне використання ривароксабану та низькомолекулярних гепаринів, параметри DV, що продемонстрував аналіз Брауна-Форсайта. У ці терміни спостереження існують зворотні кореляційні зв'язки Кендалла ефективності лікувальних заходів із рівнями АТ, класом СЕАР і параметрами DV. Вірогідний негативний дисперсійно-кореляційний зв'язок відносно АТ і ступеня венозної недостатності є й через 6 місяців після виконаної хімічної абляції.

Наявність коморбідного ЦД 2 типу не впливає на ефективність ЕВХА, хоча через 1 і 6 місяців спостереження після оперативного втручання є зворотний кореляційний зв'язок результатів лікувальних заходів із тяжкістю перебігу та фазою ЦД. У хворих на ВХ із ЦД одночасні прямі дисперсійно-кореляційні зв'язки ефективності лікування на першому етапі спостереження стосуються вихідних показників INSl/s, а негативні – СРІ/s і FАІ/s. Останній показник вуглеводного обміну негативно впливає й на результати лікувальних заходів через 6 місяців після ЕВХА. Звертав також на себе увагу несприятливий факт високих вихідних значень СРІ/s.

Через 1 місяць від моменту ЕВХА ефективність лікування ВХ прямо визначалась вихідним рівнем хромеїї з ліктьових вен, тоді як через півроку результати лікувальних заходів зворотно співвідносились зі

значеннями магніємії. При цьому на першому етапі спостереження існує пряма кореляція Пірсона з вихідним вмістом Zn.

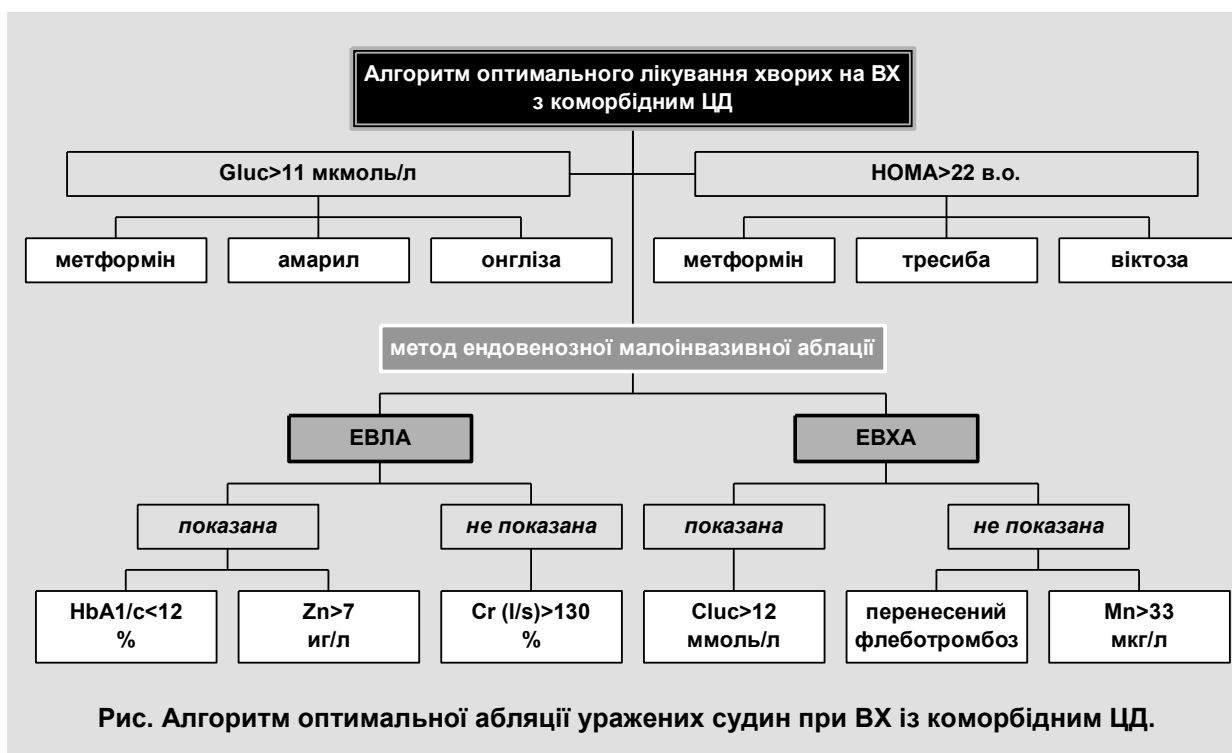
При оцінці на першому етапі спостереження, після хімічної абляції ураженої вени, на ступінь зменшення DV не впливають тяжкість перебігу і фаза коморбідного ЦД 2 типу. Між тим, на другому етапі такий зв'язок зі ступенем тяжкості ЦД чітко проглядається відносно частоти досягнення повної оклюзії цільової судини.

Як свідчить багатофакторний аналіз Уїлкоксона-Рао, на інтегральну динаміку параметрів вуглеводного обміну під дією лікування впливають чинники перебігу коморбідного ЦД 2 типу, але сказане не стосується стану мікроелементозу. У хворих на ВХ із коморбідним ЦД до ЕВХА відзначено вірогідне зменшення концентрації Zn ($5,6 \pm 0,14$ мкг/л). Через 6 місяців після виконаної ЕВЛА, порівняно з контрольною групою та вихідними концентраціями, у хворих (на 8%) вірогідно збільшується вміст хромемії ($1,4 \pm 0,07$ мкг/л), а у співставленні з вихідними значеннями, у хворих на ВХ спостерігається зростання рівнів Se на 2% і Zn на 9%.

Після виконаної ЕВХА її ускладнення констатовані в 16,2% випадків (відповідно в 4,0% розвиток флебіту, гематоми та гіперпігментації шкіри, а у 2,0% - поява тромбозу глибоких вен гомілок і парестезій). Підкреслимо, що у чоловіків ускладнення склеротерапії спостерігались у 4 рази частіше, ніж у жінок, причому гіперпігментація шкіри знайдена тільки у них, а гематоми – виключно у жінок. Після виконання аналізу однорідності дисперсії Брауна-Форсайта та непараметричного кореляційного аналізу Кендалла встановлено, що характер і кількість ускладнень ЕВХА у хворих на ВХ із коморбідним ЦД 2 типу зворотно пов'язані з перенесеним флеботромбозом та вихідним рівнем цинкемії.

З урахуванням виконаних дисперсійного та кореляційного аналізів зроблений такий висновок, що має практичну значущість:

прогноспозитивним критерієм ефективності ЕВХА у хворих на ВХ через 1 місяць після оперативного втручання є рівень у крові з ліктьової вени $Cr > 1,9$ мкг/л ($>M+SD$ хворих), а прогнознегативною ознакою через 6 місяців після склеротерапії – показник $Mn > 32$ мкг/л ($>M+SD$ хворих). Відповідно PPV склав 90,7% і 88,1%.



У контексті розробки алгоритму найбільш раціонального застосування ЕВЛА і ЕВХА у хворих на ВХ із коморбідним ЦД 2 типу ми враховували вихідні рівні параметрів вуглеводного метаболізму (INS, Gl, HbA1/c, НОМА, СР, FА) та показники асоційованих із ним мікроелементів (Cr, Mn, Se, Zn), причому у крові з ліктьових вен і варикозних вен гомілок. Установлено, що при ЕВЛА прогноспозитивним чинником є вихідний вміст у крові з ураженої вени $Zn > 7$ мг/л, а прогнознегативними – рівні $HbA1/c > 12$ % і $Cr_{I/s} > 130$ %, тоді як ЕВХА не показана хворим у випадках

перенесеного флеботромбозу і концентрації $Mn > 33$ мкг/л. При гіперглікемії вище 12 ммоль/л методом вибору лікування ВХ є ЕВХА.

Із урахуванням приведених даних, які базувались на варіаційному, дисперсійному та кореляційному аналізах результатів досліджень із підрахунком PPV, ми розподілили хворих на групи з раціональним лікуванням і нераціональним у співвідношенні 1:4. Оптимальний підхід до лікування дозволив досягти значного поліпшення через 1 місяць після виконаної абляції ураженої вени у 3,6 раза частіше, а через 6 місяців – на 15%, більшою мірою (на $\frac{1}{4}$) вдалося зменшити просвіт цільової вени, на $\frac{3}{4}$ частіше отримати повну оклюзію судини, у всіх випадках уникнути ускладнень, які на фоні нераціонального підходу до лікування відзначені в 19,0% випадків.

Таким чином, у дисертації подано теоретичне узагальнення результатів і досягнуто розв'язання наукової задачі – на підставі вивчення клінічних, інструментальних (ультразвукова доплерографія судин) і лабораторних методів дослідження крові з ліктьових вен та уражених вен нижніх кінцівок (спектрофотометричного, хроматографічного, імуноферментного, атомно-абсорбційного) при ВХ доведена негативна роль коморбідного ЦД 2 типу й порушень вуглеводного метаболізму (рівнів Gl, HbA1c, INS, CP, Fa, Cr, Mn, Se, Zn), що визначають несприятливий перебіг, недостатню ефективність лікування та розвиток ускладнень лазерної та хімічної абляції варикозних вен, визначені найоптимальніші методи оперативних втручань у випадках ВХ із наявністю ЦД; виділені прогностичні критерії.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота містить теоретичне обґрунтування і пропозиції щодо практичного вирішення нового важливого науково-практичного завдання – поліпшення результатів лікування хворих на варикозну хворобу із коморбідним цукровим діабетом 2 типу на основі вивчення вуглеводного метаболізму та оптимізації методик використання ендовенозної лазерної абляції та ендовенозної хімічної абляції.

1. Варикозна хвороба супроводжується змінами вуглеводного обміну, що має гендерні особливості. За результатами багатofакторного дисперсійного аналізу Уїлкоксона-Рао, стать хворих впливає ($p < 0,001$) на інтегральні показники вуглеводного обміну – $WR=7,54$, пов'язана з тяжкістю перебігу та клінічними проявами коморбідного ЦД ($\tau=+0,310$, $p=0,038$), місцевою продукцією FA ураженої вени ($\tau=8,67$, $p < 0,001$), при цьому, визначаючи ступінь тяжкості венозної недостатності ($\chi^2=606,44$, $p < 0,001$) та залежить від стану зміненої варикозної вени (просвіт стовбура, перенесений флеботромбоз).

2. Серед мікроелементів, пов'язаних із метаболізмом вуглеводів, варикозна хвороба характеризується зменшенням концентрації цинкемії на 8% ($t=2,52$, $p=0,013$), що супроводжується нижчими рівнями у крові з варикозно розширеної вени Cr, Se і Zn, (відповідно ($M \pm SD \pm SE$) $1,0 \text{ мкг/л} \pm 0,57 \pm 0,05$ ($t=8,29$, $p < 0,001$); $101,6 \text{ мкг/л} \pm 22,38 \pm 1,84$ ($t=2,95$, $p=0,04$); $5,5 \text{ мг/л} \pm 1,38 \pm 0,11$ ($t=4,50$, $p < 0,001$), корелюючи з показниками вуглеводного обміну ($Cr \leftrightarrow CP$ ($r=-0,264$, $p=0,001$), $Mn \leftrightarrow INS$ ($r=+0,162$, $p=0,039$), $Zn \leftrightarrow FA$ ($r=-0,383$, $p < 0,001$), що залежить від тяжкості варикозної хвороби і судинного вегетативного індексу та наявності коморбідного

цукрового діабету 2 типу (WR=14,45, $p<0,001$) (Crl (BF=11,87, $p<0,001$); Znl (BF=3,82, $p=0,001$)).

3. Встановлено, що ефективність ендовенозної лазерної абляції залежить від класу венозної недостатності, перенесеного в минулому флеботромбозу (BF=8,58, $p=0,001$), стану кардіоваскулярної артеріальної системи (АТ (BF=6,64, $p=0,003$), СО (BF=6,20, $p=0,004$) і СОп (BF=25,66, $p<0,001$)), додаткового використання лікувальних засобів ривароксабану й низькомолекулярних гепаринів (BF=9,69, $p<0,001$), методики лазерної коагуляції, наявності та тяжкості перебігу коморбідного цукрового діабету 2 типу ($\tau=-0,327$, $p<0,001$), показників вуглеводного обміну в цільовій вені (рівні Gl ($\tau=-0,209$, $p=0,008$) і HbA1/c ($\tau=-0,215$, $p=0,006$)). Після оперативного лікування статистично зростають параметри селен- і цинкемії (відповідно $t=2,66$, $p=0,010$ та $2,60$, $p=0,012$), а кількість ускладнень, що виникають, залежить від фази цукрового діабету 2 типу (BF=11,36, $p=0,008$; $\tau=+0,180$, $p=0,037$) та співвідношення Cr у крові з варикозно розширених вен та ліктювих вен (BF=7,15, $p=0,010$; $\tau=+0,453$, $p<0,001$).

4. Результати ендовенозної хімічної абляції у жінок кращі (значне поліпшення було в 41,5 % проти 11,8 % у чоловіків ($\chi^2=209,87$, $p<0,001$)), кількість ускладнень статистично менше, що залежить від стану системної гемодинаміки (АТ (BF=6,07, $p=0,003$), СО (BF=4,32, $p=0,016$), ПСО (BF=3,58, $p=0,032$) і ВІ (BF=3,28, $p=0,042$)), ступеня венозної недостатності (BF=9,25, $p<0,001$), перенесеного в минулому флеботромбозу (BF=34,32, $p<0,001$) і просвіту цільової вени гомілки (BF=9,19, $p<0,001$), параметрів у крові з неї INS ($p D = 0,267$, $p r < 0,001$), CP ($p D = 0,345$, $p r = 0,004$) і FA ($p D = 0,948$, $p r < 0,001$), а з ліктювої вени – асоційованих із вуглеводним метаболізмом мікроелементів, при цьому

склеротерапія викликає підвищення рівнів Cr ($t = 2,07$, $p = 0,041$), Se ($t = 3,23$, $p = 0,002$) і Zn ($t = 3,78$, $p < 0,001$).

5. При порівняльній оцінці різних методів хірургічного лікування варикозної хвороби, ендовенозна лазерна абляція відрізнялась більшою тяжкістю перебігу коморбідного цукрового діабету 2 типу, частішим додатковим використанням ривароксабану ($\chi^2=4,16$, $p=0,041$) й цикло-3-фурту ($\chi^2=7,12$, $p=0,008$), відсутністю хворих із діабетичною енцефалопатією, а склеротерапія не була використаною у пацієнтів із нефропатією, при цьому ефективність виконаних заходів в обох групах виявилась приблизно однаковою через 1 і 6 місяців (відповідно $\chi^2=1,04$, $p=0,594$ і $\chi^2=0,01$, $p=0,980$).

6. Розроблений лікувальний алгоритм, що включає застосування оптимальної технології ендовенозної лазерної абляції та ендовенозної хімічної абляції з урахуванням характеру перебігу венозної патології та коморбідного цукрового діабету 2 типу, системних і локальних змін вуглеводного метаболізму, фонові медикаментозної терапії, який дав можливість підвищити ефективність лікувальних заходів через 1 місяць після малоінвазивного хірургічного втручання у 3,6 рази ($\chi^2=46,33$, $p<0,001$), через 6 місяців – на 15% ($\chi^2=3,91$, $p=0,048$), досягти повної оклюзії цільової вени у ці терміни спостереження на 41,4 % частіше ($\chi^2=23,58$, $p<0,001$), повністю уникнути післяопераційних ускладнень.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на ВХ із коморбідним ЦД 2 типу показник $FA1/s > 125\%$ рекомендується використовувати для оцінки тяжкого перебігу венозної недостатності.

2. Показники крові з уражених вен $Cr < 0,3$ мкг/л і $Zn < 2,2$ мг/л рекомендується використовувати як прогностично несприятливі чинники тяжкого перебігу ВХ.

3. Прогнозпозитивним критерієм ефективності ЕВХА у хворих на ВХ через 1 місяць після оперативного втручання є рівень у крові з ліктьової вени $Cr > 1,9$ мкг/л, а прогнознегативною ознакою через 6 місяців після склеротерапії – показник $Mn > 32$ мкг/л.

4. ЕВЛА рекомендується виконувати хворим на ВХ із вихідним вмістом у крові з ураженої вени $Zn > 7$ мг/л.

5. При гіперглікемії > 12 ммоль/л і $HbA1/c > 12\%$ методом вибору лікування ВХ є ЕВХА.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Атаманюк, О. Ю. (2022). Особливості та структура ускладнень ендовазальної лазерної коагуляції. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка. Пульс, 16–17(61–62), 8–15. <https://pulsjournal.com.ua/index.php/puls/article/view/3>
2. Бенюк, В., Корнієць, Н., Олешко, В., & Кравцова, Ю. (2021). Сучасний стан проблеми патогенезу і фармакотерапії варикозної хвороби в акушерстві. Репродуктивне здоров'я жінки, (9-10), 8–16. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252577>
3. Білик, О. В., & Лудчак, Н. Ю. (2015). Використання аутодермопластики для закриття трофічних виразок при післятромбофлебітичній хворобі. Клінічна хірургія, 873(11), 124–125. <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/issue/download/97/11-2-2015>
4. Бочкова, Н. Л., & Сатановська, К. А. (2023). Використання фізичної реабілітації для покращення венозного відтоку крові при варикозному розширенні вен нижніх кінцівок. Науковий часопис НПУ імені М. П. Драгоманова, 3К(162), 78–81. [https://doi.org/10.31392/NPU-nc.series15.2023.3K\(162\).15](https://doi.org/10.31392/NPU-nc.series15.2023.3K(162).15)
5. Булдишкін, В., Богданов, П., & Мешкова, О. (2024). Клініко-анатомічне обґрунтування вибору методів лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок. Scientific Collection «InterConf», (194), 340–347. <http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/20944/1/c340-347.pdf>
6. Волошин, О. М., Суздаленко, О. В., Губка, В. О., & Попова, О. Г. (2020). Порівняння ранньої та відкладеної ендовенозної корекції поверхневого рефлюксу у хворих із варикозними виразками. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина, 61(1), 25–29. <https://doi.org/10.24144/2415-8127.2020.61.25-29>

7. Гольцев, К. А., Криворучко, І. А., & Чеверда, В. М. (2023). Особливості патогенезу гнійних ран нижніх кінцівок, що тривало не загоюються. Харківська хірургічна школа, (1–2 (118–119)), 157–165. <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/32711>
8. Гоцинський, В. Б., & Кохан, Р. С. (2015). Деякі питання патогенезу варикозної хвороби нижніх кінцівок: дані гістологічних, морфометричних та електронно-мікроскопічних досліджень. Вісник наукових досліджень, (4), 50–55. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.4.5643>
9. Гоцинський, В. Б., & Мягенько, Б. О. (2019). Післяопераційний рецидив варикозної хвороби нижніх кінцівок, його патофізіологічне та морфологічне підґрунтя. Vancouver, Canada, ВВК, 87, 63.
10. Гринь, В. К., Кондратенко, П. Г., Мелеховец, Ю. В., Синяченко, Ю. О., & Синяченко, О. В. (2015). Ефективність хірургічного лікування варикозної хвороби в залежності від адсорбційно-реологічних властивостей крові. Клінічна хірургія, 873(5), 48–51.
11. Гур'янов, В. Г., Лях, Ю. Є., Парій, В. Д., Короткий, О. В., Чалий, О. В., & Цехмістер, Я. В. (2018). Посібник з біостатистики: аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZE (R-statistics). Київ: Вістка. <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/7398>
12. Гюльмамедов, П. Ф., Пилипенко, Р. В., Синяченко, О. В., Єрмолаєва, М. В., & Верзілов, С. М. (2019). Шляхи оптимізації лазерної та хімічної абляції вен при варикозній хворобі з коморбідним цукровим діабетом. Шпитальна хірургія: Журнал імені Ковальчука, (4), 17–23. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2019.4.10705>
13. Дужий, І. Д., Бelay, В. С., Суходуб, Л. Ф., Пак, В. Я., & Ясніковський, О. М. (2022). Особливості біоценозу трофічних виразок на тлі хронічної

- венонної недостатності, можливості лікування. Харківська хірургічна школа, 1(112), 55–59. <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1.2022.10>
14. Єрмолаєва, М. В., Пилипенко, Р. В., Синяченко, О. В., & Синяченко, Ю. О. (2019). Спосіб діагностики гіперкоагуляції крові при варикозній хворобі. Патент UA 136596 U, МПК G 01N 33/48 (2006.01)-201902366-19.-Бюл., (16).
 15. Журавльова, Л. В., & Філоненко, М. В. (2020). Комплексний підхід до проведення флеботропної терапії в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Практикуючий лікар, 9(2), 56–60. <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/594>
 16. Заремба, В. С., & Федчишин, Н. Р. (2023). Комплексне хірургічне лікування трофічних виразок нижніх кінцівок при хронічній венонній недостатності. Практикуючий лікар, (4), 60–62. <https://doi.org/10.31793/2413-5461.2023.12-4.60>
 17. Ковальчук, Л. Я., Венгер, І. К., & Гоцинський, В. Б. (2009). Клінічна флебологія. Тернопіль: Укрмедкнига.
 18. Коржик, Н. П. (2016). Варикозна хвороба нижніх кінцівок: причини, ускладнення, вибір методу лікування та профілактики. Клінічна хірургія, 2, 52–55. <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2016.17>
 19. Корольова, Х. (2019). Оцінка мінімальної ефективної концентрації пінного склерозанту при склеротерапії варикозно розширених вен нижніх кінцівок. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal, (3(111)), 11–20. <https://usm.yu.edu.ua/index.php/usmj/article/view/111>
 20. Косинський, О. В., та ін. (2019). Обмеження життєдіяльності населення України внаслідок хронічних захворювань вен нижніх кінцівок. Серце і судини, (1), 63–66. <http://doi.org/10.30978/HV2019-1-63>
 21. Кулик, І. О., & Пилипенко, Р. В. (2024). Ефективність різних методів оперативного лікування варикозної хвороби вен нижніх кінцівок.

- Матеріали 85-го всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених «Медицина ХХІ сторіччя», 39–40. https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/67038/1/Донецьк%20Бірник_Медицина%20ХХІ%20ст_2024.pdf
22. Кутовий, О. Б., & Соколов, О. В. (2015). Комплексне лікування трофічних виразок у пацієнтів з декомпенсованими формами варикозної хвороби. *Клінічна хірургія*, 873(11), 127–128. <https://www.clinical-surgery.com.ua/archive/2015/11/127-128>
 23. Мелеховець, Ю. В., Мішура, В. В., & Мелеховець, О. К. (2021). Варикозна хвороба нижніх кінцівок: клініка, діагностика, лікування. Суми: Сумський державний університет. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/85091>
 24. Моцюк, Ю. Б., & Генік, Н. І. (2017). Особливості формування та функціонування фетоплацентарного комплексу у вагітних жінок за наявності варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 1, 111–114. <http://doi.org/10.11603/24116-4944.2017.1.7377>
 25. Павук, Ф. М., Борсенко, М. І., Попович, Н. М., & Русин, В. В. (2023). Роль ультразвукового дуплексного ангіосканування у виявленні рецидивів варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, 1, 55–62. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2023.1.13813>
 26. Павук, Ф. М., Федусяк, В. Я., & Попович, Н. М. (2023). Результати комплексного лікування хворих на хронічну венозну недостатність в стадії декомпенсації. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*, 2(68), 101–106. <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2023.68.17>

27. Пархоменко, К. Ю., Паюнов, К. Є., Дягілев, С. М., Дроздова, А. Г., Колесник, В. П., & Прокопенко, К. А. (2020). Оптимізація хірургічного лікування пацієнтів із варикозною хворобою нижніх кінцівок. Харківська хірургічна школа, 2(101), 99–101. <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2020.20>
28. Печеряга, С. В., & Плантаус, І. В. (2022, Червень). Патогенетичні аспекти варикозної хвороби у вагітних. Modern research in world science: The 3rd International scientific and practical conference (June 12-14, 2022), SPC “Sci-conf.com.ua”, Lviv, Ukraine, 256. <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2022/06/MODERN-RESEARCH-IN-WORLD-SCIENCE-12-14.06.22.pdf>
29. Пилипенко, Р. В. (2024). Ефективність поєднання ендовенозної лазерної коагуляції та склеротерапії в лікуванні варикозної хвороби вен нижніх кінцівок із коморбідним цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024», Вінниця, 40–41.
30. Пилипенко, Р. В., Самойленко, Г. Є., Синяченко, Ю. О., & Тарасова, В. І. (2017). Оптимізація ендоваскулярної лазерної коагуляції при варикозній хворобі вен нижніх кінцівок. Актуальні питання сучасної медицини: збірник наукових робіт, Вінниця, 8, 160–161.
31. Пилипенко, Р. В., Синяченко, О. В., Єрмолаєва, М. В., & Пилипенко, В. В. (2019). Гендерні особливості варикозної хвороби при коморбідному цукровому діабеті. Південноукраїнський медичний науковий журнал, 23(6), 52–55. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.7.2019.186056>
32. Пиптюк, О. ., & Моцюк, Ю. . (2020). Деякі аспекти патогенезу венозного тромбоемболізму у вагітних. Науковий вісник Ужгородського

- університету. Серія «Медицина», (1 (61), 85-88.
<https://doi.org/10.24144/2415-8127.2020.61.85-88>
33. Попович, Н. М. (2023). Сучасний підхід до лікування хворих на варикозну хворобу нижніх кінцівок та оцінки його ефективності. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина», 1(67), 27–30. <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2023.67.5>
34. Попович, Я. М., Корсак, В. В., & Горленко, Ф. В. (2023). Порівняльна характеристика консервативних та хірургічних методів лікування хронічної венозної недостатності. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина», 2(68), 107–113. <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2023.68.18>
35. Русин, В. І., Корсак, В. В., Болдіжар, П. О., Борсенко, М. І., & Митровка, Б. А. (2014). Лікування венозних трофічних виразок шляхом ехосклерооблітерації пронизних вен. Клінічна хірургія, 872(11), 5–7. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/11439>
36. Русин, В. І., Павук, Ф. М., Федусяк, В. Я., & Kovály, A. (2023). Спектр бактеріальної мікрофлори трофічних виразок на фоні варикозної та постромботичної декомпенсованої венозної недостатності. Вісник Вінницького національного медичного університету, 27(1), 49–53. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(1\)-09](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(1)-09)
37. Рябушко, Р. М. (2015). Особливості оцінки якості лікування хворих із трофічними виразками нижніх кінцівок венозного генезу. Клінічна хірургія, 873(11), 119–122.
38. Самойленко, Г. Є., Синяченко, Ю. О., Пилипенко, Р. В., & Тарасова, В. І. (2017). Оптимізація ендоваскулярної лазерної коагуляції при варикозній хворобі вен нижніх кінцівок. Актуальні питання сучасної медицини: збірник наукових робіт, 8, 160–161.

39. Самойленко, Г. Є., Синяченко, Ю. О., Пилипенко, Р. В., & Синяченко, О. В. (2018). Ефективність і шляхи оптимізації ендоваскулярної лазерної коагуляції при варикозному розширенні вен нижніх кінцівок. Клінічна профілактична медицина, 2(5–6), 43–49. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.2-5.2018.05>
40. Самойленко, Г. Є., Пилипенко, Р. В., Синяченко, Т. Ю., & Яковленко, В. В. (2018). Роль матриксних металопротеїназ у патогенезі варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб: науково-практична конференція: матеріали, 42–43.
41. Синяченко, О. В., Гюльмамедов, П. Ф., Пилипенко, Р. В., & Синяченко, Ю. О. (2019). Порівняльна оцінка ефективності різних методів хірургічного лікування варикозної хвороби. Буковинський медичний вісник, 23(4), 123–128. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.4.92.2019.99>
42. Синяченко, О. В., Єрмолаєва, М. В., Пилипенко, Р. В., Гюльмамедов, П. Ф., & Верзилов, С. Н. (2019). Варикозна хвороба та коморбідний цукровий діабет. Повідомлення 1. Зміни показників вуглеводного метаболізму в крові з ліктьових й уражених вен нижніх кінцівок. Міжнародний ендокринологічний журнал - Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal, 15(7), 535–540. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.7.2019.186056>
43. Синяченко, Ю. О., & Мелеховець, Ю. В. (2015). Больовий синдром при варикозній хворобі під впливом ендовенозної лазерної абляції. Біль, суглоби, хребет, 17(1), 30–35. <http://www.mif-ua.com/archive/article/40431>
44. Синяченко, Ю. О., Пилипенко, Р. В., & Синяченко, О. В. (2017). Ефективність ендовенозної лазерної коагуляції на тлі склеротерапії варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. Південноукраїнський

- медичний науковий журнал, 18, 78–80.
http://178.20.159.39/zhurnaly/18_2017.pdf
45. Синяченко, Ю. О., Самойленко, Г. Є., & Синяченко, О. В. (2017). Перебіг та ефективність лікування варикозної хвороби вен у хворих з артеріосклерозом нижніх кінцівок. Буковинський медичний вісник, 21(1), 136–140. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.1.81.2017.28>
 46. Синяченко, Ю. О., Самойленко, Г. Є., & Синяченко, О. В. (2017). Перебіг та ефективність лікування варикозної хвороби вен нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет. Міжнародний ендокринологічний журнал, 13(1), 39–44. <http://www.mif-ua.com/archive/article/44360>
 47. Синяченко, Ю. О., Самойленко, Г. Є., & Синяченко, О. В. (2017). Ефективність ендоваскулярної лазерної коагуляції різної потужності випромінювання у хворих на варикозну хворобу вен нижніх кінцівок. Український журнал хірургії, 32(1), 42–47. <http://www.mif-ua.com/archive/article/44449>
 48. Синяченко, Ю. О., & Самойленко, Г. Є. (2017). Адсорбційно-реологічні властивості крові при варикозній хворобі в процесі хірургічних методів лікування. Український журнал хірургії, 32(1), 22–28. <http://www.mif-ua.com/archive/article/44457>
 49. Синяченко, Ю. О., Самойленко, Г. Є., Пилипенко, Р. В., & Потапов, Ю. А. (2018). Коморбідність варикозу вен та артеріосклерозу нижніх кінцівок. Університетська клініка: патологія судин з позицій поліпрофільного підходу: науково-практична конференція: матеріали, 75–77.
 50. Синяченко, Ю. О., Самойленко, Г. Е., & Синяченко, О. В. (2018). Ендоваскулярна лазерна коагуляція при варикозній хворобі. Краматорськ: Друкарський дім.

51. Синяченко, Ю. О., Самойленко, Г. Є., Пилипенко, Р. В., & Яковленко, В. В. (2018). Шляхи оптимізації ендоваскулярної лазерної коагуляції варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. Актуальні питання сучасної медицини і фармації: всеукраїнська науково-практична конференція: тези доповідей, 98–99.
52. Соколов, О. В. (2020). Диференційований підхід до корекції постхірургічного рецидиву декомпенсованих форм варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина, 61(1), 96–100. <https://doi.org/10.24144/2415-8127.2020.61.96-100>
53. Теплий, В. В., & Корольова, Х. О. (2019). Малоінвазивні методи лікування ретикулярного варикозу: склеротерапія, мікротермокоагуляція, застосування ціанакрилатного клею. Хірургія України, 1, 50–56. <https://doi.org/10.30978/SU2019-1-50>
54. Тимочко-Волошин, Р. І., Гащишин, В. Р., & Борецький, Ю. Р. (2024). Порушення метаболізму сполучної тканини, які можуть впливати на травматизм та інші ризики під час занять спортом і фізичною культурою. Науковий часопис Українського державного університету імені Михайла Драгоманова, 3К(176), 476–480. [https://doi.org/10.31392/UDU-nc.series15.2024.3K\(176\).106](https://doi.org/10.31392/UDU-nc.series15.2024.3K(176).106)
55. Федусяк, В. Я. (2022). Сучасний стан етіопатогенезу хронічної венозної недостатності та утворення трофічних виразок. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина», (2(66), 29-33. <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66.5>
56. Чернуха, Л. М. (2020). Хронічні захворювання вен нижніх кінцівок і таза. Здоров'я України, 3, 15–17. <https://health-ua.com/hirurgiya/sudinna-xirurgiia/61797-hronchn-zahvoryuvannya-ven-nizhnh-kntcvok-taza>

57. Чернуха, Л. М., & Хребтій, Я. В. (2023). Особливості лікування венозного тромбоемболізму в сучасних умовах. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 1, 192–202. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i1.13557>
58. Чернуха, Л. ., Чехлов, М. ., Рябоконт, А. ., & Столярчук, Е. . (2020). Ендовенозне електрозварювання як сучасна й ефективна методика малоінвазивного лікування варикозного розширення вен великих діаметрів. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*, (1 (61), 107-113. <https://doi.org/10.24144/2415-8127.2020.61.107-113>
59. Чернуха, Л. М., Щукін, С. П., & Арчакова, Т. М. (2014). Патоморфологічні, гістохімічні та імуногістохімічні особливості венозної стінки при варикотромбофлебії у хворих з тяжкими формами варикозної хвороби. *Клінічна хірургія*, 872(1), 59–62.
60. Чернуха, Л. М., Щукін, С. П., & Арчакова, Т. М. (2014). Тромботичні ускладнення тяжких форм варикозної хвороби: сучасний підхід до діагностики й лікування пацієнтів за спадкової тромбофілії та імуногістохімічних особливостей стінки судин. *Клінічна хірургія*, 873(11), 31–36.
61. Чернуха, Л. М., & Щукін, С. П. (2014). Хірургічне лікування хворих з тромботичними ускладненнями важких форм варикозної хвороби. *Клінічна хірургія*, 873(11), 94–95.
62. Шапринський, В. О., Жаріков, С. О., Пилипенко, Р. В., & Тагеев, В. Р. (2024). Чинники впливу на ефективність ендовазальної хімічної абляції вен при варикозній хворобі з коморбідним цукровим діабетом 2 типу. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, 1, 27–34. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2024.1.14641>

63. Шапринський, В. О., Пилипенко, Р. В., Семененко, Н. В., & Тагеев, В. Р. (2024). Зміни «вуглеводного мікроелементозу» в крові з ліктьових та уражених вен нижніх кінцівок хворих на варикозну хворобу з коморбідним цукровим діабетом 2 типу. Харківська хірургічна школа, 1(124), 44–49. <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1.2024.0929>.
64. Шапринський, В. О., Семененко, Н. В., & Пилипенко, Р. В. (2023). Комбіноване мініінвазивне лікування хронічного захворювання вен стадії С6 за класифікацією СЕАР. Український журнал клінічної хірургії. Тези доповідей конгресу судинних хірургів, флебологів та ангіологів України, 90(3), 59.
65. Шапринський, В. О., Шапринський, В. В., & Семененко, Н. В. (2021). Використання термічних та нетермічних методик хірургічного лікування хворих із первинним варикозним розширенням вен нижніх кінцівок стадії С2. Клінічна та профілактична медицина, 4, 45–50. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(18\).2021.07](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(18).2021.07)
66. Шапринський, В. О., Гупало, Ю. М., Шапринський, В. В., Швед, О. Є., та ін. (2018). Лазерні технології в лікуванні ускладнених форм варикозного розширення вен нижніх кінцівок. Клінічна та профілактична медицина, 2-3, 17–21. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.2-5.2018.02>
67. Aber, A., Poku, E., Phillips, P., Essat, M., Buckley Woods, H., Palfreyman, S., Kaltenthaler, E., Jones, G., & Michaels, J. (2017). Systematic review of patient-reported outcome measures in patients with varicose veins. The British journal of surgery, 104(11), 1424–1432. <https://doi.org/10.1002/bjs.10639>
68. Abud, B., & Kunt, A. G. (2021). Midterm varicose vein recurrence rates after endovenous laser ablation: comparison of radial fibre and bare fibre tips.

- Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 32(1), 77–82.
<https://doi.org/10.1093/icvts/ivaa219>
69. Akar, İ., İnce, İ., Aslan, C., Benli, İ., Demir, O., Altındeger, N., Dogan, A., & Ceber, M. (2018). Oxidative Stress And Prolidase Enzyme Activity In The Pathogenesis Of Primary Varicose Veins. *Vascular*, 26(3), 315–321.
<https://doi.org/10.1177/1708538117741764>
70. Aliyev, M. S. (2019). The role and efficacy of laser ablation in the conduct of phlebectomy of incompetent perforating veins. *Vestnik Khirurgii Kazakhstana*, 3(60), 61-65. <https://vhk.kz/wp-content/uploads/2021/04/vestnik3201920.pdf>
71. Alsaigh, T., & Fukaya, E. (2021). Varicose Veins and Chronic Venous Disease. *Cardiology clinics*, 39(4), 567–581.
<https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.06.009>
72. Andrews, R. H., & Dixon, R. G. (2021). Ambulatory Phlebectomy and Sclerotherapy as Tools for the Treatment of Varicose Veins and Telangiectasias. *Seminars in interventional radiology*, 38(2), 160–166.
<https://doi.org/10.1055/s-0041-1727151>
73. Anwar, M. A., Adesina-Georgiadis, K. N., Spagou, K., Vorkas, P. A., Li, J. V., Shalhoub, J., et al. (2017). A comprehensive characterisation of the metabolic profile of varicose veins; implications in elaborating plausible cellular pathways for disease pathogenesis. *Scientific Reports*, 7(1), 2989.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-02529-y>
74. Aquila, I., Sacco, M. A., Gratteri, S., Di Nunzio, C., & Ricci, P. (2017). Sudden death by rupture of a varicose vein: Case report and review of literature. *Medicine, Science and the Law*, 85(1), 47-50.
<https://doi.org/10.1177/0025817216678712>
75. Aslam, M. R., Muhammad Asif, H., Ahmad, K., Jabbar, S., Hayee, A., Sagheer, M. S., Rehman, J. U., Khalid, S., Hashmi, A. S., Rajpoot, S. R., &

- Sharif, A. (2022). Global impact and contributing factors in varicose vein disease development. *SAGE open medicine*, 10, 20503121221118992. <https://doi.org/10.1177/20503121221118992>
76. Atamaniuk, O. Y., Skrypko, V. D., & Atamaniuk, V. M. (2022). Comparative analysis of the effectiveness of thermal methods for the treatment of varicose veins of the lower extremities. *Zaporozhye Medical Journal*, 24(4), 408–414. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.4.251200>
 77. Athavale, A. (2024). A systematic review on ablation techniques for larger saphenous veins in patients with symptomatic superficial venous disease. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 12(1), 101681. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2023.08.020>
 78. Baccellieri, D., Apruzzi, L., Ardita, V., Favia, N., Saracino, C., Carta, N., et al. (2021). Early results of mechanochemical ablation for small saphenous vein incompetency using 2% polidocanol. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 9(3), 683-690. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.09.001>
 79. Balasubramanya, B., Nisha, C., Ramesh, N., & Joseph, B. (2016). Staff working in ancillary departments at a tertiary care hospital in Bengaluru, Karnataka, India: How healthy are they? *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 20(1), 44-47. DOI: 10.4103/0019-5278.183844
 80. Bandesh, K., Prasad, G., Giri, A. K., Kauser, Y., Chanda, P., Parekatt, V., Mathur, S., Madhu, S. V., Venkatesh, P., Bhansali, A., Marwaha, R. K., Basu, A., Tandon, N., Bharadwaj, D., & INDICO (2019). Genome-Wide Association Study of Metabolic Syndrome Reveals Primary Genetic Variants at CETP Locus in Indians. *Biomolecules*, 9(8), 321. <https://doi.org/10.3390/biom9080321>
 81. Bharath, V., Kahn, S. R., & Lazo-Langner, A. (2014). Genetic polymorphisms of vein wall remodeling in chronic venous disease: a narrative

- and systematic review. *Blood*, 124(8), 1242–1250.
<https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-558478>
82. Bi, M., Li, D., Chen, Z., Wang, Y., Ren, J., & Zhang, W. (2020). Foam sclerotherapy compared with liquid sclerotherapy for the treatment of lower extremity varicose veins: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine*, 99(22), e20332. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020332>
 83. Bicer, M., Akil, M., Baltaci, A. K., Mogulkoc, R., Sivrikaya, A., & Akkus, H. (2015). Effect of melatonin on element distribution in the liver tissue of diabetic rats subjected to forced exercise. *Bratislavske lekarske listy*, 116(2), 119–123. https://doi.org/10.4149/bll_2015_023
 84. Bicer, M., Akil, M., Sivrikaya, A., Kara, E., Baltaci, A. K., & Mogulkoc, R. (2011). Effect of zinc supplementation on the distribution of various elements in the serum of diabetic rats subjected to an acute swimming exercise. *Journal of physiology and biochemistry*, 67(4), 511–517. <https://doi.org/10.1007/s13105-011-0096-0>
 85. Bootun, R., Belramman, A., Bolton-Saghaoui, L., Lane, T. R. A., Riga, C., & Davies, A. H. (2021). Randomized Controlled Trial of Compression After Endovenous Thermal Ablation of Varicose Veins (COMETA Trial). *Annals of surgery*, 273(2), 232–239. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003626>
 86. Bossart, S., Daneluzzi, C., Cazzaniga, S., Ramelet, A. A., Uthoff, H., Seyed Jafari, S. M., Baumgartner, M., Hunger, R. E., Heidemeyer, K., & Willenberg, T. (2023). Skin hyperpigmentation after sclerotherapy with polidocanol: A systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 37(2), 274–283. <https://doi.org/10.1111/jdv.18639>
 87. Bozoglan, O., Mese, B., Eroglu, E., Erdogan, M. B., Erdem, K., Ekerbicer, H. C., & Yasim, A. (2016). Comparison of Endovenous Laser and

- Radiofrequency Ablation in Treating Varicose Veins in the Same Patient. *Vascular and endovascular surgery*, 50(1), 47–51. <https://doi.org/10.1177/1538574415625813>
88. Britteon, P., Cullum, N., & Sutton, M. (2017). Association between psychological health and wound complications after surgery. *The British journal of surgery*, 104(6), 769–776. <https://doi.org/10.1002/bjs.10474>
 89. Brittenden, J., Cooper, D., Dimitrova, M., Scotland, G., Cotton, S. C., Elders, A., MacLennan, G., Ramsay, C. R., Norrie, J., Burr, J. M., Campbell, B., Bachoo, P., Chetter, I., Gough, M., Earnshaw, J., Lees, T., Scott, J., Baker, S. A., Tassie, E., Francis, J., ... Campbell, M. K. (2019). Five-Year Outcomes of a Randomized Trial of Treatments for Varicose Veins. *The New England journal of medicine*, 381(10), 912–922. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805186>
 90. Budamakuntla, L., Loganathan, E., Sarvajnamurthy, S. A., & Nataraj, H. V. (2017). Follicular Unit Grafting in Chronic Nonhealing Leg Ulcers: A Clinical Study. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*, 10(4), 200–206. https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS_38_17
 91. Bush, R. G., Bush, P., Flanagan, J., Fritz, R., Gueldner, T., Koziarski, J., McMullen, K., & Zumbro, G. (2014). Factors associated with recurrence of varicose veins after thermal ablation: results of the recurrent veins after thermal ablation study. *TheScientificWorldJournal*, 2014, 505843. <https://doi.org/10.1155/2014/505843>
 92. Butnaru, C., Pascu, M., Mircea, C., Agoroaei, L., Solovăstru, L., Vâță, D., Butnaru, E., & Petrescu, Z. (2008). Serum zinc and copper levels in some dermatological diseases. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, 112(1), 253–257.
 93. Cancarini, A., Fostinelli, J., Napoli, L., Gilberti, M. E., Apostoli, P., & Semeraro, F. (2017). Trace elements and diabetes: Assessment of levels in

- tears and serum. *Experimental eye research*, 154, 47–52.
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.10.020>
94. Carlton, R., Mallick, R., Campbell, C., Raju, A., O'Donnell, T., & Eaddy, M. (2015). Evaluating the Expected Costs and Budget Impact of Interventional Therapies for the Treatment of Chronic Venous Disease. *American health & drug benefits*, 8(7), 366–374.
 95. Cavallini, A., Marcer, D., & Ferrari Ruffino, S. (2018). Endovenous laser treatment of groin and popliteal varicose veins recurrence. *Phlebology*, 33(3), 195–205. <https://doi.org/10.1177/0268355516687865>
 96. Cavezzi A. (2020). Medicine and Phlebology: Time to Change?. *Journal of clinical medicine*, 9(12), 4091. <https://doi.org/10.3390/jcm9124091>
 97. Chihara, S., Sawada, K., Tomoeda, H., & Aoyagi, S. (2017). Pulsatile Varicose Veins Secondary to Severe Tricuspid Regurgitation: Report of a Case Successfully Managed by Endovenous Laser Treatment. *Annals of vascular surgery*, 39, 286.e11–286.e14.
<https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.06.026>
 98. Conway, R. G., Almeida, J. I., Kabnick, L., Wakefield, T. W., Buchwald, A. G., & Lal, B. K. (2020). Clinical response to combination therapy in the treatment of varicose veins. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 8(2), 216–223.
<https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.10.015>
 99. Cosín Sales O. (2022). Ultrasound-guided interventional radiology procedures on veins. *Radiologia*, 64(1), 89–99.
<https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2020.08.003>
 100. Cuffolo, G., Hardy, E., Perkins, J., & Hands, L. J. (2019). The effects of foam sclerotherapy on ulcer healing: a single-centre prospective study. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 101(4), 285–289.
<https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0218>

101. Cullum, N., & Liu, Z. (2017). Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5(5), CD001180. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001180.pub4>
102. De Abreu, G. C. G., de Camargo, O., Jr, de Abreu, M. F. M., & de Aquino, J. L. B. (2020). Ultrasound-guided foam sclerotherapy for chronic venous disease with ulcer. A prospective multiple outcome cohort study. *Jornal vascular brasileiro*, 19, e20180108. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.180108>
103. De Almeida Medeiros, A. B., de Queiroz Frazão, C. M., de Sá Tinôco, J. D., Nunes de Paiva, M.d, de Oliveira Lopes, M. V., & Brandão de Carvalho Lira, A. L. (2014). Venous ulcer: risk factors and the Nursing Outcomes Classification. *Investigacion y educacion en enfermeria*, 32(2), 252–259. <https://doi.org/10.17533/udea.ice.v32n2a08>
104. De Ávila Oliveira, R., Riera, R., Vasconcelos, V., & Baptista-Silva, J. C. (2021). Injection sclerotherapy for varicose veins. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD001732. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001732.pub3>
105. De Fátima Rodrigues Dos Santos, K., da Silva, P. R., Ferreira, V. T., Domingues, E. A., Simões, I. R., Lima, R. S., & Alexandre, N. M. (2016). Quality of life of people with chronic ulcers. *Journal of vascular nursing : official publication of the Society for Peripheral Vascular Nursing*, 34(4), 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.jvn.2016.06.003>
106. Dell'Italia, L. J., Collawn, J. F., & Ferrario, C. M. (2018). Multifunctional Role of Chymase in Acute and Chronic Tissue Injury and Remodeling. *Circulation research*, 122(2), 319–336. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310978>
107. DePopas, E., & Brown, M. (2018). Varicose Veins and Lower Extremity Venous Insufficiency. *Seminars in interventional radiology*, 35(1), 56–61. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636522>

108. Desman, E., Bartow, W., & Anderson, L. H. (2015). Human Skin Allograft for Patients With Diabetic Foot Ulcers, Venous Leg Ulcers, or Surgical/Traumatic Wounds Retrospective, Descriptive Study. *Ostomy/wound management*, 61(7), 16–22.
109. De-Yi Yu, Chen, H. C., Chang, S. Y., Hsiao, Y. C., & Chang, C. J. (2013). Comparing the Effectiveness of 1064 vs. 810 nm Wavelength Endovascular Laser for Chronic Venous Insufficiency (Varicose Veins). *Laser therapy*, 22(4), 247–253. <https://doi.org/10.5978/islsm.13-OR-19>
110. Dietzek C. L. (2007). Sclerotherapy: introduction to solutions and techniques. *Perspectives in vascular surgery and endovascular therapy*, 19(3), 317–324. <https://doi.org/10.1177/1531003507305884>
111. Dillavou, E. D., Harlander-Locke, M., Labropoulos, N., Elias, S., & Ozsvath, K. J. (2016). Current state of the treatment of perforating veins. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 4(1), 131–135. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2015.03.009>
112. Dyadyk, O. O., Savolyuk, S. I., Herashchenko, R. A., Khodos, V. A., & Horbovets, V. S. (2019). Development of obliteration in the great saphenous vein after influence of high-frequency endovenous welding by data of morphological and ultrasonic studies. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 72(8), 1447–1452.
113. Ebner, J. A., Ebner, A., Taurino, M., Morandell, S., Falk, M., Stringari, C., Dellis, C., & Ebner, H. (2017). Recurrent residual or progressive varicose veins: postoperative long term follow-up of 353 patients. *Annali italiani di chirurgia*, 88, 526–533.
114. Ehrler, M., Heim, D., & Mouton, W. G. (2021). Histopathology of Neovascularisation Observed During Saphenofemoral Re-Do High Ligation. *EJVES vascular forum*, 52, 17–19. <https://doi.org/10.1016/j.ejvsf.2021.06.005>

115. Elshemy, W. M., et al. (2020). Comparative study between ultrasound-guided foam sclerotherapy, radiofrequency ablation & endovenous laser ablation in treatment of great saphenous vein reflux. *The Medical Journal of Cairo University*, 88(September), 1943-1957. 10.21608/mjcu.2020.118552.
116. Epstein, D., Bootun, R., Diop, M., Ortega-Ortega, M., Lane, T. R. A., & Davies, A. H. (2022). Cost-effectiveness analysis of current varicose veins treatments. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 10(2), 504–513.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.05.014>
117. Erben, Y., Vasquez, I., Li, Y., Gloviczki, P., Kalra, M., Oderich, G., De Martino, R. R., Bjarnason, H., Neisen, M. J., Moore, J. F., Da Rocha-Franco, J. A., Sanchez-Valenzuela, M. C., Frey, G., Toskich, B., Devcic, Z., Farres, H., Oldenburg, W. A., Gomez-Perez, J., Yarbrough, J. R., Adalia, M., ... Hakaim, A. G. (2021). A multi-institutional review of endovenous thermal ablation of the saphenous vein finds male sex and use of anticoagulation are predictors of long-term failure. *Phlebology*, 36(4), 283–289. <https://doi.org/10.1177/0268355520972923>
118. Farah, M. H., Nayfeh, T., Urtecho, M., Hasan, B., Amin, M., Sen, I., Wang, Z., Prokop, L. J., Lawrence, P. F., Gloviczki, P., & Murad, M. H. (2022). A systematic review supporting the Society for Vascular Surgery, the American Venous Forum, and the American Vein and Lymphatic Society guidelines on the management of varicose veins. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 10(5), 1155–1171. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.08.011>
119. Farmache, A. (2020). Description and results of a new technique for the treatment of the superficial and/or perforating venous insufficiency of the lower limbs. *Journal of Phlebology & Lymphology*, 13(2). <https://www.pulsus.com/scholarly-articles/description-and-results-of-a-new->

technique-for-the-treatment-of-the-superficial-andor-perforating-venous-insufficiency-o.pdf

120. Fayyaz, B., Rehman, H. J., & Minn, H. (2019). Interpretation of hemoglobin A1C in primary care setting. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, 9(1), 18–21. <https://doi.org/10.1080/20009666.2018.1559432>
121. Fukaya, E., Flores, A. M., Lindholm, D., Gustafsson, S., Zanetti, D., Ingelsson, E., & Leeper, N. J. (2018). Clinical and Genetic Determinants of Varicose Veins. *Circulation*, 138(25), 2869–2880. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035584>
122. Gao, L., Phan, S., Nadora, D. M., Chernova, M., Sun, V., Preciado, S. M., Ballew, B., Jia, Z., Jia, W., Wang, G., Mihm, M. C., Jr, Nelson, J. S., & Tan, W. (2014). Topical rapamycin systematically suppresses the early stages of pulsed dye laser-induced angiogenesis pathways. *Lasers in surgery and medicine*, 46(9), 679–688. <https://doi.org/10.1002/lsm.22296>
123. Gao, R. D., Qian, S. Y., Wang, H. H., Liu, Y. S., & Ren, S. Y. (2022). Strategies and challenges in treatment of varicose veins and venous insufficiency. *World journal of clinical cases*, 10(18), 5946–5956. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i18.5946>
124. García-Honduvilla, N., Asúnsolo, Á., Ortega, M. A., Sainz, F., Leal, J., Lopez-Hervas, P., Pascual, G., & Buján, J. (2018). Increase and Redistribution of Sex Hormone Receptors in Premenopausal Women Are Associated with Varicose Vein Remodelling. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 3974026. <https://doi.org/10.1155/2018/3974026>
125. Garrahy, A., Mijares Zamuner, M. B., & Byrne, M. M. (2019). An evolving spectrum of diabetes in a woman with GCK-MODY. *Endocrinology, diabetes & metabolism case reports*, 2019, EDM180145. Advance online publication. <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0145>

126. Gawas, M., Bains, A., Janghu, S., Kamat, P., & Chawla, P. (2022). A Comprehensive Review on Varicose Veins: Preventive Measures and Different Treatments. *Journal of the American Nutrition Association*, 41(5), 499–510. <https://doi.org/10.1080/07315724.2021.1909510>
127. Giancesini, S., Menegatti, E., Occhionorelli, S., Grazia Sibilla, M., Mucignat, M., & Zamboni, P. (2021). Segmental saphenous ablation for chronic venous disease treatment. *Phlebology*, 36(1), 63–69. <https://doi.org/10.1177/0268355520946238>
128. Gloviczki, P., Lawrence, P. F., Wasan, S. M., Meissner, M. H., Almeida, J., Brown, K. R., Bush, R. L., Di Iorio, M., Fish, J., Fukaya, E., Gloviczki, M. L., Hingorani, A., Jayaraj, A., Kolluri, R., Murad, M. H., Obi, A. T., Ozsvath, K. J., Singh, M. J., Vayuvegula, S., & Welch, H. J. (2023). The 2022 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part I. Duplex Scanning and Treatment of Superficial Truncal Reflux: Endorsed by the Society for Vascular Medicine and the International Union of Phlebology. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 11(2), 231–261.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2022.09.004>
129. Gohel, M. S., Heatley, F., Liu, X., Bradbury, A., Bulbulia, R., Cullum, N., Epstein, D. M., Nyamekye, I., Poskitt, K. R., Renton, S., Warwick, J., & Davies, A. H. (2019). Early versus deferred endovenous ablation of superficial venous reflux in patients with venous ulceration: the EVRA RCT. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 23(24), 1–96. <https://doi.org/10.3310/hta23240>
130. González-Lao, E., Corte, Z., Simón, M., Ricós, C., Coskun, A., Braga, F., Aarsand, A. K., Carobene, A., Bartlett, W. A., Boned, B., Asland, B., Díaz-Garzón, J., Marqués-García, F., Minchinela, J., Perich, C., Fernández-Calle,

- P., Roraas, T., Fernández-Fernández, P., Jonker, N., Sandberg, S., ... European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Working Group on Biological Variation and Task Group for the Biological Variation Database (2019). Systematic review of the biological variation data for diabetes related analytes. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 488, 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.10.031>
131. Goshchynsky, V. B., Migenko, B. O., & Riabokon, S. S. (2020). Pathophysiological and pathomorphological aspects of relapse of varicose veins after endovascular laser vein coagulation. *Wiadomości Lekarskie*, 73(11), 2468-2475. PMID: 33454685
132. Greenhalgh D. G. (2015). Management of the skin and soft tissue in the geriatric surgical patient. *The Surgical clinics of North America*, 95(1), 103–114. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.09.008>
133. Greer, N., Foman, N. A., MacDonald, R., Dorrian, J., Fitzgerald, P., Rutks, I., & Wilt, T. J. (2013). Advanced wound care therapies for nonhealing diabetic, venous, and arterial ulcers: a systematic review. *Annals of internal medicine*, 159(8), 532–542. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00006>
134. Guisbiers, G., Lara, H. H., Mendoza-Cruz, R., Naranjo, G., Vincent, B. A., Peralta, X. G., & Nash, K. L. (2017). Inhibition of *Candida albicans* biofilm by pure selenium nanoparticles synthesized by pulsed laser ablation in liquids. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*, 13(3), 1095–1103. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2016.10.011>
135. Hafner, F., Froehlich, H., Gary, T., & Brodmann, M. (2013). Intra-arterial injection, a rare but serious complication of sclerotherapy. *Phlebology*, 28(2), 64–73. <https://doi.org/10.1258/phleb.2011.011155>
136. Hager, E. S., Washington, C., Steinmetz, A., Wu, T., Singh, M., & Dillavou, E. (2016). Factors that influence perforator vein closure rates using

- radiofrequency ablation, laser ablation, or foam sclerotherapy. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 4(1), 51–56.
<https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2015.08.004>
137. Hauzer, W., Gnus, J., & Rosińczuk, J. (2021). Endovenous laser therapy with echosclerotherapy as a hybrid method for chronic venous insufficiency: experience in 200 patients and literature review. *European review for medical and pharmacological sciences*, 25(24), 7777–7786.
https://doi.org/10.26355/eurrev_202112_27624
138. Heatley, F., Saghdaoui, L. B., Salim, S., Onida, S., Gohel, M. S., & Davies, A. H. (2021). UK primary care survey of venous leg ulceration management and referral - Post-EVRA trial. *Phlebology*, 36(1), 48–53.
<https://doi.org/10.1177/0268355520944102>
139. Herman, J., Musil, D., Tichy, M., & Bachleda, P. (2015). Recurrent varicose veins: causes and neovascularisation. A 17-year experience. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*, 34(1), 53–59.
140. Hill D. A. (2014). Neurological and chest symptoms following sclerotherapy: a single centre experience. *Phlebology*, 29(9), 619–627.
<https://doi.org/10.1177/0268355513499017>
141. Hingorani, A., Chait, J., Kibrik, P., Alsheekh, A., Marks, N., Rajae, S., Hingorani, A., & Ascher, E. (2020). Spontaneous hemorrhage from varicose veins: A single-center experience. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 8(1), 106–109.
<https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.05.004>
142. Hirokawa, M., Ogawa, T., Sugawara, H., Shokoku, S., & Sato, S. (2015). Comparison of 1470 nm Laser and Radial 2ring Fiber with 980 nm Laser and Bare-Tip Fiber in Endovenous Laser Ablation of Saphenous Varicose Veins:

- A Multicenter, Prospective, Randomized, Non-Blind Study. *Annals of vascular diseases*, 8(4), 282–289. <https://doi.org/10.3400/avd.oa.15-00084>
143. Isobe, J., Onyeachom, U., & Taylor, R. (2016). Sclerotherapy use for chronic venous insufficiency across the United States: A report from the venous patient outcome registry. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 4, 144–145. [https://www.jvsvenous.org/article/S2213-333X\(15\)00217-6/fulltext](https://www.jvsvenous.org/article/S2213-333X(15)00217-6/fulltext)
 144. Itoga, N. K., Rothenberg, K. A., Deslarzes-Dubuis, C., George, E. L., Chandra, V., & Harris, E. J. (2020). Incidence and Risk Factors for Deep Vein Thrombosis after Radiofrequency and Laser Ablation of the Lower Extremity Veins. *Annals of vascular surgery*, 62, 45–50.e2. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.04.008>
 145. Jacobs, B. N., Andraska, E. A., Obi, A. T., & Wakefield, T. W. (2017). Pathophysiology of varicose veins. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 5(3), 460–467. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2016.12.014>
 146. Jia, X., Mowatt, G., Burr, J. M., Cassar, K., Cook, J., & Fraser, C. (2007). Systematic review of foam sclerotherapy for varicose veins. *The British journal of surgery*, 94(8), 925–936. <https://doi.org/10.1002/bjs.5891>
 147. Jones, R. H., & Carek, P. J. (2008). Management of varicose veins. *American family physician*, 78(11), 1289–1294.
 148. Joyce, D. P., Walsh, S. R., Yap, C. J. Q., Chong, T. T., & Tang, T. Y. (2019). Compression therapy following ClariVein® ablation therapy: a randomised controlled trial of COMpression Therapy Following MechanO-Chemical Ablation (COMMOCA). *Trials*, 20(1), 678. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3787-4>
 149. Kamhawy, A. H., Elbarbary, A. H., Elhenidy, M. A., & Elwagih, A. M. M. (2020). Periulcer Foam Sclerotherapy Injection in Chronic Venous Leg Ulcers

- Using Near-Infrared Laser for Vein Visualization. *The international journal of lower extremity wounds*, 19(1), 63–69.
<https://doi.org/10.1177/1534734619870680>
150. Karam, B., Moussally, M., Nassar, H., Ataya, K., Jaafar, R., & Haddad, F. (2021). Long-term results of endovenous laser ablation of saphenous vein reflux: Up to nine years of follow-up. *Phlebology*, 36(1), 43–47.
<https://doi.org/10.1177/0268355520939744>
 151. Karimi, A., Navidbakhsh, M., & Kudo, S. (2015). A comparative study on the mechanical properties of the healthy and varicose human saphenous vein under uniaxial loading. *Journal of medical engineering & technology*, 39(8), 490–497. <https://doi.org/10.3109/03091902.2015.1086030>
 152. Karimian, M., Tardeh, S., & Tardeh, Z. (2023). Endovenous laser ablation for varicose vein treatment: A systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Surgery*, 85 (Suppl 1), 44-60. <https://doi.org/10.1007/s12262-022-034>
 153. Kaspar S. (2010). Flebologické problémy a diabetes [Veins and diabetes]. *Vnitřní lékařství*, 56(4), 329–332.
 154. Keo, H. H., Somma, C., Regli, C., Staub, D., Diehm, N., Lindenberg, J., Gaehwiler, R., & Uthoff, H. (2023). Safety, feasibility, and early efficacy of the water-specific 1940-nm laser wavelength for ablation of saphenous incompetence. *Journal of vascular surgery cases and innovative techniques*, 9(2), 101125. <https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2023.101125>
 155. Keo, H. H., Knoechel, J., Diehm, N., Kalka, C., Staub, D., Gaehwiler, R., & Uthoff, H. (2024). Venous thrombosis following endovenous laser ablation with and without thromboprophylaxis. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 12(1), 101656.
<https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2022.08.015>

156. Khan, H. M. (2021). Comparative study of efficacy of treatment of varicose veins with saphenofemoral ligation and foam sclerotherapy compared to saphenofemoral ligation and stripping. *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 12(5), 2477-2482. <https://jcdronline.org/admin/Uploads/Files/63541aa3e20ae8.78109117.pdf>
157. Khor, S. N., Lei, J., Kam, J. W., Kum, S., Tan, Y. K., & Tang, T. Y. (2018). ClariVein™ - One year results of mechano-chemical ablation for varicose veins in a multi-ethnic Asian population from Singapore. *Phlebology*, 33(10), 687–694. <https://doi.org/10.1177/0268355518771225>
158. Khryshchanovich, V. Y., Nebylitsin, Y. S., & Kosinets, V. A. (2021). Efficacy of Micronized Purified Flavonoid Fraction-Based Venoactive Therapy After Endovenous Mechanochemical Obliteration: Prospective Comparative Study. *Drugs - real world outcomes*, 8(3), 349–358. <https://doi.org/10.1007/s40801-021-00249-4>
159. Kibrik, P., Chait, J., Arustamyan, M., Alsheekh, A., Rajaei, S., Marks, N., Hingorani, A., & Ascher, E. (2020). Resolution times of endovenous heat-induced thrombosis. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 8(6), 1021–1024. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.02.020>
160. Kiguchi, M. M., Hager, E. S., Winger, D. G., Hirsch, S. A., Chaer, R. A., & Dillavou, E. D. (2014). Factors that influence perforator thrombosis and predict healing with perforator sclerotherapy for venous ulceration without axial reflux. *Journal of vascular surgery*, 59(5), 1368–1376. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.11.007>
161. Kirshenbaum, A. S., Yin, Y., Sundstrom, J. B., Bandara, G., & Metcalfe, D. D. (2019). Description and Characterization of a Novel Human Mast Cell Line for Scientific Study. *International journal of molecular sciences*, 20(22), 5520. <https://doi.org/10.3390/ijms20225520>

162. Krhač, M., & Lovrenčić, M. V. (2019). Update on biomarkers of glycemic control. *World journal of diabetes*, 10(1), 1–15. <https://doi.org/10.4239/wjd.v10.i1.1>
163. Krzyściak, W., Kózka, M., Kowalska, J., & Kwiatek, W. M. (2010). Rola Zn i Cu--pierwiastków śladowych oraz dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) w rozwoju stresu oksydacyjnego w przewlekłej chorobie żylniej (PChZ) [Role of Zn, Cu--trace elements and superoxide dismutase (SOD) in oxidative stress progression in chronic venous insufficiency (CVI)]. *Przegląd lekarski*, 67(7), 446–449.
164. Kuyumcu, G., Salazar, G. M., Prabhakar, A. M., & Ganguli, S. (2016). Minimally invasive treatments for perforator vein insufficiency. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 6(6), 593–598. <https://doi.org/10.21037/cdt.2016.11.12>
165. Liventsova, K., Pylypenko, R. V., Syniachenko, Y., Syniachenko, O. Optimization of endovascular laser coagulation in the lower limbs varicose vein diseases. (2018). *Advances of science: proceedings of articles the international scientific conference. Karlovy Vary*, 167-72.
166. Louis, F., Bouleftour, W., Rattner, A., Linossier, M. T., Vico, L., & Guignandon, A. (2017). RhoGTPase stimulation is associated with strontium chloride treatment to counter simulated microgravity-induced changes in multipotent cell commitment. *NPJ microgravity*, 3, 7. <https://doi.org/10.1038/s41526-016-0004-6>
167. Ma, J., Zhao, N., & Zhu, D. (2015). Endothelial Cellular Responses to Biodegradable Metal Zinc. *ACS biomaterials science & engineering*, 1(11), 1174–1182. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.5b00319>
168. Mallick, R., Raju, A., Campbell, C., Carlton, R., Wright, D., Boswell, K., & Eaddy, M. (2016). Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Varicose Veins. *American health & drug benefits*, 9(8), 455–465.

169. Mansilha A. (2020). Early Stages of Chronic Venous Disease: Medical Treatment Alone or in Addition to Endovenous Treatments. *Advances in therapy*, 37(Suppl 1), 13–18. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01217-9>
170. Marston, W. A., Ennis, W. J., Lantis, J. C., 2nd, Kirsner, R. S., Galiano, R. D., Vanscheidt, W., Eming, S. A., Malka, M., Cargill, D. I., Dickerson, J. E., Jr, Slade, H. B., & HP802-247 Study Group (2017). Baseline factors affecting closure of venous leg ulcers. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 5(6), 829–835.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.06.017>
171. Matic, P., Jolic, S., Tanaskovic, S., Soldatovic, I., Katsiki, N., Isenovic, E., & Radak, D.j (2015). Chronic Venous Disease and Comorbidities. *Angiology*, 66(6), 539–544. <https://doi.org/10.1177/0003319714541988>
172. Matić, M., Matić, A., Gajinov, Z., Golušin, Z., Prčić, S., & Jeremić, B. (2019). Major risk factors for chronic venous disease development in women: is childbirth among them?. *Women & health*, 59(10), 1118–1127. <https://doi.org/10.1080/03630242.2019.1590492>
173. McInnes, R. L., Cullen, B. M., Hill, K. E., Price, P. E., Harding, K. G., Thomas, D. W., Stephens, P., & Moseley, R. (2014). Contrasting host immuno-inflammatory responses to bacterial challenge within venous and diabetic ulcers. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 22(1), 58–69. <https://doi.org/10.1111/wrr.12133>
174. Mikula-Pietrasik, J., Uruski, P., Aniukiewicz, K., Sosińska, P., Krasiński, Z., Tykarski, A., & Książek, K. (2016). Serum from Varicose Patients Induces Senescence-Related Dysfunction of Vascular Endothelium Generating Local and Systemic Proinflammatory Conditions. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 2069290. <https://doi.org/10.1155/2016/2069290>

175. Miranda, M., Sousa, J., & Mansilha, A. (2023). PREVAIT after modern open surgery and endothermal ablation: a systematic review. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*, 42(5), 436–447. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.23.05082-4>
176. Mirandola, M., Griso, A., Migliara, B., Cappellari, T. F., Giovannini, F., & Lino, M. (2020). An Italian experience with mechanochemical ablation of the saphenous vein since 2012. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 8(6), 999–1005. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.01.006>
177. Moawed & Mahmoud. (2022). Endovenous Laser Ablation (EVLA) Below the Knee with and without Chemical Ablation below Knee in Great Saphenous Vein Varicosity. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 89. 7585-7591. [10.21608/ejhm.2022.276692](https://doi.org/10.21608/ejhm.2022.276692).
178. Moloney, T., Healy, D. A., Kimura, S., Power, D., Elhaj, A., Abdeldaim, Y., Cross, K. S., McGreal, G. T., Burke, P. E., Manning, B. J., & Kavanagh, E. G. (2018). A Systematic Review and Meta-analysis of Thrombotic Events Following Endovenous Thermal Ablation of the Great Saphenous Vein. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 56(3), 410–424. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.05.008>
179. Montezano, A. C., & Touyz, R. M. (2014). Reactive oxygen species, vascular Noxs, and hypertension: focus on translational and clinical research. *Antioxidants & redox signaling*, 20(1), 164–182. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5302>
180. Moul, D. K., Housman, L., Romine, S., & Greenway, H. (2014). Endovenous laser ablation of the great and short saphenous veins with a 1320-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser: retrospective case series of

- 1171 procedures. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(2), 326–331. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.005>
181. Müller, L., & Alm, J. (2020). Feasibility and technique of endovenous laser ablation (EVLA) of recurrent varicose veins deriving from the sapheno-femoral junction-A case series of 35 consecutive procedures. *PloS one*, 15(7), e0235656. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235656>
182. Mwipatayi, B. P., Western, C. E., Wong, J., & Angel, D. (2016). Atypical leg ulcers after sclerotherapy for treatment of varicose veins: Case reports and literature review. *International journal of surgery case reports*, 25, 161–164. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.06.024>
183. Nakashima, M., & Kobayashi, M. (2019). Endovenous Laser Ablation Combined with Stripping Technique for Large Saphenous Varicose Veins: The Selection of Operation Technique. *Annals of vascular diseases*, 12(4), 514–518. <https://doi.org/10.3400/avd.oa.18-00169>
184. Nandhra, S., El-sheikha, J., Carradice, D., Wallace, T., Souroullas, P., Samuel, N., Smith, G., & Chetter, I. C. (2015). A randomized clinical trial of endovenous laser ablation versus conventional surgery for small saphenous varicose veins. *Journal of vascular surgery*, 61(3), 741–746. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.09.037>
185. Neelofar, K., & Ahmad, J. (2019). A comparative analysis of fructosamine with other risk factors for kidney dysfunction in diabetic patients with or without chronic kidney disease. *Diabetes & metabolic syndrome*, 13(1), 240–244. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.007>
186. Nemoto, H., Mo, M., Ito, T., Inoue, Y., Obitsu, Y., Kichikawa, K., Yamaki, T., Ogawa, T., & Japanese Endovenous Ablation Committee for Varicose Veins (2019). Venous thromboembolism complications after endovenous laser ablation for varicose veins and role of duplex ultrasound

- scan. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 7(6), 817–823. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.06.014>
187. Norman, G., Westby, M. J., Rithalia, A. D., Stubbs, N., Soares, M. O., & Dumville, J. C. (2018). Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6(6), CD012583. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012583.pub2>
188. Obi, A. T., Sutzko, D. C., Almeida, J. I., Kabnick, L., Cronenwett, J. L., Osborne, N. H., Lal, B. K., & Wakefield, T. W. (2017). First 10-month results of the Vascular Quality Initiative Varicose Vein Registry. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 5(3), 312–320.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2016.12.007>
189. Okubo, M., Satoh, Y., Hirakawa, M., Sasaki, K., Masu, K., J McHonde, G., Ikeda-Kurosawa, C., Kurosaka, D., & Saino, T. (2016). Different effect of serotonin on intracellular calcium ion dynamics in the smooth muscle cells between rat posterior ciliary artery and vorticose vein. *Biomedical research (Tokyo, Japan)*, 37(2), 101–115. <https://doi.org/10.2220/biomedres.37.101>
190. Ortega, M. A., Romero, B., Asúnsolo, Á., Sainz, F., Martinez-Vivero, C., Álvarez-Mon, M., Buján, J., & García-Honduvilla, N. (2018). Behavior of Smooth Muscle Cells under Hypoxic Conditions: Possible Implications on the Varicose Vein Endothelium. *BioMed research international*, 2018, 7156150. <https://doi.org/10.1155/2018/7156150>
191. Palamarchuk, V. I., Odnorog, S. I., Gvozdyak, M. M., & Vilgash, A. M. (2015). Comparison of intraoperative scleroobliteration and echoscleroobliteration efficiency of varicose diseases of the lower extremities C6 class in patients by type II diabetes mellitus. *Klinichna khirurhiia*, (6), 44–45.
192. Pan, Y., Zhao, J., Mei, J., Shao, M., & Zhang, J. (2014). Comparison of endovenous laser ablation and high ligation and stripping for varicose vein

- treatment: a meta-analysis. *Phlebology*, 29(2), 109–119.
<https://doi.org/10.1177/0268355512473911>
193. Paravastu, S. C., Horne, M., & Dodd, P. D. (2016). Endovenous ablation therapy (laser or radiofrequency) or foam sclerotherapy versus conventional surgical repair for short saphenous varicose veins. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11(11), CD010878.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010878.pub2>
 194. Park, H. S., Kwon, Y., Eom, B. W., & Lee, T. (2013). Prospective nonrandomized comparison of quality of life and recurrence between high ligation and stripping and radiofrequency ablation for varicose veins. *Journal of the Korean Surgical Society*, 84(1), 48–56.
<https://doi.org/10.4174/jkss.2013.84.1.48>
 195. Park, I., & Kim, D. (2020). Automatic Sclerosant Injection Technique of Mechanochemical Ablation with ClariVein Using a Syringe Pump for the Treatment of Varicose Veins. *Vascular specialist international*, 36(3), 198–200. <https://doi.org/10.5758/vsi.200053>
 196. Pavlović M. D. (2016). Medikamentöse Behandlung chronischer Venenerkrankungen [Drug Treatment of Chronic Venous Disease]. *Wiener medizinische Wochenschrift* (1946), 166(9-10), 312–319.
<https://doi.org/10.1007/s10354-016-0480-z>
 197. Pedrosa, W., Sander Diniz, M. F. H., Barreto, S. M., & Vidigal, P. G. (2018). Establishing a blood fructosamine reference range for the Brazilian population based on data from ELSA - Brasil. *Practical laboratory medicine*, 13, e00111. <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2018.e00111>
 198. Pfisterer, L., König, G., Hecker, M., & Korff, T. (2014). Pathogenesis of varicose veins - lessons from biomechanics. *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten*, 43(2), 88–99. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000335>

199. Pihlaja, T., Kosunen, E., Ohtonen, P., & Pokela, M. (2024). Sub-ulcer Foam Sclerotherapy in Patients with Venous Leg Ulcer, Analysis and Technical Aspects of 134 Consecutive Patients. *The international journal of lower extremity wounds*, 15347346241245765. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/15347346241245765>
200. Proebstle, T. M. (2017). Percutaneous laser therapy of telangiectasia and varicose veins. *Handbook of Venous and Lymphatic Disorders* (pp. 409–419). CRC Press.
201. Proebstle, T. M., Alm, B. J., Göckeritz, O., Wenzel, C., Noppeney, T., Lebard, C., Sessa, C., Creton, D., & Pichot, O. (2015). Five-year results from the prospective European multicentre cohort study on radiofrequency segmental thermal ablation for incompetent great saphenous veins. *The British journal of surgery*, 102(3), 212–218. <https://doi.org/10.1002/bjs.9679>
202. Pylypenko, R., Syniachenko, O., Iermolaieva, M., & Pylypenko, V. (2019). Varicous vein disease and comorbid diabetes mellitus. *Danish Scientific Journal*, 29(1), 43–45. https://www.danish-journal.com/wp-content/uploads/2024/03/DSJ_29_1.pdf
203. Pylypenko, R. V., Syniachenko, O. V., Iermolaieva, M. V., & Pylypenko, V. V. (2019). Varicous vein disease and comorbid diabetes mellitus: The changes in the parameters of carbohydrate metabolism in the blood. *Slovak International Scientific Journal*, 28(1), 59–61. <https://sis-journal.com/wp-content/uploads/2019/05/Slovak-international-scientific-journal-№28-2019.pdf>
204. Raffetto, J. D., Qiao, X., Beauregard, K. G., Tanbe, A. F., Kumar, A., Mam, V., & Khalil, R. A. (2010). Functional adaptation of venous smooth muscle response to vasoconstriction in proximal, distal, and varix segments of varicose veins. *Journal of vascular surgery*, 51(4), 962–971. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.11.037>

205. Raju, A., Mallick, R., Campbell, C., Carlton, R., O'Donnell, T., & Eaddy, M. (2016). Real-World Assessment of Interventional Treatment Timing and Outcomes for Varicose Veins: A Retrospective Claims Analysis. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 27(1), 58–67. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2015.10.001>
206. Regulski M. (2018). Utilization of a Viable Human Amnion Membrane Allograft in Elderly Patients With Chronic Lower Extremity Wounds of Various Etiologies. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*, 30(3), E36–E40.
207. Regulski, M. J., & MacEwan, M. R. (2018). Implantable Nanomedical Scaffold Facilitates Healing of Chronic Lower Extremity Wounds. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*, 30(8), E77–E80.
208. Ripps, H., & Shen, W. (2012). Review: taurine: a "very essential" amino acid. *Molecular vision*, 18, 2673–2686.
209. Rojas, A. I., & Phillips, T. J. (1999). Patients with chronic leg ulcers show diminished levels of vitamins A and E, carotenes, and zinc. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 25(8), 601–604. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.1999.99074.x>
210. Rusak, A., Karuga-Kuźniewska, E., Wiatrak, B., Szymonowicz, M., Stolarski, M., Radwan-Oczko, M., Wiglusz, R. J., Pohl, P., & Rybak, Z. (2018). Venous insufficiency: Differences in the content of trace elements. A preliminary report. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, 27(5), 695–701. <https://doi.org/10.17219/acem/68902>
211. Saco, M., Howe, N., Nathoo, R., & Cherpelis, B. (2016). Comparing the efficacies of alginate, foam, hydrocolloid, hydrofiber, and hydrogel dressings in the management of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers: a systematic

- review and meta-analysis examining how to dress for success. *Dermatology online journal*, 22(8), 13030/qt7ph5v17z.
212. Saka, B., Abilogoun-Chokki, A. E., Akakpo, S., Teclessou, J., Soga, G. W., Mahamadou, G., Gnassingbe, W., Mouhari-Toure, A., Kombate, K., Dosseh, E. D., & Pitche, V. P. (2018). Chronic leg ulcers in hospitalized patients in Lomé, Togo: 125 cases. *Ulcères chroniques de jambe en milieu hospitalier à Lomé, Togo : étude de 125 cas. Medecine et sante tropicales*, 28(3), 257–260. <https://doi.org/10.1684/mst.2018.0804>
 213. Sameer, A. S., Banday, M. Z., Nissar, S., & Saeed, S. A. (2019). A Comparison of Biomarkers in the Assessment of Glycemic Control in Diabetes: Reviewing the Evidence. *Current diabetes reviews*, 15(6), 471–479. <https://doi.org/10.2174/1389557519666190408197922>
 214. Satokawa, H., Yamaki, T., Iwata, H., Sakata, M., Sugano, N., Nishibe, T., Mo, M., Yamada, N., & Iwai, T. (2016). Treatment of Primary Varicose Veins in Japan: Japanese Vein Study XVII. *Annals of vascular diseases*, 9(3), 180–187. <https://doi.org/10.3400/avd.oa.16-00064>
 215. Savolyuk, S., Khodos, V., Gerashchenko, R., & Gorbovets, V. (2020). Assessment of quality of life in patients after the treatment of acute ascending thrombophlebitis of the great saphenous vein with high-frequency endovenous welding. *Georgian Medical News*, 298, 13-16. PMID: 32141840
 216. Savolyuk, S. I., Khodos, V. A., Herashchenko, R. A., & Horbovets, V. S. (2020). Effective use of various minimally invasive technologies eliminating vertical reflux in the treatment of chronic diseases of the lower limb veins. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 73(2), 329–331.
 217. Segiet, O. A., Brzozowa-Zasada, M., Piecuch, A., Dudek, D., Reichman-Warmusz, E., & Wojnicz, R. (2015). Biomolecular mechanisms in varicose veins development. *Annals of vascular surgery*, 29(2), 377–384. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2014.10.009>

218. Serizawa, F., Tanaka, M., Shimizu, T., Akamatsu, D., Ohara, M., Goto, H., & Kamei, T. (2019). The Epidemiology of Micro-arteriovenous Fistulas in the Lower Legs. *Annals of vascular surgery*, 56, 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.09.008>
219. Serra, R., Ielapi, N., Bevacqua, E., Rizzuto, A., De Caridi, G., Massara, M., Casella, F., Di Mizio, G., & de Franciscis, S. (2018). Haemorrhage from varicose veins and varicose ulceration: A systematic review. *International wound journal*, 15(5), 829–833. <https://doi.org/10.1111/iwj.12934>
220. Serra, R., Ielapi, N., Bitonti, A., Candido, S., Fregola, S., Gallo, A., Loria, A., Muraca, L., Raimondo, L., Velcean, L., Guadagna, S., & Gallelli, L. (2021). Efficacy of a Low-Dose Diosmin Therapy on Improving Symptoms and Quality of Life in Patients with Chronic Venous Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 13(3), 999. <https://doi.org/10.3390/nu13030999>
221. Shao, M. Y., Harlin, S., Chan, B., Santangelo, K., Fukaya, E., Stoughton, J., Kolluri, R., & VIEW-VLU Investigators (2023). VIEW-VLU observational study of the effect of Varithena on wound healing in the treatment of venous leg ulcers. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 11(4), 692–699.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2023.01.011>
222. Shao, M., Hussain, Z., Thu, H. E., Khan, S., de Matas, M., Silkstone, V., Qin, H. L., & Bukhari, S. N. A. (2017). Emerging Trends in Therapeutic Algorithm of Chronic Wound Healers: Recent Advances in Drug Delivery Systems, Concepts-to-Clinical Application and Future Prospects. *Critical reviews in therapeutic drug carrier systems*, 34(5), 387–452. <https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2017016957>
223. Shenkman, B., Budnik, I., Einav, Y., Hauschner, H., Andrejchin, M., & Martinowitz, U. (2017). Model of trauma-induced coagulopathy including

- hemodilution, fibrinolysis, acidosis, and hypothermia: Impact on blood coagulation and platelet function. *The journal of trauma and acute care surgery*, 82(2), 287–292. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001282>
224. Shutze, W. P., Kane, K., Fisher, T., Doud, Y., Lassiter, G., Leuking, R., Nguyen, E., & Shutze, W. P., Jr (2016). The effect of wavelength on endothermal heat-induced thrombosis incidence after endovenous laser ablation. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 4(1), 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2015.08.003>
225. Silva, A. P. P., Pinto, D. M., Milagres, V. A. M. V., Bez, L. G., Maciel, J. C. A., & Lopes, C. S. (2021). Results of venous reflux treatment with 1,470 nm endolaser and correlation with degree of venous insufficiency. *Jornal vascular brasileiro*, 20, e20200172. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200172>
226. Simka M. (2010). Cellular and molecular mechanisms of venous leg ulcers development--the "puzzle" theory. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*, 29(1), 1–19.
227. Singh, A., & Gattani, R. (2023). A Narrative Review of Advancements in Understanding and Treating Varicose Veins. *Cureus*, 15(11), e48093. <https://doi.org/10.7759/cureus.48093>
228. Smith, D., Team, V., Barber, G., O'Brien, J., Wynter, K., McGinnes, R., Tsiamis, E., & Weller, C. D. (2018). Factors associated with physical activity levels in people with venous leg ulcers: A multicentre, prospective, cohort study. *International wound journal*, 15(2), 291–296. <https://doi.org/10.1111/iwj.12868>
229. Soares, T., Castro-Ferreira, R., Rocha Neves, J., Neto, M., Sousa, J., Pinto, J. P., Gamas, L., Cerqueira, A., Sampaio, S., & Teixeira, J. F. (2017). True Brachial Artery Aneurysm after Arteriovenous Fistula for Hemodialysis - Case Report. *Revista portuguesa de cirurgia cardio-toracica e vascular : orgao*

- oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia Cardio-Toracica e Vascular, 24(3-4), 182.
230. Sonet, J., Mounicou, S., & Chavatte, L. (2018). Detection of Selenoproteins by Laser Ablation Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (LA-ICP MS) in Immobilized pH Gradient (IPG) Strips. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 1661, 205–217. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7258-6_15
 231. Sosińska, P., Miśka-Pietrasik, J., Ryżek, M., Naumowicz, E., & Książek, K. (2014). Specificity of cytochemical and fluorescence methods of senescence-associated β -galactosidase detection for ageing driven by replication and time. *Biogerontology*, 15(4), 407–413. <https://doi.org/10.1007/s10522-014-9505-4>
 232. Spinedi, L., Uthoff, H., Partovi, S., & Staub, D. (2016). Varicosities of the lower extremity, new approaches: cosmetic or therapeutic needs?. *Swiss medical weekly*, 146, w14360. <https://doi.org/10.4414/smw.2016.14360>
 233. Sun, X., Ni, P., Wu, M., Huang, Y., Ye, J., & Xie, T. (2017). A Clinicoepidemiological Profile of Chronic Wounds in Wound Healing Department in Shanghai. *The international journal of lower extremity wounds*, 16(1), 36–44. <https://doi.org/10.1177/1534734617696730>
 234. Suarez, L. B., Alnahhal, K. I., Salehi, P. A., King, E. G., O'Donnell, T. F., Jr, & Iafrati, M. D. (2023). A systematic review of routine post operative screening duplex ultrasound after thermal and non-thermal endovenous ablation. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 11(1), 193–200.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2022.06.006>
 235. Surendran, S., S Ramegowda, K., Suresh, A., Binil Raj, S. S., Lakkappa, R. K., Kamalapurkar, G., Radhakrishnan, N., & C Kartha, C. (2016). Arterialization and anomalous vein wall remodeling in varicose veins is associated with upregulated FoxC2-Dll4 pathway. *Laboratory investigation; a*

- journal of technical methods and pathology, 96(4), 399–408.
<https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.167>
236. Sutcliffe, J. E. S., Thrasivoulou, C., Serena, T. E., Madden, L., Richards, T., Phillips, A. R. J., & Becker, D. L. (2017). Changes in the extracellular matrix surrounding human chronic wounds revealed by 2-photon imaging. *International wound journal*, 14(6), 1225–1236.
<https://doi.org/10.1111/iwj.12789>
237. Sutzko, D. C., Obi, A. T., Kimball, A. S., Smith, M. E., Wakefield, T. W., & Osborne, N. H. (2018). Clinical outcomes after varicose vein procedures in octogenarians within the Vascular Quality Initiative Varicose Vein Registry. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 6(4), 464–470.
<https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2018.02.008>
238. Pylypenko, R., Syniachenko, O., Iermolaieva, M., & Pylypenko, V. (2019). Varicose vein disease and comorbid diabetes mellitus. *Danish Scientific Journal*, 29(1), 43–45. https://www.danish-journal.com/wp-content/uploads/2024/03/DSJ_29_1.pdf
239. Pylypenko, R. V., Syniachenko, O. V., Iermolaieva, M. V., & Pylypenko, V. V. (2019). Varicose vein disease and comorbid diabetes mellitus: The changes in the parameters of carbohydrate metabolism in the blood. *Slovak International Scientific Journal*, 28(1), 59–61. <https://sis-journal.com/wp-content/uploads/2019/05/Slovak-international-scientific-journal-№28-2019.pdf>
240. Syniachenko, Y. O., Syniachenko, O. V., & Pylypenko, R. V. (2017). Endovascular laser coagulation in patients with varicose disease and rheological properties of venous blood. *Fundamentalis Scientiam*, 10(10), 68–70.
http://repositsc.nuczu.edu.ua/bitstream/123456789/12367/1/3Fundamentalis_27%20ICPIAH3.07.2019p.pdf

241. Syniachenko, Y. O., Samoylenko, G. Y., Syniachenko, O. V., & Potapov, Y. O. (2017). Efficacy of endovascular laser coagulation in patients with varicose veins disease of lower limb. *Fundamentalis Scientiam*, 2(5), 52–54.
242. Szary, C., Wilczko, J., Plucinska, D., Pachuta, A., Napierala, M., Bodziony, A., Zawadzki, M., Leszczynski, J., Galazka, Z., & Grzela, T. (2021). The Analysis of Selected Morphological and Hemodynamic Parameters of the Venous System and Their Presumable Impact on the Risk of Recurrence after Varicose Vein Treatment. *Journal of clinical medicine*, 10(3), 455. <https://doi.org/10.3390/jcm10030455>
243. Tauraginskii, R. A., Lurie, F., Agalarov, R., Simakov, S., & Borsuk, D. (2022). Blood flow from competent tributaries is likely contributor to distally increasing reflux volume in incompetent great saphenous vein. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 10(1), 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.04.010>
244. Tavares, D. M. D. S., Bolina, A. F., Dias, F. A., Ferreira, P. C. D. S., & Santos, N. M. F. (2018). Overweight in rural elderly: association with health conditions and quality of life. Excesso de peso em idosos rurais: associação com as condições de saúde e qualidade de vida. *Ciencia & saude coletiva*, 23(3), 913–922. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018233.25492015>
245. Tawfik, A. M., Sorour, W. A., & El-Laboudy, M. E. (2020). Laser ablation versus mechanochemical ablation in the treatment of primary varicose veins: A randomized clinical trial. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 8(2), 211–215. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.10.025>
246. Thierens, N., Holewijn, S., Vissers, W. H., Werson, D. A., de Vries, J. P. P., & Reijnen, M. M. (2020). Five-year outcomes of mechano-chemical ablation of primary great saphenous vein incompetence. *Phlebology*, 35(4), 255–261. <https://doi.org/10.1177/0268355519861464>

247. Thorsen, I. K., Johansen, M. Y., Pilmark, N. S., Jespersen, N. Z., Brinkløv, C. F., Benatti, F. B., Dunstan, D. W., Karstoft, K., Pedersen, B. K., & Ried-Larsen, M. (2019). The effect of frequency of activity interruptions in prolonged sitting on postprandial glucose metabolism: A randomized crossover trial. *Metabolism: clinical and experimental*, 96, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.04.003>
248. Todd M. (2018). Assessment and management of older people with venous leg ulcers. *Nursing older people*, 30(5), 39–48. <https://doi.org/10.7748/nop.2018.e1004>
249. Trapani, G., Satriano, C., & La Mendola, D. (2018). Peptides and their Metal Complexes in Neurodegenerative Diseases: from Structural Studies to Nanomedicine Prospects. *Current medicinal chemistry*, 25(6), 715–747. <https://doi.org/10.2174/0929867324666171026163144>
250. Tvermoes, B. E., Unice, K. M., Winans, B., Kovochich, M., Christian, W. V., Donovan, E., Fung, E. S., Finley, B. L., Kimber, I., & Paustenbach, D. J. (2016). A preliminary evaluation of immune stimulation following exposure to metal particles and ions using the mouse popliteal lymph node assay. *Toxicology and applied pharmacology*, 308, 77–90. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.07.020>
251. Uhl, J. F., Lo Vuolo, M., & Labropoulos, N. (2016). Anatomy of the lymph node venous networks of the groin and their investigation by ultrasonography. *Phlebology*, 31(5), 334–343. <https://doi.org/10.1177/0268355515585039>
252. Uruski, P., Aniukiewicz, K., Mikuła-Pietrasik, J., Sosińska, P., Tykarski, A., Książek, K., & Krasiński, Z. (2017). Endovenous Laser Ablation of Varicose Veins Preserves Biological Properties of Vascular Endothelium and Modulates Proinflammatory Agent Profile More Favorably Than Classic Vein

- Stripping. BioMed research international, 2017, 6167480. <https://doi.org/10.1155/2017/6167480>
253. Utoh, J., & Tsukamoto, Y. (2023). Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of tributary varicose veins using a slim-type radial fiber. *Phlebology*, 38(6), 404–409. <https://doi.org/10.1177/02683555231179821>
 254. Vähäaho, S., Halmesmäki, K., Mahmoud, O., Albäck, A., Noronen, K., & Venermo, M. (2021). Three-year results of a randomized controlled trial comparing mechanochemical and thermal ablation in the treatment of insufficient great saphenous veins. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 9(3), 652–659. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.08.007>
 255. Van der Velden, S. K., Pichot, O., van den Bos, R. R., Nijsten, T. E., & De Maeseneer, M. G. (2015). Management strategies for patients with varicose veins (C2-C6): results of a worldwide survey. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 49(2), 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.11.006>
 256. Van Eekeren, R. R., Hillebrands, J. L., van der Sloot, K., de Vries, J. P., Zeebregts, C. J., & Reijnen, M. M. (2014). Histological observations one year after mechanochemical endovenous ablation of the great saphenous vein. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*, 21(3), 429–433. <https://doi.org/10.1583/13-4588MR.1>
 257. Vemulapalli, S., Parikh, K., Coeytaux, R., Hasselblad, V., McBroom, A., Johnston, A., Raitz, G., Crowley, M. J., Lallinger, K. R., Jones, W. S., & Sanders, G. D. (2018). Systematic review and meta-analysis of endovascular and surgical revascularization for patients with chronic lower extremity venous insufficiency and varicose veins. *American heart journal*, 196, 131–143. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.09.017>

258. Vemuri, C., Gibson, K. D., Pappas, P. J., Sadek, M., Ting, W., Obi, A. T., Mouawad, N. J., Etkin, Y., Gasparis, A. P., McDonald, T., Sahoo, S., Sorkin, J. D., & Lal, B. K. (2024). Effect of junctional reflux on the venous clinical severity score in patients with insufficiency of the great saphenous vein (JURY study). *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 12(2), 101700. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2023.101700>
259. Venermo, M., Saarinen, J., Eskelinen, E., Vähäaho, S., Saarinen, E., Railo, M., Uurto, I., Salenius, J., Albäck, A., & Finnish Venous Study Collaborators (2016). Randomized clinical trial comparing surgery, endovenous laser ablation and ultrasound-guided foam sclerotherapy for the treatment of great saphenous varicose veins. *The British journal of surgery*, 103(11), 1438–1444. <https://doi.org/10.1002/bjs.10260>
260. Von Hodenberg, E., Zerweck, C., Knittel, M., Zeller, T., & Schwarz, T. (2015). Endovenous laser ablation of varicose veins with the 1470 nm diode laser using a radial fiber - 1-year follow-up. *Phlebology*, 30(2), 86–90. <https://doi.org/10.1177/0268355513512825>
261. Vun, S. V., Rashid, S. T., Blest, N. C., & Spark, J. I. (2015). Lower pain and faster treatment with mechanico-chemical endovenous ablation using ClariVein®. *Phlebology*, 30(10), 688–692. <https://doi.org/10.1177/0268355514553693>
262. Wang, M., & Sharma, A. K. (2019). Varicose veins. *Journal of Radiology Nursing*, 38(3), 150–154. <https://doi.org/10.1016/j.jradnu.2019.04.004>
263. Watanabe, S., Okamura, A., Iwamoto, M., Nagai, H., Sumiyoshi, A., Tanaka, K., Suzuki, S., Tanaka, H., Iwakura, K., & Fujii, K. (2022). A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of transluminal injection of foam sclerotherapy compared with ultrasound-guided foam sclerotherapy during endovenous catheter ablation in patients with varicose

- veins. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 10(1), 75–81.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.06.017>
264. Watanabe, S., Nishio, S., Tsuji, T., Fujita, S., & Kyo, E. (2020). Effect of Transluminal Injection of Foam Sclerotherapy Combined with Endovenous Thermal Ablation of Varicose Veins. *EJVES vascular forum*, 47, 83–86. <https://doi.org/10.1016/j.ejvssr.2019.12.001>
265. Weber, B., Marquart, E., Deinsberger, J., Tzaneva, S., & Böhler, K. (2022). Comparative analysis of endovenous laser ablation versus ultrasound-guided foam sclerotherapy for the treatment of venous leg ulcers. *Dermatologic therapy*, 35(4), e15322. <https://doi.org/10.1111/dth.15322>
266. Welch, H. J., Kabnick, L., Vasquez, M. A., Monahan, D. L., Lurie, F., & Jacobowitz, G. (2017). Proposal for a national coverage determination for the treatment of varicose veins and venous disease due to disparate Centers for Medicare and Medicaid Services local coverage determination policies. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 5(3), 453–459. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.01.001>
267. Welch, H. J., Schul, M. W., Monahan, D. L., Iafrati, M. D., & Health Policy Committees of the American Venous Forum and the American Venous and Lymphatic Society (2021). Private payers' varicose vein policies are inaccurate, disparate, and not evidence based, which mandates a proposal for a reasonable and responsible policy for the treatment of venous disease. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 9(3), 820–832. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.12.076>
268. Wiegand, C., Bittenger, K., Galiano, R. D., Driver, V. R., & Gibbons, G. W. (2017). Does noncontact low-frequency ultrasound therapy contribute to wound healing at the molecular level?. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 25(5), 871–882. <https://doi.org/10.1111/wrr.12595>

269. Wolosker, N., Teivelis, M. P., de Almeida Mendes, C., Portugal, M. F., Pinheiro, L. L., da Silva, M. F. A., Sakugawa, L. S., & Fioranelli, A. (2022). Conventional Varicose Vein Surgery: Comparison between Single versus Staged Surgery Using Patient Reported Outcomes. *Annals of vascular surgery*, 80, 60–69. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.10.029>
270. Wong, M., Parsi, K., Myers, K., De Maeseneer, M., Caprini, J., Cavezzi, A., Connor, D. E., Davies, A. H., Giancesini, S., Gillet, J. L., Grondin, L., Guex, J. J., Hamel-Desnos, C., Morrison, N., Mosti, G., Orrego, A., Partsch, H., Rabe, E., Raymond-Martimbeau, P., Schadeck, M., ... Zhang, L. (2023). Sclerotherapy of lower limb veins: Indications, contraindications and treatment strategies to prevent complications - A consensus document of the International Union of Phlebology-2023. *Phlebology*, 38(4), 205–258. <https://doi.org/10.1177/02683555231151350>
271. Xia, S., Zhang, X., Zheng, S., Khanabdali, R., Kalionis, B., Wu, J., Wan, W., & Tai, X. (2016). An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *Journal of immunology research*, 2016, 8426874. <https://doi.org/10.1155/2016/8426874>
272. Yetkin, E., Ozturk, S., Cuglan, B., & Turhan, H. (2020). Symptoms in Dilating Venous Disease. *Current cardiology reviews*, 16(3), 164–172. <https://doi.org/10.2174/1573403X16666200312101245>
273. Yi, E. J., Lee, S. H., Cho, J. H., & Kim, K. T. (2012). Early results of cryosurgery in varicose veins in Korea: safety and feasibility. *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 45(3), 155–160. <https://doi.org/10.5090/kjtcs.2012.45.3.155>
274. Youn, Y. J., & Lee, J. (2019). Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *The Korean journal of internal medicine*, 34(2), 269–283. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.230>

275. Yun, M. J., Kim, Y. K., Kang, D. M., Kim, J. E., Ha, W. C., Jung, K. Y., & Choi, H. W. (2018). A Study on Prevalence and Risk Factors for Varicose Veins in Nurses at a University Hospital. *Safety and health at work*, 9(1), 79–83. <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2017.08.005>
276. Zaidi, H., Byrkjeland, R., Njerve, I. U., Åkra, S., Solheim, S., Arnesen, H., Seljeflot, I., & Opstad, T. B. (2019). Effects of exercise training on inflammasome-related mediators and their associations to glucometabolic variables in patients with combined coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus: Sub-study of a randomized control trial. *Diabetes & vascular disease research*, 16(4), 360–368. <https://doi.org/10.1177/1479164119836922>
277. Zhang, M., Qiu, T., Bu, X., Li, X., Liang, G., Zhang, H., Niu, L., Zhao, H., & Zhang, F. (2018). A national survey on management of varicose veins in China. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 6(3), 338–346.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.10.018>
278. Zhen, Q., Yao, N., Chen, X., Zhang, X., Wang, Z., & Ge, Q. (2019). Total body adiposity, triglycerides, and leg fat are independent risk factors for diabetic peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 25(3), 270–278. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0459>
279. Zhong, X., Zhang, D., Yang, L., Du, Y., & Pan, T. (2019). The relationship between serum uric acid within the normal range and β -cell function in Chinese patients with type 2 diabetes: differences by body mass index and gender. *PeerJ*, 7, e6666. <https://doi.org/10.7717/peerj.6666>
280. Zohirov, A., et al. (2023). Evaluation of the efficacy of sclerotherapy in venous pathology. *Journal of Academic Research and Trends in Educational Sciences*, 2(1), 185-190. <https://doi.org/10.5555/jartes.2023.02185>

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Синяченко, О.В., Гюльмамедов, П.Ф., Пилипенко, Р.В., Синяченко, Ю.О. (2019). Порівняльна оцінка ефективності різних методів хірургічного лікування варикозної хвороби. *Буковинський медичний вісник*, 23(4),123-128.

Синяченко О.В. – брав участь в концептуалізації дослідження

Гюльмамедов П.Ф. – брав участь в адмініструванні проекту

Синяченко Ю.О. – брав участь в організації ресурсів дослідження

2. Гюльмамедов, П.Ф., Пилипенко, Р.В., Синяченко, О.В., Єрмолаєва, М.В., Верзілов, С.М. (2019). Шляхи оптимізації лазерної та хімічної абляції вен при варикозній хворобі з коморбідним цукровим діабетом. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*, 4(88), 17-23.

Гюльмамедов П.Ф. – брав участь в концептуалізації дослідження

Синяченко О.В. – брав участь в адмініструванні проекту

Єрмолаєва М.В. – брала участь в організації методології дослідження

Верзілов С.М. – брав участь в організації дослідження

3. Синяченко, О.В., Єрмолаєва, М.В., Пилипенко, Р.В., Пилипенко, В.В., Верзілов, С.Н. (2019). Варикозная болезнь и коморбидный сахарный диабет. Сообщение 1. Изменения показателей углеводного метаболизма в крови из локтевых и пораженных вен нижних конечностей. *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 15(7), 535-540.

Синяченко О.В. – брав участь в адмініструванні проекту

Єрмолаєва М.В. – брала участь в організації дослідження

Пилипенко В.В. – брав участь в візуалізації даних дослідження

Верзілов С.М. – брав участь в формальному аналізі і перевірці даних дослідження

4. Шапринський, В.О., Пилипенко, Р.В., Семененко, Н.В., Тагеев, В.Р. (2024). Зміни «вуглеводного мікроелементозу» в крові з ліктьових та уражених вен нижніх кінцівок хворих на варикозну хворобу з коморбідним цукровим діабетом 2 типу. *Харківська хірургічна школа*, 1(124), 44-49.

Шапринський В.О. – брав участь в адмініструванні проекту

Семененко Н.В. – брав участь в організації дослідження

Тагеев В.Р. – брав участь в візуалізації даних дослідження

5. Шапринський, В.О., Жаріков, С.О., Пилипенко, Р.В., Тагеев, В.Р. (2024). Чинники впливу на ефективність ендовазальної хімічної абляції вен при варикозній хворобі з коморбідним цукровим діабетом 2 типу. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*, 1(105), 27-34.

Шапринський В.О. – брав участь в адмініструванні проекту

Жаріков С.О. – брав участь в організації методології дослідження

Тагеев В.Р. – брав участь в організації програмного забезпечення дослідження

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

6. Синяченко, Ю.О., Пилипенко, Р.В., Синяченко, О.В. (2017). Ефективність ендовенозної лазерної коагуляції на тлі склеротерапії варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*, 18(18), 78-80.

Синяченко Ю.О. – брав участь в організації ресурсів дослідження

Синяченко О.В. – брав участь в адмініструванні проекту

7. Syniachenko, Y.O., Syniachenko, O.V., Pylypenko, R.V. (2017). Endovascular laser coagulation in patients with varicose disease and rheological properties of venous blood. *Fundamentalis Scientiam*, 10(10), 68-70.

Syniachenko Y.O. – брав участь в організації ресурсів дослідження

Syniachenko O.V. – брав участь в концептуалізації дослідження

8. Pylypenko, R.V., Syniachenko, O.V., Iermolaieva, M.V., Pylypenko, V.V. (2019). Varicous vein disease and comorbid diabetes mellitus: the changes in the parameters of carbohydrate metabolism in the blood. *Slovak international scientific journal*, 28(1), 59-61.

Syniachenko O.V. – брав участь в адмініструванні проекту

Iermolaieva M.V. – брала участь в організації дослідження

Pylypenko V.V. – брав участь в візуалізації даних дослідження

9. Pylypenko, R., Syniachenko, O., Iermolaieva, M., Pylypenko, V. (2019). Varicous vein disease and comorbid diabetes mellitus. *Danish Scientific Journal*, 29, 43-45.

Syniachenko O. – брав участь в концептуалізації дослідження

Iermolaieva M. – брала участь в організації ресурсів дослідження

Pylypenko V. – брав участь в адмініструванні проекту

10. Патент на винахід № 124268 Україна, МПК 2021.01 10/00. Спосіб діагностики гіперкоагуляції крові при варикозній хворобі / Єрмолаєва М.В., Пилипенко Р.В., Синяченко О.В., Синяченко Ю.О. заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет – № u2006.01; заявл. 11.03.2019; опубл. 25.09.2020, Бюл. № 18.

Єрмолаєва М.В. – брала участь в створенні формули винаходу

Синяченко О.В. – брав участь в концептуалізації винаходу

Синяченко Ю.О. – брав участь в виконанні патентного пошуку

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

11. Самойленко Г.Є., Синяченко Ю.О., Пилипенко Р.В., Тарасова В.І. Оптимізація ендоваскулярної лазерної коагуляції при варикозній хворобі вен нижніх кінцівок. *«Актуальні питання сучасної медицини»*

збірник наукових робіт до 100-річного ювілею Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова, Вінниця, 2017, С. 160-161. **(Тези).**

Самойленко Г.Є. – брав участь в організації дослідження

Синяченко Ю.О. – брав участь в організації методології дослідження

Тарасова В.І. – брала участь в формальному аналізі і перевірці даних дослідження

12. Liventsova K., Syniachenko Y., Pylypenko R., Syniachenko O. Optimization of endovascular laser coagulation in the lower limbs varicose vein diseases. *Advances of science: proceedings of articles the international scientific conference*. Karlovy Vary, 6 квітня 2018 р., С. 167-172. **(Тези).**

Liventsova K. – брала участь в концептуалізації дослідження

Syniachenko Y. – брав участь в адмініструванні проекту

Syniachenko O. – брав участь в статистичній обробці результатів дослідження

13. Пилипенко Р.В., Самойленко Г.Є., Синяченко Т.Ю., Яковленко В.В. Роль матриксних металопротеїназ в патогенезі варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. *Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб»*, Вінниця, 26 квітня 2018 р., С. 42-43. **(Тези).**

Самойленко Г.Є. – брав участь в організації дослідження

Синяченко Т.Ю. – брав участь в організації ресурсів дослідження

Яковленко В.В. – брав участь в візуалізації даних дослідження

14. Пилипенко Р.В., Синяченко Ю.О., Самойленко Г.Є., Яковленко В.В. Шляхи оптимізації ендоваскулярної лазерної коагуляції варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації»*, Запоріжжя, 2018, С. 98-99. **(Тези).**

Синяченко Ю.О. – брав участь в організації дослідження

Самойленко Г.Є. – брав участь в візуалізації даних дослідження

Яковленко В.В. – брав участь в концептуалізації дослідження

15. Шапринський В.О., Семененко Н.В., Пилипенко Р.В. Комбіноване мініінвазивне лікування хронічного захворювання вен стадії С6 за класифікацією СЕАР. *Український журнал клінічної хірургії. Тези доповідей конгресу судинних хірургів, флебологів та ангіологів України, Вінниця, 11-13 жовтня 2023 р., С. 59. (Тези).*

Шапринський В.О. – брав участь в адмініструванні проекту

Семененко Н.В. – брав участь в організації ресурсів дослідження

16. Пилипенко Р.В. Ефективність поєднання ендовенозної лазерної коагуляції та склеротерапії в лікуванні варикозної хвороби вен нижніх кінцівок із коморбідним цукровим діабетом 2 типу. *Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024», Вінниця, 17 травня 2024 р., С. 40-41. (Тези).*

17. Кулик І.О., Пилипенко Р.В. Ефективність різних методів оперативного лікування варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. *Матеріали 85-го всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених «Медицина ХХІ сторіччя», Лиман, 11-12 квітня 2024 р., С. 39-40. (Тези).*

Кулик І.О. – брала участь в візуалізації даних дослідження.

Апробація результатів дисертації:

- Науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини» присвячена 100-річному ювілею Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, 22-23 листопада 2017р. (Вінниця, 2017) – публікація тез;

- Advances of science: proceedings of articles the international scientific conference, 6 April 2018 (Чеська республіка, Карлові Вари – Україна, Київ, 2018) – публікація тез;

- науково-практична конференція «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб», 26 квітня 2018р. (Вінниця, 2018) – публікація тез;

- Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини і фармації», 18-25 квітня 2018р., 30 травня 2018р. (Запоріжжя, 2018) – публікація тез;

- конгрес судинних хірургів, флебологів та ангіологів України «Сухаревські читання», 11-13 жовтня 2023р (Вінниця, 2023) – усна доповідь, публікація тез;

- науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024», 17 травня 2024р. (Вінниця, 2024) – публікація тез;

- 85-й Всеукраїнський науковий медичний конгрес студентів та молодих вчених «Медицина ХХІ сторіччя», 11-12 квітня 2024р. (Лиман, 2024) – публікація тез.

ДОДАТОК Б-1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор

КНП «Кіровоградська обласна
лікарня Кіровоградської обласної
ради»

А.А. Бондар

«23» жовтня 2024р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Шляхи оптимізації лазерної і хімічної абляції вен у хворих на варикозну хворобу із коморбідним цукровим діабетом 2 типу.
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:** Шапринський В.О., Пилипенко Р.В., Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця
3. **Джерела інформації:** 1) Гюльмамедов П.Ф., Пилипенко Р.В., Синяченко О.В., Єрмоласва М.В., Верзілов С.М. Шляхи оптимізації лазерної та хімічної абляції вен при варикозній хворобі з коморбідним цукровим діабетом. Шпитальна хірургія: Журнал імені Ковальчука 2019(4):17-23. 2) Шапринський В.О., Жаріков С.О., Пилипенко Р.В., Тагєєв В.Р. Чинники впливу на ефективність ендовазальної хімічної абляції вен при варикозній хворобі з коморбідним цукровим діабетом 2 типу. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука 2024; 1: 27-34.
4. **Рівень впровадження:** впроваджено у Комунальне некомерційне підприємство «Кіровоградська обласна лікарня Кіровоградської обласної ради»
5. **Строки впровадження:** 2023 – 2024 рр. Загальна кількість спостережень: 24
6. **Ефективність впровадження:**
 позитивні(кількість спостережень) 24
 невизначені(кількість спостережень) -
 незадовільні (кількість спостережень) -
7. **Зауваження, пропозиції:** Зауважень немає. Доцільно подальше впровадження в практику лікувально-профілактичних закладів України

Завідувач хірургічним відділенням №1
 КНП «Кіровоградська обласна лікарня
 Кіровоградської обласної ради»

О.М. Шевчук

ДОДАТОК Б-2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП «Центральна міська лікарня
Гайворонської міської ради»

О.А. Скрипник
«25» вересня 2024р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Алгоритм оптимальної абляції уражених судин при варикозній хворобі із коморбідним цукровим діабетом 2 типу.
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:** Шапринський В.О., Пилипенко Р.В., Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця
3. **Джерела інформації:** 1) Гюльмамедов П.Ф., Пилипенко Р.В., Синяченко О.В., Єрмолаєва М.В., Верзілов С.М. Шляхи оптимізації лазерної та хімічної абляції вен при варикозній хворобі з коморбідним цукровим діабетом. Шпитальна хірургія: Журнал імені Ковальчука 2019(4):17-23. 2) Шапринський В.О., Пилипенко Р.В., Семененко Н.В., Тагасєв В.Р. Зміни «вуглеводного мікроелементозу» в крові з ліктьових та уражених вен нижніх кінцівок хворих на варикозну хворобу з коморбідним цукровим діабетом 2 типу. Харківська хірургічна школа 2024;1(124): 44-49.
4. **Рівень впровадження:** впроваджено у Комунальне некомерційне підприємство «Кіровоградська обласна лікарня Кіровоградської обласної ради»
5. **Строки впровадження:** 2023 – 2024 рр. Загальна кількість спостережень: 28
6. **Ефективність впровадження:**
 позитивні(кількість спостережень) 28
 невизначені(кількість спостережень) — -
 незадовільні (кількість спостережень) — -
7. **Зауваження, пропозиції:** Зауважень немає. Доцільно подальше впровадження в практику лікувально-профілактичних закладів України

Завідувач хірургічним відділенням
КНП «Центральна міська лікарня
Гайворонської міської ради»


Д.М. Синєпупов

ДОДАТОК Б-3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП "ЦМКЛ" Дружківської міської ради

 « 22 » серпня 2024р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Шляхи оптимізації лазерної і хімічної абляції вен у хворих на варикозну хворобу із коморбідним цукровим діабетом 2 типу.
2. **Коли і ким запропоновано:** Шапринський В.О., Пилипенко Р.В., Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця
3. **Джерела інформації:** 1) Гюльмамедов П.Ф., Пилипенко Р.В., Синяченко О.В., Єрмоласва М.В., Верзілов С.М. Шляхи оптимізації лазерної та хімічної абляції вен при варикозній хворобі з коморбідним цукровим діабетом. Шпитальна хірургія: Журнал імені Ковальчука 2019(4):17-23. 2) Шапринський В.О., Жаріков С.О., Пилипенко Р.В., Тагеев В.Р. Чинники впливу на ефективність ендовазальної хімічної абляції вен при варикозній хворобі з коморбідним цукровим діабетом 2 типу. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука 2024; 1: 27-34.
4. **Рівень впровадження:** впроваджено у Комунальне некомерційне підприємство "Центральна міська клінічна лікарня" Дружківської міської ради
5. **Строки впровадження:** 2023 – 2024 рр. Загальна кількість спостережень: 12
6. **Ефективність впровадження:**
 позитивні(кількість спостережень) 12
 невизначені(кількість спостережень) — -
 незадовільні (кількість спостережень) — -
7. **Зауваження, пропозиції:** Зауважень немає. Доцільно подальше впровадження в практику лікувально-профілактичних закладів України

Завідувач хірургічним відділенням
 КНП "ЦМКЛ" Дружківської міської ради



М.І. Куриленко

ДОДАТОК Б-4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП "Міська лікарня №2"
Краматорської міської ради
А.В. Апришко
«10» червня 2024р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Шляхи оптимізації лазерної і хімічної абляції вен у хворих на варикозну хворобу із коморбідним цукровим діабетом 2 типу.
2. **Коли і ким запропоновано:** Шапринський В.О., Пилипенко Р.В., Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця
3. **Джерела інформації:** 1) Гюльмамедов П.Ф., Пилипенко Р.В., Синяченко О.В., Єрмоласва М.В., Верзілов С.М. Шляхи оптимізації лазерної та хімічної абляції вен при варикозній хворобі з коморбідним цукровим діабетом. Шпитальна хірургія: Журнал імені Ковальчука 2019(4):17-23. 2) Шапринський В.О., Жаріков С.О., Пилипенко Р.В., Тагеев В.Р. Чинники впливу на ефективність ендовазальної хімічної абляції вен при варикозній хворобі з коморбідним цукровим діабетом 2 типу. Шпитальна хірургія: Журнал імені Л.Я. Ковальчука 2024; 1: 27-34.
4. **Рівень впровадження:** впроваджено у КНП "Міська лікарня №2" Краматорської міської ради
5. **Строки впровадження:** 2023 – 2024 рр. Загальна кількість спостережень: 18
6. **Ефективність впровадження:**
позитивні(кількість спостережень) 18
невизначені(кількість спостережень) -
незадовільні (кількість спостережень) -
7. **Зауваження, пропозиції:** Зауважень немає. Доцільно подальше впровадження в практику лікувально-профілактичних закладів України

Завідувач хірургічним відділенням
КНП "Міська лікарня №2" Краматорської міської ради


О.М.Книшенко

ДОДАТОК В

