Формальный генез морфологических изменений стенки большой подкожной вены на голени в различные периоды жизни человека, при развитии ее эктазии и варикозной трансформации

Санников А.Б.^{1,2}, Шайдаков Е.В.³, Емельяненко В.М.²

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Санников Александр Борисович – кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением, сосудистый хирург ООО КИД «Медика» (Владимир, Российская Федерация); доцент кафедры дополнительного профессионального образования специалистов здравоохранения ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Российская Федерация)
E-mail: aliplast@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1792-2434>

Ключевые слова:

большая подкожная вена, венозная стенка, оболочки стенки вены, гладкомышечные элементы стенки вен, соединительнотканые элементы стенки вен, генез морфологической перестройки стенки вен, возрастная норма гистологического строения вен, эктазия вены, хронические заболевания вен, варикозное расширение вен

¹ Обществу с ограниченной ответственностью Клиника инновационной диагностики «Медика», 600020, г. Владимир, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека им. Н.И. Бехтеревой» Российской академии наук, 197376, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность. Структурные изменения стенки большой подкожной вены (БПВ) на голени не учитываются при выборе тактики лечения и метода облитерации варикозных вен, что может быть одной из причин реканализации и рецидива варикозной болезни.

Цель – изучить динамику морфологических изменений стенки БПВ на голени в различные периоды жизни человека, при развитии эктазии и варикозной трансформации.

Материал и методы. Изучение морфологической перестройки стенки БПВ на голени было проведено методом световой микроскопии в 9 группах сравнения: норма (5–10 лет), норма (20–30 лет), норма (60–80 лет), эктазия (до 7 мм), эктазия (до 10 мм), эктазия (>10 мм), варикоз (протяженность до 5 см), варикоз (протяженность до 15 см), варикоз (протяженность >15 см). В 1–3-й группах структура стенки БПВ была исследована на аутопсийном материале людей, умерших от различных причин. В 4–9-й группах фрагменты БПВ на голени были изъяты методом биопсии – путем мини-флебэктомии во время выполнения операций по поводу варикозной болезни.

Всем пациентам (С2–С3 клинических классов по CEAP) перед операцией выполняли ультразвуковое картирование для определения наличия и степени эктазии, варикозной трансформации и ретроградного кровотока.

Для проведения гистологического анализа в группах было изъято: в 1–3-й группах – 140 фрагментов БПВ на голени, в 4–6-й группах – 165 фрагментов, в 7–9-й группах – 250 фрагментов.

С целью проведения количественного анализа характера структурных изменений гладкомышечных и соединительнотканых элементов стенки БПВ на голени была разработана визуальная аналоговая шкала морфологических изменений – Visual Analog Morphology Scale (VAMS), в которой определенному характеру морфологических изменений соответствовало определенное количество баллов (от 1 до 10).

Статистический анализ полученных данных в группах был проведен с помощью программного комплекса IBM SPSS Statistica (США). Статистический анализ включал сравнение основных характеристик описательной статистики путем двухвыборочного *t*-теста по критерию Стьюдента, рассчитанному программой. Проверка гипотез на адекватность была проведена с помощью расчетных показателей линейной регрессии с использованием критерия Фишера путем вычисления коэффициента регрессии (Beta).

Результаты. Проведенный общий морфологический анализ гистологических препаратов позволил визуально установить различные варианты изменений гладкомышечных и соединительнотканых элементов, свойственных внутренней, средней и наружной оболочкам стенки БПВ. Выделенные варианты перестройки элементов венозной стенки были объединены в 10 морфологических типов. В дальнейшем гистологический анализ в группах был проведен в соответствии с разработанной шкалой VAMS, в каждом случае морфологическая картина оценивалась

в баллах. Проведенный количественный и статистический анализ изменений гладкомышечных и соединительнотканых элементов в группах сравнения позволил установить их поэтапную перестройку в стенке БПВ на голени от нормы и незначительной эктазии до выраженной варикозной трансформации.

Заключение. Возрастные морфологические изменения гладкомышечных и соединительнотканых элементов в стенке БПВ на голени на протяжении жизни человека не тождественны изменениям, происходящим в ее стенке при развитии ее эктазии и варикозной трансформации. На каждом этапе развития эктазии и при прогрессировании варикозного процесса в стенке БПВ на голени происходят характерные именно для этой стадии морфологические изменения соединительнотканых и гладкомышечных элементов венозной стенки. Установленные морфологические изменения стенки БПВ на голени должны учитываться при выборе метода их облитерации при лечении пациентов с варикозной болезнью

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Сбор и анализ результатов исследования – Санников А.Б.; дизайн исследования – Шайдаков Е.В.; окончательное редактирование – Емельяненко В.М.

Для цитирования: Санников А.Б., Шайдаков Е.В., Емельяненко В.М. Формальный генез морфологических изменений стенки большой подкожной вены на голени в различные периоды жизни человека, при развитии ее эктазии и варикозной трансформации // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2020. Т. 8, № 4. С. 74–86. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-4-74-86>

Статья поступила в редакцию 16.05.2020. **Принята в печать** 08.10.2020.

Formal genesis of morphological changes of the great saphenous vein wall on the calf in various periods of human life, with the development of its ectasia and varicose transformation

Sannikov A.B.^{1,2}, Shaydakov E.V.³, Emelynenko V.M.²

¹ Clinic of Innovative Diagnostics “Medica”, 600020, Vladimir, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

³ Bekhterev Institute of Human Brain RAS, 197376, St.-Petersburg, Russian Federation

Background. Structural changes in the great saphenous vein (GSV) wall on the calf are not taken into account when choosing the treatment tactics and method of varicose vein obliteration, which may be one of the reasons for recanalization and relapse of varicose disease.

Aim – to study the dynamics of morphological changes in the GSV wall on the calf in different periods of human life, with the development of ectasia and varicose transformation.

Material and methods. The study of morphological rearrangement of the GSV wall on the calf was performed by light microscopy in 9 comparison groups: norm (5–10 years), norm (20–30 years), norm (60–80 years), ectasia (up to 7 mm), ectasia (up to 10 mm), ectasia (>10 mm), varicose veins (up to 5 cm), varicose veins (up to 15 cm), varicose veins (up to 15 cm). In groups 1–3, the structure of the GSV wall was studied on autopsy material of people who died from various causes. In 4–9 groups, fragments of GSV in the calf were taken by biopsy (miniphlebectomy) during the execution of the operations for varicose veins. All patients (C2–C3 clinical classes according to CEAP) underwent ultrasound mapping before surgery to determine the presence and degree of ectasia, varicose transformation, and retrograde blood flow. For histological analysis in groups, 140 fragments of GSV on the calf were removed in groups 1–3, 165 fragments in groups 4–6, and 250 fragments in groups 7–9. In order to conduct a quantitative analysis of the nature of structural changes in the smooth muscle and connective tissue elements of the GSV wall on the calf, a visual analog scale of morphological changes was developed – Visual Analog Morphology Scale (VAMS), in which a certain number of points (from 1 to 10) corresponded to a certain character of morphological changes. Statistical analysis of the obtained data in groups was performed using the IBM SPSS Statistica software package (USA). The statistical analysis included comparison of the main characteristics of descriptive statistics by a two-sample t-test based on the student's criterion calculated by the

CORRESPONDENCE

Alexander B. Sannikov – MD, Head of Surgical Department, Vascular Surgeon, Clinic of Innovative Diagnostics “Medika” (Vladimir, Russian Federation); Associate Professor of the Department of Additional Professional Education of Healthcare Specialists, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), (Moscow, Russian Federation)
E-mail: aliplast@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1792-2434>

Keywords:

great saphenous vein, venous wall, vein wall sheaths, smooth muscle elements of the vein wall, connective tissue elements of the vein wall, genesis of morphological reconstruction of the vein wall, age norm of the histological structure of veins, vein ectasia, chronic venous diseases, varicose veins

program. Hypothesis testing for adequacy was performed using linear regression calculations using the Fischer test by calculating the regression coefficient (Beta).

Results. The general morphological analysis of histological preparations made it possible to visually identify various variants of changes in smooth muscle and connective tissue elements inherent in the inner, middle and outer shells of the GSV wall. The selected variants of venous wall elements rearrangement were combined into 10 morphological types. Further histological analysis in the groups was carried out in accordance with Visual Analog Morphology Scale (VAMS) in each case, the morphological picture was evaluated in points. The quantitative and statistical analysis of changes in smooth muscle and connective tissue elements in the comparison groups allowed us to establish their gradual restructuring in the GSV wall on the lower leg from normal and minor ectasia to pronounced varicose transformation.

Conclusion. Age-related morphological changes in the smooth muscle and connective tissue elements in the GSV wall on the calf, during the life of a humane, do not have the same character as changes occurring in its wall during the development of its ectasia and varicose transformation. At each stage of ectasia development and progression of varicose process, in the GSV wall on calf there are morphological changes characteristic of this stage of connective tissue and smooth muscle elements of the venous wall. The established morphological changes of the GSV wall on the calf should be taken into account when choosing the method of obliteration in the treatment of patients with varicose disease.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Contribution. Collection and analysis of research results – Sannikov A.B.; research design – Shaydakov E.V.; final editing – Emelynenko V.M.

For citation: Sannikov A.B., Shaydakov E.V., Emelynenko V.M. Formal genesis of morphological changes of the great saphenous vein wall on the calf in various periods of human life, with the development of its ectasia and varicose transformation. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2020; 8 (4): 74–86. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-4-74-86> (in Russian)

Received 16.05.2020. **Accepted** 08.10.2020.

В основе симптоматики хронической венозной недостаточности у пациентов с варикозной болезнью лежат множественные функциональные изменения и гемодинамические нарушения [1, 2]. В свою очередь, в основе развития гемодинамических нарушений лежат появление и распространение ретроградных патологических кровотоков (рефлюксов) в системе поверхностных, перфорантных и глубоких вен [3–5].

Среди большого числа проведенных исследований гемодинамическим аспектам развития хронической венозной недостаточности уделялось достаточно много внимания, но лишь в некоторых из них авторы в той или иной степени касались темы изучения патоморфологических изменений [6–8].

В последнее десятилетие интерес специалистов к данным исследованиям снизился. В первую очередь это связано с появлением многих новых термических и нетермических методов облитерации варикозно измененных вен, интенсивность разработки технических деталей проведения которых и используемого оснащения в последнее время не-

уклонно возрастает [9–13]. Исходя из этого в качестве первоочередной задачи для себя флебологи определяют проведение сравнительного анализа и поиска оптимальной и универсальной технологии устранения варикозных вен в любой клинической ситуации вне зависимости от степени выраженности эктазии большой подкожной вены (БПВ) или ее варикозной трансформации [14].

И хотя некоторые авторы в качестве доказательной базы преимущества применения того или иного метода облитерации прибегают к проведению гистологических исследований, гораздо чаще их выводы основываются исключительно на данных послеоперационного ультразвукового контроля и изучении частоты рецидива заболевания [9–11, 13, 14].

В отношении повторного развития варикозного расширения даже в сегментах вен, радикально обработанных посредством лазерной коагуляции, необходимо отметить, что его доля остается достаточно высокой и по истечении 5 лет может приближаться к 50% [15]. Среди причин развития рецидива авторы называют недостаточно радикальную

эндовазальную обработку вен, неправильно подобранные режимы используемой мощности лазерного излучения, игнорирование принципа соответствия избирательности термического воздействия и диаметра сосуда, неполное химическое повреждение эндотелия при использовании различных химических склерозантов, недостаточно точную дооперационную оценку венозной гемодинамики, послеоперационную неоваскуляризацию [9, 16–18].

Интересный факт, на который до сих пор никто из флебологов не обратил внимания: причина недостаточной последующей соединительнотканной облитерации, подвергнутой, например, термическому воздействию эктазированной или варикозно измененной вены, может быть обусловлена разницей структурных изменений, изначально имеющих в ее стенке. С нашей точки зрения, потенциальное влияние на конечный результат могут оказать следующие морфологические факторы: степень присутствия в венозной стенке коллагена [19, 20]; количество сохранившихся эластических и гладкомышечных волокон [20–22], рефлекторно способных отреагировать сужением на термовоздействие посредством находившихся в них рецепторов; состояние внутренней оболочки и степень выраженности в ней пролиферативных процессов [23]; степень присутствия в тех или иных слоях венозной стенки *vasa vasorum*, что может стать непосредственно причиной неоангиогенеза [24]; непосредственной толщиной самой венозной стенки, если быть точнее – соотношение просвета вены к ее толщине, а также возраст пациента и уровень конечности.

Единственной опубликованной работой, в которой для обоснования дифференцированной хирургической тактики внимание специалистов акцентируется на необходимости дальнейшего изучения патоморфологических особенностей строения варикозно расширенной венозной стенки у пациентов разных возрастов, стали исследования, проведенные в 2014 г. Е.В. Шайдаковым и соавт. [25]. По этой причине любые новые данные морфологической перестройки имеют не только очень большое значение, но и вызывают практический интерес.

Учитывая, что в предыдущей работе гистологическому изучению были подвергнуты проксимальные отделы БПВ на бедре [25], представленные к обсуждению в данной статье исследования посвящены целенаправленному изучению морфологической перестройки стенки БПВ на голени.

Таким образом, **цель** проведения исследований – подробное изучение морфологической перестройки гладкомышечных и соединительнотканых элементов стенки БПВ человека на

голени в различные периоды его жизни, при имеющейся эктазии и развивающейся варикозной трансформации.

Материал и методы

В соответствии с целью исследования в качестве объекта для изучения была взята БПВ на уровне голени как наиболее часто подверженная варикозной деформации часть венозной системы нижних конечностей. Сбор материала и анализ полученных данных гистологических исследований проводились систематически на протяжении 15 лет.

Первый этап исследования был проведен в период до 2010 г. Эта часть работы была выполнена на аутопсийном материале вен 80 людей, умерших в возрасте от 5 до 80 лет от различных причин и не имевших к моменту смерти хронических заболеваний вен нижних конечностей (ХЗВ).

С целью проведения гистологических исследований иссекали участки БПВ по 1 см в средней трети голени на уровне ее мышечной части. Для проведения анализа было изъято 140 фрагментов БПВ.

Второй этап исследований был завершен в 2019 г. Взятие материала осуществлялось во время проведения оперативного лечения пациентов с варикозной болезнью. В соответствии с международной классификацией CEAP все пациенты относились к C2–C3 клиническим классам. Среди этих пациентов были выделены случаи с наличием эктазии БПВ и пациенты с выраженной варикозной трансформацией БПВ. Численность пациентов в этих группах составила 58 и 50 человек соответственно.

Под эктазией магистрального ствола БПВ понималось расширение просвета сосуда >6 мм при наличии ретроградного кровотока в нем. У данных пациентов наряду с эктазией магистрального ствола БПВ присутствовало варикозное расширение притоков в бассейне БПВ на голени.

Критерии включения пациентов в другую группу: наличие у них варикозного изменения ствола БПВ и ее притоков на голени с распространением рефлюкса ниже колена.

Критерии исключения из общей когорты обследуемых лиц: пациенты с анамнезом операции по поводу варикозного расширения вен или склерозирования при наличии тромботического либо посттромботического поражения венозного русла, пациенты с врожденными пороками развития, артериальными или лимфатическими васкулопатиями, коллагенозами и миопатиями, а также пациенты, имеющие облитерирующий атеросклероз нижних конечностей или сахарный диабет.

Изъятие гистологического материала на протяжении 1 см БПВ у всех пациентов осуществляли на уровне мышечной части голени, во время проведения эндовазальной облитерации вен одним из

термических или нетермических методов с помощью локальной мини-флебэктомии или при инвагинационном стриппинге.

Для проведения анализа было изъято 165 фрагментов БПВ во 2-й группе и 250 фрагментов БПВ в 3-й группе. Весь гистологический материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После стандартной проводки готовили парафиновые срезы. Поперечные и продольные срезы толщиной 6–7 мк окрашивали гематоксилином и эозином, фукселином и пикрофуксином, по методу Маллори (Picro Mallory Trichrome) и гематоксилином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Полученный гистологический материал изучали на микроскопе Levenhuk–Zoom с увеличением PL4x/0.10, PL10x/0.25 и PL40x/0.65. Фотопротоколирование осуществлялось с помощью видеокамеры TOUPCAM – UCMS 14000 KPA с возможностью видео- и цифровой обработки фото в программе TaupView.

Данные систематизировали посредством проведения количественного анализа микроскопически отличимых качественных морфологических изменений. Для получения данных с целью проведения количественного анализа характера структурных изменений стенки БПВ нами были разработаны визуальные аналоговые шкалы морфологических изменений соединительнотканых и гладкомышечных элементов – Visual Analog Morphology Scale (VAMS), в которых определенному характеру морфологических изменений соответствовало определенное количество баллов (от 1 до 10).

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного комплекса IBM SPSS Statistica (США), который позволил анализировать и сопоставлять количественные показатели, полученные во всех группах сравнения, по общепринятым в мире стандартам. Статистический анализ включал сравнение следующих основных характеристик описательной статистики: математическое ожидание, стандартная ошибка математического ожидания, среднее квадратичное отклонение, медиана и мода с интерквартильным размахом 25–75 процентилей. Анализ статистической значимости полученных математических характеристик в группах сравнения основывался на данных двухвыборочного *t*-теста для независимых выборок по рассчитываемому программой критерию Стьюдента. Получение достоверно значимых различий при уровне значимости $p < 0,05$ в группах сравнения по морфологическим количественным критериям позволило сформулировать 5 нулевых и соответственно 5 альтернативных гипотез.

Гипотезы о математическом ожидании при известном стандартном отклонении и заданном уровне значимости $p < 0,05$ проверяли с помощью

Z-статистики. Кроме того, проверка гипотез на адекватность осуществлялась по подсчитываемым программой критериям значимости p , изменение уровня которого $< 0,05$ позволяло отклонить нулевую и в качестве основной выбрать альтернативную гипотезу. Изучение возможности корреляции между группами сравнения проводили путем создания программой корреляционной матрицы при уровне значимости, равном $p = 0,05$, с последующим построением корреляционных полей и гистограмм распределений.

Результаты и обсуждение

В общей сложности методом световой микроскопии было изучено > 2000 срезов, из которых для дальнейшего анализа были отобраны 555 предметных стекол. Проведенный гистологический анализ препаратов позволил выделить несколько вариантов морфологической картины структурных изменений соединительнотканых и гладкомышечных элементов венозной стенки, которые были объединены в 10 морфологических типов (каждому из них соответствовало определенное количество баллов в соответствии с разработанной шкалой VAMS).

Исходя из имеющихся различий в группах сравнения по возрасту, степени эктазии (диаметру просвета БПВ), протяженности рефлюкса и выраженности варикозного процесса все гистологические препараты были разделены в соответствии с этими данными. Таким образом, в каждой группе (норма, эктазия, варикоз) для сравнения мы имели еще несколько подгрупп. Общая характеристика определенных к сравнению групп, включающих указанные различия, представлена в табл. 1 и 2.

Ниже подробно описана морфологическая картина структурных изменений, затрагивающих отдельно гладкомышечные и соединительнотканые элементы стенки БПВ на голени. Следует отметить, что проведение совокупного анализа морфологических изменений невозможно при использовании лишь одного метода окраски гистологических препаратов. Исходя из этого для количественной итоговой оценки структурной перестройки гладкомышечных волокон и соединительнотканного остова мы использовали наиболее избирательные для этих элементов венозной стенки методы окраски.

При оценке структурных изменений гладкомышечных элементов стенки БПВ на голени по степени их прогрессирования выделено 10 типов.

Тип 1А. Дифференцирование оболочек стенки БПВ выражено слабо. Внутренняя оболочка (Ti) представлена эндотелиальными клетками без оформленного субэндотелиального слоя. Вся стенка БПВ представлена единым монослоем нежных гладкомышечных волокон. В средней оболочке (ТМ) при-

Таблица 1. Числовые характеристики описательной статистики для групп сравнения по величине морфологических изменений гладкомышечных элементов (Smooth Muscle) в стенке большой подкожной вены на голени в соответствии со шкалой VAMS

Числовая характеристика	Переменная величина (Smooth Muscle – SM). Р (доверительная вероятность) = 0,95. Уровень значимости p<0,05								
	норма (5–10 лет)	норма (20–30 лет)	норма (60–80 лет)	экстазия (до 7 мм)	экстазия (до 10 мм)	экстазия (более 10 мм)	варикоз (до 5 см)	варикоз (до 15 см)	варикоз (более 15 см)
Объем выборки	25	68	47	41	65	59	71	85	94
Математическое ожидание	0,690	1,926	2,914	3,920	4,903	6,122	7,404	8,244	9,561
Среднее квадратичное отклонение	0,316	0,348	0,334	0,610	0,720	0,613	0,743	0,997	0,671
Стандартная ошибка математического ожидания	0,063	0,042	0,048	0,095	0,089	0,079	0,088	0,108	0,069
Коэффициент вариации	46%	18%	11%	16%	15%	10%	10%	12%	7%
Медиана	0,500	2,000	3,000	4,000	5,000	6,000	7,500	8,000	10,000
Нижний квартиль	0,500	1,750	3,000	3,500	4,500	5,750	7,000	7,500	9,000
Верхний квартиль	1,000	2,000	3,000	4,500	5,500	6,500	8,000	9,000	10,000
Межквартильный размах	0,500	0,250	0,000	1,000	1,000	0,750	1,000	1,500	1,000
Процентиль 10,000	0,500	1,500	2,500	3,000	4,000	5,500	6,500	7,000	8,500
Процентиль 90,000	1,000	2,500	3,250	4,750	6,000	7,000	8,500	9,500	10,000

Таблица 2. Числовые характеристики описательной статистики для групп сравнения по величине морфологических изменений соединительнотканых элементов (Connective Tissue) в стенке большой подкожной вены на голени в соответствии со шкалой VAMS

Числовая характеристика	Переменная величина (Connective Tissue – СТ). Р (доверительная вероятность) = 0,95. Уровень значимости р<0,05									
	норма (5–10 лет)	норма (20–30 лет)	норма (60–80 лет)	эктазия (до 7 мм)	эктазия (до 10 мм)	эктазия (более 10 мм)	варикоз (до 5 см)	варикоз (до 15 см)	варикоз (более 15 см)	
Объем выборки	25	68	47	41	65	59	71	85	94	
Математическое ожидание	0,570	1,533	2,393	3,823	4,546	5,457	6,443	7,873	9,135	
Среднее квадратичное отклонение	0,350	0,494	0,572	0,831	0,684	0,728	0,989	0,675	0,638	
Стандартная ошибка математического ожидания	0,070	0,059	0,083	0,129	0,084	0,095	0,117	0,073	0,065	
Коэффициент вариации	61%	32%	24%	22%	15%	13%	15%	8%	6%	
Медиана	0,500	1,500	2,500	3,500	4,500	5,500	6,500	8,000	9,000	
Нижний квартиль	0,500	1,250	2,000	3,000	4,000	5,000	6,000	7,500	8,750	
Верхний квартиль	0,500	2,000	3,000	4,000	5,000	6,000	7,000	8,500	9,500	
Межквартильный размах	0,000	0,750	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,750	
Процентиль 10,000	0,250	0,750	1,500	3,000	4,000	4,500	5,000	7,000	8,500	
Процентиль 90,000	1,000	2,000	3,000	5,000	5,500	6,500	7,500	8,500	10,000	

существует внутренний продольный мышечный слой, который относится к периинтимальному. Малая интенсивность присутствия мышечных волокон в нем свидетельствует о том, что ТМ находится в стадии формирования. Также в стадии формирования находятся и циркулярные мышечные волокна, которые имеют нежную тонковолокнистую структуру. Интенсивность присутствия циркулярных гладкомышечных волокон возрастает от Тi к ТМ. По направлению от ТМ к наружной оболочке (ТА) интенсивность присутствия циркулярных мышечных волокон вновь уменьшается. Количество продольных гладкомышечных волокон в венозной стенке незначительно. На границе ТА единичные продольные мышечные волокна без признаков гипертрофии.

Тип 10А. При данном типе морфологической перестройки на фоне общих гиперпластических процессов в стенке БПВ, характеризующихся полным стиранием всех границ между оболочками, наблюдается полная атрофия всех продольных гладкомышечных волокон.

При оценке структурных изменений соединительнотканых элементов стенки БПВ на голени также выделено 10 типов их прогрессирования.

Тип 1В. Отсутствие оформленности слоев оболочек стенки вены. Внутренняя оболочка стенки БПВ (Ti) представлена единым монослоем нежных эластических соединительнотканых волокон с хорошо представленным эндотелиальным слоем клеток. Внутренняя эластическая мембрана хорошо визуализируется. В ТМ соединительнотканый остов представлен эластическими волокнами с единичным присутствием коллагеновых волокон. Визуально толщина ТМ в несколько раз превышает толщину Ti. В ТА также имеется большое количество эластических и относительно меньше коллагеновых волокон. Исходя из этих особенностей создается впечатление, что сосудистая стенка представлена одним сплошным пластом эластических волокон, ориентированных преимущественно в циркулярном направлении без подразделения на Ti, ТМ и ТА.

Тип 10В. Характерной особенностью перестройки стенки БПВ при данном типе является выраженный характер гиперпластических соединительнотканых коллагеновых процессов, захватывающих все слои венозной стенки. При этом можно наблюдать дефрагментацию коллагенового каркаса венозной стенки во всех ее слоях.

С целью определения статистических критериев значимости установленных морфологических изменений в стенке БПВ мы продолжили анализ результатов исследований с помощью количественного метода. Для этого на основании полученных гистологических данных нами были разработаны визуальные аналоговые шкалы морфологических

изменений гладкомышечных и соединительнотканых элементов стенки БПВ (*Visual Analog Morphology Scale – VAMS*).

В основе данной шкалы лежал принцип соответствия имеющегося типа морфологической перестройки гладкомышечных или соединительнотканых элементов стенки БПВ определенному количеству баллов (рис. 1, 2). В зависимости от установленной степени выраженности морфологической перестройки элементов в стенке БПВ каждому гистологическому материалу (предметному стеклу) присваивалось соответствующее количество баллов (от 1 до 10). В пограничных ситуациях итоговая оценка увеличивалась или уменьшалась на 0,25 или 0,5 балла.

Полученные в группах сравнения основные данные описательной статистики (математическое ожидание, среднее квадратичное отклонение, стандартная ошибка математического ожидания, медиана и коэффициент вариации) при уровне значимости $p < 0,05$ с доверительной вероятностью $P = 0,95$ представлены в табл. 1 для гладкомышечных и в табл. 2 для соединительнотканых элементов стенки БПВ на голени. Вариационные ряды, полученные в результате анализа данных морфологических изменений гладкомышечных и соединительнотканых элементов в стенке БПВ на голени, в соответствии с разработанной шкалой VAMS в баллах с указанием процентов в группах сравнения были представлены в виде гистограмм. На основании этих данных для всех сравниваемых групп были выстроены стандартные гистограммы, которые наглядно продемонстрировали размах математического ожидания со средним квадратичным отклонением и данные медианы с интерквартильным размахом 25 и 75 перцентилей с показом максимальных и минимальных значений во всех группах.

Анализ полученных данных по критерию Лиллиефорса и результатам проведения тестов Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова показал соответствие динамики изменения величин во всех трех группах сравнения нормальному (гауссовскому) распределению. Установление факта соответствия динамики изменения всех величин нормальному распределению позволило приступить к анализу статистической значимости полученных математических характеристик в группах при помощи стандартного параметрического анализа, т.е. путем двойного выборочного t -теста для независимых выборок по рассчитанному программой критерию Стьюдента. Сравнительный анализ критериев в результате проведения t -теста при $p < 0,05$ показал во всех группах статистически значимые отличия. Проведенный межгрупповой статистический анализ показал наличие средней и сильной корреляционной связи при сравнении полученных величин VAMS в группах.

Рис. 1. Визуальная аналоговая шкала морфологических изменений гладкомышечных элементов стенки большой подкожной вены (Visual Analog Morphology Scale – VAMS); окраска гематоксилином и эозином

Fig. 1. Visual analog scale of morphological changes in smooth muscle elements of the GSV wall (Visual Analog Morphology Scale – VAMS); Col. Hematoxylin and Eosin

Формальный генез патоморфологической перестройки стенки большой подкожной вены на голени при развитии ее варикозной трансформации

Возрастные структурные изменения, происходящие в стенке БПВ на протяжении жизни человека и при развитии варикозной деформации, должны, по сути, отражать различную картину морфологической перестройки [8, 22–29].

В отношении процесса общей коллагенизации венозной стенки также не все однозначно: при увеличении жесткости стенки вены по мере развития флебосклероза с нарастанием массы коллагена с дополнительными поперечными связями наступает не укрепление стенки, а наоборот, развиваются ее большая податливость и «ползучесть». В нескольких работах было показано, что развитие коллагеновой пролиферации в стенке вен может происходить по разному сценарию. Так, в результате проведенных исследований В.С. Cooley было высказано предположение, что в развитии хронических заболеваний вен существенную роль играет коллаген 3-го и 4-го типов, тогда как волокна 1-го и 2-го типов продолжают оставаться интактными даже в случаях тромбоза вен [30]. Однако подобные исследования немногочисленны, и изучение гистохимической основы перестройки коллагена при варикозной болезни продолжает носить характер ограниченной научной дискуссии.

Формальный генез происходящей морфологической перестройки стенки большой подкожной вены на протяжении жизни человека, с нашей точки зрения, носит закономерный, логический и компенсаторно-приспособительный (нормальный) характер, являясь зеркальным отражением особенностей гемодинамики нижних конечностей в тот или иной временной отрезок жизни среднестатистического человека. Это подтверждают установленные нами закономерности происходящих изменений упругосократительных и опорных элементов на уровне всех трех оболочек БПВ.

В раннем возрастном периоде во всех трех оболочках БПВ на голени отмечается значительная активная пролиферация основных упругосократительных элементов стенки вены, которыми, безусловно, являются эластические и гладкомышечные волокна, ориентированные главным образом циркулярно относительно оси сосуда. Ни в одном случае мы не могли отметить характер изменений, в какой-либо степени касающихся коллагеновых

волокон, даже на уровне адвентиции, которая к этому времени уже представляет собой отчетливо дифференцируемый слой венозной стенки и является, по сути, главной соединительнотканной опорой остова венозной стенки.

Анализ результатов в средней возрастной группе показал появление в стенке БПВ гипертрофических процессов при наибольшей степени активности общих пролиферативных процессов: в этот временной период морфологическая перестройка стенки БПВ на голени наиболее интенсивно идет на уровне всех ее оболочек. Данный морфофизиологический процесс мы назвали **нагрузочной гладкомышечной концентрической гипертрофией**.

Можно ли сказать, что в основе морфологической перестройки стенки БПВ в средний временной период жизни человека лежит общая коллагенизация ее слоев? Проведенные нами исследования свидетельствуют, что этот процесс захватывает исключительно ТА. Установленные закономерности соединительнотканной морфологической перестройки стенки БПВ в средней возрастной группе были объединены нами в один отражающий суть происходящих изменений процесс – **реактивной соединительнотканной концентрической гиперплазии**.

Типичным проявлением возрастных инволюционных процессов, происходящих на уровне стенки БПВ в пожилой группе, следует считать гипотрофические явления. Данные изменения, касающиеся гладкомышечных элементов венозной стенки, происходящие на уровне всех трех ее оболочек в пожилой возрастной группе, мы обозначили как **возрастную редуцированную гладкомышечную гипотрофию**. В данной возрастной группе наличие гиперплазии соединительнотканых структур укладывается в картину **общей возрастной фиброзной инволюции**, происходящей на уровне стенки вены.

На фоне развития эктазии БПВ на голени наблюдается нарастающая активность гиперпластических процессов в интима за счет постепенного разрастания соединительнотканых элементов на границе субэндотелиального слоя по типу **линейной, секторальной и диффузной эксцентрической инвазии**. За гиперплазией эластических волокон определенные структурные изменения начинают происходить и в первичном коллагеновом каркасе. При начальной стадии эктазии вены

Fig. 2. Visual analog scale of morphological changes in connective tissue elements of the GSV wall (Col. Fuchselin and Picofuxin (top row); Col. by method Mallory (bottom row))

со стороны субэндотелиального слоя появляются первые радиально расположенные коллагеновые волокна, которые начинают буквально вплетаться в стройные ряды эластических волокон меди. По мере прогрессирования данного процесса радиально направленные отдельные коллагеновые волокна приобретают более оформленный и гипертрофированный вид. На этой стадии возможно формирование своеобразных **соединительнотканых валиков**, в основе которых лежит продолжающееся разрастание эластических и коллагеновых волокон без определенной направленности.

При следующей стадии эктазии процесс соединительнотканной гиперплазии имеет диффузный вид. На данном этапе продольно ориентированные коллагеновые волокна представляют собой мощные опорные структуры, являющиеся по сути основой соединительнотканного остова эктазированной вены. Учитывая определенную направленность (от интимы к адвентиции) описанных соединительнотканых гиперпластических процессов, мы назвали их **эксцентрической соединительнотканной гиперплазией**. Еще одной особенностью морфологической перестройки гладкомышечных элементов в стенке БПВ по мере прогрессирования ее эктазии является **эксцентрическая продольная гладкомышечная гипертрофия**, суть которой состоит в активном увеличении общей массы продольно направленных гладкомышечных волокон на уровне всех трех оболочек венозной стенки.

Учитывая, что эктазия БПВ всегда начинается сегментарно и чаще всего затрагивает лишь один из притоков магистрального ствола, представляется, что именно местным гемодинамическим факторам в появлении эктазии должна быть отведена главная роль.

Мы полностью согласны с точкой зрения Ю.Т. Цуканова, что одним из основных факторов, провоцирующих локальную эктазию БПВ на голени, является **сегментарная венозная гиперволемиа**, вызывающая на уровне сегмента вены изменение трансмурального давления в сторону его увеличения. Противостоять повышению трансмурального давления могут структуры, находящиеся снаружи

венозной стенки [31, 32]. В глубоких венах нижних конечностей такой силой обладают, например, мышцы голени, в футлярах которых проходят эти венозные магистрали. Для подкожных вен анатомических структур, способных активно противостоять дальнейшему повышению трансмурального давления, нет.

Сегодня не вызывает сомнения, что в общий процесс регуляции тонуса венозной стенки и устранения возникающей эктазии активно включается эндотелий [33]. Изучение развития эндотелий-зависимых реакций гладкомышечных элементов венозной стенки в настоящее время идет активными темпами [34]. С подавляющим преимуществом интенсивность выраженности ответных реакций венозной стенки сопряжена с эндотелином [36], выработка которого эндотелиальными клетками является, по всей видимости, первым и основным **механизмом кратковременной адаптации** при возникающем расширении просвета сосуда, в нашем случае эктазии вены. Ответом венозной стенки на выработку этого активного эндогенного вещества является реакция сокращения в первую очередь циркулярных гладкомышечных волокон, расположенных в ТМ [22, 36].

При эктазии вены на протяжении длительного временного периода в силу сохраняющейся или увеличивающейся сегментарной гиперволемии в работу по нормализации трансмурального давления включаются **механизмы длительной адаптации**. Исходя из проведенных исследований такими механизмами с соответствующей морфологической перестройкой стенки БПВ на голени при длительно существующей ее эктазии являются:

- гиперплазия внутренней оболочки с выраженным эластогенезом;
- гиперплазия и гипертрофия гладкомышечных волокон;
- изменение структуры первичного и создание вторичного коллагенового каркаса.

Как показали наши исследования, степень участия этих механизмов в общей компенсаторно-приспособительной реакции венозной стенки находится в прямой зависимости от стадийности развития сегментарной эктазии БПВ.

Проведенный гистологический анализ происходящих структурных изменений стенки БПВ на голени при ее варикозной трансформации позволил установить, что первыми морфологическими признаками начинающейся варикозной трансформации БПВ на голени, в отличие от ее эктазии, является постепенно прогрессирующая атрофия циркулярных гладкомышечных волокон. Закономерно, что относительное количество продольных мышечных волокон на первый взгляд увеличивается в своей массе, однако сделать вывод о гиперплазии, а тем более гипертрофии последних не представляется возможным. Сравнивая данный процесс с подобными явлениями при эктазии, когда гипертрофия носила отчетливый и эксцентрический характер, мы можем констатировать начинающуюся и однозначно прогрессирующую атрофию всех гладкомышечных волокон, достигающую своего максимума при завершающейся стадии варикозной трансформации, характеризующейся почти полным отсутствием циркулярных гладкомышечных волокон. Разумно предположить, что, начиная с этого момента, с какой бы интенсивностью и напряженностью не работала эндотелий-зависимая функциональная система, мы не получим столь желанного эффекта констрикции вены.

К тому же, как показывают проведенные исследования, и сам эндотелий к этому моменту претерпевает патологические изменения [23]. Изменение соединительнотканых структур стенки БПВ на голени имеет определенную стадийность и характеризуется гиперпластическими процессами по типу линейных, секторальных и трабекулярных коллагеновых разрастаний на уровне субэндотелиального слоя интимы и гипертрофии коллагеновых пучков. Дальнейшее прогрессирование коллагенизации стенки БПВ на голени с еще большим разрастанием соединительной ткани в субэндотелиальном слое сопровождается образованием грубых прослоек коллагена, охватывающего продольные гладкомышечные пучки в меди. На завершающей стадии варикозной трансформации БПВ на уровне голени в ее стенке происходит дефрагментация коллагеновых волокон венозной стенки с разрушением вторичного коллагенового каркаса.

Литература

1. Gliovicki P., Comerota A.J., Dalsing M.C., Eklof Bo G., Gillespie D.L. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum // J. Vasc. Surg. 2011. Vol. 53, N 5. P. 2S–48S. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.01.079>

Выводы

1. В основе структурной перестройки стенки БПВ на голени на протяжении жизни человека при наличии эктазии вены и развитии ее варикозной трансформации лежат морфологические изменения со стороны соединительнотканых и гладкомышечных элементов.

2. Возрастные морфологические изменения соединительнотканых элементов, наблюдаемые в стенке БПВ на голени, на протяжении жизни человека не имеют тождественного характера с изменениями, происходящими в ее стенке при развитии ее эктазии и варикозной трансформации.

3. Изменения морфологической структуры гладкомышечных и соединительнотканых элементов стенки БПВ на голени не являются стихийными, а носят стадийный характер. На каждом этапе развития эктазии и прогрессирования варикозного процесса в стенке БПВ на голени происходят характерные именно для этой стадии морфологические изменения гладкомышечных волокон и соединительнотканного остова венозной стенки.

4. По мере прогрессирования эктазии БПВ на голени в ее стенке наступают динамические изменения морфологической структуры, степень выраженности которых зависит от протяженности рефлюкса.

5. При развитии варикозной трансформации степень выраженности морфологической перестройки гладкомышечных и соединительнотканых элементов стенки БПВ на голени зависит от распространенности варикозного процесса.

6. Разработанная визуальная аналоговая шкала морфологических изменений соединительнотканых и гладкомышечных элементов в стенке БПВ – Visual Analog Morphology Scale (VAMS), которая позволяет количественно оценить степень выраженности этих изменений и может быть использована в последующих исследованиях.

7. Установленные различия морфологической перестройки гладкомышечных и соединительнотканых элементов стенки БПВ на голени в различные промежутки жизни человека, при развитии ее эктазии и варикозной трансформации должны учитываться при дифференцированном выборе метода их облитерации.

2. Criqui M.H., Jamosmos M., Fronck A. Chronic venous disease in an ethnically diverse population: the San Diego Population Study. Submitted 2002, San Diego population study // J. Vasc. Surg. 2004. Vol. 37, N 5. P. 823–828. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwg166>

3. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. Флебология : руководство для врачей / под ред. В.С.

Савельева. Москва : Медицина, 2001. ISBN 5-225-04702-5. URL: <https://www.search.rsl.ru>

4. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М. Клиническая флебология. Москва : ДПК Пресс, 2016. ISBN 978-5-91976-090-0. URL: <https://www.dpk-press.ru>

5. Proebstle T.M., Alm J., Dimitri S., Lawson J., Whitley M., Cher D. et al. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins // *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2015. Vol. 3. P. 2–7. DOI: <https://doi.org/10.1177/0268355514532455>

6. Яровая И.М. Органные особенности гистологического строения стенки венозных сосудов и возрастные их изменения // *Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки.* Москва : Медицина, 1971. С. 40. URL: <https://www.search.rsl.ru>

7. Elsharawy M.A., Naim M.M., Abdelmaguid E.M., Al-Mulhim A.A. Role of saphenous vein wall in the pathogenesis of primary varicose veins // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2006. Vol. 6, N 2. P. 219–224. DOI: <https://doi.org/10.1510/icvts.2006.136937>

8. Швальб П.Г., Ухов Ю.И. Патология венозного возврата из нижних конечностей. Рязань, 2009. ISBN 8-85-057-578-4. URL: <https://www.rzgm.ru>

9. Tsuyoshi Shimizu. Three-year results of endovascular laser ablation of great and small saphenous vein in patients with varicose veins // *Jpn. J. Phlebol.* 2018. Vol. 3. P. 419–425. DOI: <https://doi.org/10.7134/phlebol.18-18>

10. Wallace T., El-Sheikha J., Nandhra S., Leung C., Mohamed A., Harwood A. et al. Long-term outcomes of endovenous laser ablation and conventional surgery for great saphenous varicose veins // *Br. J. Surg.* 2018. Vol. 105, N 13. P. 1759–1767. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.10961>

11. Goda A.A.E.H. Endovenous laser ablation for great saphenous varicose veins // *Int. Surg. J.* 2019. Vol. 6, N 12. P. 4502. DOI: <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20195420>

12. Санников А.Б., Емельяненко В.М. Ретроспективный анализ результатов использования цианакрилатной композиции для облитерации варикозных вен // *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2019. Т. 25, № 1. С. 93–99. URL: <https://www.angiolsurgery.org>

13. Фокин А.А., Борсук Д.А. Эндовазальная лазерная облитерация больших подкожных вен с пристыевым отделом крупного калибра // *Флебология.* 2018. № 1. С. 35–39. DOI: <https://doi.org/10.17116/flebo201812135-39>

14. Rasmussen L., Lawaetz M., Serup J., Vennits B., Bjoern L., Blemings A. et al. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose vein with 3-year follow-up // *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2013. Vol. 1, N 4. P. 349–356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.04.008>

15. Rasmussen L., Lawaetz M., Bjoern L., Blemings A., Eklof B. Randomized clinical trial comparing endovenous

laser ablation and stripping of the great saphenous vein with clinical and duplex outcome after 5 years // *J. Vasc. Surg.* 2013. Vol. 58, N 2. P. 421–426. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.12.048>

16. Van der Velden S.K., Lawaetz M., De Maeseeneer M.G.R., Hollestein L., Nisten T., Van den Bos R.R. Predictors of recanalization of the great saphenous vein in randomized controlled trials 1 year after endovenous thermal ablation // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2016. Vol. 52, N 2. P. 234–241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.01.021>

17. O'Donnell T.F., Balk E.M., Dermody M., Tangney E., lafrati M.D. Recurrence of varicose veins after endovenous ablation of great saphenous vein in randomized trials // *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2016. Vol. 4, N 1. P. 97–105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.11.004>

18. Van Rij A.M., Jiang P., Solomon C., Christie R.A., Hill G.B. Recurrence after varicose vein surgery: a prospective long-term clinical study with duplex ultrasound scanning and air plethysmography // *J. Vasc. Surg.* 2003. Vol. 38, N 5. P. 935–943. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(03\)00601-3](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)00601-3)

19. Porto L.C., da Silveira P.R., de Carvalho J.J., Panico M.D. Connective tissue accumulation in the muscle layer in normal and varicose saphenous vein // *Angiology.* 1995. Vol. 3. P. 243–249. DOI: <https://doi.org/10.1177/000331979504600308>

20. Travers J.P., Brookes C.E., Evans J., Baker D.M., Kent C., Makin G.S. et al. Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1996. Vol. 11, N 2. P. 230–237. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

21. Porto L.C., Alves Azizi M.A., Pelagro-Machado M. Elastic fibers in saphenous varicose veins // *Angiology.* 2002. Vol. 53, N 2. P. 131–140. DOI: <https://doi.org/10.1177/000331970205300202>

22. Wali M.A., Eid R.A. Smooth muscle changes in varicose veins: an ultrastructural study // *J. Smooth Muscle Res.* 2001. Vol. 37, N 5–6. P. 123–135. DOI: <https://doi.org/10.1540/jsmr.37.123>

23. Wali M.A., Eid R.A. Intimal changes in varicose veins: an ultrastructural study // *J. Smooth Muscle Res.* 2002. Vol. 38, N 3. P. 63–74. DOI: <https://doi.org/10.1540/jsmr.38.63>

24. Tonara Z., Kural T. Jr, Kochova P. Vasa vasorum quantification in human varicose great and small saphenous veins // *Ann. Anat.* 2012. Vol. 194. P. 473–481. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2012.02.019>

25. Шайдаков Е.В., Булатов В.А., Чумасов Е.И., Петрова Е.С., Сонькин И.Н., Черных К.П. Структурные особенности варикозно расширенной большой подкожной вены у пациентов разных возрастных групп // *Новости хирургии.* 2014. Т. 22, № 5. С. 560–567. DOI: <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2014.5.560>

26. Mendoza E., Blattler W., Amsler F. Great saphenous vein diameter at the saphenofemoral junction and proximal thigh as parameters of venous disease class // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2013. Vol. 45, N 1. P. 76–83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2012.10.1014>
27. Думпе Э.П., Ухов Ю.И., Швальб П.Г. Физиология и патология венозного кровообращения нижних конечностей. Москва : Медицина, 1982. URL: <https://www.rzgmu.ru>
28. Ванков В.Н. Строение вен. Москва : Медицина, 1974. URL: <https://www.alib.ru>
29. Злотова Л.Г. Гистомеханическая характеристика стенки большой подкожной вены в возрастном аспекте и при варикозной болезни : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1973. 26 с. URL: <https://www.search.rsl.ru>
30. Cooley B.C. Collagen-induced thrombosis in murine arteries and veins // *Thromb. Res.* 2013. Vol. 131, N 1. P. 49–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.09.019>
31. Цуканов Ю.Т. Регионарная венозная гиперволемия – ведущий клинично-патфизиологический феномен при варикозной болезни // *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2001. Т. 7, № 2. С. 50–55. URL: <https://www.angiolsurgery.org>
32. Ткаченко Б.И. Венозное кровообращение. Москва : Медицина, 1979. URL: <https://www.search.rsl.ru>
33. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. Дисфункция и повреждение эндотелия (патфизиология, диагностика, клинические проявления и лечение). Москва : Лика, 2015. ISBN 978-5-980-20159-3. URL: <https://www.rusneb.ru>
34. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Новиков А.Н., Мнихович М.В., Пшенников А.С. Экспериментальное моделирование и коррекция венозной эндотелиальной дисфункции. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. ISBN 978-5-9704-3532-8. URL: <https://www.labirint.ru>
35. Agu O., Hamilton G., Baker D.M., Dashwood M.R. Endothelin receptors in the aetiology and pathophysiology of varicose veins // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2002. Vol. 23, N 2. P. 165–171. DOI: <https://doi.org/10.1053/ejvs.2001.1569>
36. Ying Xiao, Zhibin Huang, Henghui Yin, Ying Lin, Shenming Wang. In vitro differences between smooth muscle cells derived from varicose veins and normal veins // *J. Vasc. Surg.* 2009. Vol. 50, N 5. P. 1149–1154. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.06.048>

References

1. Glociczki P., Comerota A.J., Dalsing M.C., Eklof Bo G., Gillespie D.L. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2011; 53 (5): 2S–48S. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.01.079>
2. Criqui M.H., Jamosmos M., Fronck A. Chronic venous disease in an ethnically diverse population: the San Diego Population Study. Submitted 2002, San Diego population study. *J Vasc Surg.* 2004; 37 (5): 823–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwg166>
3. Savel'ev V.S., Gologorskiy V.A., Kirienko A.I. Phlebology: A guide for doctors. In: V.S. Savel'ev (ed.). Moscow: Meditsina, 2001. ISBN 5-225-04702-5. URL: <https://www.search.rsl.ru> (in Russian)
4. Shevchenko Yu.L., Stoyko Yu.M. Clinical phlebology. Moscow: DPK Press, 2016. ISBN 978-5-91976-090-0. URL: <https://www.dpk-press.ru> (in Russian)
5. Proebstle T.M., Alm J., Dimitri S., Lawson J., Whitley M., Cher D., et al. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015; 3: 2–7. DOI: <https://doi.org/10.1177/0268355514532455>
6. Yarovaya I.M. Organ features of the histological structure of the wall of venous vessels and their age-related changes. In: *Essays on Hemodynamic Reconstruction of the Vascular Wall.* Moscow: Meditsina, 1971: 40. URL: <https://www.search.rsl.ru> (in Russian)
7. Elsharawy M.A., Naim M.M., Abdelmaguid E.M., Al-Mulhim A.A. Role of saphenous vein wall in the pathogenesis of primary varicose veins. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2006; 6 (2): 219–24. DOI: <https://doi.org/10.1510/icvts.2006.136937>
8. Shval'b P.G., Ukhov Yu.I. Pathology of venous return from the lower extremities. Ryazan', 2009. ISBN 8-85-057-578-4. URL: <https://www.rzgmu.ru> (in Russian)
9. Tsuyoshi Shimizu. Three-year results of endovascular laser ablation of great and small saphenous vein in patients with varicose veins. *Jpn J Phlebol.* 2018; 3: 419–25. DOI: <https://doi.org/10.7134/phlebol.18-18>
10. Wallace T., El-Sheikha J., Nandhra S., Leung C., Mohamed A., Harwood A., et al. Long-term outcomes of endovenous laser ablation and conventional surgery for great saphenous varicose veins. *Br J Surg.* 2018; 105 (13): 1759–67. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.10961>
11. Goda A.A.E.H. Endovenous laser ablation for great saphenous varicose veins. *Int Surg J.* 2019; 6 (12): 4502. DOI: <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20195420>
12. Sannikov A.B., Emel'yanenko V.M. Retrospective analysis of results of using cyanoacrylate compositions for varicose veins ablation. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya [Angiology and Vascular Surgery].* 2019; 25 (1): 93–9. URL: <https://www.angiolsurgery.org> (in Russian)
13. Fokin A.A., Borsuk D.A. Endovenous laser ablation of the great saphenous veins with large saphenofemoral junction. *Flebologiya [Phlebology].* 2018;

- (1): 35–9. DOI: <https://doi.org/10.17116/flebo201812135-39> (in Russian)
14. Rasmussen L., Lawaetz M., Serup J., Vennits B., Bjoem L., Blemings A., et al. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose vein with 3-year follow-up. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2013; 1 (4): 349–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.04.008>
15. Rasmussen L., Lawaetz M., Bjoern L., Blemings A., Eklof B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation and stripping of the great saphenous vein with clinical and duplex outcome after 5 years. *J Vasc Surg.* 2013; 58 (2): 421–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.12.048>
16. Van der Velden S.K., Lawaetz M., De Maeseeneer M.G.R., Hollestein L., Nisten T., Van den Bos R.R. Predictors of recanalization of the great saphenous vein in randomized controlled trials 1 year after endovenous thermal ablation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016; 52 (2): 234–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.01.021>
17. O'Donnell T.F., Balk E.M., Dermody M., Tangney E., lafrati M.D. Recurrence of varicose veins after endovenous ablation of great saphenous vein in randomized trials. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2016; 4 (1): 97–105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.11.004>
18. Van Rij A.M., Jiang P., Solomon C., Christie R.A., Hill G.B. Recurrence after varicose vein surgery: a prospective long-term clinical study with duplex ultrasound scanning and air plethysmography. *J Vasc Surg.* 2003; 38 (5): 935–43. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(03\)00601-3](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)00601-3)
19. Porto L.C., da Silveira P.R., de Carvalho J.J., Panico M.D. Connective tissue accumulation in the muscle layer in normal and varicose saphenous vein. *Angiology.* 1995; 3: 243–9. DOI: <https://doi.org/10.1177/000331979504600308>
20. Travers J.P., Brookes C.E., Evans J., Baker D.M., Kent C., Makin G.S., et al. Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996; 11 (2): 230–7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
21. Porto L.C., Alves Azizi M.A., Pelagro-Machado M. Elastic fibers in saphenous varicose veins. *Angiology.* 2002; 53 (2): 131–40. DOI: <https://doi.org/10.1177/000331970205300202>
22. Wali M.A., Eid R.A. Smooth muscle changes in varicose veins: an ultrastructural study. *J Smooth Muscle Res.* 2001; 37 (5–6): 123–35. DOI: <https://doi.org/10.1540/jsmr.37.123>
23. Wali M.A., Eid R.A. Intimal changes in varicose veins: an ultrastructural study. *J Smooth Muscle Res.* 2002; 38 (3): 63–74. DOI: <https://doi.org/10.1540/jsmr.38.63>
24. Tonara Z., Kural T. Jr, Kochova P. Vasa vasorum quantification in human varicose great and small saphenous veins. *Ann Anat.* 2012; 194: 473–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2012.02.019>
25. Shaydakov E.V., Bulatov V.L., Chumasov E.I., Petrova E.S., Son'kin I.N., Chernykh K.P. Structural features of the varicose great saphenous vein in patients of different age groups. *Novosti khirurgii [News of Surgery].* 2014; 22 (5): 560–7. DOI: <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2014.5.560> (in Russian)
26. Mendoza E., Blattler W., Amsler F. Great saphenous vein diameter at the saphenofemoral junction and proximal thigh as parameters of venous disease class. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013; 45 (1): 76–83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2012.10.1014>
27. Dumpe E.P., Ukhov Yu.I., Shval'b P.G. Physiology and pathology of venous circulation of the lower extremities. Moscow: Meditsina, 1982. URL: <https://www.rzgm.ru> (in Russian)
28. Vankov V.N. The structure of the veins. Moscow: Meditsina, 1974. URL: <https://www.alib.ru> (in Russian)
29. Zlotova L.G. Gistomekhanicheskaya harakteristika stenki bol'shoj podkozhnoj veny v vozrastnom aspekte i pri varikoznoj bolezni: Autoabstract of Diss. Moscow, 1973: 26 p. URL: <https://www.search.rsl.ru> (in Russian)
30. Cooley B.C. Collagen-induced thrombosis in murine arteries and veins. *Thromb Res.* 2013; 131 (1): 49–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.09.019>
31. Tsukanov Yu.T. Local venous hypervolemia as clinical physiopathological phenomenon of varicose veins. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya [Angiology and Vascular Surgery].* 2001; 7 (2): 50–5. URL: <https://www.angioisurgery.org> (in Russian)
32. Tkachenko B.I. Venous circulation. Moscow: Meditsina, 1979. URL: <https://www.search.rsl.ru> (in Russian)
33. Shevchenko Yu.L., Stoyko Yu.M., Gudymovich V.G. Endothelial dysfunction and damage (pathophysiology, diagnosis, clinical manifestations and treatment). Moscow: Lika, 2015. ISBN 978-5-9704-3532-8. URL: <https://www.labirint.ru> (in Russian)
34. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Novikov A.N., Mnikhovich M.V., Pshennikov A.S. Experimental modeling and correction of venous endothelial dysfunction. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. ISBN 978-5-9704-3532-8. URL: <https://www.labirint.ru> (in Russian)
35. Agu O., Hamilton G., Baker D.M., Dashwood M.R. Endothelin receptors in the aetiology and pathophysiology of varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002; 23 (2): 165–71. DOI: <https://doi.org/10.1053/ejvs.2001.1569>
36. Ying Xiao, Zhibin Huang, Henghui Yin, Ying Lin, Shenming Wang. In vitro differences between smooth muscle cells derived from varicose veins and normal veins. *J Vasc Surg.* 2009; 50 (5): 1149–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.06.048>