

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ КАЗЕННОЕ ВОЕННОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. С.М.КИРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ИЛЮХИН

Евгений Аркадьевич

ОБОСНОВАНИЕ РЕЖИМОВ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ
МЕТОДОВ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор
Шайдаков
Евгений Владимирович

Санкт-Петербург, 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Эндоваскулярные методы облитерации магистральных подкожных вен – механизм действия	14
1.1.1. Взаимодействие лазерного излучения и биологических тканей	14
1.1.2. Механизм действия ЭВЛО	19
1.1.3. Механизм действия радиочастотной облитерации	29
1.1.4. Сопоставление энергетических параметров эндовазальной лазерной и радиочастотной облитерации. Сравнение ЭВЛО и РЧО в экспериментальных исследованиях	32
1.2. Эндоваскулярные методы в клинической практике. Сравнительные клинические исследования	36
1.3.	36
1.2.1. РЧО и ЭВЛО на длине волны около 1мкм.	37
1.2.2. РЧО и ЭВЛО на длине волны около 1.5 мкм.	39
1.2.3. ЭВЛО на длинах волн около 1.5 мкм и 1мкм.	40
1.2.4. РЧО и флебэктомия	41
1.2.5. ЭВЛО и флебэктомия	41
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	45
2.1.Общая характеристика условий и средств проведения исследования	45
2.2.Материалы и методы экспериментальной части исследования	48
2.3.Материалы и методы ретроспективной клинической оценки различных энергетических режимов применения ЭВЛО	56
2.4.Материалы и методы проспективного сравнительного анализа РЧО и ЭВЛО	61

2.5. Оценка эффективности и безопасности эндоваскулярной облитерации магистральных подкожных вен в сравнении с их хирургическим удалением	63
2.6. Статистический анализ	64
2.6.1. Статистическая обработка результатов ретроспективной клинической оценки энергетических режимов применения ЭВЛО	64
2.6.2. Статистическая обработка результатов проспективного клинического сравнения РЧО и ЭВЛО	65
2.6.3. Статистическая обработка результатов сравнения эффективности и безопасности эффективности и безопасности эндоваскулярных методов устранения несостоятельных магистральных поверхностных вен и флебэктомии	66
Глава 3. IN VITRO СРАВНЕНИЕ ЛАЗЕРОВ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 970 НМ. И 1470 НМ. ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЭНДОВАЗАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ ВЕН	67
Глава 4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ НА ДЛИНЕ ВОЛНЫ 970 НМ, 1470 НМ И 1560 НМ	77
Глава 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ И УЛЬТРАЗВУКОВЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОЧАСТОТНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ И ЭНДОВАЗАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ 1470 НМ	86
Глава 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ УСТРАНЕНИЯ НЕСОСТОЯТЕЛЬНЫХ МАГИСТРАЛЬНЫХ ПОВЕРХНОСТНЫХ ВЕН	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97
ВЫВОДЫ	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	104
ПРИЛОЖЕНИЯ	115

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БПВ – большая подкожная вена

ВБ – варикозная болезнь

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЗАО – закрытое акционерное общество

ИМТ – индекс массы тела

КТ – комбинированная точка в исходе исследования

ЛПЭ – линейная плотность энергии

МПВ – малая подкожная вена

НУЗ – негосударственное учреждение здравоохранения

ОАО – общество с ограниченной ответственностью

ПДПВ – передняя добавочная большая подкожная вена

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

РЧО – радиочастотная облитерация

СО – стандартное отклонение

СФС – сафено-фemorальное соустье

УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГУ – федеральное государственное учреждение

ФТ – фиброзная трансформация

ЭВЛО – эндовазальная лазерная облитерация

CEAP– Clinical, Etiologic, Anatomic, Pathophysiologic (международная классификация хронических заболеваний вен нижних конечностей, 1995)

CIVIQ - Chronic Venous Insufficiency Questionnaire (опросник качества жизни)

VCSS - Venous Clinical Severity Score (шкала тяжести заболеваний вен)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Одним из ключевых принципов хирургического лечения варикозной болезни (ВБ) считается ликвидация вертикального рефлюкса по магистральным подкожным венам (В. С. Савельев, Э. П. Думпе, Е. Г. Яблоков 1972; В. С. Савельев, 2001). Ведущим методом хирургической коррекции в течение длительного времени является традиционная флебэктомия (А. Н. Веденский, 1983; А. А. Клемент, А. Н. Веденский, 1976; Г. Д. Константинова, А. Р. Зубарев, Е. Г. Градусов, 2000). Тенденцией развития хирургического лечения ВБ в последнее десятилетие является активное применение стационарозамещающих технологий и эндоваскулярных методов (Т. В. Алекперова, 2001; Г. Д. Константинова, А. И. Шиманко и соавт., 2004; А. М. Шулутко, А. Ю. Крылов, 2003). Основными видами таких вмешательств являются эндовазальная лазерная облитерация (ЭВЛО) и радиочастотная облитерация (РЧО). С 1999 года началось широкое применение лазерной облитерации, первые публикации о результатах которой увидели свет в 2002-2003 годах (P. Gloviczki, 2009). Радиочастотная облитерация вошла в клиническую практику в Европе в 1998 году, в США в 1999 году. Практически с момента появления эти технологии получили свое распространение и в России (В. Ю. Богачев, А. И. Кириенко, И. А. Золотухин, 2004; О. Н. Гужков, В. В. Рыбачков, А. В. Криничанская, 2004; Г. И. Назаренко, В. В. Кунгурцев, В. Р. Чиж, 2001; Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, М. И. Лыткин, 2005; А. И. Шиманко с соавт., 2004).

По данным, представленным L. Rasmussen в январе 2012 года на ежегодной конференции сосудистых хирургов в Лейпциге (The Leipzig Interventional Course, LINC), доля эндовазальных вмешательств в структуре хирургического лечения ВБ в США выросла с 7% в 2002г. до 95% в 2008 г. В практике сосудистых хирургов Великобритании и Ирландии это доля на 2008 г. составила 20% (A. G. Edwards с соавт., 2009). По результатам отечественного обсервационного исследования СПЕКТР, представленным на 9-й конференции Ассоциации флебологов России в

мае 2012 г., российские специалисты-флебологи имеющие возможность применять в своей практике как эндоваскулярные методы, так и флебэктомии, в 40% в качестве основы для операции по поводу ВБ методом выбора определили эндоваскулярные вмешательства, а в 60% - традиционную флебэктомии (В. С. Савельев, А. И. Кириенко, И. А. Золотухин, 2012). В рекомендациях Американского венозного форума от 2009 г. радиочастотная и лазерная облитерация рекомендуются для устранения вертикального рефлюкса в поверхностной венозной системе как эффективные и безопасные вмешательства, не уступающие по этим показателям классической флебэктомии (P. Gloviczki, 2009).

Однако широкому эффективному и безопасному применению эндовазальных технологий в лечении ВБ препятствуют две серьезные проблемы:

I. Отсутствие стандартизации эндовазальных процедур (А. Л. Соколов, К. В. Лядов, Ю. М. Стойко, 2007).

II. Постоянное усовершенствование технологий, существенно отражающееся на механизме или характере их воздействия на биологические ткани (Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, К. В. Мазайшвили, 2011).

Несмотря на активное внедрение данных методов в клиническую практику, до сих пор отсутствуют единые представления о механизмах действия лазерной и радиочастотной энергии, а выбор режима их применения носит эмпирический характер. Для лазерной облитерации используется излучение двух диапазонов длин волн – до 1000 нм и в области 1500 нм., при этом применяются различные энергетические режимы эндовазального воздействия, световоды с различным типом эмиссии («торцевой», «радиальный»), устройства для автоматической ретракции световода и для его центровки в просвете сосуда. При этом линейная плотность энергии (ЛПЭ), являющаяся одним из ключевых параметров эндовазальной лазерной облитерации, в различных исследованиях варьирует в необычайно широких примерах - от 16 до 190 Дж/см. (R. J. Darwood, 2009). Под радиочастотной облитерацией (РЧО) на сегодняшний день понимается сегментарная термооблитерация с применением в качестве источника энергии

генератора тока переменной частоты и катетера ClosureFAST (далее просто «РЧО»). Вне зависимости от особенностей клинической картины данная технология применяется в стандартном режиме, рекомендованном производителем аппаратуры и патентодержателем технологии (С. М. Беленцов Е. Е. Кунцева, 2009). Крайне ограничены данные, позволяющие определить критерии выбора между двумя видами эндовазальной облитерации – лазерной и радиочастотной. К 2012 г. было опубликовано всего два проспективных исследования по сравнению эффективности усовершенствованной РЧО и ЭВЛО с применением лазера до 1000 нм., и лишь одно - по сравнению РЧО и ЭВЛО с применением лазера 1470 нм (J. I. Almeida с соавт., 2009; L. H. Rasmussen с соавт., 2011; A. C. Shepherd с соавт., 2010). На сегодняшний день исследования по определению показаний к применению методов термооблитерации в зависимости от технологических или клинических особенностей практически отсутствуют. Все это диктует необходимость дальнейшего изучения эффективности воздействия различных эндоваскулярных методик для более широкого их внедрения в клиническую практику.

Цель исследования

На основании изучения механизмов лазерной и радиочастотной термооблитерации, анализа полученных клинических результатов определить оптимальные режимы проведения и границы применения эндоваскулярных операций при хирургическом лечении ВБ вен нижних конечностей.

Задачи исследования

1. Изучить внутрисосудистый температурный профиль, оценить морфологический характер повреждения венозной стенки при применении различных параметров лазерного излучения *in vitro*.
2. Уточнить механизмы и сравнить эффективность воздействия на венозную стенку лазеров с длиной волны 970 нм и 1470 нм в различных энергетических режимах.

3. Разработать оптимальные режимы и границы применения эндовазальной лазерной облитерации в эксперименте и клиническом исследовании.
4. Провести сравнительный анализ результатов применения радиочастотной облитерации и оптимизированной эндовазальной лазерной облитерации.
5. Сравнить эффективность и безопасность эндоваскулярных методов устранения несостоятельных вен с классической флебэктомией.
6. Разработать алгоритм выбора эндоваскулярных методов в хирургическом лечении ВБ.

Научная новизна исследования

1. В результате серии экспериментов определены ключевые параметры эндовазальной лазерной облитерации. Установлено, что температурный профиль у среза световода не зависит от длины волны лазерного излучения. Доказано, что внутрисосудистая температура при проведении ЭВЛО зависит от линейной плотности энергии. Установлено, что равномерность повреждения венозной стенки зависит от равномерности извлечения световода и не зависит от режима излучения (импульсный или непрерывный).
2. В клиническом исследовании установлены оптимальные границы и режимы применения лазерной облитерации. Определены оптимальные режимы ЭВЛО:
 - для «N»- лазеров: диаметр вены до 9 мм, ЛПЭ 60-80 Дж/см вены.
 - для «W»- лазеров: диаметр вены до 10 мм, ЛПЭ 60-90 Дж/см вены.Доказано, что выполнение ЭВЛО вен диаметром более 10 мм снижает вероятность достижения удовлетворительного результата вне зависимости от длины волны применяемого лазера и ЛПЭ излучения. ЭВЛО вен диаметром более 13 мм в большинстве случаев приводит к неудовлетворительному результату по сочетанию боль/ экхимоз/ реканализация.
3. Выполнено клиническое сравнение оптимизированной эндовазальной лазерной облитерации и новой технологии радиочастотной сегментарной термооблитерации вен. Установлено, что РЧО и ЭВЛО обеспечивают равную

частоту облитерации несостоятельной вены при сроке наблюдения в 1 год. РЧО характеризуется менее выраженным послеоперационным болевым синдромом в сравнении с ЭВЛО

4. В результате проведенных экспериментальных и клинических исследований разработан алгоритм выбора методов эндовазальной облитерации в лечении ВБ с учетом анатомических параметров несостоятельных вен. При диаметре магистральной подкожной вены до 1 см с равной эффективностью можно применять как ЭВЛО, так и РЧО. При диаметре БПВ от 1 до 2 см предпочтительно применение радиочастотной облитерации. При диаметре магистральной подкожной вены более 2 см. целесообразно воздержаться от применения методов термооблитерации.
5. Разработана анкета регистрации результатов применения эндоваскулярных методов лечения.

Практическая значимость

Оптимизирована методика выполнения эндовазальной лазерной облитерации, что повысило воспроизводимость методики и привело к улучшению результатов лечения, снижению частоты и выраженности малых осложнений. Внедрена в практику система регистрации результатов эндоваскулярных вмешательств. Разработан алгоритм выбора метода эндоваскулярного вмешательства и режима его проведения в зависимости от параметров несостоятельной магистральной подкожной вены.

Реализация результатов исследования

Результаты исследования используются в лечебной деятельности 1 кафедры хирургии (усовершенствования врачей) ВМА, отделения флебологии НУЗ ЗАО «Медальп», отделения сосудистой хирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД», НУЗ ЗАО «Артмедиа».

Апробация диссертации

Разработанная система регистрации результатов эндоваскулярных вмешательств была представлена на научно-практической конференции «Эндовазальная облитерация в лечении варикозной болезни: состояние и перспективы», состоявшейся на базе ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздравсоцразвития России 01 апреля 2011 года.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конференциях:

1. V Санкт-Петербургский Венозный Форум, 26 апреля 2011 г.
2. VI Санкт-Петербургский Венозный Форум, 27 сентября 2011 г.
3. 24-ый ежегодный Американский Венозный Форум, г. Орландо, февраль 2012 г.
4. IX-я научно-практическая конференция АФР 18 – 19 мая 2012 г.

Доклад «Радиочастотная облитерация и эндовазальная лазерная облитерация 1.5 мкм: многоцентровое проспективное сравнительное нерандомизированное исследование» занял 2 место по итогам проведенного в рамках IX научно-практической конференции Ассоциации флебологов России конкурса на лучшую научную работу.

Публикации

По теме диссертации опубликованы следующие статьи в научных журналах, соответствующих требованиям ВАК («Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, редакции 2012 года»):

1. Шайдаков Е.В., Илюхин Е.А., Петухов А.В. Радиочастотная облитерация с применением катетеров ClosureFast в лечении хронических заболеваний вен // Новости хирургии. 2011. Т. 19. № 6. С. 29–33.
2. Шайдаков Е.В. и др. Сравнение лазеров с длиной волны 970 и 1470 нм при моделировании эндовенозной лазерной облитерации *in vitro* // Флебология. 2011. Т. 5. № 4. С. 23–30.

3. Шайдаков Е.В., Илюхин Е.А., Петухов А.В. Эндовазальная лазерная коагуляция магистральных подкожных вен- механизм действия // Ангиология и сосудистая хирургия. 2012. Т. 18. № 1. С. 148–156.
4. Шайдаков Е.В., Илюхин Е.А., Петухов А.В. Сравнение хирургических методов ликвидации вертикального рефлюкса в клинических исследованиях // Флебология. 2012. Т. 1. С. 37–40.
5. Шайдаков Е.В., Илюхин Е.А., Григорян А.Г. Радиочастотная облитерация ClosureFAST и эндовазальная лазерная облитерация 1470 нм: многоцентровое проспективное нерандомизированное исследование // Флебология. 2012. Т. 3. С. 35–39.
6. Шайдаков Е.В., Петухов А.В., Илюхин Е.А., Григорян А.Г. Радиочастотная облитерация вен в хирургическом лечении варикозной болезни // Ангиология и сосудистая хирургия. 2013;19(2). С.74–82.
7. Шайдаков Е.В., Булатов В.Л., Илюхин Е.А., Сонькин И.Н., Григорян А.Г., Гальченко М.И. Оптимальные режимы эндовенозной лазерной облитерации с длиной волны 970, 1470 и 1560 нм: ретроспективное продольное когортное многоцентровое исследование //Флебология. 2013. Т.1 С.22–9.
8. Шайдаков Е.В., Григорян А.Г., Илюхин Е.А., Петухов А.В., Булатов В.Л. Радиочастотная облитерация и стриппинг: сравнительное многоцентровое проспективное нерандомизированное исследование // Флебология. 2013. Т.1. С.47–54.
9. Шайдаков Е.В., Булатов В.Л., Илюхин Е.А., Сонькин И.Н., Григорян А.Г. Прогнозирование результатов эндовенозной лазерной облитерации у пациентов разных возрастных групп // Новости хирургии. 2013. Т.21. № 2. С.61–8.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 124 машинописных страницах и состоит из введения, 6 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, 4 главы собственных наблюдений), заключения, выводов, практических рекомендаций,

списка литературы из 103 источников. Работа иллюстрирована 19 рисунками, 20 таблицами, 4 приложениями.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Лазерное излучение, независимо от длины волны, полностью поглощается прилегающим к световоду слоем крови. Повреждающее действие на стенку вены оказывают разогретые кровь и ее газообразные продукты. Основным механизмом перфорации венозной стенки является карбонизация и сгорание крови на поверхности световода. Бесконтактная перфорация венозной стенки невозможна. Основным параметром, влияющим на степень повреждения венозной стенки и вероятность карбонизации, является количество энергии, подаваемое в процессе лазерной облитерации в просвет сосуда (линейная плотность энергии). Увеличение линейной плотности энергии приводит к карбонизации вне зависимости от режима излучения (импульсный или непрерывный), типа эмиссии, длины волны. Оптимизация эндовазальной лазерной облитерации повысит воспроизводимость метода, позволит снизить частоту перфораций венозной стенки и развития малых осложнений в послеоперационном периоде.
2. Оптимальный интервал линейной плотности энергии для эффективной эндовазальной лазерной облитерации составляет 60 – 80 Дж/см, вне зависимости от длины волны лазерного излучения, типа световода (с торцевой или радиальной эмиссией) и режима излучения. ЭВЛО целесообразно применять на венах диаметром 10 мм и менее.
3. Радиочастотная облитерация выполняется в рекомендованном производителем режиме. Этот метод позволяет с равной эффективностью достигать облитерации вен различного калибра. В послеоперационном периоде РЧО сопровождается менее выраженным болевым синдромом, чем лазерная облитерация. Применение радиочастотной термооблитерации целесообразно на венах диаметром до 2см и при повышенных требованиях к периоду реабилитации.

4. Методы термооблитерации по эффективности и безопасности не уступают традиционной флебэктомии.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эндоваскулярные методы облитерации магистральных подкожных вен – механизм действия

1.1.1. Взаимодействие лазерного излучения и биологических тканей

Первый медицинский лазер на основе кристалла рубина был применен в клинической практике в 1963 году для лечения заболеваний сетчатки глаза. За прошедшее время воздействие лазерного излучения на биологические ткани изучено достаточно хорошо. Оно определяется тремя основными эффектами – отражением, рассеиванием и поглощением (абсорбцией). Доказано, что все биологические эффекты лазерного излучения обусловлены его поглощением тканями [83]. Фотоны двигаются сквозь какую-либо среду, например, ткань живого организма, без каких-либо эффектов до тех пор, пока не будут поглощены (абсорбированы) какой-либо молекулой. Такую молекулу, поглотившую фотон, называют хромофором. Главными хромофорами в биологических тканях являются белки, гемоглобин, меланин и вода. После поглощения фотон перестает существовать, а его энергия передается молекуле - хромофору. Так называемая «избыточная» энергия трансформируется в флюоресцентное свечение, фотохимические, фотомеханические или фототермические реакции (нагрев). Фотохимические реакции характерны для длительной экспозиции низкоэнергетического воздействия. На сегодняшний день нет данных о том, что фотохимические реакции играют какую-то роль в механизме эндовазальной облитерации сосудов. Фотомеханические реакции основаны на формировании в зоне воздействия плазмы или на взрывоподобном испарении вещества в зоне воздействия с появлением феномена кавитации. Кавитация сопровождается появлением ударной волны. Различные способы генерации феномена кавитации активно применяются в лазерной литотрипсии при мочекаменной болезни и для разрушения частиц пигмента при выведении татуировок [48]. При высокоэнергетическом воздействии большая часть энергии обычно превращается

в тепловую, а повышенная температура распространяется от зоны воздействия фотонов за счет диффузии. В ряде случаев при применении медицинских лазеров выделение тепла является нежелательным эффектом. Однако способность теплового воздействия на кровь и сосудистую стенку вызывать формирование тромба привела к идее использования эндовазальных технологий для температурной облитерации несостоятельных сосудов при хронических заболеваниях вен [53, 69]. В зависимости от длительности воздействия и пиковых значений температуры фототермические реакции могут быть представлены коагуляцией, vaporизацией (испарением), карбонизацией и плавлением. Карбонизацией называется процесс диссоциации органических молекул на углерод и газообразные продукты. Образовавшийся при этом углеродистый слой черного цвета обладает высокой поглощающей способностью и сгорает с образованием сверхвысоких температур. Нагревание тканей производит относительно предсказуемую последовательность эффектов. При длительном воздействии температуры 42 – 50°C (гипертермия) возможно повреждение клеточных мембран и даже развитие некроза некоторых тканей [48]. Большинство белков подвергаются денатурации при температуре 50 – 80°C за счет разрушения их третичной структуры. В частности, коллагены денатурируют при температуре около 75°C, при этом денатурация коллагена стенки сосуда приводит к ее частичному разрушению [46, 56, 58]. Большинство клеток тканей млекопитающих не приспособлены к повышению температуры и разрушаются при воздействии температуры 70 – 80°C в течение нескольких десятков миллисекунд и дольше [53, 83]. При достижении температуры в 100°C возможно испарение воды тканей, однако, дальнейшее повышение температуры требует значительного количества энергии в связи с парообразованием [49–51]. При температуре выше 300 градусов Цельсия возможна карбонизация [38]. Зачастую, несколько различных тепловых эффектов могут происходить одновременно, однако применение того или иного устройства для лазерной хирургии ориентировано на какой-то один из них [48]. Так, лазеры на основе CO₂ с длиной волны 10.6 мкм получили широкое распространение в дерматологии за счет абсорбции водой [32, 52, 54, 58, 60, 64].

Быстрое и широкое распространение лазеров в клинической дерматологии способствовало накоплению значительного объема информации об особенностях взаимодействия лазерных излучений и биологических тканей. Установлено, что для достижения избирательного поглощения лазерного излучения определенной тканью можно подбирать длину волны под основной хромофор этой ткани. Величина поглощения лазерного излучения и его теплового воздействия на ткань зависит от содержания и типа хромофоров. Разные хромофоры характеризуются различными коэффициентами поглощения. Поскольку лазерный свет монохромен, он может избирательно поглощаться определенными хромофорами [80]. Основные тканевые хромофоры, гемоглобин и меланин, характерны высоким уровнем поглощения излучения длиной волны до 600 нм. Вместе с тем, вода хорошо поглощает излучение с длиной волны более 1150 нм. Эти особенности позволяют выделить так называемое «оптическое окно», включающее красный и начальный сегмент ближнего инфракрасного диапазона излучения (ближний инфракрасный диапазон, или коротковолновая область инфракрасного излучения, составляет свет с длиной волны 740 – 2500 нм). Излучение в диапазоне «оптического окна» обладает наибольшей проникающей способностью [48]. Существует мнение, что для длины волны более 1150 нм. вода становится доминирующим хромофором, а глубина проникновения излучения в ткани падает. Так же, за счет поглощения водой, снижена глубина проникновения длин волн 418, 542 и 577 нм.[67, 89]. Вместе с тем, это не совсем верное представление. Наиболее убедительной работой по исследованию оптических свойств крови представляется работа А. Roggan с соавт. [78]. Основные выводы, которые сделаны в этой экспериментальной работе, можно сформулировать следующим образом:

- Поглощение кровью излучения с длиной волны 400 – 1200 нм. коррелирует с его поглощением гемоглобином и превышает его приблизительно на 200%.

- Поглощение кровью излучения с длиной волны более 1200 нм. коррелирует с его поглощением водой и превышает его приблизительно на 120% - 200%.

Таким образом, нельзя сказать, что при длине волны около 1.5 мкм вода является ведущим хромофором, однако, несомненно, поглощение излучения водой начинает играть существенную роль в эффектах лазерного воздействия.

Указанные различия позволили условно разделить лазеры, применяемые для эндовазальной лазерной облитерации во флебологии, на две группы в соответствии с «ведущим» хромофором – «гемоглобиновые» (с длиной волны до 1 мкм или немного больше, «микронные» лазеры, «Н»-лазеры) и «водные» (с длиной волны, близкой к 1.5 мкм, «полуторамикронные», «W»-лазеры). Абсорбция гемоглобином излучения с длиной волны до 1.0 мкм настолько велика, что слой крови в 200 – 300 мкм поглощает более половины излученной энергии [78]. Особенности избирательного поглощения излучения разных длин волн учитывались уже в ранних исследованиях результатов лечения «винных пятен» [30, 68], гемангиом и других сосудистых образований кожи [28, 31]. В этих работах применялся разработанный еще в 1962 году аргоновый лазер с длиной волны 488 нм и 514 нм. Указанные длины волн хорошо поглощаются гемоглобином, однако ожидаемой гистологической избирательности воздействия при их применении получено не было. Удовлетворительный косметический результат в лечении сосудистых кожных образований наблюдался на фоне сплошного коагуляционного некроза областей, смежных к зоне воздействия, в том числе и поверхностного слоя кожи (толщиной до 1 мм) [29, 57, 82]. Тем не менее, в 1983 году R. Anderson и J. Parrish была опубликована серия работ по применению лазеров в медицине и хирургии и сформулирована концепция селективного фототермолиза, которая получила дальнейшее широкое распространение [26]. Современное обоснование идеи эндовазальной облитерации вен может быть сформулировано так: путем подбора длины волны, длительности импульса и плотности потока энергии можно добиться избирательного температурного повреждения определенной биологической

мишени [62]. На сегодняшний день ведутся активные экспериментальные и клинические исследования в этом направлении, однако единое мнение пока не сформировано.

Существенное значение в понимании биологических эффектов лазерного излучения имеет понятие времени тепловой релаксации. Оно характеризует время остывания объекта воздействия и зависит как от его размера и формы, так и от теплопроводности тканей в зоне излучения. В импульсном режиме тепловые эффекты воздействия лазерного излучения на ткани в значительной степени будет зависеть от интервалов между импульсами, а в постоянно-волновом режиме – от скорости смещения световода. Если последующий импульс излучения подается на область воздействия до того, как ее температура в достаточной степени понизилась, может возникать избыточный нагрев тканей с развитием нежелательных эффектов. Даже сверхкороткие лазерные импульсы, каждый из которых сам по себе не приводит к развитию значимых тепловых эффектов, при достаточной частоте излучения приводят к нагреву объекта воздействия. Если продолжительность импульса меньше времени тепловой релаксации, то вероятность нежелательного распространения тепловой энергии в смежные с объектом воздействия ткани снижается [26]. В противном случае, помимо избыточной продукции тепловой энергии, в зоне воздействия возможно появление феномена кавитации. При чрескожной лазерной коагуляции сосудов время тепловой релаксации зависит от диаметра обрабатываемого сосуда (таблица 1) [34].

Обращает внимание, что зависимость продолжительности тепловой релаксации от диаметра сосуда нелинейная. Увеличение продолжительности импульса позволяет получить высокую плотность потока в «щадящем режиме», без использования большой мощности излучения. Высказывается мнение, что большие значения плотности потока позволяют добиться при эндовазальной облитерации сосудов распространенной деструкции эндотелия [80], однако убедительных обоснований этого предположения нет.

Таблица 1. Время тепловой релаксации сосудов различного диаметра
(Адаптировано из J. Bergan, The Vein Book, 2007 г.)

Диаметр сосуда (см)	Время тепловой релаксации (сек)
0.1	0.010
0.2	0.080
0.4	0.16
0.8	0.6
1.0	1.0
2.0	8.0

1.1.2. Механизм действия ЭВЛО

Теории механизма действия эндовазальной лазерной облитерации и их обоснование.

Применение диодных лазеров, излучающих в близком инфракрасном диапазоне, изначально было основано на принципе селективного фототермолиза и наличии третьего пика поглощения оксигемоглобином света с длиной волны 915 нм. За время, прошедшее с первого применения лазерного излучения для облитерации крупных подкожных сосудов, с этой целью применялись лазеры с различной длиной волны: 810, 940, 980, 1064, 1320, 1470 и 1530 нм. Т. Proebstle с соавт. показали, что одним из механизмов формирования облитерации может быть образование пузырьков пара в крови, который обеспечивает достаточно однородное воздействие на венозную стенку [74]. С другой стороны, некоторые работы свидетельствуют в пользу прямого воздействия лазерного излучения на стенку вены на фоне компрессии вены при тумесцентной анестезии, ее спазма и уменьшения диаметра в положении Тренделенбурга [39].

Теория «пузырьков».

В основу этой теории легли работы Т. Proebstle. и соавторов. Первая публикация опиралась на материалы экспериментов *in vitro* и гистологические

исследования вены, удаленной сразу после проведения эндовазальной лазерной облитерации (ЭВЛО) на лазере с длиной волны 940 нм. В экспериментах проводились измерения образовавшегося пара и было показано не прямое повреждение венозной стенки [70].

Несколько позже тот же коллектив авторов представил дополнительные результаты экспериментальных исследований [71]. Были оценены морфологические изменения в вене после воздействия лазером с длиной волны 940 нм *in vitro* на сегменты, заполненные кровью и солевым раствором, и *in vivo*, перед флебэктомией. Кроме того, изучено образование пузырьков пара в солевом растворе, плазме и цельной крови при воздействии лазеров с длинами волн 810, 940 и 980 нм. Авторы выявили, что в солевом растворе и в плазме при воздействии лазеров указанных длин волн при энергии импульса до 16 Дж пузырьки пара не образуются, вена повреждается только за счет непосредственного воздействия лазера. Напротив, в цельной крови пузырьки пара образовывались при использовании любой из перечисленных длин волн, что сопровождалось повреждением стенки вены даже на участках, противоположных зоне непосредственного воздействия лазера. Объем пара в экспериментах *in vitro* линейно зависел от энергии импульса. Сделан вывод о ключевой роли внутрисосудистой крови для распределения теплового повреждения венозной стенки при ЭВЛО.

Теория непосредственного воздействия излучения на стенку вены.

Не все эффекты эндовазального лазерного воздействия могли быть объяснены в рамках предложенной гипотезы. Это относится, например, к перфорациям стенки вены, карбонизации крови у торца световода. Расчеты показали, что на образование пара или газа в просвете сосуда тратится лишь меньшая часть выделяемой энергии – лишь около 1.6% [47]. Эти противоречия стимулировали дальнейшее изучение механизмов повреждающего действия ЭВЛО и появление теории возможности прямого воздействия лазерного излучения определенной длины волны на венозную стенку. Ряд работ выполнен с изучением особенностей повреждения венозной стенки при центрировании

световода в просвете сосуда и последующим моделированием деформаций стенки под воздействием тумесцентной анестезии [39, 47] Практическим результатом изменения взглядов на физические процессы при эндовазальной лазерной облитерации явилась разработка и широкое внедрение в практику диодных лазеров с длиной волны, близкой к 1500 нм. Вместе с тем, теория непосредственного воздействия лазерного излучения на венозную стенку с преимущественным поглощением излучения «водой» этой стенки имеет ряд существенных изъянов:

- Несмотря на относительно низкое (в сравнении с просветом сосуда) содержание в стенке вены оксигемоглобина, в исследованиях практически не учитывается поглощение лазерного излучения тканевыми дериватами гемоглобина.
- Нет данных о влиянии остаточной крови в просвете сосуда на особенности распространения излучения разных длин волн. Трудно предположить, что *in vivo* можно добиться полного опорожнения обрабатываемого сосуда. Вода в эритроцитах и плазме остаточной крови в просвете сосуда будет выступать хромофором наряду с гемоглобином.
- Нам не удалось найти данных о том, что в близком инфракрасном диапазоне излучение какой-либо длины волны поглощалось бы водой в большей степени, чем гемоглобином.
- Даже если считать, что для равномерного повреждения венозной стенки достаточно приближения параметров абсорбции излучения водой к параметрам абсорбции его гемоглобином, нельзя утверждать, что излучение «водного» лазера избирательно поглощается венозной стенкой. Как видно, на сегодняшний день нет никаких данных о гистологической избирательности «водных» лазеров.

В работе М. Vuylsteke с соавт. от 2009 года исследованы оптические характеристики крови, венозной стенки и паравазальной клетчатки [87]. Обращает внимание тот факт, что коэффициент затухания излучения в венозной

стенке выше такового в крови для длины волны 810нм. в 2 раза, для длины волны 1320 нм. приблизительно на 30%, а для длин волн 940нм., 980нм. и 1500нм. он примерно одинаков. При этом показатели коэффициентов абсорбции и рассеяния говорят о том, что кровь более «сильный» хроматофор для любой длины волны, а разница в коэффициентах затухания определяется рассеянием излучения. При этом следует отметить, что коэффициенты абсорбции и затухания излучения для длины волны в 1500 нм. существенно выше, чем для всех остальных длин волн. Это говорит о том, что глубина проникновения такого излучения и в крови, и в ткани венозной стенки существенно ниже.

Помимо основных указанных теорий в литературе встречается мнение о возможном влиянии на повреждение венозной стенки прямого температурного воздействия перегретого кончика световода. В частности, такое мнение озвучено коллективом авторов из Нидерландов в работе, основанной на математическом моделировании. Следует отметить, что авторы не уточняют механизм проведения тепла от кончика световода к венозной стенке – диффузия за счет содержимого сосуда или тепловое излучение [35].

Современные представления о механизме ЭВЛО.

В 2008 году В. Disselhoff с коллективом авторов опубликовал собственные экспериментальные разработки и литературный обзор, в котором попытался систематизировать накопленные к этому времени данные [43]. В работе проведены измерения температуры во время проведения процедуры эндовазальной облитерации в эксперименте с помощью специальной измерительной системы с термографическим катетером диаметром 3,5F, оснащенным несколькими термопарами. При моделировании ЭВЛО применялась система из заполненной кровью вены, погруженной в изотонический солевой раствор, или модель ткани из полиакриламида. Авторы исходили из положения, что основным проводником тепла в биологических тканях является вода. Таким образом, пластина из полиакриламида с просверленным отверстием, которое заполняется кровью, может являться моделью сосуда и окружающих его тканей.

В эксперименте была использована специальная техника визуализации (шлирен-метод) для моделей взаимодействия лазерного излучения и биологических тканей [85]. При воздействии на кровь лазерного излучения с длиной волны 810 нм авторы наблюдали формирование сгустка крови вокруг среза световода с последующим образованием в этом сгустке парового пузыря и карбонизацией с горением крови на поверхности кончика световода, а так же в толще сгустка. Карбонизацию в стенке вены авторы зарегистрировали только в области непосредственного контакта световода и венозной стенки. Вне участков карбонизации тепловое повреждение тканей было минимально. При этом, как и в работах Т. Proebstle, зарегистрировано образование газообразной субстанции. Объем пара был прямо пропорционален времени воздействия излучения на кровь. Высокая температура зарегистрирована только непосредственно у кончика световода, где наблюдалось плавление оболочки световода. У среза световода температура быстро достигала величин, достаточных для карбонизации тканей (300°C). При этом среднее значение максимальных температур в эксперименте зависело от линейной плотности энергии излучения и не достигало значений карбонизации. Следует отметить, что среднее время, в течение которого внутрисосудистая температура превышала 85°C, составило 0.9 ± 0.4 сек. для импульсного режима и 3.1 ± 0.2 сек. для постоянно-волнового, а интервал времени, в течение которого температура превышала 100°C составил, соответственно, 0.1 ± 0.1 сек и 1.2 ± 0.4 сек. Результаты измерения температуры в этой работе согласуются с данными R. Weiss с соавт. [88]. В его эксперименте *in vivo* на животных по прямому измерению температуры в просвете сосуда во время ЭВЛО ее среднее значение составило 729°C, а пиковое достигало 1334°C. При этом в 2 мм дистальнее среза световода средняя температура составляла уже 231°C, а в 4 мм – 93°C. (Средний диаметр вен 15.1 мм., диодный лазер с длиной волны 810 нм., мощностью 12Вт, импульсный режим с продолжительностью импульса и паузы в 1 сек.) Общий механизм повреждения вены при ЭВЛО, предлагаемый В. Disselhoff: лазерное излучение поглощается гемоглобином и трансформируется в тепловую энергию. При температуре в 70-80°C кровь свертывается, образуя

сгусток вокруг кончика световода. При температуре в 100°C вода в крови начинает испаряться, образуя пузырьки пара, при этом локальный объем прилегающей к срезу световода зоны за счет парообразования увеличивается в 1600 раз. Образовавшиеся пузырьки пара частично внедряются в образовавшийся сгусток крови и формируют вокруг кончика световода изолирующий слой. Лазерное излучение поглощается в этом слое, что приводит к повышению температуры до значений в $200 - 300^{\circ}\text{C}$, достаточных для карбонизации. При этой температуре происходит диссоциация крови на углерод и газ, способствуя появлению черных включений в сгустке крови и горению углерода на поверхности световода. Черный углеродистый слой эффективно поглощает лазерную энергию. Вапоризация (испарение) углерода инициирует яркие белые вспышки, что отражающие образование плазмы с температурой до $1000 - 2000^{\circ}\text{C}$. *In vivo* после тумесцентной анестезии в просвете сосуда остается незначительное количество крови, поэтому вся она испаряется. Температура на кончике световода достигает значений, достаточных для карбонизации. Карбонизация в стенке вены, по мнению авторов, возможна лишь при непосредственном контакте со световодом. Соответственно, участки карбонизации в стенке должны быть точечными или линейными (за счет смещения световода). Это предположение подтверждается результатами гистологического исследования: выявлены точечные участки карбонизации в стенке, соответствующие точкам ее контакта со световодом. Однако ткани между зонами карбонизации в этом исследовании практически не подверглись тепловому повреждению. Выраженную неравномерность повреждения венозной стенки отмечают и сторонники «теории пузырьков» - T. Proebstle и R. Weiss [71, 88]. Если бы генерация пузырьков пара имела существенное значение в механизме деструкции венозной стенки, следовало бы ожидать более равномерных изменений. Образовавшийся пар, по всей видимости, может выступать дополнительным повреждающим фактором. Как и в работе T. Proebstle [70] установлено, что объем пара зависит от количества переданной в ткани энергии. В проведенных B. Disselhoff экспериментах генерация пара не зависела от длины волны при применении диодных лазеров

810, 940 и 980 нм., что также соответствует опубликованным T. Proebstle с соавт. данным [71]. Пар во время ЭВЛО не может нагреться существенно выше, чем 110°C, так как для этого необходимо значительное (на несколько порядков) повышение давления. Количество пара, генерируемого при ЭВЛО совершенно недостаточно для достижения температуры, необходимой для теплового повреждения коллагена I и III типа венозной стенки [56]. Следует заметить, что, несмотря на высокие пиковые значения температуры у среза световода при проведении ЭВЛО, температура венозной стенки вне зоны контакта со световодом, по всей видимости, повышается незначительно. В эксперименте *in vivo* на животных в работе S. Zimmet с соавт. температура наружной поверхности стенки ушной вены во время процедуры составляла 40 – 49.1°C, а на конечностях после тумесцентной анестезии никогда не превышала 40°C [90]. Сходные данные были получены при измерении паравазальной температуры во время проведения ЭВЛО малой подкожной вены у пациентов с варикозной болезнью. При линейной плотности энергии около 40 Дж/см на 810-нм лазере температура составила 43.3°C, 42°C и 36°C в 3, 5 и 10 мм от стенки вены соответственно [33]. Недостатком экспериментальной работы В. Disselhoff с соавт. можно считать исследование механизма действия только «гемоглобинового» лазера.

Значительно расширила понимание процессов, происходящих при проведении ЭВЛО, серия экспериментов проведенных коллективом Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова в 2009-2010гг. [20]. Авторы пришли к выводу, что физические явления во время лазерного воздействия на сосуд можно разделить на три фазы:

- Испарение крови и карбонизация на конце световода. После полного выпаривания крови просвет сосуда остается заполненным газом, что определяет дальнейшее непосредственное воздействие излучения на стенку вены.
- Непосредственное воздействие излучения на стенку вены (основной механизм реализации ЭВЛО). Повреждение стенки непосредственно перегретым концом световода предотвращается эффектом «пленочного

кипения» (прослойка пара между световодом и стенкой вены, образующуюся за счет испарения воды из стенки вены)

- Непосредственное воздействие перегретого конца световода на стенку вены (после полного выпаривания крови, при медленном смещении световода).

По мнению авторов, эти механизмы не зависят от длины волны применяемого для ЭВЛО лазера.

Селективность поглощения излучения разных длин волн в экспериментальных исследованиях.

На сегодняшний день отсутствуют экспериментальные работы, доказывающие избирательное поглощение водой лазерного излучения с длиной волны, близкой к 1500 нм. Можно выделить 3 исследования, в которых детально изучены оптические свойства крови. Первой публикацией по этой тематике является работа А. Roggan с соавт. [78], доказавшей, что поглощение кровью излучения с длиной волны 400 – 1200 нм коррелирует с его поглощением гемоглобином и превышает его приблизительно на 200%, а поглощение кровью излучения с длиной волны более 1200 нм коррелирует с его поглощением водой и превышает его приблизительно на 120% - 200%. Аналогичные результаты получены в работе J. Kuenstner с соавт.[61]. В работе M. Vuylstek. с соавт. от 2009 года приводится сводная таблица оптических характеристик крови, венозной стенки и паравазальной клетчатки (таблица 2) [87].

Полученные авторами данные свидетельствуют, что кровь - наиболее «сильный» хромофор для любой длины волны, за исключением не применяемой в настоящее время в клинической практике 810 нм. Следует отметить, что коэффициенты абсорбции и затухания излучения для длины волны в 1500 нм существенно выше, чем для всех остальных длин волн. Это говорит о том, что глубина проникновения такого излучения и в крови, и в ткани венозной стенки должна быть существенно ниже.

Таблица 2. Оптические характеристики крови, венозной стенки и паравазальной клетчатки

Длина волны (нм)		810	940	980	1320	1500
Кровь	$\mu_a(\text{мм}^{-1})$	0.16	0.25	0.28	0.38	3.0
	$\mu_s(\text{мм}^{-1})$	0.73	0.64	0.6	0.54	0.52
	$\mu_{\text{eff}}(\text{мм}^{-1})$	0.65	0.82	0.86	1.02	5.63
Сосудистая стенка	$\mu_a(\text{мм}^{-1})$	0.2	0.12	0.1	0.3	2.4
	$\mu_s(\text{мм}^{-1})$	2.4	2.13	2.0	1.8	1.7
	$\mu_{\text{eff}}(\text{мм}^{-1})$	1.25	0.9	0.79	1.37	5.43
Паравазальная ткань	$\mu_a(\text{мм}^{-1})$	0.017	0.027	0.030	0.045	0.35
	$\mu_s(\text{мм}^{-1})$	1.2	1.1	1.0	0.9	0.84
	$\mu_{\text{eff}}(\text{мм}^{-1})$	0.25	0.3	0.3	0.36	1.12

Примечание. μ_a – коэффициент абсорбции (мм^{-1}); μ_s – коэффициент рассеяния (мм^{-1}); μ_{eff} – коэффициент оптического затухания (мм^{-1}). По данным M. Vuyksteke с соавт., 2009.

Вместе с тем, экспериментально доказанная избирательность поглощения определенной длины волны определенным хромофором не обеспечивает гистологической избирательности воздействия в клинической практике. Это было продемонстрировано в ряде работ по применению лазеров в дерматологии [29, 57, 82].

Внутрисосудистые температуры при ЭВЛО и возможность бесконтактной перфорации вены.

Литературные данные по этому аспекту проблемы ограничены и все они относятся к лазерам с длиной волны около 1000 нм. В 2008 г. В. Disselhoff, с соавт. опубликовали результаты прямого измерения внутрисосудистых температур [43]. Высокая температура зарегистрирована только непосредственно у кончика световода, где наблюдалось плавление оболочки световода. При этом среднее значение максимальных температур в эксперименте зависело от

линейной плотности энергии излучения и не достигало значений карбонизации. По имеющимся данным карбонизация в биологических тканях происходит при температуре выше 300°C [27, 43]. Результаты этой работы согласуются с данными R. Weiss с соавт. по измерению температуры при ЭВЛО *in vivo* в эксперименте на животных [88]. В 2 мм дистальнее среза световода средняя температура составляла 231°C, а в 4 мм – 93°C. Температура венозной стенки вне зоны контакта со световодом, по всей видимости, повышается незначительно. В эксперименте *in vivo* на животных в работе Zimmet S. с соавт. температура наружной поверхности стенки ушной вены во время процедуры составляла 40 – 49.1°C, а на конечностях после тумесцентной анестезии никогда не превышала 40°C [90]. Сходные данные были получены при измерении паравазальной температуры во время проведения ЭВЛО малой подкожной вены. При линейной плотности энергии около 40 Дж/см на лазере с длиной волны 810 нм температура составила 43.3°C, 42°C и 36°C в 3, 5 и 10 мм от стенки вены соответственно [33]. Таким образом, на основании имеющихся литературных данных можно констатировать невозможность бесконтактной перфорации венозной стенки в процессе ЭВЛО, а так же невозможность ее непосредственного повреждения лазерным излучением при наличии в просвете сосуда остаточной крови.

Прямое сравнение «гемоглобинового» и «водного» лазеров в эксперименте.

Сравнительное экспериментальное исследование с гистологическим исследованием вен животных после проведения ЭВЛО с помощью лазеров с длиной волны 1500нм и 980нм. было выполнено M. Vuylsteke с соавт. [87]. Энергетические режимы были экстраполированы из клинической практики (16.8 Дж/см и 30.3Дж/см соответственно). Исследовано 14 вен, авторы отмечают более равномерное повреждение стенки и меньшее количество перфораций при применении «водного» лазера, однако методология проведения исследования и оценки результатов не позволяют безоговорочно принять выводы авторов о преимуществах лазера с длиной волны 1500 нм. Еще одно исследование со сравнением гистологической картины после ЭВЛО при ВБ у людей проведено R.

Bush с соавт. в 2008 году [36]. Пациенты со сходной клинической картиной были рандомизированы в группы для проведения ЭВЛО лазерами с длиной волн 940 нм. и 1319 нм. Экстракция вены для исследования выполнялась у разных пациентов обеих групп непосредственно после вмешательства и на сроках в 1 и в 4 месяца. Авторы отметили разрушение интимы сосуда в обеих группах и более выраженное замещение тромботических масс коллагеном в группе с ЭВЛО на длине волны 940 нм. В упомянутой серии экспериментов коллектива авторов из НМХЦ им. Пирогова получена информация о том, что перфорация венозной стенки может определяться нахождением крови в паравазальном пространстве (на внешней поверхности венозной стенки) [20]. При этом венозная стенка для «гемоглобиновых» лазеров практически прозрачна, а для «водных» - непрозрачна. Вследствие этого перфорации при применении длин волн, близких к 1.5мкм., менее вероятны. Вместе с тем, одним из основных механизмов перфорации стенки вены считается карбонизация крови на рабочей поверхности световода и, как следствие, его перегрев. В работе М. Amzaуub с соавт. исследованы процессы карбонизации крови на световоде при проведении ЭВЛО [27]. В этой работе особенности карбонизации на длинах волн 810 нм., 940 нм. и 1470 нм. изучены с помощью микроскопии и оптической когерентной томографии. Убедительно доказано, что отложение на излучающей поверхности световода слоя карбонизированной крови является общим механизмом эндовазальной лазерной коагуляции, который не зависит от используемой длины волны. Показана корреляция толщины карбонизированных отложений от количества выделенной энергии. Таким образом, результаты прямого сравнения «гемоглобиновых» и «водных» лазеров противоречивы и отражают в первую очередь методологические и технические ограничения исследований.

Несмотря на очевидную клиническую эффективность, механизм облитерации вены при эндовазальных вмешательствах с применением лазера на сегодняшний день остается до конца неясным.

1.1.3. Механизм действия радиочастотной облитерации

Радиочастотная энергия применяется в нейрохирургии уже в течении нескольких десятилетий. В 80-х годах эта технология стала активно применяться в кардиохирургии для лечения аритмий. Точный контроль количества выделяемой энергии и надежность позволили постепенно расширить сферу применения методов, основанных на использовании радиочастотной энергии. На сегодняшний день они активно используются в офтальмологии, дерматологии, лечении сонного апноэ, злокачественных новообразований. Радиочастотная облитерация как методика ликвидации вертикального рефлюкса по сафенным венам при ВБ вошла в клиническую практику в Европе в 1998 году, в США в 1999 году [91]. В России данная технология получила распространение с появлением в 2007 году катетеров нового типа [2].

Следует отметить, что термин «радиочастотная облитерация», применяемый в литературе, скрывает под собой две принципиально разные технологии. Если до 2007 г. этим термином преимущественно обозначалась разновидность внутрисосудистой биполярной коагуляции (катетер ClosurePLUS), то с 2007 г., с появлением катетеров новой генерации (ClosureFAST), основой метода стала термооблитерация вены с помощью нагревательного элемента. Вместе с тем, в большинстве случаев в публикациях с оценкой эффективности РЧО никакого разделения двух столь различных методик не проводится.

При радиочастотной облитерации для повреждения несостоятельной вены используется генератор тока высокой частоты (460 кГц) и специальный катетер, который обеспечивает проведение энергии и повреждение венозной стенки. На начальном этапе развития технологии радиочастотной облитерации (РЧО) катетер заканчивался электродами. Электрический ток, проходя между электродами через ткань венозной стенки, вызывает ее нагрев за счет феномена, получившего название «resistive heating» (резистивный нагрев, нагрев, обусловленный электрическим сопротивлением тканей, омический нагрев). Применение тока высокой частоты (от 200 до 3000 кГц) позволяет избежать негативного влияния на нервные и мышечные ткани. Нагрев происходит только в очень ограниченном участке ткани, находящейся в непосредственном контакте с электродом.

Распространение тепла в прилегающие ткани происходит за счет диффузии [79]. Эта технология по существу представляла из себя адаптацию биполярной коагуляции к эндоваскулярному воздействию на венозную стенку. Основным недостатком данного подхода была значительная продолжительность процедуры, которая исчислялась десятками минут. Такая длительность определялась скоростью извлечения катетера, необходимой для достаточного прогрева венозной стенки. Кроме того, значимой проблемой этой технологии являлось «налипание» тромботических масс на электроды и существенное снижение электропроводности. Центральный канал в катетере, используемый для инфузии солевого раствора, не позволял полноценно нивелировать последствия этого недостатка [79]. В настоящее время выпуск катетеров такого типа прекращен.

Дальнейшее развитие идеи применения РЧО генераторов в качестве источника энергии для облитерации варикозных вен привело к созданию катетеров с изолированной нагревающейся рабочей частью. В этом случае ток высокой частоты применяется для разогрева рабочей части катетера и воздействие на венозную стенку происходит исключительно за счет передачи тепловой энергии. Нагрев приводит к укорочению коллагена венозной стенки, прежде всего – ее субэндотелиального слоя. При этом происходит сужение просвета вены и его тромботическая окклюзия за счет денатурации белков крови. В отличие от лазерной облитерации, при РЧО с катетером нового типа проводится аппаратный контроль температуры катетера (она не превышает 120°C, а длительность одного цикла воздействия составляет 20 секунд), в связи с чем отсутствуют карбонизация, нагрев до сверхвысоких температур и перфорации венозной стенки в процессе процедуры. Таким образом, по своей сути новая технология представляет собой сегментарную термооблитерацию сосуда, источником энергии для которой служит генератор тока высокой частоты. В англоязычной литературе в последние годы для ее обозначения применяется аналогичный термин: «radiofrequency segmental thermal ablation» [42, 75, 76]. Следует подчеркнуть, что описанные технологии, обозначаемые в литературе одним термином – «радиочастотная облитерация» - принципиально отличаются по

механизму действия. Вместе с тем в большинстве случаев в публикациях с оценкой эффективности РЧО никакого разделения двух столь различных методик не проводится. Нельзя признать корректной экстраполяцию результатов клинической эффективности одной технологии на другую. В России на сегодняшний день для эндовазальной радиочастотной облитерации вен применяется патентованная технология VNUS Closure компании «Covidien» (VNUS Medical Technologies, inc., США), подразумевающая применение катетеров второй генерации (ClosureFAST). В США и странах Европы в настоящее время применяется как минимум две аналогичные технологии. Компания «Olympus» производит для радиочастотной облитерации вен систему «Celon», авторское название методики можно перевести как «термо-терапия с радиочастотной индукцией» (RFITT, radiofrequency induced thermotherapy). Бельгийская компания «F Care Systems» выпускает систему с патентованным обозначением технологии EVRF. Наиболее существенным различием указанных систем является разная длина рабочей части катетера. Исследований экспериментального характера по механизму действия радиочастотной облитерации с катетером ClosureFAST в базе данных Medline на сегодняшний день нет. Информация о процессах, протекающих при РЧО в сосуде, ограничена. Особенно это касается применения катетеров последней генерации с полной электрической изоляцией.

1.1.4. Сопоставление энергетических параметров эндовазальной лазерной и радиочастотной облитерации. Сравнение ЭВЛО и РЧО в экспериментальных исследованиях

Энергетические режимы ЭВЛО.

В 2009 году R. J. Darwood с соавт. представили обширный обзор публикаций по применению эндовазальной лазерной облитерации в лечении ВБ [42]. Он охватил 98 исследований, в том числе 5 РКИ. Авторы отметили очень широкий диапазон энергетических режимов проведения ЭВЛО – от 16 Дж/см до 15240 Дж на одну вену (в последнем случае, даже если облитерации

подвергалась большая подкожная вена по всей длине, а ее длина составляла 80см, то линейная плотность энергии была не меньше 190 Дж/см). В большинстве исследований применялись режимы с ЛПЭ в диапазоне 20 – 95 Дж/см. В заключение авторы сделали вывод о том, что целесообразно использование линейной плотности энергии больше 60Дж/см.[42]. В том же году опубликованы результаты проспективного исследования эффективности ЭВЛО с оценкой двухлетних результатов, в котором рекомендовано применение ЛПЭ более 70 Дж/см [101]. Сходные данные получены еще в ряде подобных работ, где признано целесообразным использование ЛПЭ не менее 60 Дж/см [39, 75, 84]. В работе F. Rannier с соавт. показано, что применение ЛПЭ более 100 Дж/см и менее 100 Дж/см сопоставимо по эффективности облитерации, но при использовании плотности энергии до 100 Дж/см послеоперационные осложнения менее выражены и реже встречаются [98]. В ретроспективном анализе результатов лечения 586 конечностей на плотности энергии в 4 диапазонах значений (менее 60 Дж/см., 60 – 80 Дж/см., 81 – 100 Дж/см., более 100 Дж.) различий выявлено не было, однако, средний срок наблюдения в исследовании составил всего лишь 5 месяцев при максимальном - в 2 года [99]. Вместе с тем, в клинической практике применяются еще большие значения линейной плотности энергии. В монографии Ю. Л. Шевченко с соавт. сообщается об использовании в приустьевом сегменте большой подкожной вены линейной плотности энергии не менее 200 Дж/см [20].

Таким образом, на сегодняшний день отсутствует общепринятый взгляд на оптимальную линейную плотность энергии лазерного излучения, обеспечивающую эффективную и безопасную облитерацию несостоятельной вены, а выводы авторов клинических исследований противоречивы.

Сопоставление энергетических параметров эндовазальной лазерной и радиочастотной облитерации.

Следует подчеркнуть, что как при радиочастотной, так и при лазерной облитерации основным повреждающим венозную стенку фактором является температура. Показателен тот факт, что энергия, поставляемая в вену при

применении технологии РЧО, сопоставима с энергией, применяемой при проведении ЭВЛО в большинстве опубликованных исследований. Мощность РЧО – генератора меняется в течение цикла воздействия и ограничена 40 Вт. Цикл воздействия длится 20 секунд, длина рабочей части катетера составляет 7 см. То есть, максимальное количество энергии за цикл составляет 800 Дж на 7 см, что соответствует линейной плотности энергии 114 Дж/см. На практике в течение цикла воздействия мощность прибора за счет механизма обратной связи автоматически держится на существенно меньших значениях. На 10 ежегодном Европейском венозном форуме в 2009 году С. Lebard с соавт. представили доклад с анализом количественных энергетических параметров при проведении процедуры ClosureFAST [63]. В приустьевом отделе, где, согласно протоколу проведения процедуры, выполняется два цикла воздействия, линейная плотность энергии составила в среднем 109 Дж/см. Среднее значение линейной плотности энергии по ходу несостоятельной вены при выполнении одного цикла воздействия в каждом сегменте составило 59 Дж/см. Как уже упоминалось, в обзоре публикаций по лазерным эндоваскулярным вмешательствам от 2009 г. [42] авторы сделали вывод о том, что целесообразно использование линейной плотности энергии больше 60 Дж/см., а в работе с математическим моделированием рекомендованы значения 65 Дж/см и 100 Дж/см на вены диаметром 3мм. и 5 мм. соответственно. В 2002 году R. Weiss с соавт. провели сравнение метода РЧО (на катетере первой генерации) и лазерной облитерации на длине волны 810 нм (световод с обычным зачищенным кончиком) в эксперименте *in vivo* на венах животных [88]. При этом проводился контроль температуры возле вены, подвергающейся лазерному воздействию, за счет нескольких термопар, размещенных на расстоянии около 2 мм от оси световода. Немедленная флюороскопия после проведения процедур показала наличие перфораций стенки вены после лазерной облитерации в 100% случаев, в то время как после РЧО перфорации и экстравазация контрастного вещества отсутствовали. Эти данные были подтверждены последующим гистологическим исследованием. Немедленное уменьшение диаметра вены наблюдалось в обоих случаях, однако

после проведения ЭВЛК оно составляло в среднем 26%, а после радиочастотного воздействия – 77%. Средняя температура около кончика световода при лазерной облитерации составила 729 °С, а пиковые значения достигали 1334 °С, что соответствовало «вспышкам» у среза световода во время коагуляции. При РЧО температура поддерживалась в соответствии с запрограммированным значением – 85 °С. Авторы отметили следующие недостатки лазерной облитерации, которые могут иметь существенное значение в клинической практике:

- Перфорации стенки сосуда.
- Чрезвычайно высокие внутрисосудистые температуры.
- Отсутствие существенного сокращения коллагена стенки.
- Зоны интактного эндотелия.

Конечно, экстраполировать результаты данного эксперимента в части радиочастотного воздействия на современную методику с изолированным катетером можно лишь с существенными оговорками. Нагрев рабочей части катетера до 120 °С не приведет к карбонизации, однако степень констрикции коллагена венозной стенки и степень повреждения интимы необходимо оценивать заново. Таким образом, имеющиеся литературные данные позволяют утверждать, что в границах «оптического окна» можно говорить о селективном поглощении лазерного излучения гемоглобином. Это не означает гистологической селективности воздействия лазерного излучения на ткани при проведении ЭВЛО *in vivo*. При длине волны 1.3 мкм – 1.5 мкм поглощающая способность воды приближается к поглощающей способности крови, что не позволяет говорить о селективном воздействии излучения на венозную стенку. На основании накопленных экспериментальных данных можно предположить, что дальнейшее развитие технологии лазерной облитерации должно двигаться в сторону усовершенствования характера эмиссии лазерного излучения для устранения эффекта карбонизации и стандартизации основных параметров проведения процедуры. Линейные плотности энергии при проведении эндовазальной лазерной облитерации и радиочастотной облитерации сопоставимы и близки к интервалу 60 - 100 Дж/см. В клинической практике применяются крайне

разнородные энергетические режимы ЭВЛО (от 16 Дж/см до 200 Дж/см), в то время как для РЧО ClosureFAST легитимным является только один режим, рекомендованный производителем.

Радиочастотная облитерация в эксперименте показала существенные преимущества по сравнению с эндовазальной лазерной облитерацией на длинах волн до 1 мкм. Отсутствуют экспериментальные данные о сравнении РЧО и эндовазальной лазерной облитерацией на длинах волн более 1 мкм, однако сравнительные эксперименты ЭВЛО на разных длинах волн не выявили принципиальных различий в результатах их применения. Все это позволяет говорить о качественной разнице в характеристиках повреждения вены при радиочастотном и лазерном типах облитерации.

1.2. Эндоваскулярные методы в клинической практике. Сравнительные клинические исследования

На сегодняшний день накоплен значительный сравнительный клинический материал в отношении различных методов устранения рефлюкса по магистральным поверхностным венам. При этом традиционно выделяют 4 вида подобных вмешательств: удаление вен (приустьевое лигирование и удаление большой или малой подкожных вен), эндовазальная лазерная облитерация (ЭВЛО), эндовазальная радиочастотная облитерация и склерооблитерация. Собственно хирургическими из перечисленных способов ликвидации вертикального рефлюкса являются первые три. В связи с этим при проведении сравнительной оценки эффективности различных методов ликвидации вертикального вено-венозного рефлюкса представляется целесообразным имеющиеся на сегодня хирургические методы лечения подразделить на 4 вида:

1. Флебэктомия.
2. ЭВЛО на длине волны, близкой к 1 мкм.
3. ЭВЛО на длине волны, близкой к 1.5 мкм.

4. Радиочастотная облитерация.

Перечисленные методы устранения рефлюкса по магистральным поверхностным венам могут дать следующие сочетания в сравнительных исследованиях:

- I. РЧО и ЭВЛО 1мкм.
- II. РЧО и ЭВЛО 1.5 мкм.
- III. ЭВЛО 1мкм и ЭВЛО 1.5 мкм.
- IV. РЧО и флебэктомия.
- V. ЭВЛО (1 мкм или 1.5 мкм) и флебэктомия.

Наиболее высоким уровнем доказательности при сравнении эффективности методов лечения обладают проспективные рандомизированные и нерандомизированные исследования [5]. На сегодняшний день в мировой литературе имеется ограниченное количество сравнительных исследований хирургических методов лечения ВБ высокого уровня доказательности.

1.2.1. РЧО и ЭВЛО на длине волны около 1мкм

Первое РКИ по сравнению технологии сегментарной радиочастотной термооблитерации и эндовазальной лазерной облитерации - «RECOVERY study». Дизайн: мультицентровое (5 американских и 1 европейский центр) рандомизированное исследование с односторонним ослеплением (выбор вмешательства неизвестен пациентам). Воздействие проведено на 89 венах у 69 пациентов, применены РЧО (ClosureFAST) или ЭВЛО (980 нм., 80 Дж/см). Использовали тумесцентную анестезию, операцию проводили интервенционные хирурги. Контроль осуществляли через 48 часов, 1 и 2 недели и через 1 месяц после операции. Первичные конечные точки исследования: уровень послеоперационной боли, количество экхимозов, гематом, осложнений. Вторичные конечные точки: показатели качества жизни и шкалы тяжести заболеваний вен (VCSS) в динамике в течение месяца. В целом течение раннего послеоперационного периода было существенно мягче после РЧО, однако эта разница исчезала на протяжении периода наблюдения. Показатели качества

жизни и шкалы тяжести заболевания различались (в пользу РЧО) также лишь в первые 2 недели наблюдения после операции. Особенно следует отметить, что технический результат операции (частота и особенности облитерации вен) не оценивали [25]. В 2010 году опубликован результат второго РКИ по сравнению РЧО (ClosureFAST) и ЭВЛО (980 нм.). Выполнено 131 вмешательство, 64 РЧО, 67 ЭВЛО. Первичная конечная точка – послеоперационная боль на 3 сутки после вмешательства с оценкой по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Вторичная конечная точка – качество жизни по Абердинскому опроснику и опроснику SF-12, а также оценка тяжести заболевания в динамике по шкале тяжести заболеваний вен VCSS через 6 недель после вмешательства. Послеоперационная боль на 3 сутки составила в группе РЧО 26.4 балла (стандартное отклонение (СО) 22.1), в группе ЭВЛО 36.8 балла (СО 22.5). На 10 сутки эти показатели составили 22.0 балла (СО 19.8) в сравнении с 34.3 баллами (СО 21.1) для РЧО и ЭВЛО соответственно. Оценки по опросникам качества жизни и шкале тяжести заболевания оказались сходными на определенном в исследовании контрольном сроке. Технический результат операции не оценивали [81]. Еще в одном РКИ (LARA Study) проведено сравнение эндовенозной лазерной облитерации на аппарате с длиной волны 810 нм. и сегментарной радиочастотной термооблитерации по технологии RFITT («radiofrequency induced thermotherapy»). Первичной конечной точкой была выраженность послеоперационной боли, оцененной по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Частота окклюзии регистрировалась только непосредственно после операции и составила в обеих группах 96% [55]. Результаты четвертого РКИ по сравнению ЭВЛО (810 нм.) и РЧО ClosureFAST опубликованы в конце 2011 года [97]. В исследование вошло 159 пациентов. Первичной конечной точкой являлась частота окклюзии при сроке в 3 месяца после вмешательства, вторичной – частота окклюзии через неделю после вмешательства, уровень послеоперационной боли, потребность в приеме анальгетиков на 7 сутки, а так же качество жизни по Абердинскому опроснику и опроснику EQ-5D через 3 месяца после операции. Окклюзия обработанных вен отмечена после РЧО в 97%, после ЭВЛО в 96% случаев, разница статистически

недостоверна ($p = 0,67$). При этом отмечены меньшие уровень боли, потребность в анальгетиках и выраженность кровоизлияний после радиочастотной облитерации.

Т.о., проведенные на сегодняшний день клинические исследования по сегментарной радиочастотной термооблитерации имеют ряд существенных ограничений:

1. Технический результат не оценивали или оценку проводили непосредственно после вмешательства.
2. Сравнение проводили только с «гемоглобиновыми» лазерами (с длиной волны, близкой к 1мкм.).
3. Исследования имели недостаточно проработанный дизайн и малую мощность.
4. Использовали упрощенные способы оценки послеоперационной боли.
5. Не приводили сроков реабилитации (восстановления повседневной активности и трудоспособности).
6. Срок наблюдения за пациентами был крайне короток.

1.2.2. РЧО и ЭВЛО на длине волны около 1.5 мкм

Единственное проспективное контролируемое исследование по сравнению новейших эндоваскулярных технологий – лазерной облитерации на длине волны 1530 нм и радиочастотной облитерации ClosureFAST – опубликовано в конце 2011 года L. Rasmussen с соавт. [100]. Оценивалась частота сохранения рефлюкса в несостоятельной вене при сроке наблюдения до одного года, уровень послеоперационной боли, время возврата к привычной повседневной активности, длительность нетрудоспособности. По всем показателям радиочастотная облитерация оказалась более предпочтительной лазерной облитерации с уровнем значимости $p = 0,0001$. При этом сравнение проводилось и с классической флебэктомией. В заключение авторы сделали вывод, что на данном сроке наблюдения эндоваскулярные методы не уступают классической флебэктомии по надежности, при этом РЧО ClosureFAST характеризуется меньшим уровнем

послеоперационной боли и более коротким реабилитационным периодом. Вместе с тем, для проведения лазерной облитерации использовался торцевой световод, а способ ретракции и примененные энергетические режимы авторы не описывают.

1.2.3. ЭВЛО на длинах волн около 1.5 мкм и 1 мкм.

Проведено единственное РКИ со сравнением двух групп пациентов, пролеченных с помощью ЭВЛО на длине волны 980 нм с применением обычного световода и с помощью ЭВЛО на длине волны 1470 нм с применением световода с радиальной эмиссией излучения [44]. Срок наблюдения составил 6 месяцев, оценивали следующие клинические конечные точки: интенсивность послеоперационной боли, выраженность экхимозов и динамику по шкале тяжести хронических заболеваний вен. Технический результат не оценивался. Продемонстрированы незначительные преимущества «полуторамикронного» лазера в сочетании с радиально излучающим световодом в раннем послеоперационном периоде.

Внимания заслуживает проспективное когортное исследование по сравнению трех групп пациентов, в лечении которых применяли лазер с длиной волны 940 нм в двух энергетических режимах и лазер с длиной волны 1320 нм [72]. При этом в двух когортах, пролеченных лазерами разных длин волн использовали схожие энергетические параметры – линейная плотность энергии составила 62-63 Дж/см. Исследование показало близкие значения частоты окклюзии вен при сроке наблюдения до 3 месяцев (97-100%), меньшую выраженность болевого синдрома и экхимозов при использовании «полуторамикронного» лазера. Следует учитывать малую мощность исследования и отсутствие рандомизации при распределении пациентов по группам.

Особое значение при определении роли новых методов хирургического лечения варикозной болезни имеет оценка их эффективности в сравнении с эталонным методом. «Золотым стандартом» хирургии поверхностных вен на сегодняшний день остается флебэктомия [12, 14]. Неэффективное устранение несостоятельной магистральной подкожной вены является одной из основных причин послеоперационного рецидива варикозной болезни [16, 17, 19].

1.2.4. РЧО и флебэктомия

Рандомизированных контролируемых исследований нет.

1.2.5. ЭВЛО и флебэктомия

На сегодняшний день опубликовано всего восемь РКИ по сравнению ЭВЛО и классической флебэктомии. Четыре из них вошли в недавний систематический обзор публикаций по лечению хронических заболеваний вен [66]. Оценку проводили по клиническим конечным точкам. В одном из исследований не выявлено разницы между сравниваемыми методами лечения в отношении улучшения качества жизни по опроснику SF-36 и в тяжести заболеваний по шкале при сроке в 3 месяца [77], в другом отмечена сходная динамика по Абердинскому веноспецифическому опроснику качества жизни [41]. Хотя в одном из исследований в раннем послеоперационном периоде отмечали несколько большую выраженность болевого синдрома после флебэктомии [77], в другой работе при сроке в 26 месяцев не выявлено никакой разницы между группами по удовлетворенности пациентов результатами лечения, боли и косметическому эффекту [65]. В целом у этих исследований есть один существенный недостаток – короткий срок наблюдения, который не позволяет оценить вероятность рецидива после проведенного вмешательства и провести метаанализ результатов. Ни в одном исследовании не проводили сокрытие распределения пациентов по группам, а оценку результатов выполняли не слепым методом. В двух исследованиях указан коммерческий источник финансирования. Авторы указанных публикаций в целом говорят об эквивалентности эндовазальных методов и флебэктомии в устранении вертикального рефлюкса. Однако, в силу указанных методологических ограничений, в упомянутом систематическом обзоре публикаций по лечению хронических заболеваний вен уровень представленных доказательств признан очень низким [66]. Тем не менее, некоторые детали перечисленных публикаций представляют большой интерес для понимания направленности дальнейших исследований. В частности, в работе L. Rasmussen с соавт. при сроке в 2 года отмечено появление рецидивных вен у 37%

хирургической группы и 26% группы эндовазальной лазерной облитерации (различия статистически незначимо) [77]. При этом причины рецидива были схожими в обеих группах (рефлюкс в переднюю добавочную подкожную вену, несостоятельность перфорантных вен бедра и голени). В этом исследовании использовали лазер с длиной волны 980 нм.

Несколько рандомизированных контролируемых исследований по сравнению ЭВЛО с удалением магистральной вены не вошло в упомянутый систематический обзор. Результаты одного из них опубликованы в 2010 году J.T. Christenson с соавт. [37]. Применяли лазер с длиной волны 980 нм. ЭВЛО подверглись 104 большие подкожные вены, флебэктомии – 100 вен. Срок наблюдения составил 2 года. В клинических исходах по опросникам качества жизни и шкале тяжести заболеваний вен различия не найдены. Отмечены схожие сроки восстановления привычной повседневной активности и равная степень выраженности послеоперационной боли. При этом были установлены существенные различия по техническому результату: в группе удаления вен неудач не было, в группе эндоваскулярного вмешательства через 1 год обнаружили полную реканализацию большой подкожной вены в 2 случаях, частичную – в 3. При сроке наблюдения в 2 года отметили частичную реканализацию еще в двух венах. Кроме того, в 4-х случаях, не вошедших в окончательный анализ, эндоваскулярное вмешательство не удалось выполнить. Исследованию присущи те же методологические ограничения, что и работам, приведенным в систематическом обзоре.

В другом небольшом РКИ проведено сравнение флебэктомии и эндовазальной лазерной облитерации (810 нм) при обязательном выполнении кроссэктомии [59]. Это исследование не позволяет сделать какие-либо выводы по эффективности устранения рефлюкса той или иной методики ввиду очень короткого срока наблюдения (16 недель). Обращает внимание, что сроки восстановления трудоспособности в данном исследовании были выше в группе пациентов, пролеченных с применением эндоваскулярной технологии. Не

вызывает сомнений, что на такой достаточно парадоксальный результат оказало влияние обязательное выполнение в этой группе кроссэктомии.

Еще в одном исследовании прослежены годовые результаты устранения рефлюкса по большой подкожной вене на 130 конечностях с помощью «гемоглобинового» лазера (980 нм) и «классической» флебэктомии [76]. Ранний послеоперационный период в обеих группах протекал сходно, однако на 2-й неделе более выраженные болевые ощущения и, как следствие, ограничение подвижности, было установлено в группе эндовазальных вмешательств. При этом при сроке в один год рецидив расширения вен выявили в равных пропорциях (около 10% в обеих группах).

Исследование Vuylsteke M. с соавт. на 164 конечностях с наблюдением в течение 9 месяцев показало, что период восстановления повседневной активности после ЭВЛО меньше - 8.6 дней в сравнении с 22.4 днями после флебэктомии [86]. Конечными точками исследования были выраженность послеоперационной боли и потребность в анальгетиках в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, в этом исследовании был проведен сравнительный экономический анализ обеих технологий. Отечественные публикации ограничены описательным исследованием по первому опыту применения технологии ClosureFAST (выполнено 21 вмешательство) без указания сроков наблюдения и анализа результатов применения [2].

Таким образом, РКИ являются наиболее достоверным инструментом оценки эффективности любого метода лечения, в том числе – хирургического вмешательства. Это своего рода «золотой стандарт» медицинских исследований [5]. Особенно важно сравнение вновь появляющихся технологий и методов лечения с общепринятым стандартом. Де-факто таковым в лечении хронических заболеваний вен является флебэктомия с приустьевым лигированием магистральной подкожной вены и ее последующим удалением ее несостоятельного сегмента. Проведенный обзор наглядно демонстрирует дефицит достоверной информации об эффективности эндовазальных методов ликвидации вертикального рефлюкса как в сравнении с флебэктомией, так между собой.

Особенно это актуально в отношении модификаций эндовазальных методов, которые только входят в широкую клиническую практику – лазерной облитерации на основе полуторамикронных лазеров и сегментарной термооблитерации с индукцией нагрева генератором тока высокой частоты. Другой существенной проблемой современной флебологии является определение конечных точек лечебного воздействия. Условно считается, что основой лечения при ВБ является ликвидация вертикального рефлюкса. Надежность и долгосрочность облитерации несостоятельной вены или ее фиброзная трансформация (абляция) при применении эндовазальных методов рассматривается как ключевая задача вмешательства. Между тем устранение вертикального рефлюкса является лишь «техническим» результатом, суррогатной конечной точкой исследования. Не вызывает сомнения, что в оценке результата хирургического лечения ВБ должны применяться и клинические конечные точки. В связи с этим представляется крайне важной задачей разработка отечественных инструментов оценки клинических исходов вмешательства в лечении хронических заболеваний вен, а так же оценка эффективности и исходов применения новых технологий как по техническим, так и по клиническим или комбинированным исходам.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика условий и средств проведения исследования

Клинический материал для настоящей научно-практической работы подготовлен на базе четырех специализированных клиник сосудистой хирургии и флебологии:

1. Клиника хирургии усовершенствования врачей № 1 им. П. А. Куприянова Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург.
2. Отделение сосудистой хирургии негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД», Санкт-Петербург.
3. Негосударственное учреждение здравоохранения ООО «Медальп», Санкт-Петербург.
4. Негосударственное учреждение здравоохранения ООО «Артмедиа», Санкт-Петербург.

В основу диссертации положены следующие исследования:

1. Экспериментальное исследование по сравнению лазеров с длиной волны 970 нм. и 1470 нм. при моделировании эндовазальной лазерной облитерации вен *in vitro*.
2. Ретроспективный сравнительный анализ результатов применения ЭВЛО на длинах волн 970 нм, 1470 нм и 1560 нм для определения оптимальных энергетических режимов и границ.
3. Проспективный сравнительный анализ результатов применения радиочастотной облитерации и эндовазальной лазерной облитерации 1470 нм.
4. Ретроспективный сравнительный анализ результатов применения РЧО и классической флебэктомии.

До проведения ретроспективного анализа результатов ЭВЛО, определения границ ее применения и оптимального энергетического режима, данная методика выполнялась в соответствии с рекомендациями в актуальных публикациях. По мере изменения подходов в проведении эндовенозной лазерной облитерации в отечественной и зарубежной клинической практике изменялись режимы выполнения ЭВЛО и в рамках исследования. Соответственно, на начальном этапе шире использовались высокоэнергетические режимы с высокой скоростью извлечения световода, использовались только лазеры с длиной волны до 1000 нм, на завершающем этапе в основном применялись лазеры с длиной волны 1470 нм и 1530 нм при существенно меньшей мощности и меньшей скорости извлечения световода. При проспективном сравнении лазерной и радиочастотной облитерации был использован только оптимизированный режим ЭВЛО, применявшийся с соблюдением установленных на предшествующем этапе исследования ограничений. Выбор типа эндовенозного вмешательства (радиочастотная или лазерная облитерация) проводился эмпирически ввиду отсутствия обоснованных критериев выбора.

В исследовании в общей сложности проанализированы результаты лечения 559 пациентов с варикозной болезнью.

При проведении эндовазальной облитерации использовалась следующая аппаратура:

- аппарат лазерный хирургический фотодинамического и гипертермического режимов воздействия, программируемый «ЛАХТА-МИЛОН» по ТУ 9444-003-57906795-2003 производства ООО «Квалитек», Россия, с регулируемой мощностью 0 – 20 Вт, возможностью выбора длины волны (970 нм, 1470 нм и 1530 нм), импульсного и непрерывного излучения, произвольной установкой продолжительности импульса и интервала.

- аппарат для радиочастотной коагуляции RFG 2 производства VNUS MEDICAL TECHNOLOGIES, INC., США.

Анкета регистрации результатов эндоваскулярных вмешательств.

Для регистрации результатов лечения на основании существующих международных рекомендаций [95, 96] была разработана специальная анкета (Приложение 2). Анкета состояла из трех частей: паспортная часть и исходные данные, характеристика вмешательства, результаты. Первая часть включала: паспортные данные, вид эндовазальной облитерации, пол, рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), возраст, причина обращения за помощью и/или ведущий клинический симптом, локализация несостоятельной вены (БПВ, МПВ), диагноз СЕАР II, исходные показатели шкалы тяжести заболевания вен VCSS (Приложение 3) и качества жизни по CIVIQ2 (Приложение 4). Вторая часть содержала детальное описание вмешательства: протяженность несостоятельной вены и зоны воздействия, локализация и причина выбора места пункции, диаметр несостоятельной вены в пределах 2 см от СФС, расстояние от конца световода/катетера до СФС, расположение конца световода по отношению к устью ПДПВ и эпигастральной вены, количество, концентрация и метод введения анестетика, вид дополнительного вмешательства на притоках сафенной вены, а так же ключевые технические параметры вмешательства (для ЭВЛО – мощность, непрерывность, скорость извлечения световода, линейная плотность энергии, общее количество энергии за процедуру) и режим послеоперационной компрессии. Третья часть включала раздел для регистрации осложнений с разделением их по характеру (нарушения чувствительности, экхимозы, флебит, тромбоз глубоких вен и т.п.) и тяжести, а так же раздел для регистрации технического (анатомического) и клинического результата вмешательства при каждом контрольном осмотре пациента.

Диагностика состояния вен нижних конечностей проводилась в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронических заболеваний вен [24]. Для диагностики использованы

ультразвуковые аппараты с возможностью выполнения дуплексного сканирования (сочетание В-режима и режима импульсно-волнового доплера), оснащенные линейными датчиками с частотой излучения 7 – 10 МГц. Ультразвуковое исследование проводилось в вертикальном положении пациента, для оценки рефлюкса в венах конечностей применялись дистальная компрессионная проба и проба Вальсальва. Патологическим признавался рефлюкс по магистральной подкожной вене продолжительностью более 0,5 сек.

2.2. Материалы и методы экспериментальной части исследования

Для удобства эксперименты были разделены на несколько серий.

1 серия и 2 серия. Определение значений температуры по оси световода (1 серия) и при смещении линии расположения термодатчиков по отношению к оси световода. (2 серия).

Для проведения 1 и 2 серий опытов был смонтирован экспериментальный стенд, состоящий из аппарата для ЭВЛО (использованы аппараты с длиной волны 970 нм и 1470 нм), цилиндрической установки для совмещения световода и термодатчиков, USB-совместимого аппаратного анализатора показаний термодатчиков, персонального компьютера и специализированного программного обеспечения с графическим интерфейсом (LabVIEW National Instruments) (рисунок 1).



Рисунок. 1. Экспериментальный стенд для определения температуры при проведении эндовазальной лазерной облитерации на различных расстояниях от рабочей части световода *in vitro*.

Программное обеспечение позволяло вести запись показаний термодатчиков при одновременном их отображении на экране монитора в реальном времени (рисунок 2).

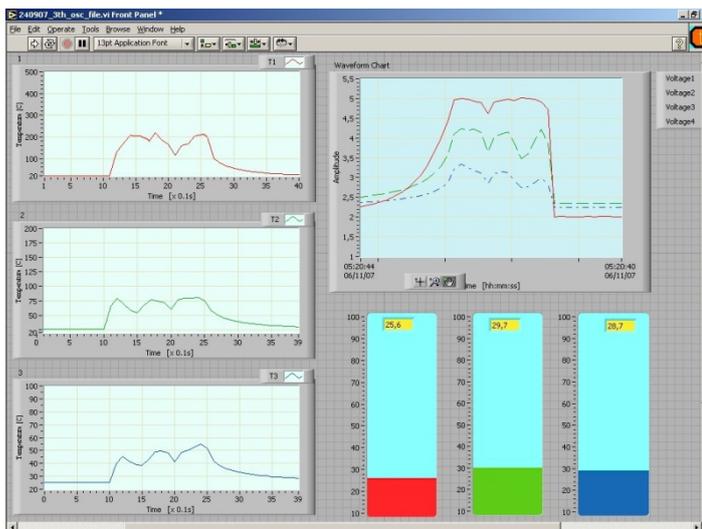


Рисунок 2. Графический интерфейс программного обеспечения для регистрации и контроля в реальном времени показаний термодатчиков.

При проведении этой серии экспериментов световод фиксировали в полости специально изготовленного цилиндрического бокса. Термодатчики закрепляли в крышке бокса на одной линии таким образом, что расстояние от торца световода до первого датчика составляло 1 мм. Расстояние между термодатчиками составляло 3 мм. Таким образом, расстояние от среза световода до термопары первого датчика составляло 1 мм, второго – 4 мм, третьего – около 7 мм. Крышка бокса вращалась вокруг оси цилиндра, что позволило получить значения температуры на различных расстояниях от торца световода в горизонтальной плоскости, как по направлению излучения, так и в сторону от оси световода. Измерения проводили при расположении термодатчиков по оси световода (рисунок 3), а так же при смещении линии расположения термодатчиков к оси световода на 30° , 90° и 150° для излучения с длиной волны 970 нм. и 1470 нм (рисунок 4).

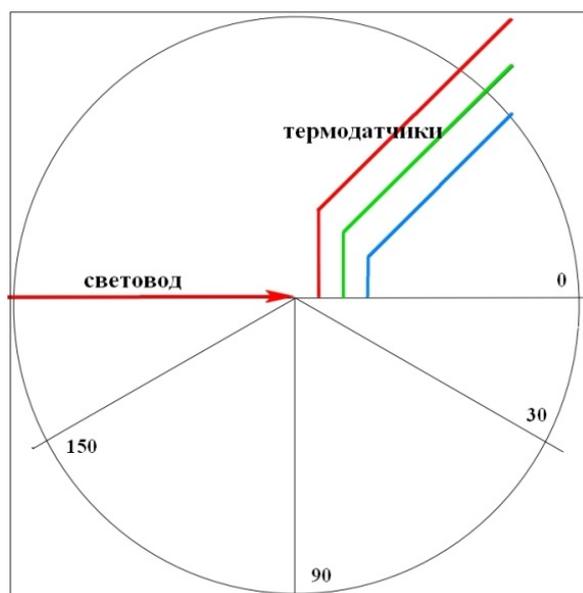


Рисунок 3. Схема экспериментальной установки для определения температуры на различных расстояниях от рабочей части световода при проведении эндовазальной лазерной облитерации *in vitro* (вид сверху, датчики расположены вдоль оси световода).

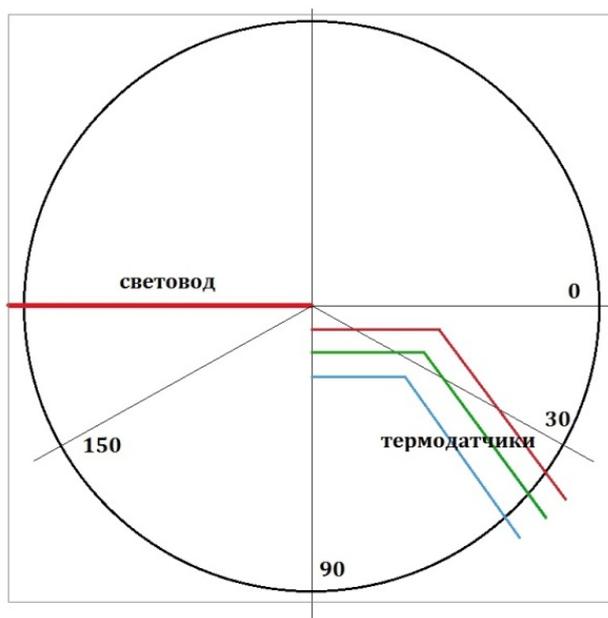


Рисунок 4. Схема экспериментальной установки для определения температуры на различных расстояниях от рабочей части световода при проведении эндовазальной лазерной облитерации *in vitro* (вид сверху, датчики расположены со смещением 90 относительно оси световода).

При проведении измерений бокс заполнял цельной донорской кровью (использовали кровь здоровых добровольцев из числа сотрудников клиники и неиспользованную донорскую кровь с истекшим сроком годности перед утилизацией). Высота полости бокса составляла 1,0 см, радиус 5 см. Перед каждым измерением загрязненный конец световода обрезали, наполнитель перемешивали. Периодически, при появлении видимых сгустков крови, производили смену наполнителя. Измерения проводили при комнатной температуре. Точность измерения температуры термодатчиками составляла $0,1^{\circ}\text{C}$. Калибровку датчиков проводили перед экспериментальными измерениями 1 раз в день. При составлении таблиц температуры выше 100°C округляли до 5°C , ниже 100°C округляли до 2°C .

Измерения выполнены для трех режимов ЭВЛО:

1 режим. 970 нм. Мощность 24 Вт, импульс 900 мс, интервал между импульсами 100 мс. Энергия импульса 21.6 Дж.

2 режим. 970 нм. Мощность 15 Вт, импульс 900 мс, интервал между импульсами 100 мс. Энергия импульса 13.5 Дж.

3 режим. 1470 нм. Мощность 15 Вт, импульс 900 мс, интервал между импульсами 100 мс. Энергия импульса 13.5 Дж.

Первый и третий режимы наиболее характерны для применяемых в клинической практике для «гемоглобинового» и «водного» лазеров. Второй режим (относительно низкая мощность при использовании «гемоглобинового» лазера) был необходим для того, чтобы определить решающее значение мощности или длины волны в производимых эффектах. Кроме того, для учета влияния на температурный профиль феномена тепловой релаксации, выполнили измерения температуры при воздействии ограниченным количеством (от 1 до 3) и серией импульсов (более 10).

Дополнительно провели сравнение температурных кривых при применении лазера с длиной волны 970 нм в двух режимах с разной продолжительностью паузы между импульсами: импульсный (мощность 24 Вт, импульс 900 мс, энергия импульса 21.6 Дж, интервал между импульсами 100 мс) и квазинепрерывный (мощность 24 Вт, импульс 900 мс, энергия импульса 21.6 Дж, интервал между импульсами 10 мс).

В дополнение к основной серии опытов провели измерения температуры на различных расстояниях от рабочей части световода в модели вены (рисунок 5, 6). Эти измерения позволили доказать, что результаты первых двух серий (проводившихся в боксе большого объема) можно экстраполировать на условия внутрисосудистой облитерации, где воздействие ведется в очень ограниченном объеме и затруднено перемешивание крови и охлаждение вследствие конвекции.



Рисунок 5. Экспериментальный стенд для определения температуры при проведении эндовазальной лазерной облитерации на различных расстояниях от рабочей части световода *in vitro* при имитации сегмента вены.

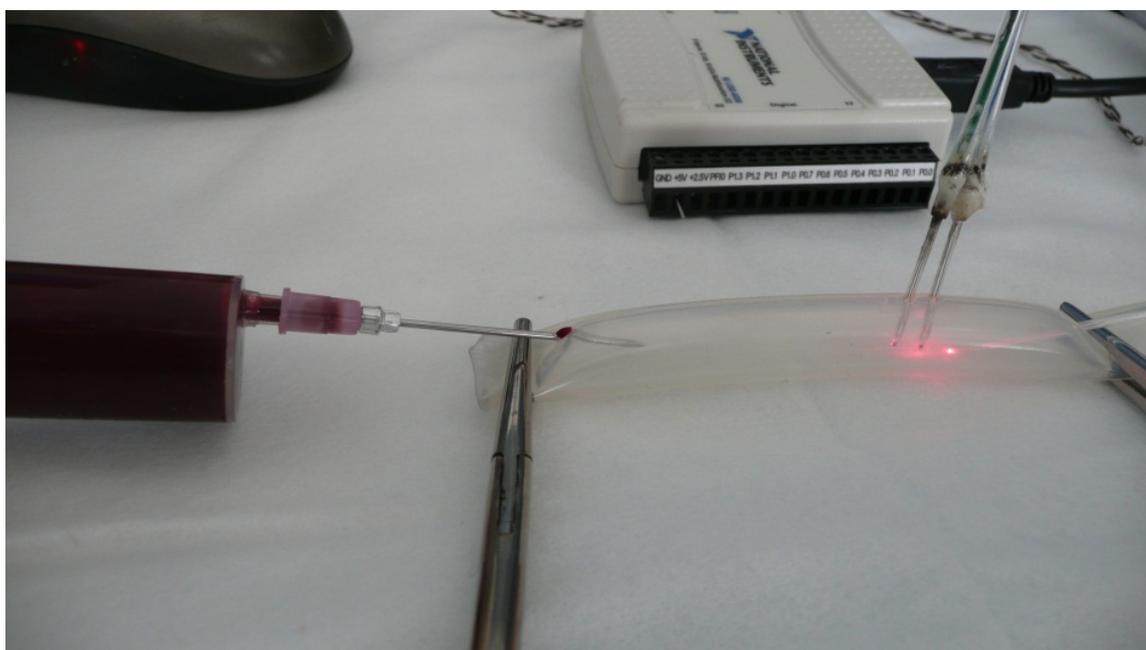


Рисунок 6. Модель сегмента вены для проверки результатов определения температурного профиля ЭВЛО в ограниченном объеме.

В общей сложности на три указанных энергетических режима при измерении температуры в 4 позициях по отношению к оси световода и при

использовании 4 различных серий импульсов проведено 48 основных и 25 контрольных замеров температуры. Выполнено 4 измерения в дополнительной серии по оценке влияния на температурный профиль продолжительности паузы между импульсами, 6 измерений температуры в модели вены.

3 серия. Моделирование ЭВЛО на сегментах вен (с последующим гистологическим исследованием).

Для моделирования изготовлен экспериментальный стенд, в котором закрепляли сегменты больших подкожных вен, удаленных во время флебэктомии (рисунок 7). Были сформированы 8 сегментов длиной 4 см и диаметром около 6 мм. Адвентиция отсутствовала во всех случаях. Исследование проводили непосредственно после удаления вены без ее фиксации консервантами. Сегменты вен наполнялись кровью, в просвет вводился световод, после чего выполнялась эндовазальная лазерная облитерация исследуемого фрагмента вены в определенном энергетическом режиме.

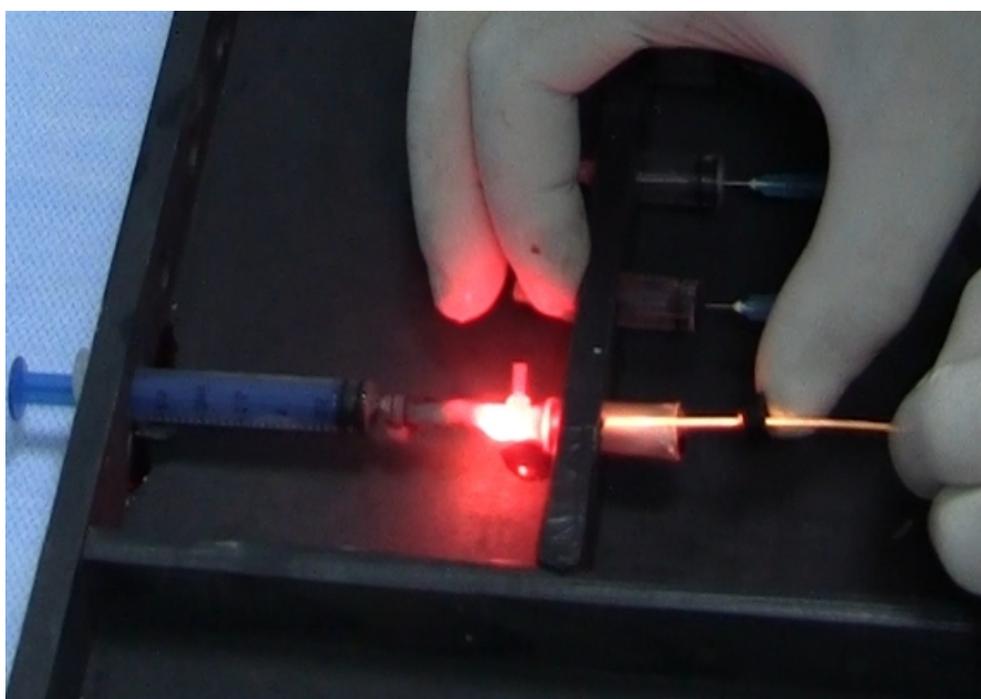


Рисунок 7. Моделирование ЭВЛО в сегменте вены на стенде.

Использовали следующие режимы лазерного воздействия:

1. Н-лазер, 60 Дж/см, световод с «торцевым» излучением (bare-tip);
2. Н-лазер, 100 Дж/см, световод с «торцевым» излучением (bare-tip);
3. Н-лазер, 60 Дж/см, световод с радиальным излучением;
4. Н-лазер, 100 Дж/см, световод с радиальным излучением;
5. W-лазер, 60 Дж/см, световод с «торцевым» излучением (bare-tip);
6. W-лазер, 100 Дж/см, световод с «торцевым» излучением (bare-tip);
7. W-лазер, 60 Дж/см, световод с радиальным излучением;
8. W-лазер, 100 Дж/см, световод с радиальным излучением;

Выполнено гистологическое исследование сегментов вен, подвергшихся воздействию. При проведении гистологического исследования и формировании заключения гистолог не был осведомлен о режиме воздействия на конкретный образец. Описание гистологических препаратов для наглядности представления результатов переведено в балльную систему.

4 серия. Оценка изолирующих свойств крови в отношении лазерного излучения 970 нм и 1470 нм.

Определяли, возможно ли повреждающее действие непосредственно лазерным излучением 970 нм и 1470 нм при наличии в просвете сосуда крови, или лазерное излучение может воздействовать на венозную стенку только после выпаривания крови. Схема установки для проведения эксперимента представлена на рисунке 8. В качестве тестового материала использовали пластину легкоплавкого пластика черного цвета (для снижения отражения излучения). Измеряли время появления перфорации в пластике при различной толщине слоя воды и крови.

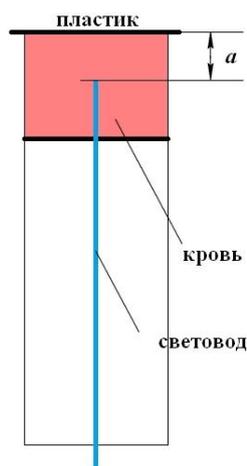


Рисунок 8. Схема установки для оценки абсорбционных свойств крови в отношении излучения 970 нм и 1470 нм; а- изолирующий слой воды или крови.

2.3. Материалы и методы ретроспективной клинической оценки различных энергетических режимов применения ЭВЛО

По характеру данный анализ является ретроспективным продольным когортным. Материалы исследования представлены в соответствии с рекомендациями для наблюдательных исследований STROBE [102]. Ретроспективно проанализированы данные 257 пациентов, прошедших лечение по поводу ВБ с применением ЭВЛО БПВ на базе сосудистых отделений трех специализированных сосудистых клиник Санкт-Петербурга в период с января 2010 г по май 2011 г.

Критерии включения в анализ: наличие документации, соответствующей заданным критериям оценки, класс С2 и С3 по СЕАР. Диагноз верифицирован с помощью ультразвукового дуплексного сканирования. Критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология, ожирение II-III ст. (индекс массы тела (ИМТ) более 35), недостаточный вес (индекс массы тела менее 18,5), тромбоз любой локализации в анамнезе, доказанная тромбофилия, проведение вмешательства одновременно на 2-х нижних конечностях, ранее перенесенное хирургическое вмешательство на оперируемой нижней конечности, минифлебэктомия на бедре, отсутствие окклюзии несостоятельной вены на 1 сутки, использование световода

с радиальным типом эмиссии излучения (ввиду малочисленности). За счет критерия включения по классификации CEAP обеспечена стратификация пациентов по тяжести заболевания, за счет исключения пациентов с ожирением и дефицитом веса – по ИМТ.

Исследуемые разделены на две группы. Группу Н составили 135 пациентов, где применялись лазеры фирмы «Милон-Лахта» с длиной волны 970нм. В группе W у 122 пациентов применены лазеры того же производителя с длиной волны 1470 нм и 1560 нм. Диаметр несостоятельной вены измерялся в 1 см от сафено-фemorального соустья.

Описание вмешательства.

Всем пациентам выполнена процедура эндовенозной лазерной облитерации, включающая следующие этапы. Перед процедурой производилась кожная маркировка несостоятельных подкожных вен под ультразвуковым контролем. Пункция выполнялась в дистальной точке венозного рефлюкса в верхней трети голени. Конец оптоволокну позиционировался в 0,5-1,0 см от сафено-фemorального соустья. Тумесцентная анестезия производилась под контролем УЗИ. В качестве анестетика применялись S.Naropin 0,05% или S.Lidocain 0,1% в объеме 10,0 мл на 1 см длины вены. У всех пациентов ЭВЛО несостоятельного сегмента БПВ дополнена минифлебэктомией варикозно измененных подкожных вен на голени с помощью крючков Oesch. Антибиотикопрофилактика и антикоагуляция не назначались. Режим лазерной облитерации: продолжительность импульса 1000 мс, интервала - 10 мс. Мощность излучения составила 8-22 Вт для Н лазеров, 6-12 Вт для W лазеров. Скорость мануальной экстракции оптоволокну 0,1-0,2 см/сек. Вариации ЛПЭ составили соответственно – 40-220 Дж/см и 30-120 Дж/см. Используются одноразовые зачищенные в дистальной части световоды с торцевой эмиссией. Примененные значения ЛПЭ представлены в таблице 3.

Оценка результатов. В основу исследования заложена комбинированная конечная точка, включающая три компонента. В качестве компонентов выбраны два наиболее клинически значимых и частых негативных проявления

проведенного вмешательства - боль и экхимозы, а так же анатомическая конечная точка, характеризующая эффективность вмешательства – частота реканализации большой подкожной вены (БПВ) в средней трети бедра. Уровень боли оценивался в проекции БПВ на бедре на 1 сутки после операции по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале (0 – отсутствие боли, 10 – нестерпимая боль, ранговая шкала). Площадь экхимозов в проекции БПВ на бедре измерялась в см² на 1 сутки после процедуры с применением размеченной прозрачной полиэтиленовой пленки (шкала отношений).

Таблица 3. Показатели линейной плотности энергии в зависимости от мощности излучения и скорости экстракции оптоволоконна.

	Скорость экстракции световода, см/сек	
	0,1	0,2
Мощность, Вт	Линейная плотность энергии, Дж/см	
6	60	30
7	70	35
8	80	40
9	90	45
10	100	50
11	110	55
12	120	60
13	130	65
14	140	70
15	150	75
16	160	80
17	170	85
18	180	90
19	190	95
20	200	100
21	210	105
22	220	110

Анатомический результат вмешательства, соответствующий наличию или отсутствию реканализации БПВ в средней трети бедра, верифицировался через 1 год после процедуры при контрольном дуплексном сканировании. Отсутствие

реканализации обозначено переменной N, наличие таковой – R (номинальная шкала). Учитывая наличие разных типов статистических шкал, для корректной интерпретации данных построены ранговые шкалы с дополнительными обозначениями (таблица 4).

Таким образом, комбинированная конечная точка позволяет описать восемь исходов вмешательства с различным сочетанием компонент: боль, экхимоз, облитерация.

Таблица 4. Построение ранговых шкал для интерпретации компонент, отображающих негативные эффекты.

Переменная	Ранг	Диапазон
Экхимоз	N	От 0 до 20 см ² (минимальный размер, «малый экхимоз»)
	S	Более 20 см ² (большой размер, «большой экхимоз»)
Боль в первый день	M	Меньше трех (минимальные болевые ощущения, «слабая боль»)
	S	Больше, либо равна трем (значимые болевые ощущения, «сильная боль»)

Возможные исходы эндовазальной лазерной облитерации по комбинированной конечной точке представлены в табл. 5.

Таблица 5. Возможные комбинации компонент в комбинированной конечной точке (возможные исходы вмешательства).

№	Исход	Комбинация компонент	Оценка результата
---	-------	----------------------	-------------------

Продолжение табл. 5.

1	MNN	Боль<3, экхимоз<20см ² , реканализации нет	Лучший
2	MNR	Боль<3, экхимоз<20см ² , реканализация есть	Неудовлетворительный
3	MSN	Боль<3, экхимоз>20см ² , реканализации нет	Удовлетворительный
4	MSR	Боль<3, экхимоз>20см ² , реканализация есть	Неудовлетворительный
5	SNN	Боль≥3, экхимоз<20см ² , реканализации нет	Неудовлетворительный
6	SNR	Боль≥3, экхимоз<20см ² , реканализация есть	Неудовлетворительный
7	SSN	Боль≥3, экхимоз>20см ² , реканализации нет	Неудовлетворительный
8	SSR	Боль≥3, экхимоз>20см ² , реканализация есть	Худший

Таблица 6. Модификация исходов по комбинированной конечной точке.

№	Исход	Комбинация компонент	Оценка результата
1	MNN	Боль<3, экхимоз<20см ² , реканализации нет	Лучший
2	MNR, MSN, MSR, SNN, SNR, SSN, SSR		Не лучший

Все исходы с реканализацией или выраженной болью в послеоперационном периоде расценены как неудовлетворительные. Удовлетворительным признан результат со слабо выраженным болевым синдромом, отсутствием реканализации несостоятельной вены, но обширными экхимозами. Лучший исход определяется комбинацией низкого уровня боли, отсутствия реканализации облитерированной вены и малой распространенностью экхимозов.

Совокупность пролеченных с применением ЭВЛО пациентов была разделена на две группы в зависимости от длины волны лазерного излучения. Анализ исходов в указанных группах проводился отдельно. Возможные 8 вариантов исхода были реорганизованы в два: «лучший» (комбинация MNN) и любой иной, «не лучший» (включая удовлетворительный, неудовлетворительный и худший исходы) (Табл. 6). Оптимальный энергетический режим (интервал ЛПЭ)

и ограничения по диаметру облитерируемой вены определялись по достижению лучшего исхода вмешательства (исход MNN, соответствующий комбинации низкой боли, малой площади экхимозов и отсутствии реканализации через 1 год). Корреляционный анализ проводился по всему массиву данных.

2.4. Материалы и методы проспективного сравнительного анализа РЧО и ЭВЛО

Анализ по своему типу является проспективным, сравнительным, когортным. Материалы данной части исследования представлены в соответствии с рекомендациями по представлению результатов нерандомизированных исследований TREND [92]. С 09.2009 по 08.2010 лечению подверглись 192 неотобранных пациента старше 18 лет с подтвержденной первичной несостоятельностью большой подкожной вены класса C2, C3 по CEAP на одной из конечностей. За счет критерия включения по классификации CEAP обеспечена стратификация пациентов по тяжести заболевания. Ультразвуковым признаком несостоятельности принята продолжительность рефлюкса по БПВ в положении стоя при дистальной компрессионной пробе более 0,5 сек. Выполнено 108 РЧО и 84 ЭВЛО 1470 нм. Критерии исключения: перенесенный тромбофлебит или любые вмешательства на несостоятельной вене в прошлом, перенесенный тромбоз глубоких вен, прием антикоагулянтов, текущий злокачественный процесс, доказанная тромбофилия, минифлебэктомия на бедре, беременность, наличие приустьевого аневризматического расширения БПВ, инородные (для обеспечения контроля в регламентированные сроки).

Лечение: оба вида вмешательства выполнялись через пункционный доступ в дистальной точке рефлюкса по БПВ под тумесцентной анестезией (300 – 400 мл S.Lidocaini 0,05%) при постоянном ультразвуковом контроле. Конец катетера или световода устанавливался в 0.5-1.0 см от СФС, в основном сразу дистальнее v. epigastrica superficialis. Радиочастотная облитерация проводилась с помощью катетера последней генерации ClosureFAST в автоматическом режиме с

поддержанием температуры катетера 120°C на протяжении 20 секундного цикла. В проксимальном сегменте выполнялось 2 цикла воздействия, далее, в дистальном направлении, по одному циклу на каждый 7-ми сантиметровой сегмент в соответствии с инструкцией производителя. ЭВЛО проводилась на длине волны 1470 нм. в непрерывном режиме на мощности 12Вт с поддержанием линейной плотности энергии в интервале 60 – 80 Дж/см. с помощью зачищенного световода с торцевой эмиссией. Тракция световода осуществлялась вручную. Оба вида вмешательства у всех пациентов дополнялись удалением варикозно измененных подкожных притоков с помощью крючков Oesch, в некоторых случаях проколы ушиты мононитью из полипропилена 5/0. Рутинно антибиотики или антикоагулянты не назначались. В послеоперационном периоде назначался парацетамол 0.5г до 4х раз в сутки или ибупрофен 0.4 до 3 раз в сутки с рекомендацией приема только при появлении болей. После операции на конечность накладывался бандаж с валиком для эксцентрической компрессии в проекции несостоятельной вены и одевался компрессионный трикотаж 2 класса компрессии. Пациенты активизировались непосредственно после операции. Круглосуточная компрессия осуществлялась в течение 24 часов после операции, ношение компрессионного трикотажа рекомендовалось в дневное время на период в 2 недели.

Режим наблюдения, оценка результатов. *Первичная конечная точка исследования:* интенсивность боли в бедренном сегменте на первые сутки после операции по 10-ти балльной цифровой рейтинговой шкале. Шкала градуирована от «0» (нет боли) до «10» (максимально возможная боль). Боль оценивалась в бедренном сегменте (зона проведения эндоваскулярного вмешательства), чтобы нивелировать влияние на оценку боли выполненной флебэктомии притоков. *Вторичные конечные точки:* 1) частота абляции (фиброзной трансформации)/ облитерации/ реканализации несостоятельной вены на уровне середины бедра при сроке в 1 год по результатам ультразвукового исследования. Под абляцией (фиброзной трансформацией) подразумевалось отсутствие вены при ультразвуковом исследовании, под облитерацией – сохранение вены при

отсутствии кровотока, под реканализацией – определяемый кровоток при компрессионных пробах. Дополнительно регистрировались послеоперационные осложнения.

Контрольные осмотры с дуплексным сканированием выполнены в сроки 24 часа, 1-3 мес. и 1 год после операции. Анкетирование по CIVIQ2 и VCSS проведено до лечения и при сроке 1 год после вмешательства. В контрольные сроки осмотрены все пациенты. При реканализации, выявленной на промежуточных осмотрах, коррекция не проводилась. Для регистрации результатов лечения разработана специальная анкета (Приложение 2). При регистрации технического (анатомического) результата были выделены следующие параметры: достигнута окклюзия/абляция, протяженность и локализация сегмента с отсутствием облитерации или наличием реканализации, наличие и продолжительность рефлюкса в «открытом» сегменте, рефлюкс в приустьевых притоках. При регистрации клинического результата заново определялись значения по CEAP, VCSS, CIVIQ2.

2.5. Оценка эффективности и безопасности эндоваскулярной облитерации магистральных подкожных вен

Для сравнения эффективности и безопасности эндоваскулярных методов и классического удаления магистральных подкожных вен использован материал ретроспективного сравнения различных энергетических режимов применения ЭВЛО и проспективного сравнения ЭВЛО и РЧО, описанный выше, а так же данные проспективного нерандомизированное сравнения РЧО и традиционной флебэктомии, результаты которого доложены на конференции АФР 2012 года. В качестве критерия эффективности выбрана анатомическая конечная точка. Для эндовазальных методов благоприятным исходом считали наступление облитерации или абляции (фиброзной трансформации) несостоятельной вены, неблагоприятным – реканализацию просвета. Для традиционной флебэктомии неблагоприятным исходом считали обнаружение резидуального сегмента БПВ на

бедре. Во всех случаях исходы оценивались при сроке в 1 год после проведения вмешательства. Для оценки безопасности проводился мониторинг развития осложнений и их регистрация в соответствующем разделе оригинальной анкеты для регистрации результатов вмешательства. В анализ не включены осложнения, ассоциированные с выполнением стандартной для всех операций процедурой – минифлебэктомией варикозно измененных притоков на голени. Для оценки результатов сформирована сводная таблица частот исходов и частот наступления осложнений. Статистический анализ проведен по таблицам сопряженностей с применением критерия Хи-квадрат.

2.6. Статистический анализ.

Для расчетов использован статистический программный пакет «Statistica 6», StatSoft Inc. и программный пакет KNIME (The Konstanz Information Miner), KNIME Desktop, версия 2.01.

2.6.1. Статистическая обработка результатов ретроспективной клинической оценки энергетических режимов применения ЭВЛО

Для расчетов использован статистический программный пакет KNIME (The Konstanz Information Miner), KNIME Desktop, версия 2.01 [93, 103]. При сравнении независимых (несвязанных) групп использованы методы непараметрической статистики: для сравнения групп по возрасту и диаметрам вен - критерий Манна-Уитни, по полу – критерий χ^2 . Определение и сравнение частот исходов лечения проведено с применением таблицы сопряженности по критерию χ^2 .

Оценка достаточности выборки для статистического анализа проведена по различию частот лучшего результата лечения в группах «Н» и «W», соответствующего событию MNN. Применена номограмма Альтмана при уровне значимости $p=0,05$. Проверка теории независимости данных проведена на основании теста χ^2 и таблиц сопряженности. В корреляционный анализ с проверкой гипотезы о независимости данных включены 6 факторов, предположительно влияющих на результат лечения, и исход лечения в виде комбинированной конечной точки. Определены типы статистических шкал.

Влияющие факторы: *возраст пациента*, деление на группы согласно классификации ВОЗ (ранговая шкала); *пол* (номинальная шкала); *учреждение*, в котором проводилось лечение (кодировано, номинальная шкала); *длина волны* лазерного излучения (кодирована как «Н» (970 нм) или «W» (1470 нм, 1560 нм), номинальная шкала); *диаметр вены* (шкала отношений и ранговая шкала); *линейная плотность энергии* (шкала отношений и ранговая шкала).

Исходы лечения - комбинированная конечная точка (номинальная шкала). Корреляционный анализ данных проведен с применением критериев Пирсона и Крамера. Оба критерия применяются для выявления линейных связей (критерий Пирсона для числовых данных в виде шкалы отношений, Крамера для рангов и номинальных шкал).

Определение границ значений влияющих факторов, при которых реализуется наилучший исход и остальные варианты исходов, проведено путем анализа диаграмм рассеяния.

2.6.2. Статистическая обработка результатов проспективного клинического сравнения РЧО и ЭВЛО

При анализе использованы методы непараметрической статистики: критерий Манна-Уитни для несвязанных и Вилкоксона для связанных групп. Расчет объема выборки исследования, необходимого для достижения требуемой мощности, выполнен по первичной конечной точке. Для предварительной оценки клинического различия проведено пилотное исследование. Анализ результатов по первичной конечной точке (уровень боли в бедре на 1 сутки после операции) проведен с помощью U критерия Манна-Уитни. Анализ результатов по вторичным конечным точкам в виде таблицы сопряженности выполнен по критерию Хи-квадрат. Отдельно рассчитан относительный риск наступления неблагоприятного технического исхода (реканализации) между группой РЧО и группой ЭВЛО. Динамика качества жизни по опроснику CIVIQ2 и динамика степени тяжести заболевания по шкале VCSS при сроке в 1 год оценены с помощью критерия Вилкоксона. Сравнительная оценка изменений показателей качества жизни и тяжести заболевания между группами в течение срока

наблюдения проведена с помощью критерия Манна-Уитни. Изменения клинических показателей определены как разность (дельта) исходных значений и значений через год после вмешательства.

2.6.3. Статистическая обработка результатов сравнения эффективности и безопасности эффективности и безопасности эндоваскулярных методов устранения несостоятельных магистральных поверхностных вен и флебэктомии.

Для сравнения частот исходов вмешательств и частот развития осложнений использованы таблицы сопряженностей и критерий Хи-квадрат.

ГЛАВА 3. IN VITRO СРАВНЕНИЕ ЛАЗЕРОВ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 970 НМ. И 1470 НМ. ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЭНДОВАЗАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ ВЕН

Цель данного этапа исследования: на основании определения температуры на доступных расстояниях от рабочей части световода, гистологической оценки характера повреждения венозной стенки при применении различных характеристик лазерного излучения *in vitro* уточнить механизмы и сравнить эффективность воздействия на венозную стенку лазеров с длиной волны 970 нм и 1470 нм. Эти длины волн лазерного излучения наиболее часто применяются для проведения эндовенозной термооблитерации.

При проведении экспериментальной части исследования мы хотели получить ответы на несколько вопросов:

- возможна ли бесконтактная карбонизация и перфорация стенки вены;
- возможно ли температурное повреждение венозной стенки не по оси световода, то есть за счет разогретых крови и газа в просвете сосуда;
- как зависит температура у среза световода от длины волны лазерного излучения (при использовании наиболее распространенных режимов для лазеров 1470 нм и 970 нм);
- как зависит температура у среза световода от энергетического режима лазерного излучения (1470 нм и 970 нм);
- насколько близки температурные режимы при использовании лазеров с длиной волны 970 нм на мощности 24 Вт и 1470 нм на мощности 15 Вт.;
- как зависит температура в зоне воздействия от количества импульсов (ответ на этот вопрос позволяет прогнозировать зависимость равномерности повреждения венозной стенки от характера воздействия – импульсное или непрерывное);

- как зависит температура в зоне воздействия от продолжительности паузы между импульсами; имеет ли продолжительность паузы значение для равномерности повреждения венозной стенки;

1 серия.

Во всех измерениях зарегистрировали быстрый, в пределах 0.2 секунды, подъем температуры на первом термодатчике до значений 170°C – 200°C с последующим поддержанием ее в интервале 150°C - 200°C в течение всего времени проведения процедуры. Температура на датчике №2 держалась в интервале 60°C - 80°C и никогда не достигала значений карбонизации. Температура на датчике №3 оставалась во время процедуры в интервале 35°C - 55°C. По описанному алгоритму проведены измерения для трех режимов лазерной облитерации, описанных в разделе «материалы и методы». Результаты измерений представлены в сводной таблице (таблица 6).

Таблица 6. Показания термодатчиков (температурные интервалы) на различном расстоянии по оси световода для лазеров 970 нм и 1470 нм при различных энергетических режимах.

0*	1 импульс (пиковое значение, °C)			2 импульса (интервал, °C)			3 импульса (интервал, °C)			Серия импульсов (>10) (интервал, °C)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Режим***												
S1**	200	110	180	140	100	130	180	110	170	220	130	200
				-	-	-	-	-	-	-	-	-
				190	130	170	200	130	200	250	140	220
S2	85	70	85	60 - 80	40 - 55	50 - 70	50 - 80	45 - 60	50 - 70	60 - 85	40 - 60	50 - 75

Продолжение таблицы 6.

0*	1 импульс (пиковое значение, °C)			2 импульса (интервал, °C)			3 импульса (интервал, °C)			Серия импульсов (>10) (интервал, °C)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
S3	55	40	40	35 - 50	< 35	35 - 40	35 - 55	< 35	35 - 45	40 - 55	< 35	35 - 45

Примечания. *отклонение датчиков от оси световода в градусах. **S1, S2, S3 - датчики 1,2 и 3. *** 1 режим. 970 нм. Мощность 24 Вт, импульс 900 мс, интервал между импульсами 100 мс. Энергия импульса 21.6 Дж. 2 режим. 970 нм. Мощность 15 Вт, импульс 900 мс, интервал между импульсами 100 мс. Энергия импульса 13.5 Дж. 3 режим. 1470 нм. Мощность 15 Вт, импульс 900 мс, интервал между импульсами 100 мс. Энергия импульса 13.5 Дж.

2 серия.

Провели измерения для трех режимов ЭВЛО, использованных в 1 серии. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7. Показания термодатчиков (температурные интервалы) при их смещении относительно оси световода для лазеров 970 нм и 1470 нм при различных энергетических режимах.

30 *	1 импульс (пиковое значение, °C)			2 импульса (среднее значение, °C)			3 импульса (среднее значение, °C)			Серия импульсов (>10) (среднее значение, °C)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
S1	80	54	62	100	68	82	110	88	100	110	90	100

Продолжение таблицы 7.

30 *	1 импульс (пиковое значение, °C)			2 импульса (среднее значение, °C)			3 импульса (среднее значение, °C)			Серия импульсов (>10) (среднее значение, °C)		
Режим	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
S2	34	32	32	36 - 38								
S3	Повышение температуры не зарегистрировано											
90 *	1 импульс			2 импульса			3 импульса			Серия импульсов		
Режим	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
S1	40	30	34	38	30	38	40	30	36	42	32	38
S2	Температура не превышала 30°C											
S3	Повышение температуры не зарегистрировано											
150*	1 импульс			2 импульса			3 импульса			Серия импульсов		
Режим	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
S1	Температура не превышала 32°C											
S2	Повышение температуры не зарегистрировано											
S3	Повышение температуры не зарегистрировано											

Примечания. * отклонение датчиков от оси световода в градусах. **S1, S2, S3 - датчики 1,2 и 3.

Таким образом, установлено:

- даже на минимальном удалении от световода (1 мм) температура никогда не достигала значений карбонизации. Это говорит о том, что бесконтактной перфорации стенки вены практически невозможна;

- при использовании лазера с длиной волны как 970 нм, так и 1470 нм имеет место не прямое повреждение венозной стенки разогретой кровью и ее газообразными продуктами;

- температурный профиль у среза световода не зависел существенно от длины волны лазерного излучения, что говорит о близких параметрах поглощения кровью света как с длиной волны 970 нм, так и 1470 нм;

- во 2-м режиме значения температуры во всех точках измерения были существенно ниже, чем в 1 режиме. Результаты отражают зависимость температуры при проведении ЭВЛО от количества поданной в зону воздействия энергии. Вместе с тем, во 3-м режиме получены промежуточные значения температуры (по отношению к режимам 1 и 2). Косвенно это говорит о несколько меньшей проникающей способности «водного» лазера в крови. Вместе с тем, эти результаты наглядно демонстрируют отсутствие принципиальных различий в воздействии на кровь лазеров с длиной волны 970 нм и 1470 нм;

- даже при длительном воздействии температура, регистрируемая датчиком, стабилизировалась после достижения некоторого значения. При этом на расстоянии 4 мм от среза световода перпендикулярно к его оси, температура никогда не превышала 30°C. Таким образом, увеличение продолжительности воздействия не приводит к неограниченному росту температуры. Полученные данные убедительно доказывают, что за счет увеличения времени экспозиции и снижения энергии воздействия возможен подбор энергетического режима, исключающего карбонизацию и перфорации стенки вены;

Графическое отображение изотерм, полученных в эксперименте, дает представление о распределении тепловой энергии вокруг торца световода в крови (рисунок 9).

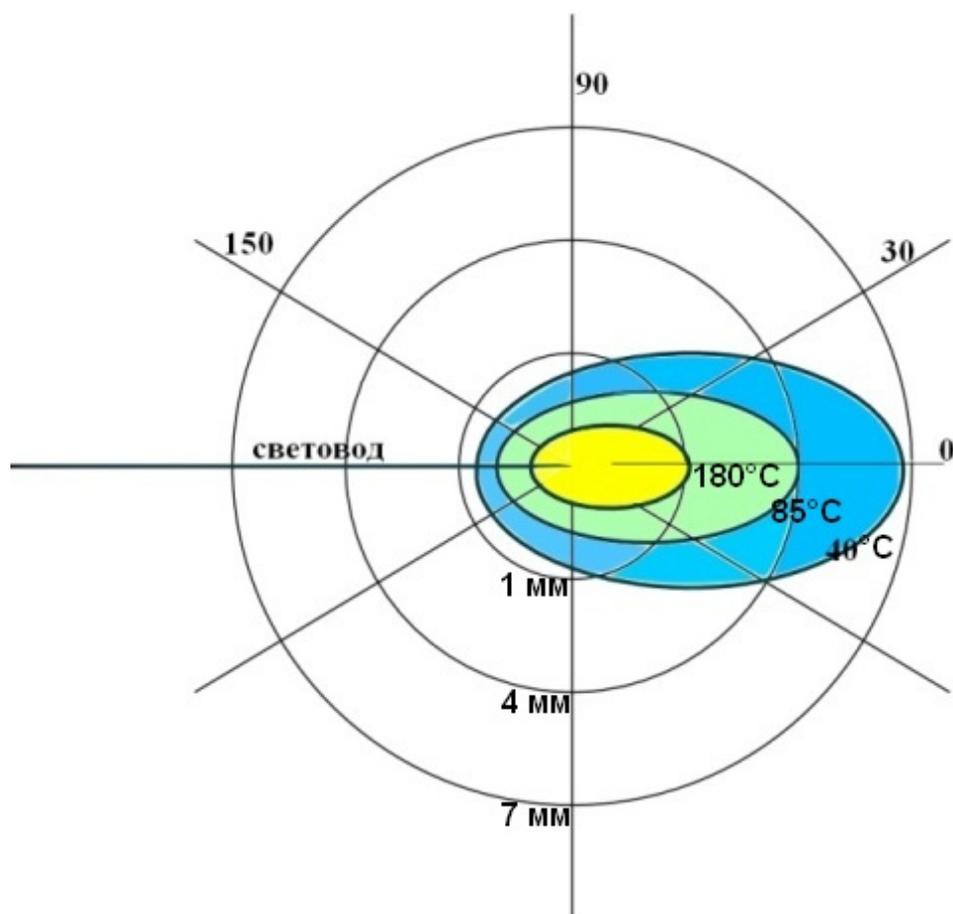


Рисунок 9. Изотермы 40°C, 85°C, 180°C при моделировании ЭВЛО в режиме: 1470 нм. Мощность 15 Вт, импульс 900 мс, интервал между импульсами 100 мс. Энергия импульса 13.5 Дж.

Изменение паузы между импульсами в пределах 10–100 мс не отразилось на температурном профиле. Увеличение паузы не привело к появлению температурных «провалов» в кривой температуры, а укорочение паузы - к перегреву. Как видно, равномерность повреждения венозной стенки зависит не столько от режима излучения (импульсный или непрерывный), сколько от равномерности извлечения световода во время ЭВЛО.

3 серия.

Использовали следующие режимы лазерного воздействия:

1. Н-лазер, 60 Дж/см, световод с «торцевым» излучением (bare-tip);
2. Н-лазер, 100 Дж/см, световод с «торцевым» излучением (bare-tip);
3. Н-лазер, 60 Дж/см, световод с радиальным излучением;

4. N-лазер, 100 Дж/см, световод с радиальным излучением;
5. W-лазер, 60 Дж/см, световод с «торцевым» излучением (bare-tip);
6. W-лазер, 100 Дж/см, световод с «торцевым» излучением (bare-tip);
7. W-лазер, 60 Дж/см, световод с радиальным излучением;
8. W-лазер, 100 Дж/см, световод с радиальным излучением;

Визуально карбонизация с последующей сгоранием и vaporизацией углерода отмечена во всех случаях, за исключением 1 и 7. Очевидно, что высокие значения энергии приводят к появлению эффекта карбонизации (а значит и к появлению во время ЭВЛО сверхвысоких температур) при использовании лазеров любой длины волны и световодов как торцевого, так и радиального типа. Только существенное снижение энергии позволило избежать в некоторых опытах появления карбонизации.

Выполнено гистологическое исследование сегментов вен, подвергшихся воздействию. При проведении гистологического исследования и формировании заключения гистолог не был осведомлен о режиме воздействия на конкретный образец. Описание гистологических препаратов для наглядности представления результатов переведено в балльную систему. Результаты гистологического исследования приведены в таблице 8.

Таблица 8. Результаты гистологического исследования сегментов большой подкожной вены после моделирования эндовазальной лазерной облитерации *in vitro*.

№ образца ¹	Просвет сосуда ²	Эндотелий ³	Субэндотелиальный слой ⁴	Циркулярный средний гладкомышечный слой ⁵	Продольный внутренний гладкомышечный слой ⁶
1	+	++	+++	++	++
2	0	+	0	0	0

Продолжение таблицы 8.

№ образца ¹	Просвет сосуда ²	Эндотелий ³	Субэндотелиальный слой ⁴	Циркулярный средний гладкомышечный слой ⁵	Продольный внутренний гладкомышечный слой ⁶
3	0	+	+	0	0
4	0	+++	+	+	+
5	+	++	+++	++	++
6	0	+	++	0	0
7	0	+	0	0	0
8	+/-	++	+	0	0

Примечания.

1. Номер образца соответствует порядковому номеру изучаемого режима (см. выше).
2. Просвет сосуда: «+» наличие в просвете десквамированного некротизированного эндотелия; «+/-» наличие десквамированного неповрежденного эндотелия, «0» - просвет пустой или имеются форменные элементы крови.
3. Эндотелий: «+++» тотальный коагуляционный некроз; «++» очаговый коагуляционный некроз 40 – 50 % окружности сосуда; «+» очаговый коагуляционный некроз 10 – 30 % окружности сосуда; «0» изменений не найдено.
4. Субэндотелиальный слой: «+++» некроз; «++»очаговая фрагментация и лизис эластических структур; «+»отек и плазматическое пропитывание эластических структур; «0» изменений не найдено.
5. Циркулярный и продольный гладкомышечные слои: «+++» очаговая фрагментация и лизис гладкомышечных волокон; «+»отек и дистрофические изменения; «0» изменений не найдено.

Анализ полученных результатов не выявил зависимости степени повреждения венозной стенки от длины волны излучения и характера его эмиссии (торцевая или радиальная) и линейной плотности энергии в интервале 60 – 100 Дж/см.

4 серия.

Излучение любой длины волны в любом из применяемых режимов опыте вызывало мгновенную перфорацию тестовой пластины с расстояния до 1 см. Водная прослойка не затрудняла перфорацию пластины при использовании «гемоглобинового» лазера (970 нм). Прослойка воды в 1 мм удлиняла время появления перфорации при использовании «водного» лазера до нескольких секунд. Появление перфорации, совпадало с выпариванием значительной части жидкости. При использовании в качестве наполнителя консервированной крови перфорация пластика через слой в 1.5 мм наступала не ранее, чем через 1 секунду, через слой в 3 мм – не ранее, чем через 2-3 секунды. Появление перфорации, совпадало с выпариванием значительной части крови. Эти результаты говорят о том, что кровь одинаково хорошо поглощает излучение с длиной волны 970 нм и 1470 нм. До выпаривания крови на пути лазерного луча непосредственное воздействие на венозную стенку невозможно вне зависимости от длины волны излучения.

Таким образом установлено, что основным параметром, влияющим на эффективность повреждения венозной стенки и вероятность ее перфорации при моделировании эндовазальной лазерной облитерации *in-vitro*, является линейная плотность энергии. При значениях ЛПЭ в 60 Дж/см и 100 Дж/см повреждение эндотелия венозной стенки имеет сходные характеристики. Сделан вывод о целесообразности снижения значений ЛПЭ для снижения частоты перфораций венозной стенки в клинической практике. Доказано, что длина волны, характер эмиссии и режим лазерного излучения имеют второстепенное значение. При импульсном режиме излучения с продолжительностью импульса 900 мс и паузы в

10 – 100 мс температурный профиль совпадает с таковым при непрерывном режиме.

ГЛАВА 4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ НА ДЛИНЕ ВОЛНЫ 970 НМ, 1470 НМ И 1560 НМ

С целью определения оптимальных режимов и границ применения эндовазальной лазерной облитерации ретроспективно проанализированы результаты клинического применения эндовазальной лазерной облитерации. Анализ подверглись данные 257 пациентов, прошедших лечение по поводу ВБ с применением ЭВЛО БПВ на базе сосудистых отделений трех специализированных сосудистых клиник Санкт-Петербурга в период с января 2010 г по май 2011 г. Так как все пациенты в период проведения исследования анкетировались с регистрацией технических и клинических особенностей заболевания и лечения, данный анализ обладает качествами продольного (проспективного). Для снижения вероятности систематической ошибки выделена когорта пациентов, соответствующая определенным критериям включения в анализ. Применение комбинированной конечной точки позволило объединить в одном исходе наиболее важные клинические и технические исходы вмешательства (облитерацию несостоятельной вены, уровень боли в послеоперационном периоде и распространенность экхимозов) и статистически достоверно их оценить.

Задачи:

- Определить и сравнить частоты возможных исходов ЭВЛО на основании комбинированной конечной точки.
- Оценить достаточность представленной выборки по частоте лучшего результата лечения.
- Выявить факторы, влияющие на результат процедуры.
- Определить границы значений влияющих факторов, при которых реализуется лучший исход лечения.

Характеристика участников.

Распределение пациентов согласно возрасту и полу представлены в таблице 9.

Таблица 9. Распределение исследуемых групп пациентов по полу и возрасту (классификация ВОЗ от 1963 г.).

Возраст	Группа, пол				Всего
	Н-лазер		W-лазер		
	м	ж	м	ж	
Молодой 18-29 лет	13	19	7	15	54
Зрелый 30-44 лет	8	23	8	37	76
Средний 45-59 лет	13	22	10	27	72
Пожилой и старческий ≥ 60 лет	10	27	6	12	55
Всего	44	91	31	91	257

Не выявлены различия между группами по возрасту ($U=7190$, $Z=0,46$, $p=0,65$), диаметрам вен ($U=7232$, $Z=-0,38$, $p=0,7$), полу ($p=0,21$). Для группы «W»-лазера медиана применявшейся ЛПЭ составила $Me = 87,5$ Дж/см (1 квартиль = 60, 3 Дж/см, 3 квартиль = 100 Дж/см), для группы «Н»-лазера $Me = 92,5$ Дж/см (1 квартиль = 70 Дж/см, 3 квартиль = 120 Дж/см). Различия статистически достоверны ($U=5980$, $Z=2,65$, $p=0,008$).

Определение и сравнение частот возможных исходов.

Определены частоты возможных исходов ЭВЛО по комбинированной конечной точке (таблица 10).

Таблица 10. Частоты различных исходов ЭВЛО по комбинированной конечной точке.

Группа Исход	Н абс./%	W абс./%	Итого абс./%	P
MNN	61/45,2	90/73,8	151/58,7	3,2 E-7

Продолжение таблицы 10.

Группа Исход	Н абс./%	W абс./%	Итого абс./%	P
MNR	2/1,5	2/1,6	4/1,6	3,2 E-7
MSN	7/5,2	15/12,3	22/8,6	
MSR	-	2/1,6	2/0,8	
SNN	11/8,1	-	11/4,3	
SNR	-	-	-	
SSN	44/32,6	8/6,6	52/20,2	
SSR	10/7,4	5/4,1	15/5,8	
Итого	135/100	122/100	257/100	

Наиболее частым в исследуемых группах был исход, обозначенный как MNR (болевые ощущения < 3 по ЦРШ, площадь экхимоза < 20см², отсутствие реканализации). В данном исследовании исход, соответствующий SNR (значимая боль, отсутствие экхимоза, наличие реканализации), не встречался.

Оценка достаточности выборки для статистического анализа проведена по частоте лучшего результата лечения (p), соответствующего MNR в группе «Н» и «W» и составила 0,45 и 0,73 соответственно. Оценка достаточности выборки внутри групп «Н» и «W» проведена по частотам наступления лучшего результата.

Стандартизованная разность (δ) вычислена по формуле: $\delta = \frac{|p_1 - p_2|}{\sqrt{\bar{p} \cdot (1 - \bar{p})}} =$

$$\frac{|0,45 - 0,74|}{\sqrt{\frac{0,45 + 0,74}{2} \cdot \left(1 - \frac{0,45 + 0,74}{2}\right)}} = 0,59. \text{ Применена номограмма Альтмана. Для}$$

достижения заданной мощности исследования в 95% и уровне значимости $p=0,05$ необходима выборка $n=150$. В данное исследование включено 257 пациентов, что обеспечивает заданную мощность.

Корреляционный анализ массива данных и проверка гипотезы о независимости данных.

Оценка достаточности выборки для корреляционного анализа проведена по формуле $N > 104 + m$, где m — количество независимых переменных. В нашем случае исследовано 7 переменных (шесть влияющих на результат факторов и исход вмешательства). Таким образом, количество наблюдений должно быть больше 111, что обеспечено имеющимся массивом данных [94]. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 11.

Таблица 11. Корреляционный анализ массива данных.

	λ (отн)	Учре жд (ном)	Пол (ном)	\emptyset (отн)	ЛПЭ (отн)	Возра ст (ранг)	КТ (Ном)
λ (отн)	1,000	0,150	0,064			0,207	0,438
Учрежд (ном)	0,150	1,000	0,043			0,167	0,152
Пол (ном)	0,064	0,043	1,000			0,176	0,178
\emptyset (отн)				1,000	0,603		
ЛПЭ (отн)				0,603	1,000		
Возраст (ранг)	0,207	0,167	0,176			1,000	0,198
КТ (Ном)	0,438	0,152	0,178			0,198	1,000

Примечания. λ – длина волны. \emptyset - диаметр вены. ЛПЭ – линейная плотность энергии. КТ – комбинированная конечная точка.

Выявлена линейная связь результата вмешательства по комбинированной конечной точке с длиной волны лазерного излучения на уровне средней силы

связи (линейный коэффициент корреляции $\text{corr} = 0,438$, значения коэффициента корреляции в интервале $0,3 - 0,7$ соответствуют умеренной или средней силе связи). Так же следует отметить линейную связь средней силы между ЛПЭ и диаметром несостоятельной вены ($\text{corr} = 0,603$). Для выявления возможных нелинейных связей результата вмешательства с входящими факторами проведена проверка гипотезы независимости данных (таблице 12).

Таблица 12. Проверка гипотезы независимости факторов, влияющих на результат вмешательства, и его исходов с применением критерия χ^2 .

	Факторы, влияющие на результат вмешательства					
	λ (ном.)	Учрежд (отн.)	Возраст (ВОЗ, ранг.)	Пол (ном.)	\emptyset (ранг.)	ЛПЭ (ранг.)
Значение р	3,2E-7	0,62	0,03	0,3	9,5E-32	1,23E-13

Примечания: λ – длина волны. \emptyset - диаметр вены. ЛПЭ – линейная плотность энергии. КТ – комбинированная конечная точка.

Темным фоном выделены ячейки, где тест χ^2 показывает значения $P < 0,05$. На данном уровне гипотеза о независимости данных не может быть отвергнута. Таким образом, подтверждается наличие нелинейных связей диаметра вены и ЛПЭ с результатом вмешательства. Так же, отмечается нелинейная связь возраста пациента с результатом ЭВЛО на уровне $p = 0,03$. Не установлена связь результата вмешательства с полом пациента и учреждением, в котором проводилось лечение.

Графический анализ данных

Для определения границ значений влияющих факторов проведен графический анализ данных. Возможные комбинации компонент

комбинированной конечной точки обозначены различными цветами и представлены в таблице 13.

Таблица 13. Цветовая кодировка возможных исходов ЭВЛО по комбинированной конечной точке.

Исход	Комбинация компонент	Оценка результата	Цветовой код
MNN	Боль < 3, эксхимоз < 20 см ² , реканализации нет	Лучший	
MNR	Боль < 3, эксхимоз < 20 см ² , реканализация есть	Неудовлетворительный	
MSN	Боль < 3, эксхимоз > 20 см ² , реканализации нет	Удовлетворительный	
MSR	Боль < 3, эксхимоз > 20 см ² , реканализация есть	Неудовлетворительный	
SNN	Боль ≥ 3, эксхимоз < 20 см ² , реканализации нет	Неудовлетворительный	
SNR	Боль ≥ 3, эксхимоз < 20 см ² , реканализация есть	Неудовлетворительный	Не встретился
SSN	Боль ≥ 3, эксхимоз > 20 см ² , реканализации нет	Неудовлетворительный	

SSR	Боль ≥ 3 , экхимоз $> 20 \text{ см}^2$, реканализация есть	Худший	
-----	--	--------	---

Диаграммы рассеяния результатов эндовазальной лазерной облитерации представлены на рисунках 10 и 11.

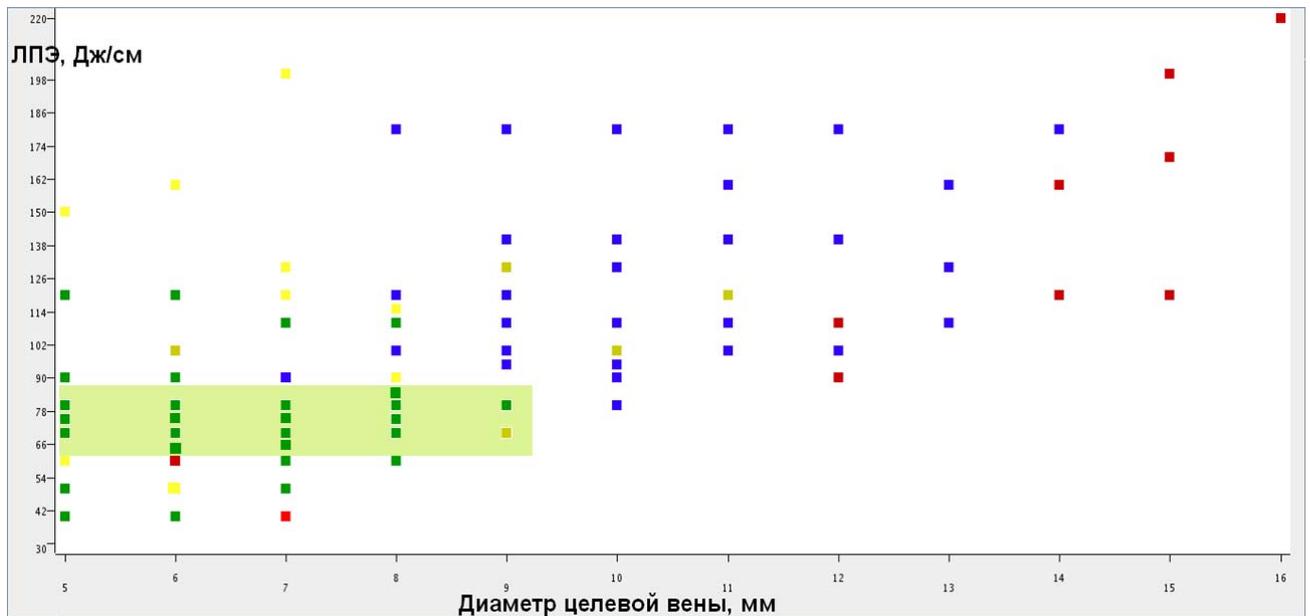


Рисунок 10. Диаграмма рассеяния результатов ЭВЛО по комбинированной конечной точке при применении «Н»-лазера.

Для «Н»-лазера наилучший результат (MNN, слабая боль/ малый экхимоз/ нет реканализации) получен только при проведении ЭВЛО вен диаметром до 9 мм. Совокупность таких результатов образует на диаграмме фигуру, близкую по форме к равнобедренному треугольнику, обращенному основанием к оси ЛПЭ. На венах малого диаметра от 5 до 7 мм оптимальные значения линейной плотности энергии от 40 до 120 Дж/см. В диапазоне диаметров вен 7-9 мм наблюдается выраженное сужение окна благоприятных значений ЛПЭ: 8мм – 60-110 Дж/см, 9 мм – 80 Дж/см. При использовании ЛПЭ больше 120 Дж/см на венах диаметром меньше 9 наблюдается преобладание результатов SNN (сильная боль/ малый

эксхимоз/ нет реканализации) и SSN (сильная боль/ большой эксхимоз/ реканализация). При снижении ЛПЭ меньше 60 Дж/см преобладают исходы MNR (слабая боль/ малый эксхимоз/ реканализация). Единичные случаи исхода, определенного как хороший (MSN - большой эксхимоз без боли и последующей реканализации) равномерно распределены в области диаграммы, ограниченной диаметрами несостоятельной вены 6-11 мм и значениями ЛПЭ 60-120 Дж/см. При проведении ЭВЛО вен диаметром от 9 мм до 13 мм в исходах появляется сочетание выраженной боли, больших эксхимозов и реканализации, что определяет худший результат (SSR). Данный вариант комбинированной точки определяет основную часть исходов при проведении процедуры при диаметре вен более 13 мм.

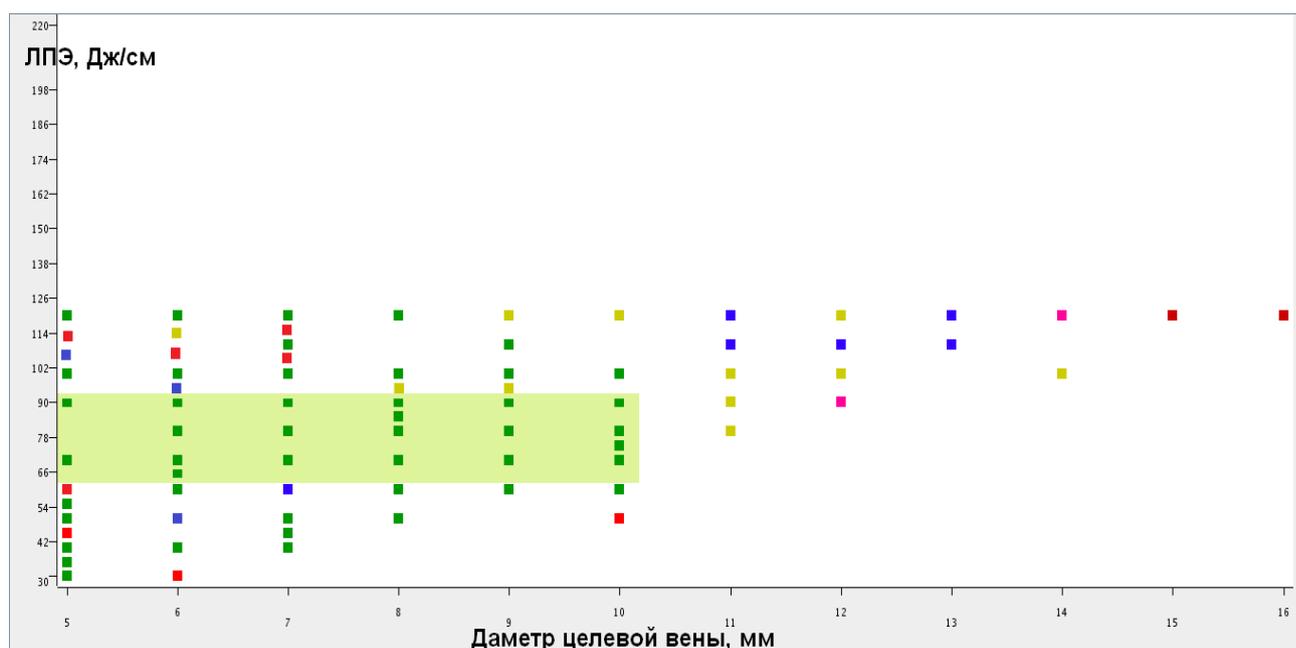


Рисунок 11. Диаграмма рассеяния результатов ЭВЛО по комбинированной конечной точке при применении «W»-лазера.

Для «W»-лазеров совокупность лучших результатов ((MNN, слабая боль/ малый эксхимоз/ нет реканализации) образует на диаграмме трапецию, основанием обращенную к оси ЛПЭ. Большее основание трапеции расположено по оси абсцисс на уровне, соответствующем диаметру вен в 5 мм. В этой области

оптимальные значения ЛПЭ 30-120 Дж/см вены. Меньшее основание трапеции соответствует проведению ЭВЛО вен диаметром 10 мм, оптимальные значения ЛПЭ 60-110 Дж/см.

На диаметрах вен от 5 до 10 мм при значениях ЛПЭ ниже трапеции, образованной MNN, отмечены реканализации, при минимальной боли и экхимозах, что соответствует событию MNR. Следует отметить, что максимальные значения ЛПЭ применяемые для W лазеров в нашем исследовании ограничены 120 Дж/см, вследствие фиксированной максимальной мощности применяемых лазеров 12 Вт при минимальной мануальной скорости экстракции оптоволоконна 1 мм/сек. При превышении ЛПЭ соответствующих значений трапеции все исходы определяются как MSN (малая боль, большой экхимоз, отсутствие реканализации).

При проведении ЭВЛО вен диаметром более 10 мм успешный результат (MNN) не наблюдается. Зарегистрировано 2 случая MSR (малая боль, большой экхимоз, реканализация). Сочетание сильной боли, большого экхимоза и наступившей реканализации (SSR) составляет большинство исходов проведения ЭВЛО вен диаметром более 13 мм.

Таким образом, установлены оптимальные режимы применения эндовазальной лазерной облитерации, позволяющие обеспечить достижение хороших и отличных исходов вмешательства как по техническому, так и по клиническим исходам. Оптимальные режимы ЭВЛО при длине волны 970 нм: диаметр несостоятельной вены до 8 мм, ЛПЭ – 60-80 Дж/см вены; при длине волны 1470 нм и 1560 нм - диаметр вены до 10 мм, ЛПЭ – 60-90 Дж/см. Выполнение ЭВЛО вен диаметром более 10 мм приводит к увеличению частоты неблагоприятного исхода.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ И УЛЬТРАЗВУКОВЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОЧАСТОТНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ И ЭНДОВАЗАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ 1470 НМ

Цель. Провести сравнение оптимизированной эндовазальной лазерной облитерации и радиочастотной облитерации в хирургическом лечении ВБ. Для оценки и сравнения эффективности ЭВЛО 1470 нм и сегментарной термооблитерации РЧО проведено проспективное нерандомизированное исследование. Анализ является проспективным с учетом проспективного характера наблюдения, заранее определенных для регистрации клинических исходов и предварительного расчета необходимого объема выборки. В ходе исследования пролечено 192 пациента на базе сосудистых отделений трех специализированных сосудистых клиник Санкт-Петербурга в период с сентября 2009 по август 2010 г.

Расчет объема выборки. Перед включением пациентов в исследование требуемый объем выборки был рассчитан по результатам пилотного исследования. Уровень боли на первые сутки после операции оценен у 10 пациентов после РЧО и 10 пациентов после ЭВЛО 1470 нм. Предварительный расчет объема выборки приведен в таблице 14.

Таблица 14. Предварительный расчет объема выборки исследования.

	Оценка объема выборки (Таблица объем выборки Два средних, t-критерий, независимые выборки H0: $\mu_1 = \mu_2$)
	Значение
Среднее совокупности μ_1	3,0000
Среднее совокупности μ_2	1,2000
SD совокупности (Sigma)	1,4100
Стандартизованный эффект (Es)	1,2766
Ошибка 1 рода (Alpha)	0,0500
Критическое значение t	2,0555
Требуемая мощность (P)	0,9000
Наблюдаемая мощность для требуемого N	0,9016
Требуемое N (по группам)	14,0000

Для достижения 90% мощности исследования при уровне ошибки первого рода в 5% на полученных данных требуемый объем выборки составил 14 пациентов. Для снижения вероятности ошибки стандартизованный эффект приведен к значению $E_s=0.5$, получен минимальный размер выборки в 81 участника исследования (таблица 15). Набор в группы продолжался до достижения порогового значения в меньшей группе.

Таблица 15. Окончательный расчет объема выборки исследования.

	Оценка объема выборки Два средних, t-критерий, независимые выборки, H0: $\mu_1 = \mu_2$
	Значение
Среднее совокупности μ_1	3,0000
Среднее совокупности μ_2	1,2000
SD совокупности (Sigma)	3,5000
Стандартизованный эффект (Es)	0,5143
Ошибка 1 рода (Alpha)	0,0500
Критическое значение t	1,9749
Требуемая мощность (P)	0,9000
Наблюдаемая мощность для требуемого N	0,9020
Требуемое N (по группам)	81,0000

Характеристика участников исследования.

На 192 конечностях проведено 108 РЧО и 84 ЭВЛО 1470 нм.

Группы пациентов не имели существенных различий по возрасту, полу, индексу массы тела и исходным показателям качества жизни по опроснику CIVIQ2; отмечено статистически значимое различие по диаметру

несостоятельных магистральных вен на уровне СФС и на уровне середины бедра, а так же по показателю шкалы тяжести заболеваний вен VCSS (таблица 16).

В обеих группах не зарегистрированы осложнения, потребовавшие дополнительных назначений или госпитализации. Отмечены локальные преходящие нарушения кожной чувствительности и кровоподтеки в проекции несостоятельной вены.

Таблица 16. Демографические характеристики участников исследования и исходные параметры по опросникам качества жизни и тяжести заболевания.

	РЧО (n=108)			ЭВЛО 1470 (n=84)			Значение p*
	Med	Q(0,25)	Q(0,75)	Med	Q(0,25)	Q(0,75)	
Возраст	46	37	55	51	35	61	0.7
Пол женский, n (%)	81 (75%)			60 (71.4%)			0.3
ИМТ	27	25	29	26	23	28	0.009
СФС, диаметр (мм)	13	11	15	10	8	11	<0.000 1
БПВ диаметр, ср 1/3 бедра (мм)	8	7	9	6	5	7	<0.000 1
VCSS	5	4	6	3	1.75	4	<0.000 1
CIVIQ 2	28	25	33.25	28	24	31.25	0.3
* χ^2 или тест Манна-Уитни Med – медиана, Q(0,25) – нижняя квартиль, Q(0,75) – верхняя квартиль							

Результаты по первичной конечной точке. Среднее значение (медиана) уровня боли в бедренном сегменте на первые сутки после операции в группе РЧО (Me = 1) было существенно меньше, чем в группе ЭВЛО (Me = 3), $U=2094,5$, $Z=6,39$, $p=0,0001$. Диаграмма размаха значений уровня боли представлена на рисунке 12.

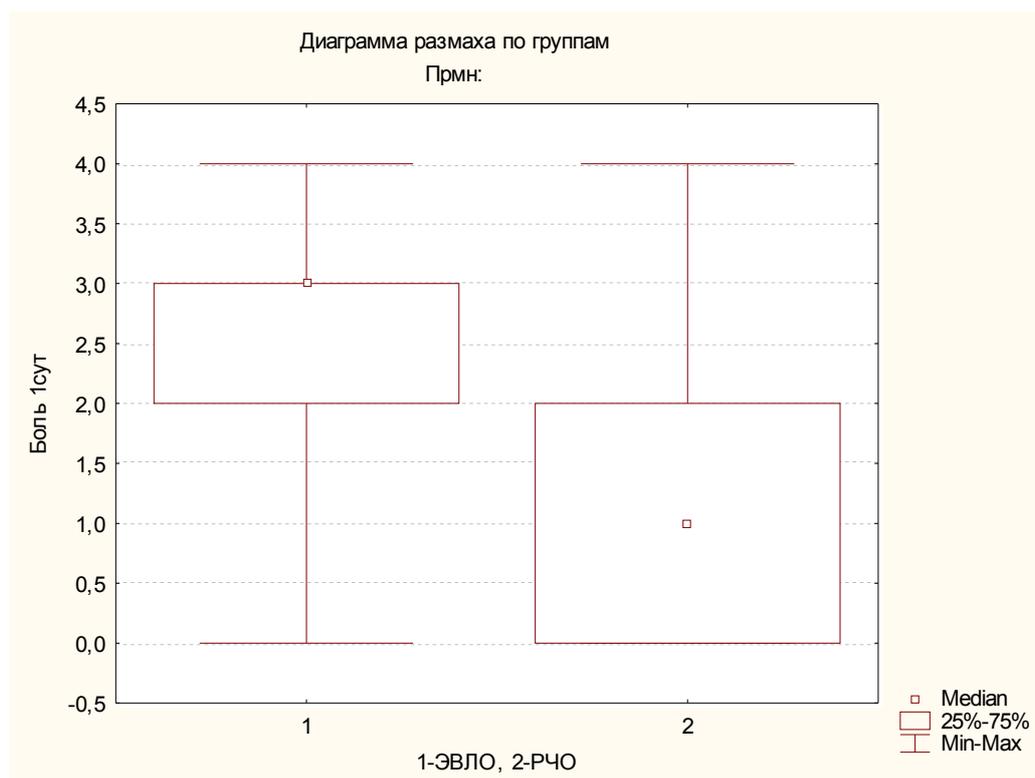


Рисунок 12. Диаграмма размаха значений уровня боли в бедренном сегменте после ЭВЛО 1470 нм и РЧО ClosureFAST на первые сутки после операции по 10-ти балльной цифровой рейтинговой шкале.

Результаты по вторичным конечным точкам.

Частота абляции (фиброзной трансформации)/ облитерации/ реканализации несостоятельной вены на уровне середины бедра при сроке в 1 год по результатам ультразвукового исследования представлена в таблице 17.

Таблица 17. Частота абляции (фиброзной трансформации)/ облитерации/ реканализации несостоятельной вены на уровне середины бедра при сроке в 1 год.

Итоговая таблица частот (Таблица сопряженностей абляция / облитерация / реканализация)				
Вид вмешательства	Абляция	Облитерация	Реканализация	Всего
1 ЭВЛО	68	11	5	84
2 РЧО	74	25	9	108

Частота абляции (полного исчезновения несостоятельной вены при ультразвуковом исследовании) оказалась выше в группе лазерной облитерации со статистически значимым различием ($p=0.05$), различия в частоте реканализации ($p=0.53$) и облитерации (0.07) незначимы (таблица 18). Относительный риск развития неблагоприятного технического исхода (реканализации) составил $OR = 1,02$ 95%ДИ (0,96 – 1,08).

Таблица 18. Оценка частоты абляции, облитерации и реканализации несостоятельной вены после проведения РЧО или ЭВЛО 1470 нм по критерию Хи-квадрат.

	Таблица 2x2 (Таблица сопряженностей основа)		
	Столб. 1	Столб. 2	Сумма строкам
Частоты, строка 1	68	16	84
Процент от общего	35,417%	8,333%	43,750%
Частоты, строка 2	74	34	108
Процент от общего	38,542%	17,708%	56,250%
Сумма по столбцам	142	50	192
Процент от общего	73,958%	26,042%	
Хи-квадрат (ст.св.=1)	3,79	$p=,0515$	
V-квадрат (ст.св.=1)	3,77	$p=,0521$	
Поправка Йетса	3,17	$p=,0748$	
Фи коэффициент	,01975		
Фишера p , односторонний		$p=,0365$	
двусторонний		$p=,0679$	
Макнемара Хи-квадрат (A/D)	10,68	$p=,0011$	
Хи-квадрат (B/C)	36,10	$p=,0000$	

Динамика качества жизни по опроснику CIVIQ2 при сроке в 1 год.

Установлено статистически значимое улучшение качества жизни по опроснику CIVIQ 2 в группе РЧО ($T=4,0$, $Z=7,35$, $p=0,00000$) и в группе ЭВЛО ($T=0,0$, $Z=8,89$, $p=0,00000$) через год после проведения вмешательства. Диаграмма размаха значений качества жизни представлена на рисунке 13.

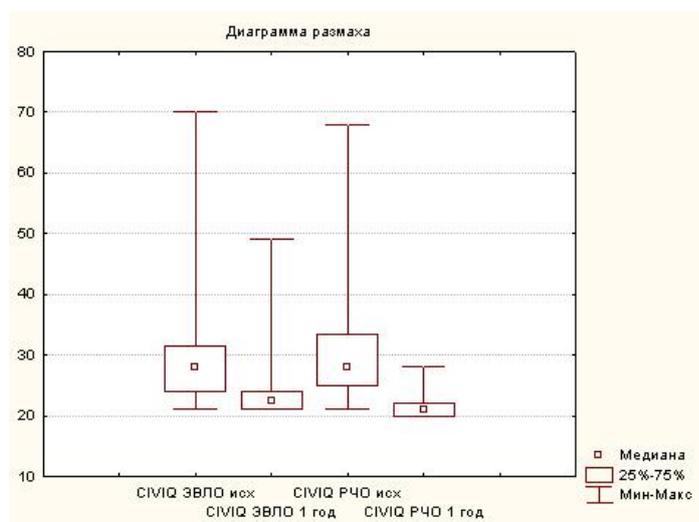


Рисунок 13. Диаграмма размаха значений качества жизни по опроснику CIVIQ 2 в группе РЧО и в группе ЭВЛО через год после проведения вмешательства.

Динамика тяжести заболевания по шкале VCSS при сроке в 1 год.

Установлено статистически значимое улучшение тяжести заболевания по опроснику VCSS в группе РЧО ($T=0,0$, $Z=7,91$, $p=0,00000$) и в группе ЭВЛО ($T=0,0$, $Z=9,02$, $p=0,00000$) через год после проведения вмешательства. Диаграмма размаха значений тяжести заболевания представлена на рисунке 14.

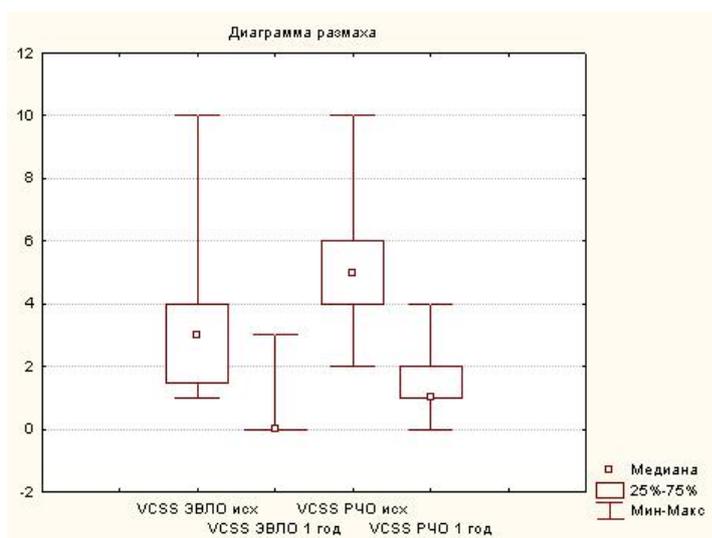


Рисунок 14. Диаграмма размаха значений тяжести заболевания по опроснику VCSS в группе РЧО и в группе ЭВЛО через год после проведения вмешательства.

Среднее значение (медиана) изменения качества жизни в группе РЧО ($Me = 1,5$) было выше, чем в группе ЭВЛО ($Me = 1,25$), $U=3131,5$, $Z=-3,68$, $p=0,0002$. Диаграмма размаха значений качества жизни представлена на рисунке 15.

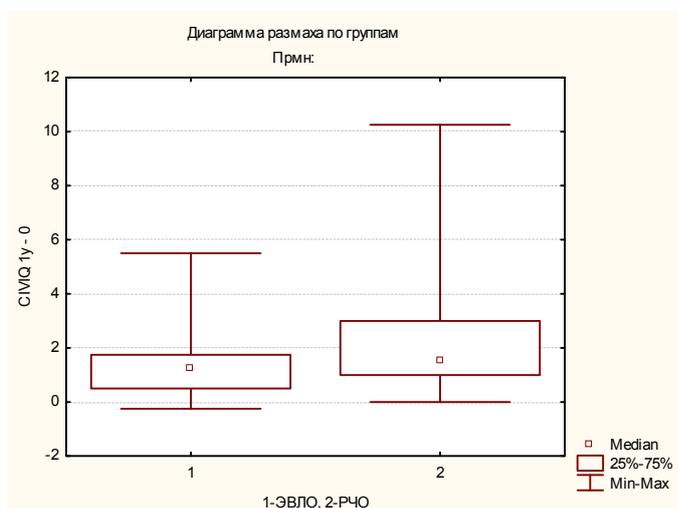


Рисунок 15. Диаграмма размаха дельты качества жизни (CIVIQ 2) в группах ЭВЛО и РЧО за период наблюдения в 1 год.

Среднее значение (медиана) изменения тяжести заболевания в группе РЧО (Me = 4,0) было выше, чем в группе ЭВЛО (Me = 3,0), $U=2483$, $Z=-5,5$, $p=0,00001$.

Диаграмма размаха значений тяжести заболевания представлена на рисунке 16.

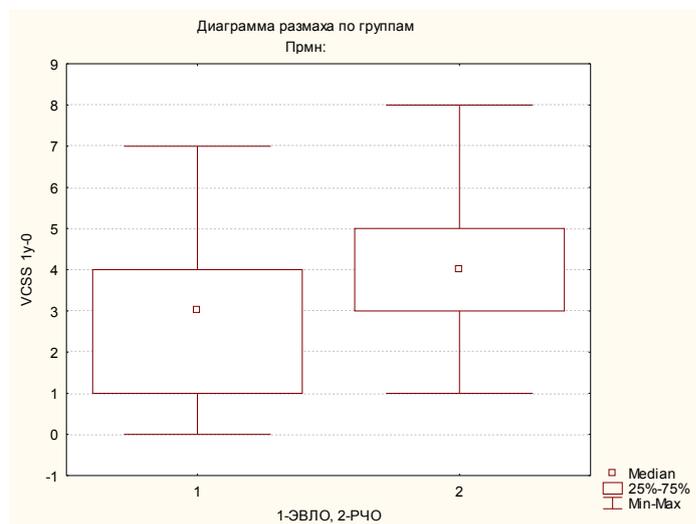


Рисунок 16. Диаграмма размаха дельты тяжести заболевания (CIVIQ 2) в группах ЭВЛО и РЧО за период наблюдения в 1 год.

Таким образом, при прямом проспективном сравнении РЧО и ЭВЛО 1479 нм. не выявлено значимых различий в эффективности данных методов при сроке наблюдения в 1 год. Доказано, что радиочастотная облитерация сопровождается менее выраженным послеоперационным болевым синдромом в сравнении с ЭВЛО 1470 нм при использовании волокна с торцевой эмиссией. Не выявлено ограничений по применению радиочастотной облитерации в зависимости от диаметра несостоятельной вены.

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ УСТРАНЕНИЯ НЕСОСТОЯТЕЛЬНЫХ МАГИСТРАЛЬНЫХ ПОВЕРХНОСТНЫХ ВЕН

Проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности методов термооблитерации вен в лечении ВБ. В качестве группы контроля выбраны пациенты, перенесшие флебэктомию в период с 2009 по 2010 гг. в отделениях, участвовавших в проведении клинической части исследования.

Оценка эффективности. Исходы по анатомической конечной точке представлены в сводной таблице (таблица 19).

Таблица 19. Частоты анатомических исходов различных видов вмешательств на БПВ при сроке наблюдения в 1 год.

Метод	РЧО	ЭВЛО 1470 нм и 1530 нм	ЭВЛО 970 нм	Флебэктомия
Общее число, n	108	179 (122 + 84)	135	110
Благоприятный исход	99 (92%) p=0,25*	166 (93%) p=0,66*	123 (92%) p=0,72*	105 (95%)
Неблагоприятный исход	9 (8%)	13 (7%)	12 (8%)	5 (5%)

Примечание. * значение p при сравнении частоты исхода вмешательства с частотой флебэктомии, критерий Хи-квадрат.

Частота благоприятного технического исхода при применении различных методов эндоваскулярной облитерации между собой и флебэктомии не имела статистически значимых различий (p 0,25 – 0,72). Доказана равная эффективность

данных методов в устранении вертикального рефлюкса при хирургическом лечении варикозной болезни. *Оценка безопасности.* В период проведения исследования не зарегистрированы осложнения, потребовавшие госпитализации, незапланированной терапии, повлиявшие на срок восстановления нетрудоспособности, приведшие к стойким негативным последствиям или смерти. За время применения методов термооблитерации в участвовавших в исследовании клиниках зарегистрировано 1 случай проксимального тромбоза глубоких вен после эндоваскулярного вмешательства. Случай не вошел с анализ данной научно-практической работы, так как произошел до ее планирования. Причиной осложнения послужило неправильное позиционирование рабочего катетера для радиочастотной облитерации в период освоения методики. Зарегистрированные осложнения представлены в сводной таблице (таблица 20).

Таблица 20. Частоты осложнений после удаления или применения различных видов эндовазальной термооблитерации большой подкожной вены.

	Общее число пациенто в, n	Парестез ии	Экхимоз ы	Гипер- пигмента ции	Флебит несостоя тельной вены	Поверх- ностный тромбоф лебит	Другие
Флебэктомия	110	4 (4%)	101 (92%)	1 (1%)	0	1 (0,9%)	2 (2%)
РЧО	108	5 (5%)	11(10%)	4 (4%)	0	0	2 (2%)
Значение р		0,71	0,00001	0,17	0	0,32	0
ЭВЛО 1470 нм и 1530 нм	122	5 (6%)	62(74%)	3 (3%)	1 (0,8%)	0	3 (3%)
Значение р		0,86	0,001	0,37	0,34	0,29	0,74

Продолжение таблицы 20.

	Общее число пациенто в, п	Парестез ии	Экхимоз ы	Гипер- пигмента ции	Флебит несостоя тельной вены	Поверх- ностный тромбоф лебит	Другие
ЭВЛО 970 нм	135	11(8%)	82(61%)	3(2%)	1(0,7%)	1(0,7%)	5(%)
Значение р		0,14	0,001	0,42	0,37	0,37	0,39

Примечание. Указано значение р при сравнении частоты соответствующего исхода после эндовазального вмешательства с его частотой после флебэктомии, критерий Хи-квадрат.

Выявлены статистически значимые различия в частоте возникновения экхимозов в послеоперационном периоде. Экхимозы регистрировались достоверно чаще после флебэктомии, однако это не повлияло на клинические и технические исходы лечения. Таким образом убедительно доказано, что методы термооблитерации вен в хирургическом лечении ВБ эффективны, безопасны и характеризуются низкой частотой послеоперационных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным методом хирургического лечения ВБ является флебэктомия, основу которой составляет устранение вертикального рефлюкса по поверхностным венам за счет удаления несостоятельной большой или малой подкожных вен. Тенденцией развития хирургии ВБ в последнее десятилетие является активное применение эндоваскулярных методов. Эти методы являются альтернативой удаления магистральной подкожной вены и позволяют добиться ее фиброзной трансформации за счет температурного воздействия – термооблитерации. На сегодняшний день широко применяется два вида термооблитерации - эндовазальная лазерная облитерация (ЭВЛО) и радиочастотная облитерация (РЧО). Их применение призвано снизить травматичность хирургического лечения при сохранении его эффективности, сократить сроки реабилитации пациентов и добиться высоких косметических результатов. Несмотря на активное внедрение методов термооблитерации в клиническую практику выбор конкретного метода и режима его применения носит эмпирический характер, не определены ограничения в применении эндоваскулярных технологий. До сих пор отсутствуют единые представления о механизмах действия лазерной и радиочастотной энергии. Эндовазальная лазерная облитерация является чрезвычайно неоднородной технологией: в клинической практике используется излучение двух диапазонов длин волн – до 1000 нм и в области 1500 нм., применяются различные энергетические режимы эндовазального воздействия с разбросом линейной плотности энергии от 16 до 190 Дж/см, световоды с различным типом эмиссии («торцевой», «радиальный», «двухрадиальный»), устройства для автоматической ретракции световода и для его центровки в просвете сосуда. Радиочастотная облитерация выполняется в стандартном режиме, рекомендованном производителем аппаратуры, однако эти рекомендации не носят нормативного характера и не имеют широкой доказательной клинической базы.

Тенденцией последних лет в применении эндовазальной лазерной облитерации является переход на применение лазеров с длиной волны около 1500 нм при относительном снижении мощности излучения. Вместе с тем до настоящего времени остается неясным до конца механизм действия лазерного излучения на венозную стенку и ключевые факторы, влияющие на ее эффективность и вероятность развития осложнений. В значительной степени тенденция смены длины волны базируется на допущениях и предположениях, которые требуют всестороннего изучения в эксперименте и клинических исследованиях. Неоднородность технологии ЭВЛО требует ее стандартизации для дальнейшего корректного сравнения с другими хирургическими методами ликвидации патологических рефлюксов в венозной системе.

Экспериментальная часть нашего исследования была направлена на уточнение механизма эндовенозной термооблитерации и определение ее ключевых параметров. Это позволило определить границы режима применения ЭВЛО для дальнейшего изучения и оптимизации в клиническом исследовании. Оптимизированная эндовазальная лазерная облитерация подверглась прямому сравнению с методом радиочастотной облитерации.

При моделировании различных режимов эндовазальной лазерной облитерации исследован температурный профиль вокруг среза световода, уточнены механизмы и особенности воздействия лазерного излучения на кровь и венозную стенку, изучен характер ее морфологических изменений. Установлено, что кровь практически непрозрачна для лазерного излучения любой длины волны и при наличии в просвете сосуда остаточной крови повреждение венозной стенки происходит за счет разогретой крови и ее газообразных продуктов. Доказано, что основным параметром, определяющим степень повреждения венозной стенки, является количество энергии, поставляемое в просвет вены. На основании измерения температуры вокруг среза световода и морфологического исследования сегментов вен после моделирования ЭВЛО установлено, что ни длина волны, ни мощность излучения, ни характер эмиссии не оказывали существенного влияния на результат воздействия. Установлено, что снижая

мощность излучения и увеличивая экспозицию (скорость извлечения световода) можно поддерживать оптимальный уровень линейной плотности энергии, при этом уменьшая вероятность карбонизации гемоглобина и перфорации венозной стенки.

В клиническом исследовании для уточнения оптимального режима и границ применения эндовенозной лазерной облитерации использована комбинированная конечная точка, объединяющая несколько наиболее важных клинических и технических исходов в один. Для проведения корректного анализа по выбранным исходам на основании международных согласительных документов разработана анкета регистрации результатов эндовенозной облитерации. Проанализированы результаты лечения 257 пациентов. Комбинированная конечная точка объединила основной технический исход вмешательства (частота облитерации вены при сроке наблюдения в 1 год), клинический (уровень боли на 1 стуки после вмешательства), а так же основной негативный результат (площадь экхимозов в зоне проведения термооблитерации). Определена линейная связь исхода лечения с длиной волны лазерного излучения на уровне средней: $r = 0,44$ при $p < 0,001$. Выявлены нелинейные связи исхода лечения с линейной плотностью энергии ($p < 0,001$), диаметром вены ($p < 0,001$), возрастом пациента ($p = 0,03$). При графическом анализе данных установлено, что использование низких значений линейной плотности энергии (ЛПЭ < 60 мм. рт. ст.) приводило к развитию реканализации несостоятельной вены за время наблюдения, а использование чрезмерно высоких значений (ЛПЭ > 120 мм. рт. ст.) - к относительно сильному болевому синдрому в послеоперационном периоде. Установлены границы проведения эндовенозной облитерации, в пределах которых реализуется лучший результат по комбинированной конечной точке: для ЭВЛО на длине волны 970 нм - диаметр вены до 8 мм, ЛПЭ – 60-80 Дж/см вены; для ЭВЛО на длине волны 1470 нм и 1560 нм - диаметр вены до 10 мм, ЛПЭ – 60-90 Дж/см. Таким образом доказано, что вне зависимости от длины волны лазерного излучения эндовазальная лазерная облитерация эффективна и воспроизводима на венах

диаметром менее 1 см. при использовании интервала линейной плотности энергии в 60 – 90 Дж/см.

На следующем клиническом этапе исследования проведено проспективное сравнение результатов применения радиочастотной облитерации в современной модификации ClosureFAST и эндовазальной лазерной облитерации, выполняемой в оптимизированном режиме. Проанализированы результаты лечения 192 пациентов. Для сравнения определены клиническая первичная конечная точка (уровень боли на первые сутки после операции) и клинические и техническая вторичные (частота абляции/ облитерации/ реканализации несостоятельной вены, динамика качества жизни по опроснику CIVIQ 2 и степени тяжести заболевания по опроснику VCSS). Вторичные конечные точки оценены через 1 год после вмешательства. Радиочастотная облитерация сопровождалась достоверно менее выраженным уровнем боли в послеоперационном периоде (РЧО Me = 1, ЭВЛО Me = 3, $p < 0,001$). Не выявлено значимых различий в эффективности методов при сроке наблюдения в 1 год, относительный риск реканализации составил OR = 1,02 95%ДИ (0,96 – 1,08). Таким образом установлено, что радиочастотная облитерация сопровождается менее выраженным послеоперационным болевым синдромом в сравнении с ЭВЛО 1470 нм при использовании волокна с торцевой эмиссией. Вместе с тем не выявлено ограничений по применению радиочастотной облитерации в зависимости от диаметра несостоятельной вены.

Для оценки эффективности и безопасности методов термооблитерации вен при устранении вертикального рефлюкса проведено их сравнение с флебэктомией. В качестве контрольной группы выбраны пациенты, перенесшие флебэктомию в период с 2009 по 2010 гг. в отделениях, участвовавших в проведении клинической части исследования. Не зарегистрированы осложнения, повлиявшие на сроки временной нетрудоспособности, реабилитации, потребовавшие госпитализации или дополнительных назначений. Экхимозы и парестезии встречались достоверно чаще в группе флебэктомии, чем при применении методов термооблитерации. Данные отличия статистически значимы на уровне $p < 0,001$.

ВЫВОДЫ

1. При ЭВЛО происходит не прямое повреждение венозной стенки разогретой кровью и ее газообразными продуктами. При этом температурный профиль у среза световода не зависит от длины волны лазерного излучения. Внутрисосудистая температура зависит от количества поданной в зону воздействия энергии. Равномерность повреждения венозной стенки зависит от равномерности извлечения световода и не зависит от режима излучения (импульсный или непрерывный).
2. Степень повреждения венозной стенки не зависит от длины волны излучения, характера его эмиссии и линейной плотности энергии в интервале 60 – 100 Дж/см. Бесконтактная перфорация стенки вены невозможна. При высоких значениях линейной плотности излучаемой энергии карбонизация возникает при использовании лазеров любой длины волны и световодов как торцевого, так и радиального типа. Снижение линейной плотности энергии позволяет избежать карбонизации.
3. Оптимальные режимы ЭВЛО:
 - для «Н»- лазеров: диаметр вены до 9 мм, ЛПЭ 60-80 Дж/см вены.
 - для «W»- лазеров: диаметр вены до 10 мм, ЛПЭ 60-90 Дж/см вены.Выполнение ЭВЛО вен диаметром более 10 мм уменьшает вероятность достижения положительного результата вне зависимости от длины волны применяемого лазера и ЛПЭ излучения. ЭВЛО вен диаметром более 13 мм в большинстве случаев приводит к неудовлетворительному результату по сочетанию боль/ экхимоз/ реканализация.
4. РЧО и ЭВЛО обеспечивают равную частоту облитерации несостоятельной вены при сроке наблюдения в 1 год. РЧО сопровождается менее выраженным послеоперационным болевым синдромом в сравнении с ЭВЛО в оптимизированном режиме. РЧО обеспечивает более выраженную положительную динамику качества жизни.

5. Эндовазальные методы высокоэффективны и безопасны, с успехом могут применяться для ликвидации вертикального патологического рефлюкса в хирургическом лечении ВБ. По эффективности они не уступают традиционной флебэктомии, однако значительно превосходят традиционную флебэктомию по переносимости, характеризуясь существенно меньшей частотой развития «малых» осложнений.
6. При диаметре несостоятельной вены до 1 см с равной эффективностью можно применять как ЭВЛО, так и РЧО. При диаметре БПВ от 1 до 2 см предпочтительно применение радиочастотной облитерации. При диаметре магистральной подкожной вены более 2 см. целесообразно воздержаться от применения методов термооблитерации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В хирургическом лечении ВБ в качестве эффективной и безопасной альтернативы удалению несостоятельного сегмента магистральной поверхностной вены могут применяться методы эндовенозной термооблитерации (лазерная и радиочастотная). Применение методов термооблитерации целесообразно при диаметре несостоятельной вены менее 2 см.
2. Для термооблитерации несостоятельных магистральных поверхностных вен диаметром менее 1 см с равной эффективностью можно применять как лазерную, так и радиочастотную облитерацию. Критериями выбора в такой ситуации служат:
 - более высокая стоимость РЧО;
 - наименьший уровень послеоперационной боли послеоперационный период после РЧО;
3. Эндовазальная лазерная облитерация показана для применения на венах диаметром менее 1 см при использовании линейной плотности энергии в диапазоне 60 – 80 Дж/см. При проведении эндовазальной лазерной облитерации для обеспечения равномерного повреждения венозной стенки целесообразно применение устройств для автоматического извлечения световода. При проведении эндовазальной лазерной облитерации для предотвращения перфорации венозной стенки, появления в послеоперационном периоде экхимозов и болей целесообразно применение «защищенных» световодов или приспособлений для центровки световода в просвете сосуда. С этой же целью целесообразно применение световодов с радиальным типом эмиссии или с двойной радиальной эмиссией.
4. Для термооблитерации несостоятельных магистральных поверхностных вен диаметром от 1 до 2 см рекомендуется применение радиочастотной облитерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекперова Т.В. Амбулаторная хирургия варикозной болезни вен нижних конечностей // Дисс. ... д-ра мед.наук. 2001. С. 378.
2. Беленцов С.М., Кунцева Е.Е. Первый опыт радиочастотной облитерации большой подкожной вены при варикозной болезни // Флебология. 2009. Т. 1. С. 11–14.
3. Богачев В.Ю. и др. Эндовазальная лазерная облитерация большой подкожной вены при варикозной болезни // Ангиология и сосудистая хирургия. 2004. Т. 10. № 1. С. 93–97.
4. Веденский А.Н. Варикозная болезнь. -Л.: Медицина, 1983.
5. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. ГЭОТАР-Медиа, 2006.
6. Гужков О.Н., Рыбачков В.В., Криничанская А.В. Эндовазальная лазерная коагуляция в лечении варикозной болезни // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. 2004. Т. 4. № 16. С. 66.
7. Кириенко А.И. Варикозная болезнь: когда и как лечить? // Новый медицинский журнал. 1996. Т. 1. С. 3–7.
8. Клемент А.А., Веденский А.Н. Хирургическое лечение заболеваний вен конечностей. -Л.: Медицина, 1976.
9. Константинова Г.Д., Алекперова Т.В., Донская Е.Д. Амбулаторное лечение больных варикозной болезнью вен нижних конечностей // Анналы хирургии. 1996. Т. 2. С. 52–55.
10. Константинова Г.Д., Зубарев А.Р., Градусов Е.Г. Флебология. -М.: Издательский дом Видар, 2000.

11. Назаренко Г.И., Кунгурцев В.В., Чиж В.Р. Применение высоко-энергетического лазера в хирургическом лечении варикозной болезни // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2001. Т. 7. № 4. С. 68.
12. Поташов Л.В., Бухтеева Г.Е., Вахитов М.Ш. О причинах рецидивов варикозного расширения вен нижних конечностей и их лечении // *Вестник хирургии*. 1980. Т. 124. № 3. С. 66–70.
13. Савельев В.С. и др. Проспективное обсервационное исследование СПЕКТР: регистр пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей // *Флебология*. 2012. Т. 6. № 1. С. 4–9.
14. Савельев В.С., Думпе Э.П., Яблоков Е.Г. *Болезни магистральных вен*. -М.: Медицина, 1972.
15. Соколов А.Л., Лядов К.В., Стойко Ю.М. *Эндовенозная лазерная коагуляция в лечении варикозной болезни*. -М.: Медпрактика, 2007.
16. Стойко Ю.М., Гудымова В.Г. Рецидивы варикозной болезни вен нижних конечностей: современное состояние проблемы // *Consilium medicum*. 2005. Т. 7. № 6. С. 500.
17. Стойко Ю.М., Лыткин М.И., Шайдаков Е.В. *Венозная гипертензия в системе полых вен*. -СПб., 2002.
18. Шевченко Ю.Л. и др. Механизм эндовенозной лазерной облитерации: новый взгляд // *Флебология*. 2011. Т. 5. № 1. С. 46–50.
19. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Лыткин М.И. *Основы клинической флебологии*. -М.: Медицина, 2005.
20. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Мазайшвили К.В. *Лазерная хирургия варикозной болезни*. М.: Боргес, 2010.

21. Шиманко А.И. и др. Применение лазера во флебологической практике // 5-я Конференция Ассоциации флебологов России. Материалы. -М., 2004. С. 348–349.
22. Шулуток А.М., Крылов А.Ю. Варикозная болезнь. Современные принципы лечения. -М.: Миклош, 2003.
23. Флебология: руководство для врачей / под ред. В.С. Савельев. -М.: Медицина, 2001.
24. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // 2009. С. 2009–2009.
25. Almeida J.I. и др. Radiofrequency endovenous ClosureFAST versus laser ablation for the treatment of great saphenous reflux: a multicenter, single-blinded, randomized study (RECOVERY study). // J Vasc Interv Radiol. 2009. Т. 20. № 6. С. 752–9.
26. Anderson R.R., Parrish J.A. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. // Science. 1983. Т. 220. № 4596. С. 524–7.
27. Amzayyb M. и др. Carbonized blood deposited on fibres during 810, 940 and 1,470 nm endovenous laser ablation: thickness and absorption by optical coherence tomography. // Lasers Med Sci. 2010. Т. 25. № 3. С. 439–47.
28. Apfelberg D.B. и др. The argon laser for cutaneous lesions. // JAMA. Т. 245. № 20. С. 2073–5.
29. Apfelberg D.B. и др. Histology of port wine stains following argon laser treatment. // Br J Plast Surg. 1979. Т. 32. № 3. С. 232–7.
30. Apfelberg D.B., Maser M.R., Lash H. Extended clinical use of the argon laser for cutaneous lesions. // Arch Dermatol. 1979. Т. 115. № 6. С. 719–21.
31. Arndt K.A. Argon laser therapy of small cutaneous vascular lesions. // Arch Dermatol. 1982. Т. 118. № 4. С. 220–4.

32. Bailin P.L., Ratz J.L., Levine H.L. Removal of tattoos by CO2 laser. // J Dermatol Surg Oncol. 1980. T. 6. № 12. С. 997–1001.
33. Beale R.J., Mavor A.I.D., Gough M.J. Heat dissipation during endovenous laser treatment of varicose veins – is there a risk of nerve injury? // Phlebology. 2006. T. 21. № 1. С. 32–35.
34. Bergan J.J. The vein book. Academic Press, 2007.
35. Bos R.R. van den и др. Heat conduction from the exceedingly hot fiber tip contributes to the endovenous laser ablation of varicose veins. // Lasers Med Sci. 2009. T. 24. № 2. С. 247–51.
36. Bush R.G., Shamma H.N., Hammond K. Histological Changes Occurring After Endoluminal Ablation With Two Diode Lasers (940 and 1319 nm) From Acute Changes to 4 Months // Lasers Surg Med. 2008. T. 40. С. 676–679.
37. Christenson J.T. и др. Prospective randomized trial comparing endovenous laser ablation and surgery for treatment of primary great saphenous varicose veins with a 2-year follow-up // J Vasc Surg. 2010. T. 52. № 5. С. 1234–41.
38. Company T.P., Goldman L. Laser non-surgical medicine: new challenges for an old application. Technomic Pub. Co., 1991.
39. Corcos L. и др. The immediate effects of endovenous diode 808-nm laser in the greater saphenous vein: morphologic study and clinical implications. // J Vasc Surg. 2005. T. 41. № 6. С. 1018–24.
40. Creton D. и др. Radiofrequency-Powered Segmental Thermal Obliteration Carried out with the ClosureFast Procedure: Results at 1 Year // Ann Vasc Surg. 2010. T. 24. № 3. С. 360–366.

41. Darwood R.J. и др. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation with surgery for the treatment of primary great saphenous varicose veins. // *Br J Surg*. 2008. Т. 95. № 3. С. 294–301.
42. Darwood R.J., Gough M.J. Endovenous laser treatment for uncomplicated varicose veins. // *Phlebology*. 2009. Т. 24. № 1. С. 50–61.
43. Disselhoff B.C.V.M. и др. Endovenous laser ablation□: an experimental study on the mechanism of action // *Phlebology*. 2008. С. 69–76.
44. Doganci S., Demirkilic U. Comparison of 980 nm laser and bare-tip fibre with 1470 nm laser and radial fibre in the treatment of great saphenous vein varicosities: a prospective randomised clinical trial. // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010. Т. 40. № 2. С. 254–9.
45. Edwards A.G. и др. Management of varicose veins: a survey of current practice by members of the Vascular Society of Great Britain and Ireland. // *Ann R Coll Surg Engl*. 2009. Т. 91. № 1. С. 77–80.
46. Elden H.R. Physical properties of collagen fibers. // *International review of connective tissue research*. 1968. Т. 4. С. 283–348.
47. Fan C.-M., Rox-Anderson R. Endovenous laser ablation: mechanism of action. // *Phlebology*. 2008. Т. 23. № 5. С. 206–13.
48. Felice E. De. Shedding light□: laser physics and mechanism of action // *Phlebology*. 2010. С. 11–28.
49. Goldman L и др. Pathology of the effect of the laser beam on the skin. // *Nature*. 1963. Т. 197. С. 912–4.
50. Goldman L. Dermatologic manifestations of laser radiation. // *Fed Proc*. 1965. Т. 24. № SUPPL. С. 14:92–3.

51. Goldman L. и др. Laser treatment of tattoos. A preliminary survey of three year's clinical experience. // JAMA. 1967. Т. 201. № 11. С. 841–844.
52. Goldman L. и др. Treatment of portwine marks by an argon laser. // J Dermatol Surg. 1976. Т. 2. № 5. С. 385–388.
53. Goldman L., Rockwell R.J. Lasers in medicine. Gordon and Breach, 1971.
54. Goldman L., Wilson R.G. Treatment of basal cell epithelioma by laser radiation. // JAMA. 1964. Т. 189. С. 773–775.
55. Goode S.D. и др. Laser and radiofrequency ablation study (LARA study): a randomised study comparing radiofrequency ablation and endovenous laser ablation (810 nm). // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2010. Т. 40. № 2. С. 246–53.
56. Gorisch W., Boergen K.P. Heat-induced contraction of blood vessels. // Lasers Surg Med. 1982. Т. 2. № 1. С. 1–13.
57. Greenwald J. и др. Comparative histological studies of the tunable dye (at 577 nm) laser and argon laser: the specific vascular effects of the dye laser. // J Invest Dermatol. 1981. Т. 77. № 3. С. 305–10.
58. Hillenkamp F., Pratesi R., Sacchi C.A. Lasers in biology and medicine. Plenum Press, 1980.
59. Kalteis M. и др. High ligation combined with stripping and endovenous laser ablation of the great saphenous vein: early results of a randomized controlled study. // J Vasc Surg. 2008. Т. 47. № 4. С. 822–9; discussion 829.
60. Kaplan I., Peled I. The carbon dioxide laser in the treatment of superficial telangiectases. // Br J Plast Surg. 1975. Т. 28. № 3. С. 214–215.

61. Kuenstner J., Norris K. Spectrophotometry of human hemoglobin in the near infrared region from 1000 to 2500 nm // *J Near Infrared Spectrosc.* 1994. Т. 2. № 1. С. 59.
62. Lanigan S.W. *Lasers in Dermatology.* Springer, 2000.
63. Lebard C., Daniel C., Zuccarelli F. Calculation of energy in radiofrequency segmental thermal ablation of Great saphenous vein // 10th Meeting of the European Venous Forum, Book of abstracts. , 2009. С. 4–5.
64. Levine N.S. и др. Clinical evaluation of the carbon dioxide laser for burn wound excisions: a comparison of the laser, scalpel, and electrocautery. // *J Trauma.* 1975. Т. 15. № 9. С. 800–7.
65. Medeiros C.A.F. de, Luccas G.C. Comparison of endovenous treatment with an 810 nm laser versus conventional stripping of the great saphenous vein in patients with primary varicose veins. // *Dermatol Surg.* 2005. Т. 31. № 12. С. 1685–94; discussion 1694.
66. Murad M.H. и др. A systematic review and meta-analysis of the treatments of varicose veins. // *J Vasc Surg.* 2011. Т. 53. № 5 Suppl. С. 49S–65S.
67. Niemz, Markolf H. *Laser-tissue interactions: fundamentals and applications.* Springer, 2007.
68. Noe J.M. и др. Port wine stains and the response to argon laser therapy: successful treatment and the predictive role of color, age, and biopsy. // *Plast Reconstr Surg.* 1980. Т. 65. № 2. С. 130–6.
69. Parrish J. а и др. Selective thermal effects with pulsed irradiation from lasers: from organ to organelle. // *J Invest Dermatol.* 1983. Т. 80. № 1 Suppl. С. 75s–80s.

70. Proebstle T.M. и др. Endovenous treatment of the greater saphenous vein with a 940-nm diode laser: thrombotic occlusion after endoluminal thermal damage by laser-generated steam bubbles. // *J Vasc Surg.* 2002. Т. 35. № 4. С. 729–36.
71. Proebstle T.M. и др. Thermal damage of the inner vein wall during endovenous laser treatment: key role of energy absorption by intravascular blood. // *Dermatol Surg.* 2002. Т. 28. № 7. С. 596–600.
72. Proebstle T.M. и др. Endovenous treatment of the great saphenous vein using a 1,320 nm Nd:YAG laser causes fewer side effects than using a 940 nm diode laser. // *Dermatol Surg.* 2005. Т. 31. № 12. С. 1678–83.
73. Proebstle T.M. и др. Treatment of the incompetent great saphenous vein by endovenous radiofrequency powered segmental thermal ablation: first clinical experience. // *J Vasc Surg.* 2008. Т. 47. № 1. С. 151–156.
74. Proebstle T.M. и др. Three-year European follow-up of endovenous radiofrequency-powered segmental thermal ablation of the great saphenous vein with or without treatment of calf varicosities // *J Vasc Surg.* 2011. Т. 54. № 1. С. 146–52.
75. Proebstle T.M., Moehler T., Herdemann S. Reduced recanalization rates of the great saphenous vein after endovenous laser treatment with increased energy dosing: definition of a threshold for the endovenous fluence equivalent. // *J Vasc Surg.* 2006. Т. 44. № 4. С. 834–9.
76. Pronk P. и др. Randomised controlled trial comparing sapheno-femoral ligation and stripping of the great saphenous vein with endovenous laser ablation (980 nm) using local tumescent anaesthesia: one year results. // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010. Т. 40. № 5. С. 649–56.
77. Rasmussen L.H. и др. Randomized trial comparing endovenous laser ablation of the great saphenous vein with high ligation and stripping in patients with varicose veins: short-term results. // *J Vasc Surg.* 2007. Т. 46. № 2. С. 308–15.

78. Roggan A. и др. Optical Properties of Circulating Human Blood in the Wavelength Range 400–2500 nm // *J Biomed Opt.* 1999. Т. 4. № 1. С. 36.
79. Roth S.M. Endovenous radiofrequency ablation of superficial and perforator veins. // *Surg Clin N Am.* 2007. Т. 87. № 5. С. 1267–84.
80. Rothfleisch J.E. и др. Laser treatment of congenital and acquired vascular lesions. A review. // *Dermatol Clin.* 2002. Т. 20. № 1. С. 1–18.
81. Shepherd A.C. и др. Randomized clinical trial of VNUS ClosureFAST radiofrequency ablation versus laser for varicose veins. // *Br J Surg.* 2010. Т. 97. № 6. С. 810–8.
82. Solomon H. и др. Histopathology of the laser treatment of port-wine lesions. Biopsy studies of treated areas observed up to three years after laser impacts. // *J Invest Dermatol.* 1968. Т. 50. № 2. С. 141–6.
83. Sutherland J.C. Biological effects of polychromatic light. // *Photochem Photobiol.* 2002. Т. 76. № 2. С. 164–70.
84. Theivacumar N.S. и др. Factors influencing the effectiveness of endovenous laser ablation (EVLA) in the treatment of great saphenous vein reflux. // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008. Т. 35. № 1. С. 119–23.
85. Verdaasdonk R.M. и др. Imaging techniques for research and education of thermal and mechanical interactions of lasers with biological and model tissues. // *J Biomed Opt.* 2006. Т. 11. № 4. С. 041110.
86. Vuylsteke M. и др. Endovenous laser obliteration for the treatment of primary varicose veins // *Phlebology.* 2006. Т. 21. № 2. С. 80–87.
87. Vuylsteke M. и др. Endovenous laser treatment: a morphological study in an animal model. // *Phlebology.* 2009. Т. 24. № 4. С. 166–75.

88. Weiss R. Comparison of endovenous radiofrequency versus 810 nm diode laser occlusion of large veins in an animal model. // *Dermatol Surg.* 2002. Т. 28. № 1. С. 56–61.
89. Welch A.J., Torres J.H., Cheong W.F. Laser physics and laser-tissue interaction. // *Tex Heart Inst J.* 1989. Т. 16. № 3. С. 141–9.
90. Zimmet S.E., Min R.J. Temperature Changes in Perivenous Tissue during Endovenous Laser Treatment in a Swine Model // *Dermatol Surg.* 2003. Т. 14. № 7. С. 911–915.
91. Handbook of Venous Disorders Guidelines of the American Venous Forum / под ред. P. Gloviczki. Hodder Arnold Publishers, 2009. Вып. 3.
92. Jarlais D.C. Des, Lyles C., Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement // *Am J Public Health.* 2004. Т. 94. № 3. С. 361–6.
93. Berthold M.R. и др. KNIME: The Konstanz Information Miner // *Studies in Classification, Data Analysis, and Knowledge Organization.* Berlin: Springer, 2007. С. 319–326.
94. Green S.B. How many subjects does it take to do a regression analysis // *Mult Behav Res.* 1991. Т. 26. № 3. С. 499–510.
95. Khilnani N.M. и др. Multi-society consensus quality improvement guidelines for the treatment of lower-extremity superficial venous insufficiency with endovenous thermal ablation from the Society of Interventional Radiology, Cardiovascular Interventional Radiological Society // *J Vasc Interv Radiol.* 2010. Т. 21. № 1. С. 14–31.
96. Kundu S. и др. Recommended reporting standards for endovenous ablation for the treatment of venous insufficiency: joint statement of the American Venous Forum and

- the Society of Interventional Radiology. // *J Vasc Interv Radiol*. 2007. Т. 18. № 9. С. 1073–80.
97. Nordon I.M. и др. A Prospective Double-Blind Randomized Controlled Trial of Radiofrequency Versus Laser Treatment of the Great Saphenous Vein in Patients With Varicose Veins. // *Ann Surg*. 2011. Т. 254. № 6. С. 876–81.
98. Pannier F., Rabe E., Maurins U. First results with a new 1470-nm diode laser for endovenous ablation of incompetent saphenous veins. // *Phlebology*. 2009. Т. 24. № 1. С. 26–30.
99. Prince E.A. и др. An investigation of the relationship between energy density and endovenous laser ablation success: does energy density matter? // *J Vasc Interv Radiol*. 2008. Т. 19. № 10. С. 1449–1453.
100. Rasmussen L.H. и др. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. // *Br J Surg*. 2011. Т. 98. № 8. С. 1079–1087.
101. Theivacumar N.S., Darwood R., Gough M.J. Neovascularisation and recurrence 2 years after varicose vein treatment for sapheno-femoral and great saphenous vein reflux: a comparison of surgery and endovenous laser ablation. // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009. Т. 38. № 2. С. 203–7.
102. STROBE Statement// STrengthening the Reporting of OBServational studi [Электронный ресурс]. URL: <http://www.strobe-statement.org/>.
103. KNIME (Konstanz Information Miner)// 2012 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.knime.org/>.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Основные термины и понятия, применяющиеся в публикациях по эндовазальной лазерной облитерации вен.

Основные термины и понятия приведены по работам С. Fan с соавт. и R. Anderson с соавт. [47, 48].

1. *Длительность импульса* – время, в течение которого уровень выходной мощности лазерного излучения выше половины его максимального значения. Возможно применение лазеров в постоянно-волновом и в импульсном режиме излучения.
2. *Интенсивность излучения (плотность мощности, irradiance, power density)* – это интенсивность лазерного луча, равная отношению мощности лазерного излучения к площади поперечного сечения лазерного луча. Соответственно, интенсивность излучения обратно пропорциональна площади поперечного сечения лазерного луча (светового пятна). Интенсивность излучения (Вт/см^2) = Мощность лазера (Вт)/ площадь светового пятна (см^2). Например, при мощности лазера 50 Вт и диаметре светового пятна в 0.4 см. интенсивность излучения составит приблизительно 400 Вт/см^2 . Если же сфокусировать луч до диаметра в 0.2 см., интенсивность излучения (плотность мощности) составит около 1600 Вт/см^2 .
3. *Карбонизация (обугливание)*- диссоциация органических молекул на углерод и газообразные продукты. Образовавшийся при этом углеродистый слой черного цвета обладает высокой поглощающей способностью и сгорает с образованием сверхвысоких температур.
4. *Лазерная энергия* измеряется в джоулях (Дж) и может быть отражена в виде *плотности энергии (energy density)* – количества энергии приложенного к определенной площади (Дж/см^2).
5. *Линейная плотность энергии (ЛПЭ, linear endovenous energy density, LEED)*. Несмотря на то, что при эндоваскулярных вмешательствах энергия подается в структуру, близкую по форме к цилиндру, учет площади внутренней поверхности сосуда или его объема практически невозможен из-за изменения его формы при

тумесцентной анестезии. Поэтому, для оценки энергетических параметров воздействия в ходе операции в большинстве случаев используется понятие «линейная плотность энергии», то есть, количество энергии, поданное на каждый сантиметр длины вены без учета ее диаметра.

6. *Мощность* лазерного излучения – это количество энергии выделенное в секунду времени, единица измерения – ват (Вт), $Вт = Дж/сек$. При выполнении эндовазального вмешательства, установив мощность аппарата и определив время воздействия, нетрудно подсчитать как энергию единичного импульса, так и энергию, затраченную на всю процедуру или на обработку какого-то сегмента вены.
7. *Плотность потока энергии* (fluence) – это энергия излучения, действующая на определенную область в течение какого-то периода времени. Эту величину можно представить двумя способами:
- 7.1. Плотность потока энергии ($Дж/см^2$) = Энергия (Дж)/ площадь светового пятна ($см^2$). При этом количество энергии равно произведению мощности излучения на время воздействия (Энергия (Дж) = Мощность лазерного излучения (Вт) x время излучения (сек.)).
- 7.2. Плотность потока энергии ($Дж/см^2$) = интенсивность излучения ($Вт/см^2$) x время излучения (сек.)

Приложение 2. Анкета регистрации результатов эндоваскулярных вмешательств

Раздел 1. Предварительные данные.**Дата:****ФИО**

--	--	--

Вид эндовазальной облитерации

ЭВЛА 980 нм		ЭВЛА 1470 нм		РЧО	
-------------	--	--------------	--	-----	--

Пол

М	
Ж	

Рост и вес (ИМТ)

Рост	Вес	ИМТ

Возраст

пол	возраст									
М	17-23		24-35		36-60		61-74		75-90	
Ж	16-21		22-35		36-55		56-74		75-90	

Анатомическая локализация несостоятельной вены

Слева					Справа						
A2		A4		A5		A2		A4		A5	

Примечание:

A2 – большая подкожная вена (БПВ)

A4 – малая подкожная вена (МПВ)

A5 – не БПВ и не МПВ (например, ПДПВ)

Диагноз в CEAP:**Дизайн исследования.****7.1 Критерии включения**

Варикозная болезнь с рефлюксом по одной из сафенных вен.	
Диаметр несостоятельной вены в вертикальном положении на расстоянии <2 см от соустья не более 1.0см	
Рефлюкс по несостоятельной вене более 0.5 сек	

7.2 Критерии исключения

Es и Ec по CEAP	
-----------------	--

Любые вмешательства на несостоятельной вене в прошлом	
Тяжелые сопутствующие заболевания (ИБС, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, тромбофилия, повышение индекса массы тела, плохое общее состояние здоровья)	

Основная причина обращения за медицинской помощью:

Косметический дефект	
Неприятные ощущения в больной конечности (боль, чувство жара, зуда, тяжести, отек, судороги)	
Опасение осложнения	
Другая (пометить, какая)	

Качество жизни и тяжесть заболевания

Клиническая шкала оценки тяжести венозных заболеваний (Venous Clinical Severity Score, VCSS)	
SF-36	
CIVIQ2	

Фото конечности.

Есть / нет		
------------	--	--

Раздел 2. Характеристика эндоваскулярного вмешательства.**Общие.**

Протяженность несостоятельной вены (см)		
Протяженность зоны воздействия (см)		
Диаметр несостоятельной вены (см)		
Венозный доступ	Пункционный	
	Венесекция	
Место пункции	БПВ	Бедро верхняя/средняя/нижняя треть
		Голень верхняя/средняя/нижняя треть
	МПВ	Голень верхняя/средняя/нижняя треть
Причина выбора места пункции	Дистальная точка рефлюкса	
	Техническое удобство	
	Отсутствие притоков	
	Нет риска повреждения прилегающих образований	
	Другое	
Интраоперационный ультразвуковой контроль	Да	
	Нет	
Расположение световода/волновода по отношению к СФС или СПС	0.5 см	
	1.0	
	1.5 и более см	
Взаимоотношение точки начала облитерации	Устье притока в зоне облитерации	

с ПДПВ	Устье притока вне зоны облитерации		
	Конец световода в устье притока		
Взаимоотношение точки начала облитерации с эпигастральной веной	Устье притока в зоне облитерации		
	Устье притока вне зоны облитерации		
	Конец световода в устье притока		
Тумисцентная анестезия	Вид анестетика	S. Novocaini	
		S. Lidocaini	
		Смесь Кляйна	
	Концентрация (%)		
	Объем, мл		
	Метод введения	ручной	
помпа			
Дополнительное вмешательство на притоках	Минифлебэктомия		
	Склеротерапия		
	Не проводилось		
Дополнительное введение склерозанта в катетер во время процедуры	Проводилось		
	Не проводилось		

Энергетические параметры

ЭВЛК		
Непрерывный режим	Мощность (Вт)	
	Скорость извлечения световода (ручной режим, см/сек)	
	Скорость извлечения световода (автоматический режим, см/сек)	
	Линейная плотность энергии (Дж/см)	
	Общее количество энергии на процедуру (Дж)	
Импульсный режим	Мощность (Вт)	
	Продолжительность импульса и интервала (сек/сек)	
	Количество импульсов в каждой точке коагуляции	
	Шаг между точками коагуляции (см)	
	Линейная плотность энергии (Дж/см)	
	Общее количество энергии на процедуру (Дж)	
РЧО		
	Число циклов в приустьевом сегменте	
	Число циклов по ходу вены	
	Дополнительные циклы в местах расширения	

Компрессия

Трикотаж	Компрессионный класс I /II		
	Госпитальный/повседневный		
Эластическое бинтование			
Эксцентрическая компрессия			

Продолжительность непрерывной круглосуточной компрессии после операции (сут)	
Общая продолжительность послеоперационной компрессионной терапии – дневная компрессия (сут)	

Раздел 3. Результаты.

Осложнения

Характер осложнений	
Нарушение кожной чувствительности (парестезии, гипестезии)	
Ожог кожи и/или подкожной клетчатки	
Экхимозы или кровоподтеки	
Пигментации	
Поверхностный тромбофлебит не в несостоятельной вене	
Флебит несостоятельной вены после операции	
Другие (указать какие)	

Тяжесть осложнений		
Малые	Без лечения, без последствий	
	Номинальная терапия, без последствий (в том числе при госпитализации с вечера до утра для наблюдения)	
Большие	Потребовали терапии, краткосрочной госпитализации (до 48 часов)	
	Потребовали интенсивной терапии, незапланированного усиления режима лечения, госпитализации > 48 ч	
	Стойкие негативные последствия	
	Смерть	

Конечные точки исследования

Первичная	Облитерация несостоятельной вены	
Вторичная	Клинический статус, качество жизни и тяжесть заболевания в динамике	

17.1 1 контрольный осмотр, дата:

Облитерация несостоятельной вены достигнута (да/нет)		
Повторная процедура потребовалась (да/нет)		
Длина необлитерированного приустьевоего сегмента (см)		
Рефлюкс в приустьевом сегменте (есть/нет)		
Рефлюкс в приустьевые притоки (есть/нет)		
Наличие участков реканализации по стволу (да/нет)		
Неоваскуляризация в приустьевом отделе (да/нет)		

17.2 2 контрольный осмотр, дата:

Облитерация несостоятельной вены достигнута (да/нет)		
Повторная процедура потребовалась (да/нет)		
Облитерация несостоятельной вены достигнута (да/нет)		
Длина необлитерированного приустьевоего сегмента (см)		
Рефлюкс в приустьевом сегменте (есть/нет)		
Рефлюкс в приустьевые притоки (есть/нет)		
Наличие участков реканализации по стволу (да/нет)		
Неоваскуляризация в приустьевом отделе (да/нет)		

17.2 3 контрольный осмотр, дата:

Облитерация несостоятельной вены достигнута (да/нет)		
--	--	--

Повторная процедура потребовалась (да/нет)		
Облитерация несостоятельной вены достигнута (да/нет)		
Длина необлитерированного приустьевого сегмента (см)		
Рефлюкс в приустьевом сегменте (есть/нет)		
Рефлюкс в приустьевые притоки (есть/нет)		
Наличие участков реканализации по стволу (да/нет)		
Неоваскуляризация в приустьевом отделе (да/нет)		

Клинический статус, качество жизни и тяжесть заболевания в динамике

Срок с момента операции до повторной оценки качества жизни	
Диагноз в CEAP	
Клиническая шкала оценки тяжести венозных заболеваний (Venous Clinical Severity Score, VCSS)	
CIVIQ2	

Фото конечности в динамике.

Есть / нет		
------------	--	--

Приложение 3. Клиническая шкала оценки тяжести венозных заболеваний

Клиническая шкала оценки тяжести венозных заболеваний				
(Venous Clinical Severity Score, VCSS)				
Количество баллов (по каждому признаку)				
0	1	2	3	
Боль				
Отсутствие	Эпизодическая, не влияет на активность, не требует приема анальгетиков	Ежедневная, умеренно ограничивает активность, эпизодический прием анальгетиков	Ежедневная, существенно ограничивает активность или требует регулярного приема анальгетиков	
Варикозные вены				
Отсутствие	Единичные	Множественные: в пределах бедра или голени	Распространенные: на бедре и голени или одновременное поражение БПВ и МПВ	
Венозный отек				
Отсутствие	Только вечером, не выше лодыжек	Днем, распространен выше лодыжек	Утром, требует изменения активности или возвышенного положения конечностей	
Пигментация кожи				
Отсутствие или точечная, низкоинтенсивная (светло-коричневая, цвет загара)	Диффузная, но в ограниченной области и долго существующая (коричневая)	Диффузная, в пределах дистальной 1/3 голени или недавно появившаяся (фиолетовая)	Распространенная, выше дистальной 1/3 голени, недавно появившаяся	
Воспаление				
Отсутствие	Слабо выраженный целлюлит, ограниченный краевой зоной вокруг язвы	Умеренно выраженный целлюлит, большая часть дистальной 1/3 голени	Сильно выраженный целлюлит дистальной 1/3 голени и выше или тяжелая венозная экзема	
Индурация				
Отсутствует	Локальная, в зоне лодыжек, до 5 см.	Медиальная или латеральная поверхность в пределах дистальной 1/3 голени	Вся дистальная 1/3 голени или больше	
Активная язва (количество)				
0	1	2	>2	
Длительность существования язвы				
Нет	<3 месяцев	>3 месяцев <1 года	>1 года	
Размер язвы				
Нет	<2 см	2 – 6 см	>6 см	
Компрессионная терапия				
Не используется	Нерегулярное применение	Использование большую часть дней	Полный режим компрессии – трикотаж + возвышенное положение конечностей	
Итого				

Приложение 4. Опросник качества жизни CIVIQ2

Опросник качества жизни CIVIQ2

Оцените наличие у Вас жалоб и симптомов, о которых идет речь в каждом из вопросов.

Если описанные симптомы беспокоят Вас, то, пожалуйста, выберите один из вариантов ответа по каждому вопросу, отражающий степень дискомфорта, который Вы испытываете в связи с этим признаком.

Пожалуйста, обведите в опроснике подходящий вариант ответа по каждому пункту.

1. В последние 4 недели испытывали ли Вы боль в области лодыжек и голеней, если да то какой интенсивности? (Обведите соответствующую цифру)

Нет боли	1
Легкая боль	2
Умеренная боль	3
Сильная боль	4
Очень сильная боль	5

2. Насколько Ваши проблемы с ногами беспокоили / ограничивали Вас в работе или повседневной жизни в течение последних 4 недель? (Обведите соответствующую цифру)

Не беспокоили	1
Слегка беспокоили / ограничивали	2
Умеренно беспокоили / ограничивали	3
Очень беспокоили / ограничивали	4
Крайне беспокоили	5

3. Нарушался ли Ваш сон и как часто из-за проблем с ногами в течение последних 4 недель? (Обведите соответствующую цифру)

Нет	1
Редко	2
Довольно часто	3
Очень часто	4
Каждую ночь	5

4. В какой степени проблемы с ногами беспокоили Вас при выполнении действий перечисленных ниже? (Обведите соответствующую цифру)

	Не беспокоили	Слегка беспокоили / ограничивали	Умеренно беспокоили / ограничивали	Очень беспокоили / ограничивали	Крайне беспокоили / невозможно выполнить
Долго стоять	1	2	3	4	5
Подниматься по лестнице	1	2	3	4	5
Низко нагибаться, становиться на колени	1	2	3	4	5
Быстро идти, ехать в транспорте	1	2	3	4	5
Выполнять работу по дому (стряпать, держать ребенка на руках, гладить, мыть пол, чистить мебель, работать в саду)	1	2	3	4	5
Ходить по магазинам	1	2	3	4	5
Посещать театр, ходить в кино, в гости	1	2	3	4	5
Заниматься спортом (теннис, бадминтон)	1	2	3	4	5
Выдерживать значительные физические нагрузки (двигать мебель, носить тяжести)	1	2	3	4	5

5. Проблемы с ногами могут также влиять на душевное равновесие. В какой степени приведенные ниже фразы соответствуют тому, как Вы себя чувствовали последние 4 недели? (Обведите соответствующую цифру)

	Никогда	Очень редко	Иногда	Довольно часто	Почти всегда
Я взвинчен	1	2	3	4	5
Я быстро устаю	1	2	3	4	5
Я чувствую, что обременяю других	1	2	3	4	5
Я всегда должен предпринимать меры предосторожности (распрягать и вытягивать ноги, избегать долго стоять,.....)	1	2	3	4	5
Я стесняюсь вида своих ног	1	2	3	4	5
Я чувствую себя не свободным	1	2	3	4	5
Мне трудно начинать двигаться по утрам	1	2	3	4	5
Я чувствую себя неудачником	1	2	3	4	5